



Особенности амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии у глубоконедоношенных детей с задержкой внутриутробного развития

Е.А. Кириллова,
Л.В. Ушакова,
И.И. Рюмина,
Д.Ю. Амирханова

ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

Выхаживание недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) – актуальная проблема неонатологии в связи с высокой частотой перинатальных нарушений физического и психоневрологического развития в этой популяции новорожденных. Несмотря на рост числа исследований, посвященных изучению особенностей электрической активности головного мозга у недоношенных детей, в том числе с ЗВУР, полученные результаты неоднозначны и остаются предметом дискуссий.

Цель исследования – определить особенности биоэлектрической активности головного мозга в неонатальном периоде у глубоконедоношенных детей со ЗВУР.

Материал и методы. Основную группу исследования составили глубоконедоношенные дети со ЗВУР, контрольную – глубоконедоношенные новорожденные, соответствующие сроку гестации. В раннем неонатальном периоде и далее 1 раз в 2 нед до момента выписки из стационара проводилась амплитудно-интегрированная электроэнцефалография с оценкой максимальной и минимальной амплитуды активности, постоянства фонового паттерна и циклов «сон–бодрствование».

Результаты. В течение 1-й недели жизни у детей со ЗВУР чаще выявляются признаки функциональной незрелости центральной нервной системы, проявляющиеся отсутствием циклов «сон–бодрствование» на фоне прерывистого паттерна. Постоянство паттерна и циклы «сон–бодрствование» формируются у детей с ЗВУР позже, чем у детей, соответствующих сроку гестации.

Выводы. У глубоконедоношенных детей со ЗВУР выявлены признаки задержки формирования биоэлектрической активности в неонатальном периоде.

Ключевые слова:

недоношенные дети, задержка внутриутробного развития, психомоторное развитие, амплитудно-интегрированная электроэнцефалография

Features amplitude-integrated electroencephalography in extremely preterm infants with intra-uterine growth retardation

E.A. Kirillova, L.V. Ushakova,
I.I. Ryumina, D.Yu. Amirkhanova

V.I. Kulakov Obstetrics, Gynecology and Perinatology Research Center of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Nursing preterm infants with intrauterine growth retardation is an actual problem of neonatology at the high rate of perinatal disorders and neuropsychiatric physical development of infants in this population. Despite the increase in the number of studies examining the characteristics of the electrical activity of the brain in premature babies, including delayed fetal development, the results are ambiguous and remain the subject of debate.

Objective. To determine the characteristics of bioelectric activity of the brain in the neonatal period in very preterm infants with intrauterine growth retardation.

Materials and methods. The core group of the research were extremely premature children with intrauterine growth retardation, the control—very preterm infants, gestational age appropriate. In the early neonatal period and then 1 every 2 weeks until discharge from the hospital conducted an amplitude-integrated electroencephalography with an estimate of the maximum and minimum amplitudes of the activity, the constancy of the background pattern, and the cycles' sleep-wake.

Results. During the first week of life in children with intrauterine growth retardation often revealed signs of central nervous system functional immaturity, manifesting lack of cycles "sleep-wake" on the background of an intermittent pattern. Persistence patterns and cycles of "sleep-wake" formed in children with intrauterine growth retardation later than in children, the corresponding gestational age.

Conclusion. In very preterm infants with intrauterine growth showed signs of delayed formation bioelectric activity in the neonatal period.

Keywords:

premature infants, intrauterine growth retardation, psychomotor development, amplitude-integrated electroencephalography

В настоящее время выхаживание недоношенных детей с задержкой внутриутробного роста (ЗВУР) – одна из проблем современной неонатологии и педиатрии в связи с высокой частотой последующих нарушений физического, психомоторного и когнитивного развития [1, 2]. Хроническая внутриутробная гипоксия, отмечающаяся у большинства плодов со ЗВУР, может обуславливать такие состояния, как церебральная ишемия [3], нарушения в системе гемостаза [4, 5], приводящие к внутрижелудочковым кровоизлияниям и другим постнатальным неврологическим поражениям.

Один из современных функциональных диагностических методов – амплитудно-интегрированная электроэнцефалография (аЭЭГ), позволяющая неинвазивно провести амплитудную оценку фоновой активности головного мозга у новорожденных как в условиях отделений реанимации, так и в палатах совместного пребывания [6]. Метод аЭЭГ имеет высокую диагностическую и прогностическую ценность при оценке функции центральной нервной системы (ЦНС), а полученные результаты коррелируют с результатами традиционной электроэнцефалографии (ЭЭГ) [7–9].

Суть метода аЭЭГ заключается в регистрации спонтанной биоэлектрической активности (БЭА) головного мозга с использованием малого количества (2–5) отводящих скальповых электродов и последующей математической обработки ЭЭГ-сигнала (ректификации, фильтрации и временного сжатия) для анализа динамики изменения суммарной амплитуды зарегистрированной активности в течение длительного промежутка времени. Полученный тренд служит для оценки изменений минимальной и максимальной амплитуды фоновой активности, их варибельности и цикличности. По ширине полосы тренда можно судить о варибельности минимальной и максимальной амплитуды (в микровольтах, мкВ). По форме тренда классифицируют различные паттерны БЭА, характеризующие общее функциональное состояние головного мозга новорожденного. Различают постоянный паттерн нормальной амплитуды, прерывистый паттерн нормальной амплитуды, паттерн «вспышка–подавление», низкоамплитудный паттерн «flat trace», эпилептический статус [10]. По типу аЭЭГ-паттерна можно диагностировать наличие и степень нарушения функционального состояния ЦНС. Так, для доношенного

новорожденного нормой считается постоянный паттерн с ограниченной варибельностью амплитуды ($A_{\min} > 5$ мкВ; A_{\max} 10–50 мкВ) [10]. Прерывистый паттерн нормальной амплитуды имеет более варибельную ширину и максимальную амплитуду ($A_{\min} > 5$ мкВ; $A_{\max} > 10$ мкВ) и может быть как вариантом нормы (у недоношенных детей до 29–30 нед постконцептуального возраста (ПКВ) [12], так и проявлением патологического процесса [11]. Еще одной ключевой характеристикой паттерна аЭЭГ считаются циклы «сон–бодрствование», представляющие собой чередования физиологических фаз жизнедеятельности. Циклическая варибельность «сон–бодрствование» отражает созревание БЭА в онтогенезе человека, отмечается с ПКВ 27–28 нед, и отчетливо визуализируется с 31–32-й недели ПКВ [12, 13] и представляет собой синусоидальные колебания нижнего края тренда. Непрерывная активность с паттерном в виде узкой полосы отражает фазу бодрствования, прерывистая активность с большей варибельностью амплитуды в виде широкой полосы – фазу глубокого сна. Наличие постоянного паттерна и циклов «сон–бодрствование» – признак функциональной зрелости ЦНС [14, 15].

При оценке БЭА, зарегистрированной методом аЭЭГ, используются различные классификации [9, 12, 16–18]. Классификация, предложенная L. Hellstrom-Westas и соавт. и М.С. Тоет [10, 19], наиболее широко используется в рутинной клинической практике. Согласно этой классификации при анализе БЭА головного мозга учитываются такие показатели, как минимальная и максимальная амплитуда паттерна, разница между ними (ширина тренда), наличие циклов «сон–бодрствование». Она позволяет оценить также патологические паттерны, в том числе паттерны с судорожной активностью. Классификация, предложенная V. Burdjalov и соавт. (2003), позволяет количественно (в баллах) оценивать степень зрелости паттерна аЭЭГ и его соответствие возрасту ребенка от зачатия [12].

Исследований, посвященных изучению особенностей электрической активности головного мозга у недоношенных детей с ЗВУР, очень мало, а полученные результаты неоднозначны и противоречивы [20–22].

Цель исследования – определить особенности БЭА головного мозга в неонатальном периоде у глубоконедоношенных детей со ЗВУР.

Материал и методы

В исследование был включен 91 новорожденный, родившийся на сроке гестации ≤ 32 нед в ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В.И. Кулакова» с декабря 2013 г. по июнь 2016 г. Основную группу детей (1-ю группу) составили 20 недоношенных новорожденных с массо-ростовым показателем ниже 10-го перцентиля (со ЗВУР), в контрольную (2-ю группу) вошел 71 ребенок с массо-ростовым показателем при рождении, соответствующим гестационному возрасту.

Критерии исключения – отечная форма гемолитической болезни новорожденных, врожденные пороки развития головного мозга, генетические заболевания и хромосомная патология.

По среднему возрасту матерей, их соматическому и гинекологическому анамнезу исследуемые группы были сопоставимы. Установлено, что преэклампсия и плацентарная недостаточность статистически чаще встречались в 1-й группе детей ($p=0,003$ и $p=0,01$ соответственно), что еще раз подтверждает роль этих осложнений в формировании ЗВУР плода (Luque-Fernandez M.A., 2015).

По среднему гестационному возрасту при рождении группы были сопоставимы. Средний гестационный возраст ($M \pm SD$) составил в 1-й группе $29,3 \pm 0,47$ нед, во 2-й группе – $30,3 \pm 0,18$ нед ($p > 0,05$). Средняя масса тела при рождении $803,8 \pm 43,07$ г в 1-й группе и $1511,6 \pm 45,12$ г во 2-й группе ($p < 0,05$).

В частоте встречаемости асфиксии различной степени тяжести при рождении статистически достоверных различий выявлено не было. Средняя оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни в группе детей со ЗВУР составила $5,3 \pm 0,36$ балла, в группе новорожденных, соответствующих сроку гестации, – $5,76 \pm 0,15$ балла ($p > 0,05$). На 5-й минуте жизни оценка по шкале Апгар – $6,95 \pm 0,18$ и $6,98 \pm 0,11$ балла соответственно ($p > 0,05$).

По структуре основных диагнозов, определявших тяжесть состояния детей в течение первых 72 ч жизни, группы были однородны. Наиболее часто тяжесть состояния детей определялась течением врожденной пневмонии и респираторного дистресс-синдрома. В группе детей со ЗВУР частота врожденной пневмонии составила 45% от всех диагнозов, в контрольной группе – 60,6% ($p > 0,05$). Частота респираторного дистресс-синдрома составила 20% в основной группе и 15,5% в контрольной ($p > 0,05$). Врожденный сепсис у новорожденных наблюдался редко, его доля в структуре составила 5 и 5,6% соответственно ($p > 0,05$). Среди других патологических состояний в группе детей со ЗВУР наиболее часто встречались гипербилирубинемия недоношенных (15%), гемолитическая болезнь новорожденных (5%), неонатальная инфекция мочевых путей (5%). В контрольной группе

структура заболеваемости была представлена следующими патологическими состояниями: гипербилирубинемия недоношенных (2,8%), гемолитическая болезнь новорожденных (2,8%), инфекция, специфичная для перинатального периода (1,4%), церебральная депрессия (1,4%), некротизирующий энтероколит (1,4%).

Всем детям была проведена двухканальная запись аЭЭГ аппаратом «Энцефалан» (ООО НПКФ «Медиком МТД», Россия) с применением билатеральных центрально-париетальных электродов (точки С3, Р3, С4, Р4) в течение 3 ч и более. Зарегистрированный паттерн оценивался по классификации, предложенной L. Hellstrom-Westas и M.C. Toet.

Первичное исследование проводилось в раннем неонатальном периоде (на 1-й неделе жизни), далее 1 раз в 2 нед до момента выписки из стационара. Средний ПКВ на момент выписки составил $40,55 \pm 0,6$ нед в основной группе и $36,59 \pm 0,24$ нед в группе сравнения ($p = 0,00000008$).

Статистический анализ данных проводился с использованием критерия Стьюдента (t -критерия) для нормально распределенных показателей и статистического непараметрического критерия – точного метода Фишера, не зависящего от характера распределения показателя. Для формирования графиков, а также для проверки нормальности распределения количественных признаков, получения описательной статистики и проведения сравнения сформированных групп пациентов с использованием критериев Стьюдента (t -критерия) и Манна–Уитни (для признаков, имеющих отличное от нормального распределение) использованы пакеты программ Excel 2010 и Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

Установлено, что при исследовании церебральных функций в течение 1-й недели жизни у детей со ЗВУР достоверно чаще выявляются признаки функциональной незрелости ЦНС, проявляющиеся отсутствием циклов «сон–бодрствование» и прерывистостью паттерна. По амплитудным характеристикам БЭА достоверных различий выявлено не было (см. таблицу).

При оценке процесса становления БЭА головного мозга у детей со ЗВУР выявлено, что пик активного формирования циклов «сон–бодрствование» в основной группе происходил только к 37-й неделе ($37,75 \pm 0,65$) ПКВ, в то время как у недоношенных детей, соответствующих сроку гестации, – к 34 нед ($34,33 \pm 0,39$). Изменение паттерна аЭЭГ в виде формирования постоянного паттерна нормальной амплитуды в группе детей со ЗВУР происходило только к 35 нед ($35,25 \pm 0,87$) ПКВ, в то время как в контрольной группе этот процесс осуществлялся быстрее и заканчивался к 32 нед ($32,54 \pm 0,29$) (рис. 1).

Характеристики паттерна при проведении мониторинга церебральных функций в раннем неонатальном периоде

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
Сформированные циклы «сон–бодрствование», %	0	18,8	0,009
Непрерывность паттерна, %	47,4	76,8	0,01
Амплитуда максимальная, мкВ	$31,4 \pm 3,47$	$29,31 \pm 1,45$	0,5
Амплитуда минимальная, мкВ	$4,3 \pm 0,36$	$4,88 \pm 0,17$	0,1

При достижении ПКВ 37 нед в группе новорожденных со ЗВУР доля детей с задержкой созревания паттерна аЭЭГ была выше, чем в группе детей, соответствующих гестационному возрасту (57,9 и 48,3% соответственно), но данные различия не имели статистической значимости. Сформированные циклы «сон–бодрствование» в ПКВ 37 нед в группе детей со ЗВУР отмечались в 42,1% случаев, в контрольной группе – в 51,7% ($p>0,05$). Непрерывный паттерн нормальной амплитуды в ПКВ 37 нед у детей со ЗВУР был сформирован у 68,4%. В контрольной группе доля детей с постоянным паттерном аЭЭГ в том же ПКВ была выше и составила 85%. Однако, несмотря на тенденцию к большей частоте встречаемости задержки созревания БЭА у детей со ЗВУР, выявленные различия не были статистически значимы.

По результатам ранее проведенных исследований, данные о становлении БЭА головного мозга у недоношенных детей со ЗВУР остаются предметом дискуссий.

А. Yerushalmy-Feler. и соавт. (2014) провели исследование БЭА головного мозга у недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития методами аЭЭГ и многоканальной ЭЭГ. Было показано, что у детей со ЗВУР чаще отмечались прерывистый характер паттерна и большая ширина тренда, чем у новорожденных из группы контроля. Кроме того, авторы продемонстрировали наличие корреляции между результатами аЭЭГ и традиционной ЭЭГ.

Е. Schwindt и соавт. (2015) продемонстрировали, что у детей со ЗВУР, родившихся на сроке гестации <30 нед, в первые 2 нед жизни отмечается значительно больше нарушений БЭА, чем у новорожденных, соответствующих сроку гестации. Наиболее часто выявлялись такие нарушения, как отсутствие циклов «сон–бодрствование» (96%) и судорожная активность (59,6%). В своем исследовании авторы также продемонстрировали, что дети со ЗВУР в возрасте 2 лет достоверно реже имели нормальный неврологический статус.

В то же время Е. Griesmaier и соавт. (2014) не выявили различий в характеристиках БЭА у детей со ЗВУР и у детей, соответствующих гестационному возрасту. Вполне вероятно, полученные противоречия могут быть связаны с использованием авторами различных методических подходов к классификации паттернов аЭЭГ. В частности, в данном исследовании паттерн оценивали по классификации V. Burdjalov и соавт. (2003), в то время как А. Yerushalmy-Feler и Е. Schwindt использовали классификацию L. Hellstrom-Westas.

Результаты нашего исследования свидетельствуют о задержке созревания БЭА у глубоконедоношенных детей со ЗВУР, проявляющейся более отсроченным формированием непрерывного паттерна аЭЭГ и циклов «сон–бодрствования».

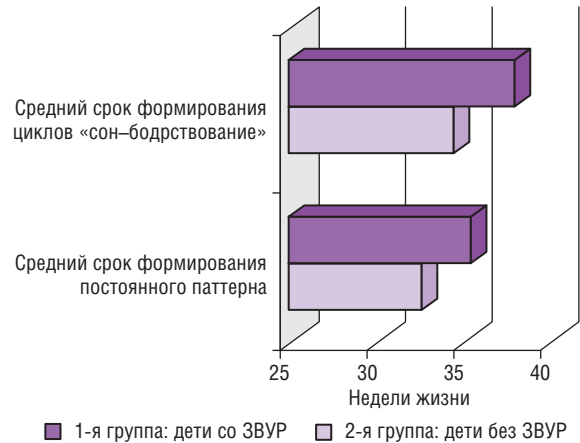


Рис. 1. Недели жизни, на которых определялись сформированные циклы «сон–бодрствование» и постоянный паттерн амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии у детей с задержкой развития и без нее

При этом амплитудные характеристики тренда не отличаются от таковых у детей, соответствующих сроку гестации. Можно предположить, что у части детей со ЗВУР наиболее интенсивное созревание БЭА приходится на ПКВ 35–37 нед. Возможно, это связано с более активной нейросенсорной стимуляцией в связи с отменой ограничений охранительного режима, более активного привлечения матерей к уходу. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий между характеристиками электрической активности головного мозга к ПКВ 37 нед в группах сравнения, обращает на себя внимание тенденция к преобладанию незрелого паттерна аЭЭГ и несформированных циклов «сон–бодрствования» в группе детей с задержкой внутриутробного роста.

Заключение

Полученные результаты демонстрируют, что у детей со ЗВУР происходит замедленное формирование возрастной БЭА головного мозга в неонатальном периоде в сравнении с новорожденными, соответствующими сроку гестации. Отмечена тенденция к большей частоте признаков незрелости паттерна аЭЭГ к ПКВ 37 нед. Данные о задержке созревания БЭА у детей со ЗВУР свидетельствуют о необходимости более раннего внедрения развивающего ухода (метод «кенгуру», обучение ненутритивному сосанию, тактильная стимуляция матерью), который будет способствовать ускорению становления функциональной зрелости ЦНС и снижению частоты постнатальных неврологических осложнений.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва:

Кириллова Евгения Александровна – аспирант

E-mail: evgesha-fs@mail.ru

Ушакова Любовь Витальевна – кандидат медицинских наук, врач-невролог научно-консультативного поликлинического отделения, научный сотрудник отделения хирургии, реанимации и интенсивной терапии новорожденных

E-mail: u1v@bk.ru

Рюмина Ирина Ивановна – доктор медицинских наук, заведующая отделением патологии новорожденных и недоношенных детей

E-mail: i_rumina@oparina4.ru

Амирханова Джанетта Юнусовна – врач-невролог научно-консультативного поликлинического отделения

E-mail: djenn83@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Kok J.H., den Ouden A.L., Verloove-Vanhorick S.P., Brand R. Outcome of very preterm small for gestational age infants: The first nine years of life // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1998. Vol. 105, N 2. P. 162–168.
2. Leitner Y. Neurodevelopmental outcome of children with intrauterine growth retardation: a longitudinal, 10-year prospective study // *J. Child Neurol.* 2007. Vol. 22, N 5. P. 580–587.
3. Трубачев Е.А., Ожегов А.М., Петрова И.Н. Особенности мозгового кровотока у новорожденных и грудных детей с задержкой внутриутробного развития // *Практическая медицина. Педиатрия.* 2011. № 5 (53). С. 101–103.
4. Mitsiakos G., Giougi E., Chatziioannidis I., Karagianni P., Papadakis E. et al. Haemostatic profile of healthy premature small for gestational age neonates // *Thromb. Res.* 2010. Vol. 126, N 2. P. 103–106.
5. Mitsiakos G. et al. Haemostatic profile of full-term, healthy, small for gestational age neonates // *Thromb. Res.* 2009. Vol. 124, N 3. P. 288–291.
6. Davis A.S. et al. Serial aEEG recordings in a cohort of extremely preterm infants: feasibility and safety // *J. Perinatol.* 2015. Vol. 35, N 5. P. 373–378. doi: 10.1038/jp.2014.217.
7. Klebermass K., Olischar M., Waldhoer T., et al. Amplitude-integrated EEG pattern predicts further outcome in preterm infants // *Pediatr. Res.* 2011. Vol. 70, N 1. P. 102–108.
8. Vesoulis Z.A., Paul R.A., Mitchell T.J. et al. Normative amplitude-integrated EEG measures in preterm infants // *J. Perinatol.* 2015. Vol. 35, N 6. P. 428–433. doi: 10.1038/jp.2014.225.
9. Welch C., Helderman J., Williamson E., O'Shea T.M. Brain wave maturation and neurodevelopmental outcome in extremely low gestational age neonates // *J. Perinatol.* 2013. Vol. 33, N 11. P. 867–871. doi: 10.1038/jp.2013.79.
10. Hellstrom-Westas L., de Vries L.S., Rose'n I. *An Atlas of Amplitude-Integrated EEGs in the Newborn.* London, UK: Parthenon Publishing, 2003. P. 1–150.
11. Дегтярев Д.Н., Ионов О.В., Киртбая А.Р., Ушакова Л.В. и др. Амплитудно-интегрированная электроэнцефалография и селективная церебральная гипотермия в неонатологической практике. М.: Локус-Станди, 2013. 60 с.
12. 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, N 4. P. 855–861.
13. Greisen G., Hellstrom-Westas L., Lou H. et al. Sleep-waking shifts and cerebral blood flow in stable preterm infants // *Pediatr. Res.* 1985. Vol. 19, N 11. P. 1156–1159.
14. Понятишин А.Е., Пальчик А.Б. *Электроэнцефалография в неонатальной неврологии.* СПб.: Сотис, 2006.
15. Строганова Т.А., Дегтярева М.Г., Володин Н.Н. *Электроэнцефалография в неонатологии: руководство для врачей.* М., 2005.
16. Viniker D.A., Maynard D.E., Scott D.F. Cerebral function monitor studies in neonates // *Clin. Electroencephalogr.* 1984. Vol. 15, N 4. P. 185–192.
17. Olischar M., Klebermass K., Kuhle S., Hulek M. et al. Reference values for amplitude-integrated electroencephalographic activity in preterm infants younger than 30 weeks' gestational age // *Pediatrics.* 2004. Vol. 113, N 1. Pt 1. P. e61–e66.
18. Sisman J., Campbell D.E., Brion L.P. Amplitude-integrated EEG in preterm infants: maturation of background pattern and amplitude voltage with postmenstrual age and gestational age // *J. Perinatol.* 2005. Vol. 25, N 6. P. 391–396.
19. Toet M.C., Meij W, de Vries L.S. et al. Comparison between simultaneously recorded amplitude integrated electroencephalogram (cerebral function monitor) and standard electroencephalogram in neonates // *Pediatrics.* 2002. Vol. 109, N 5. P. 772–779.
20. Yerushalmy-Feler A., Marom R., Peylan T. et al. Electroencephalographic characteristics in preterm infants born with intrauterine growth restriction // *J. Pediatr.* 2014. Vol. 164, N 4. P. 756–761.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.12.030.
21. Griesmaier E., Burger C., Ralser E. et al. Amplitude-integrated electroencephalography shows mild delays in electrocortical activity in preterm infants born small for gestational age // *Acta Paediatr.* 2015. Vol. 104, N 7. P. e283–e288.
22. Schwindt E., Thaller C., Czaba-Hnizdo C., Giordano V. et al. Being Born Small for Gestational Age Influences Amplitude-Integrated Electroencephalography and Later Outcome in Preterm Infants // *Neonatology.* 2015. Vol. 108, N 2. P. 81–7. doi: 10.1159/000382013.

REFERENCES

1. Kok J.H., den Ouden A.L., Verloove-Vanhorick S.P., Brand R. Outcome of very preterm small for gestational age infants: The first nine years of life. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998; Vol. 105 (2): 162–8.
2. Leitner Y. Neurodevelopmental outcome of children with intrauterine growth retardation: a longitudinal, 10-year prospective study. *J Child Neurol.* 2007; Vol. 22 (5): 580–7.
3. Trubachev E.A., Ozhegov A.M., Petrova I.N. Features of cerebral blood flow in newborns and infants with intrauterine growth retardation. *Prakticheskaya meditsina. Pediatriya [Practical Medicine. Pediatrics].* 2011; Vol. 53: 101–3. (in Russian)
4. Mitsiakos G., et al. Haemostatic profile of healthy premature small for gestational age neonates. *Thromb Res.* 2016; Vol. 126: 103–6.
5. Mitsiakos G., et al. Haemostatic profile of full-term, healthy, small for gestational age neonates. *Thromb Res.* 2009; Vol. 124: 288–91.
6. Davis A.S., et al. Serial aEEG recordings in a cohort of extremely preterm infants: feasibility and safety. *J Perinatol.* 2015; Vol. 35 (5): 373–8. doi: 10.1038/jp.2014.217.

7. Klebermass K., Olischar M., Waldhoer T., et al. Amplitude-Integrated EEG Pattern predicts further outcome in preterm infants. *Pediatr Res.* 2011; Vol. 70 (1): 102–8.
8. Vesoulis Z.A., Paul R.A., Mitchell T.J., et al. Normative amplitude-integrated EEG measures in preterm infants. *J Perinatol.* 2015; Vol. 35 (6): 428–33. doi: 10.1038/jp.2014.225.
9. Welch C., Helderma J., Williamson E., O'Shea T.M. Brain wave maturation and neurodevelopmental outcome in extremely low gestational age neonates. *J Perinatol.* 2013; Vol. 33 (11): 867–71. doi: 10.1038/jp.2013.79.
10. Hellstrom-Westas L., de Vries L.S., Rose'n I. An atlas of amplitude-integrated EEGs in the newborn. London, UK: Parthenon Publishing, 2003: 1–150.
11. Degtyarev D.N., Ionov O.V., Kirtbaya A.R., Ushakova L.V., et al. The amplitude-integrated EEG and selective cerebral hypothermia in neonatal practice. Moscow: Locus-Standi, 2013: 60 p. (in Russian)
12. 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 (4): 855–61.
13. Greisen G., Hellstrom X Westas L., Lou H., et al. Sleep-waking shifts and cerebral blood flow in stable preterm infants. *Pediatr. Res.* 1985; Vol. 19: 1156–9.
14. Ponyatishin A.E., Pal`chik A.B. Electroencephalography in neonatal neurology. St. Petersburg: Sotis, 2006. (in Russian)
15. Stroganova T.A., Degtyareva M/G., Volodin N.N. Electroencephalography in neonatology. Guidelines for doctors. Moscow, 2005. (in Russian)
16. Viniker D.A., Maynard D.E., Scott D.F. Cerebral function monitor studies in neonates. *Clin Electroencephalogr.* 1984; Vol. 15 (4): 185–92.
17. Olischar M., Klebermass K., Kuhle S., Hulek M., et al. Reference values for amplitude-integrated electroencephalographic activity in preterm infants younger than 30 weeks' gestational age. *Pediatrics.* 2004; Vol. 113 (1 Pt 1): e61–6.
18. Sisman J., Campbell D.E., Brion L.P. Amplitude-integrated EEG in preterm infants: maturation of background pattern and amplitude voltage with postmenstrual age and gestational age. *J Perinatol.* 2005; Vol. 25 (6): 391–6.
19. Toet M.C., Meij W, de Vries L.S., et al. Comparison between simultaneously recorded amplitude integrated electroencephalogram (cerebral function monitor) and standard electroencephalogram in neonates. *Pediatrics.* 2002; Vol. 109 (5): 772–9.
20. Yerushalmy-Feler A., Marom R., Peylan T., et al. Electroencephalographic characteristics in preterm infants born with intrauterine growth restriction. *J Pediatr.* 2014; Vol. 164 (4): 756–61. e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.12.030.
21. Griesmaier E., Burger C., Ralser E., et al. Amplitude-integrated electroencephalography shows mild delays in electrocortical activity in preterm infants born small for gestational age. *Acta Paediatrica.* 2015; Vol. 104: e283–8.
22. Schwindt E., Thaller C., Czaba-Hnizdo C., Giordano V., et al. Being born small for gestational age influences amplitude-integrated electroencephalography and later outcome in preterm infants. *Neonatology.* 2015; Vol. 108 (2): 81–7. doi: 10.1159/000382013.