

# Застосування спектроскопії ближнього інфрачервоного випромінювання в гострій фазі гіпоксично-ішемічної енцефалопатії в новонароджених

Л. С. Стрижак  \*A,B,C,D, І. О. Анікін  A,C,E,F

Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Актуальним є виявлення нових маркерів ниркової гіперперфузії в доношених новонароджених під час терапевтичного охолодження з приводу помірної або важкої гіпоксично-ішемічної енцефалопатії для запобігання прогресуванню гострого пошкодження нирок (ГПН).

**Мета роботи** – оцінити значущість застосування безперервного периферичного NIRS-моніторингу в доношених новонароджених із гіпоксично-ішемічною енцефалопатією для раннього виявлення ниркової гіперперфузії на тлі профілактичного застосування метилксантинів.

**Матеріали та методи.** Проспективне рандомізоване контрольоване дослідження здійснили у 2019–2022 рр. на базі відділення інтенсивної терапії новонароджених КНП «Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня» ЗОР. Залучили 50 доношених новонароджених, яким призначили програму тотальної лікувальної гіпотермії з приводу помірної або тяжкої гіпоксично-ішемічної енцефалопатії. Немовлят поділили на 2 групи, кожна з яких отримувала препарат групи метилксантинів для запобігання прогресуванню ГПН. Безперервний NIRS-моніторинг ниркової та мозкової тканин здійснювали протягом всієї фази охолодження та до завершення періоду зігрівання. Вивчали зв'язок між показниками NIRS і розвитком ГПН, яке визначали відповідно до модифікованої неонатальної шкали KDIGO (2012) за підвищенням рівня сироваткового креатиніну та зниженням темпу діурезу протягом перших 5 діб.

**Результати.** Під час NIRS-моніторингу з'ясували, що зміну показників церебральної  $\text{CrSO}_2$  виявляли дещо раніше, ніж ниркової  $\text{RrSO}_2$ , адже нирки гірше піддаються ауторегуляції та зміні перфузії порівняно з мозком. Рівень  $\text{CrSO}_2$  ідентичний для двох груп, не змінюється залежно від введення кофеїну цитрату або теофіліну. Усереднені показники периферичної ренальної сатурації дещо вищі від  $\text{CrSO}_2$ , мали тенденцію до зростання протягом періоду спостереження. Це можна пояснити виникненням реперфузії нирок після гіпокосії. Рівень екстракції нирками кисню знизився.

Результати свідчать, що період зігрівання характеризується нормалізацією перфузії, підвищенням регіонарної ренальної сатурації та зниженням виділення кисню нирками. Гостре пошкодження нирок у стадії I зафіксували у 4 (8,00 %) новонароджених, стадії II – в 1 (2,00 %), це з'явилися показники для груп дослідження ( $p = 0,8009$ ;  $U = 299,00$ ). Натомість стадію 0 мала решта малюків – 45 (90,00 %). Жоден із новонароджених не мав стадії III за KDIGO (2012) та не потребував замісної ниркової терапії.

**Висновки.** Комбіноване використання метилксантинів і підтримання оптимальної постнатальної гемодинаміки за допомогою NIRS-діагностики життєво важливе для профілактики та лікування ГПН у новонароджених із помірною або тяжкою гіпоксично-ішемічною енцефалопатією.

## Ключові слова:

ближня інфрачервона спектроскопія, гемодинаміка, гостре пошкодження нирок, новонароджений, перфузія.

Запорізький медичний журнал.  
2022. Т. 24, № 5(134).  
С. 565-573

\*E-mail:  
lilija\_stryzhak@ukr.net

## The use of near-infrared spectroscopy in the acute phase of hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns

L. S. Stryzhak, I. O. Anikin

Detection of new markers of renal hypoperfusion in full-term infants during therapeutic cooling in moderate or severe hypoxic-ischemic encephalopathy to prevent the progression of acute kidney injury (AKI).

**Aim.** To evaluate the significance of using continuous peripheral NIRS monitoring in full-term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy for early detection of renal hypoperfusion against the background of prophylactic use of methylxanthines.

**Materials and methods.** A prospective randomized controlled trial was conducted from 2019 to 2022 on the basis of the Neonatal Intensive Care Department of the Zaporizhzhia Regional Clinical Children's Hospital. We included 50 full-term infants who underwent a program of total therapeutic hypothermia for moderate or severe hypoxic-ischemic encephalopathy. The infants were divided into 2 groups, each receiving methylxanthine to prevent the progression of AKI. Continuous NIRS monitoring of renal and brain tissues was performed throughout the cooling phase and until the end of the warming period. The relationship between NIRS and the development of AKI, which was determined according to the modified neonatal scale KDIGO (2012) by increasing serum creatinine and decreasing urine output during the first 5 days, was studied.

**Results.** NIRS monitoring revealed that changes in cerebral  $\text{CrSO}_2$  were observed somewhat earlier than renal  $\text{RrSO}_2$ , as the kidneys were less susceptible to autoregulation and perfusion changes than the brain. The level of  $\text{CrSO}_2$  was identical in 2 groups and did not change after the administration of caffeine citrate or theophylline. The average peripheral renal saturation rates were slightly higher than  $\text{CrSO}_2$  and tended to increase during the observation period due to the development of renal reperfusion.

## Key words:

near-infrared spectroscopy, hemodynamics, acute kidney injury, newborn, perfusion.

Zaporozhye medical journal  
2022; 24 (5), 565-573

after hypoxia. While the level of renal oxygen extraction decreased. The results obtained indicated that the warming period was characterized by normalization of perfusion, increase in regional renal saturation and decrease in renal oxygen excretion. In general, acute kidney injury in stage I developed in 4 (8.00 %) newborns, and stage II – in 1 (2.00 %), which was equivalent in both study groups ( $P = 0.8009$ ;  $U = 299.00$ ). Instead, the other children had stage 0 – 45 (90.00 %). None of the neonates had stage III according to KDIGO (2012) and required renal replacement therapy.

**Conclusions.** The combined use of methylxanthines and the maintenance of optimal postnatal hemodynamics through NIRS diagnostics are vital for the prevention and treatment of acute kidney injury in neonates with moderate or severe hypoxic-ischemic encephalopathy.

Близько мільйона неонатальних смертей у всьому світі щороку пов'язані з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією (ГІЕ) від пологових ускладнень [1]. Ця патологія маніфестує порушенням свідомості, судомами, респіраторними розладами, м'язовою дистонією та гіпо-рефлексією. Єдиний ефективний метод для зниження смертності та неврологічного дефіциту – нейропротекція за допомогою лікувальної гіпотермії; стійкий рівень смертності й інвалідності становить 16–30 % [2,3].

Нейропротекторна дія терапевтичної гіпотермії досягається в результаті зниження мозкового метаболізму, пригнічення вивільнення вільних радикалів кисню та перекисного окиснення ліпідів клітинних мембран, зменшення вивільнення прозапальних інтерлейкінів і цитокінів, що призводить до пригнічення активації мікроглії, а отже до зниження прямої нейротоксичності [4].

Незважаючи на те, що терапевтична гіпотермія знижує смертність, необхідні додаткові методи лікування, спрямовані на запобігання неврологічним ураженням середнього та важкого ступенів, які виявляють у майже половини пацієнтів, які вижили [5].

Одне з найнебезпечніших ускладнень і наслідків перенесеної асфіксії для новонароджених – неврологічне пошкодження, що істотно впливає на якість життя. Саме тому підтримка оптимального мозкового кровотоку під час терапевтичної гіпотермії є найважливішою умовою для забезпечення неврологічного здоров'я пацієнтів.

Перинатальна асфіксія спричиняє розвиток не лише церебральної гіперперфузії та ішемії, але й викликає ураження серця, гостре пошкодження нирок (ГПН), легень, шлунково-кишкового тракту та шкіри. Загалом перинатальна асфіксія може призвести до поліорганної недостатності [6].

Перерозподіл серцевого викиду – реакція на асфіксію, під час якої кров спрямовується здебільшого в мозок і серце, обмежуючи доставлення кисню до нирок. Ниркові клітини мають лише обмежену здатність до анаеробного дихання, оскільки клітини каналців уже живуть у середовищі низького напруження кисню і дуже сприйнятливі до реперфузійного пошкодження. Як наслідок, гостре пошкодження нирок у немовлят із різними ступенями перинатальної асфіксії розвивається в 50–72 % випадків і є фактором ризику тривалого перебування у стаціонарі, розвитку тяжких хронічних захворювань (хронічна хвороба нирок), інвалідизації та смертності [7,8].

Адекватна оксигенація нирок має вирішальне значення для новонародженого, а неінвазивний моніторинг забезпечує вимірювання балансу між доставленням і споживанням кисню, а також відбиває перфузію ниркової тканини. Спектроскопія ближнього інфрачервоного випромінювання (NIRS) – перспективна приліжкова стратегія для раннього виявлення розладів кровообігу,

а також для раннього розпізнавання ураження нирок. Припустили, що саме у новонароджених периферичний моніторинг NIRS може бути чутливішим до гострих змін оксигенаційного гомеостазу, ніж церебральний моніторинг через захисні фізіологічні механізми, які підтримують церебральну перфузію [9].

Оскільки оцінювання життєво важливих параметрів, як-от частота серцевих скорочень (ЧСС), середній артеріальний тиск (САТ) і системне насичення киснем ( $SpO_2$ ), не завжди може показувати ступінь ураження головного мозку, то для повної клінічної картини вкрай важливим стає оцінювання оксигенації та перфузії головного мозку новонароджених за допомогою NIRS [10].

Церебральний NIRS-моніторинг використовують для вивчення ауторегуляції судин головного мозку, він дає змогу оцінити перфузію та баланс між доставленням і споживанням кисню тканинами, а також є стандартом діагностики у багатьох відділеннях неонатальної інтенсивної терапії для виявлення ризику та негативних наслідків для нервового розвитку немовлят [11–15].

Нині є нагальна потреба в індивідуалізованому підході до раннього виявлення факторів ризику та симптомів для розроблення ефективних терапевтичних стратегій лікування ГІЕ та пов'язаних із нею коморбідних органних уражень.

## Мета роботи

Оцінити значущість застосування безперервного периферичного NIRS-моніторингу в доношених новонароджених із гіпоксично-ішемічною енцефалопатією для раннього виявлення ниркової гіперперфузії на тлі профілактичного застосування метилксантинів.

## Матеріали і методи дослідження

Проспективне рандомізоване контрольоване дослідження здійснили з листопада 2019 року до січня 2022 року на базі відділення інтенсивної терапії новонароджених КНП «Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня» ЗОР. Високоспеціалізовану стаціонарну допомогу надавали новонародженим, транспортованим із пологових будинків і госпіталів другого рівня надання допомоги Запорізької області.

У дослідження залучили 61 доношеного новонародженого в гострому періоді помірної або тяжкої гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, яка потребувала застосування програми системної лікувальної гіпотермії згідно з Наказом МОЗ України від 28.03.2014 р. № 225 (Уніфікований клінічний протокол «Початкова, реанімаційна і післяреанімаційна допомога новонародженим в Україні»). Із дослідження виключили новонароджених ( $n = 11$ ), які не відповідали показанням до здійснення лі-

кувальної гіпотермії: дітей із проявами затримки внутрішньоутробного розвитку та інфекційного процесу ( $n = 2$ ), вродженими вадами розвитку ( $n = 6$ ), прогресуванням легеневої гіпертензії та некоригованого метаболічного ацидозу ( $n = 2$ ), із пологовими травматичними чи геморагічними пошкодженнями ЦНС ( $n = 1$ ), немовлят у терміні гестації  $\leq 37$  тижнів і малюків із I стадією гіпоксично-ішемічної енцефалопатії. Після додаткового обстеження 50 новонароджених допущено до дослідження (рис. 1).

За показаннями немовлятам призначали програму тотальної лікувальної гіпотермії. Згідно з протоколом, охолодження всього тіла до цільової ректальної температури  $33,50 \pm 0,50$  °C протягом 72 год із поступовим зігріванням протягом 8 год зі швидкістю  $0,50$  °C/год до підвищення температури тіла до  $37,00$  °C досягнуто за допомогою системи терморегуляції Tecotherm Neo (Inspiration Healthcare, United Kingdom).

Рутинний моніторинг передбачав визначення рівня капілярної сатурації  $SpO_2$ , контролю артеріального тиску неінвазивним осцилометричним методом і частоти серцевих скорочень, визначення кисневого насичення нирок та його зв'язку з порушенням перфузії, погодинний темп діурезу. Для забезпечення комфорту всі немовлята отримували інфузію морфіну. Гемодинамічну стабільність підтримували введенням дофаміну всім новонародженим, додатково використовували добу-тамін, норепінефрин, фенілефрин або епінефрин на розсуд лікаря для забезпечення стабільного середнього артеріального тиску в діапазоні 59–63 мм рт. ст. [16].

Перинатальне пошкодження ЦНС визначали, ґрунтуючись на загальних критеріях, як-от особливостях перебігу вагітності, терміні взяття на облік, середньому віці матерів, типі розродження, оцінці за шкалою Апгар на 1 та 5 хвиликах, первинній реанімації, потребі в штучній вентиляції. Неонатальну енцефалопатію оцінювали за шкалою Thompson (1979 р.), за якою помірній стадії відповідала оцінка 11–14 балів, тяжкій –  $\geq 15$  балів. Неврологічні ознаки енцефалопатії новонароджених – аномалії тонусу, рівень свідомості, поза, судомна активність, рефлексорна діяльність і вегетативна дисфункція.

За критеріями оцінювання неонатальної енцефалопатії за шкалою Thompson, помірну стадію мали 35 (70,00 %) новонароджених, у 15 (30,00 %) немовлят діагностували тяжку стадію. Етіологічні фактори, що спричинили розвиток асфіксії, – гострий дистрес плода ( $n = 31$ , 62,00 %), пологи поза закладами охорони здоров'я ( $n = 2$ , 4,00 %), порушення сили пологової діяльності, зокрема вторинна слабкість ( $n = 9$ , 18,00 %), стимуляція пологової діяльності ( $n = 8$ , 16,00 %), утруднені пологи внаслідок неправильного положення або передлежання плода ( $n = 3$ , 6,00 %), допологова кровотеча та відшарування плаценти ( $n = 3$ , 6,00 %), пологова діяльність та розродження, ускладнені патологічним станом пуповини ( $n = 17$ , 34,00 %), утруднені пологи внаслідок невідповідності розмірів таза та плода ( $n = 6$ , 12,00 %), невдала спроба викликати пологи з наступним кесаревим розтином ( $n = 24$ , 40,00 %), застосування вакуум-екстрактора ( $n = 3$ , 6,00 %), щипців ( $n = 1$ , 2,00 %), утруднені пологи через незвичайно великий плід ( $n = 2$ , 4,00 %).

Діагностику судомної активності здійснювали клінічно та за допомогою амплітудно-інтегрованої елек-

троенцефалографії (аЕЕГ). Безперервний моніторинг аЕЕГ виконували від госпіталізації пацієнта в відділення інтенсивної терапії до завершення фази зігрівання у частини немовлят або пролонгували за потреби. Записи інтерпретували щодоби, враховуючи артефакти, використовували класифікацію фонових паттернів аЕЕГ L. Hellström–Westas (2006) [17]. У разі виявлення епіактивності застосовували тіопентал натрію, лідокаїн, сибазон, фенобарбітал, піридоксин або леветирацетам до відновлення постійного патерну та пригнічення судомної активності.

Згідно з протоколом дослідження, комплексне оцінювання соматичного, неврологічного статусів, вимірювання рівня сироваткового креатиніну та визначення ступеня тяжкості гострого пошкодження нирок відповідно до модифікованих неонатальних критеріїв за шкалою KDIGO (2012 р.) здійснили на 1, 3 і 5 добу від народження. Для визначення регіонального кисневого насичення нирок та його зв'язку з порушенням перфузії використали неінвазивну спектроскопію ближнього інфрачервоного випромінювання (моніторингова система оксиметрії X-100M «Nonin Medical, Inc.») протягом перших 3 діб. Нефротоксичні препарати (аміноглікозиди, нестероїдні протизапальні засоби, амфотерицин В) виключені з терапії.

Статистичний аналіз результатів виконали за допомогою пакетів програмного забезпечення Statistica 13.0, TIBCO Software Inc. (№ ліцензії JPZ8041382130ARCN10-J) і Microsoft Excel 2013 (№ ліцензії 00331-10000-00001-AA404). Нормальність розподілу перевіряли за допомогою тесту Шапіро–Вілка. У тексті й таблицях дані наведено як Me (Q1; Q3) – медіана вибірки та міжквартильний розмах, а саме верхній (75 %) і нижній (25 %) квартилі. Категоріальні змінні наведено як абсолютна кількість випадків ( $n$ ) у групі та частота у відсотках (%). Для оцінювання вірогідності різниці абсолютних значень середніх величин між незалежними вибірками використали непараметричні методи статистичного аналізу – критерій Манна–Вітні (U). Рівень  $p < 0,05$  визначили як статистично значущий у всіх тестах.

Дослідження здійснили відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалено регіональною комісією з питань біоетики Запорізького державного медичного університету. Письмову інформовану згоду батьків отримали перед залученням у дослідження.

## Результати

Загалом 50 доношеним новонародженим призначили програму тотальної лікувальної гіпотермії з приводу помірної або важкої ГІЕ з одночасним NIRS-моніторингом насичення киснем тканин нирок і мозку протягом перших 80 годин (72 години охолодження та 8 годин періоду зігрівання). Методом випадкового вибору новонароджених поділили на 2 групи. У першу групу залучили 25 немовлят, котрі за протоколом, яким керуємось у нашому відділенні, превентивно отримували кофеїну цитрат (Реупона®) у дозі навантаження  $10$  мг/кг внутрішньовенно крапельно з інтервалом 12 годин у першу добу життя, в дозі підтримання  $5$  мг/кг з інтервалом 12 годин – на 2

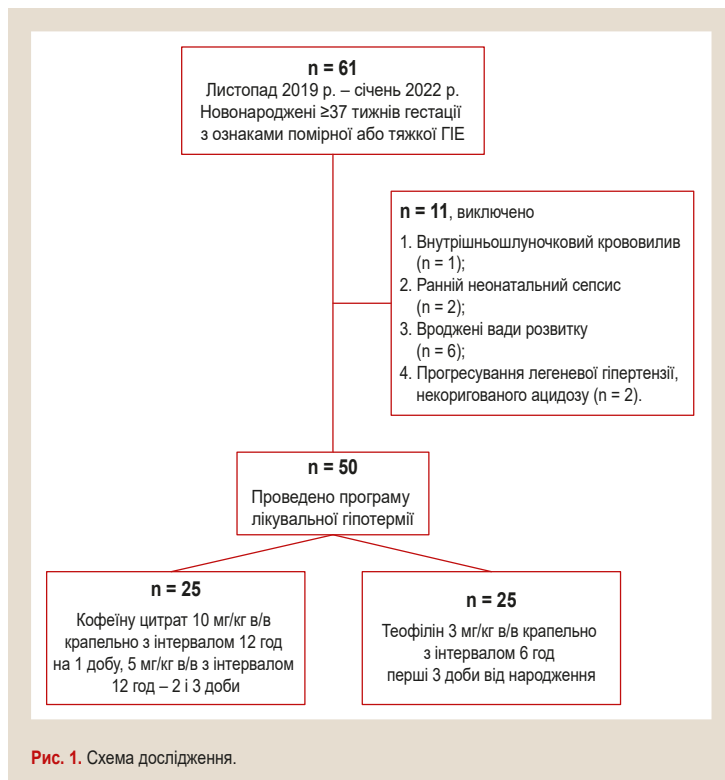


Рис. 1. Схема дослідження.

та 3 доби. Друга група – 25 репрезентативних пацієнтів, яким призначили теофілін (Еуфілін-Дарниця®) у дозі 3 мг/кг внутрішньовенно крапельно з інтервалом 6 годин протягом перших 3 днів життя.

Використовуючи моніторинг церебральної ( $\text{CrSO}_2$ ) та ниркової ( $\text{RrSO}_2$ ) периферичної оксигенації ( $\text{rSO}_2$ ), встановили діапазон 60,00–80,00 %, і будь-яке відхилення сигналізувало про гіпоксію або гіпероксію, потребувало невідкладних втручань. Показники NIRS записували і зберігали щосекунди, тому для спрощення прийняття застосували середньодобове значення з виключенням артефактів.

Дослідивши церебральну оксигенацію, виявили: рівень  $\text{CrSO}_2$  ідентичний для 2 груп і не змінюється залежно від введення кофеїну цитрату або теофіліну. Так, для перших 24 год визначили 66,80 (60,10; 73,60) % для першої групи та 67,80 (62,60; 74,30) % для другої групи,  $p = 0,4971$ ;  $U = 277,00$ . Для наступних 48 год середній показник регіонарної церебральної сатурації був вищим і становив 73,10 (66,30; 76,10) % у групі кофеїну цитрату проти 71,10 (67,50; 76,00) % групи теофіліну, статистично значуща різниця не визначена,  $p = 0,8386$ ;  $U = 301,50$ . На час завершення періоду зігрівання середнє значення дорівнювало 74,60 (70,50; 78,40) % і 75,30 (70,80; 77,80) % відповідно,  $p = 0,8159$ ;  $U = 300,00$ .

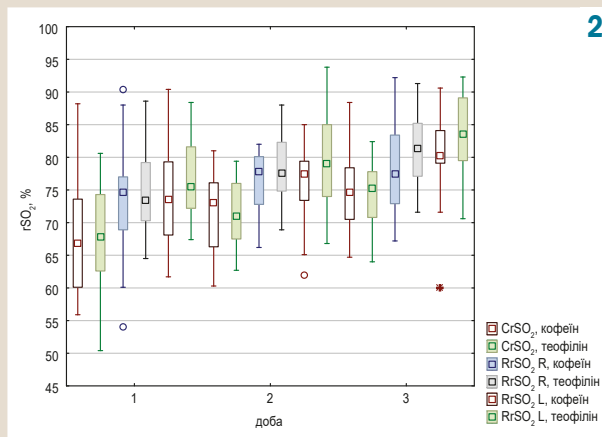
Усереднені показники периферичної ренальної сатурації дещо вищі від  $\text{CrSO}_2$ , характеризуються тенденцією до зростання протягом періоду спостереження. Це пояснюється розвитком реперфузії нирок після гіпоксії. Виявили, що кисневий дефіцит і терапевтичне охолодження супроводжуються зменшенням серцевого викиду, тенденцією до зниження ЧСС і виникненням периферичної вазоконстрикції. Натомість поступове зігрівання організму сприяє збільшенню серцевого викиду,

ЧСС, підвищенню артеріального тиску, вазодилатації, а отже доставленню кисню та покращенню ренальної перфузії. Для групи кофеїну цитрату на першу добу середня величина  $\text{RrSO}_2$  правої нирки становила 74,60 (68,90; 77,00) % і 73,50 (68,10; 79,30) % лівої нирки. Ці дані зіставні з показниками групи теофіліну – 73,40 (70,30; 79,20) % та 75,47 (72,20; 81,60) % відповідно,  $p \geq 0,05$ . Наступна доба характеризувалась підвищенням показників  $\text{RrSO}_2$  першої групи до 77,80 (72,80; 80,10) % правої нирки та до 77,50 (73,40; 79,40) % лівої нирки проти 77,60 (74,83; 82,30) % та 79,00 (74,00; 85,00) % у другій групі; різниця невірогідна,  $p \geq 0,05$ . Після закінчення програми лікувальної гіпотермії регіональне насичення ниркової тканини характеризувалося піковими показниками у нашому дослідженні. Визначили такі дані: 77,50 (72,90; 83,40) % для правої нирки та 80,20 (79,10; 84,10) % для лівої нирки в групі кофеїну цитрату; 81,30 (77,10; 85,20) % і 83,52 (79,50; 89,10) % у групі теофіліну; показники зіставні,  $p \geq 0,05$  (рис. 2).

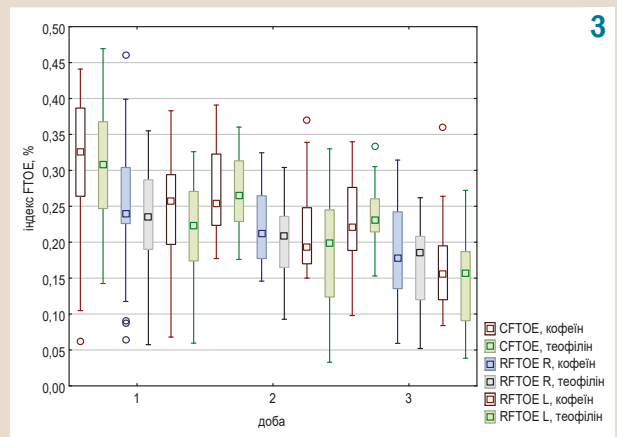
Лікувальна гіпотермія супроводжується підвищенням виділенням кисню нирками (FTOE) у умовах гіпоперфузії для підтримання достатнього рівня насичення тканин киснем. Розраховали фракційну екстракцію кисню мозковою та нирковою тканинами за формулою:  $\text{FTOE} = (\text{SpO}_2 - (\text{CrSO}_2 \text{ або } \text{RrSO}_2)) / \text{SpO}_2$  [18]. Результати показали, що період зігрівання характеризується нормалізацією перфузії, підвищенням регіонарної ренальної сатурації та зниженням виділення кисню нирками (рис. 3).

Під час NIRS-моніторингу виявили, що зниження показників церебральної  $\text{CrSO}_2$  фіксували дещо раніше, ніж ниркової, воно супроводжувалося змінами рівня насичення капілярної крові киснем. У такому випадку найчастішим втручанням було підвищення рівня  $\text{FiO}_2$ . У разі погіршення стану новонародженого, що прогресувало (стійке зниження капілярної та периферичної сатурації, брадіаритмія, артеріальна гіпотензія, порушення кислотно-основного стану, судомна активність і зміна фонового патерну аЕЕГ), наступні втручання спрямовували на стабілізацію гемодинаміки, пригнічення судом, корегування метаболічного ацидозу та параметрів штучної вентиляції легень (ШВЛ).

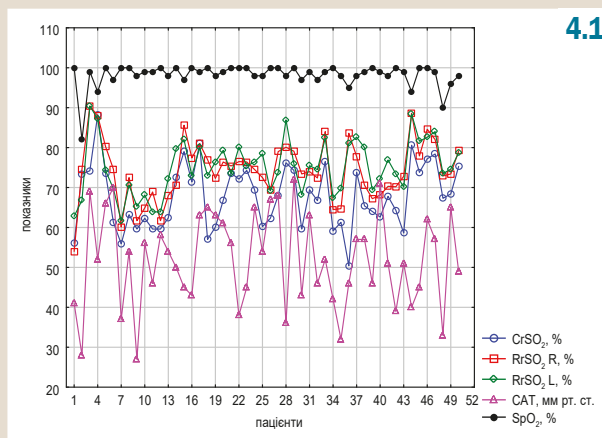
Зазначимо, що іноді показник системної гемодинаміки може відповідати віковій нормі, а рівень регіонарної  $\text{CrSO}_2$  при цьому становить  $\leq 60,00$  %, свідчить про істотні розлади перфузії в критично хворих немовлят. Саме оцінювання артеріального тиску в новонароджених є доволі складним і суперечливим, оскільки немає чітко встановлених нормативних значень цього показника в таких пацієнтів. У фахових джерелах наведено кілька варіацій нормативних діапазонів артеріального тиску (АТ), що ґрунтуються на показниках гестаційного віку, маси тіла при народженні, постменструального віку тощо. Всі вони, на жаль, встановлені шляхом неінвазивного вимірювання АТ, що не є «золотим стандартом» для точного визначення цього показника. Неінвазивне вимірювання артеріального тиску в новонароджених є найпоширенішим, але доволі складним і неточним методом, оскільки часто призводить до завищення або недооцінювання показників у гемодинамічно нестабільних пацієнтів, які потребують негайного введення вазопресорних препаратів чи підвищення їхньої дози [19,20].



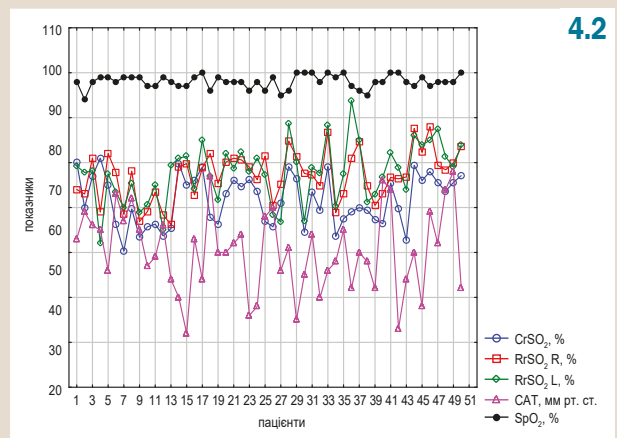
2



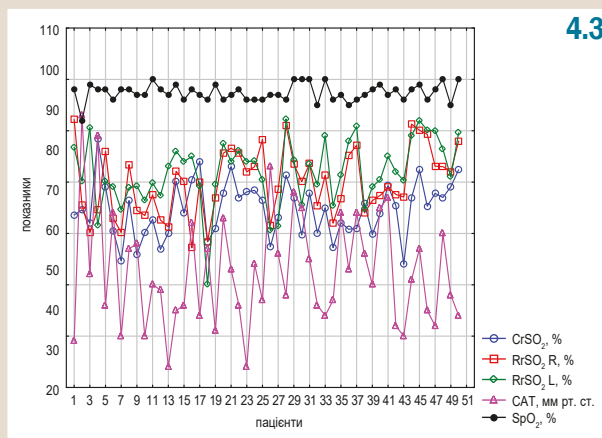
3



4.1



4.2



4.3

Рис. 2. Динаміка rSO<sub>2</sub> протягом перших 72 годин життя.

Рис. 3. Фракційна екстракція кисню (ФТОЕ) мозковою та нирковою тканинами у групах.

Рис. 4.1. Показники гемодинаміки у першу добу життя.

Рис. 4.2. Показники гемодинаміки у другу добу життя.

Рис. 4.3. Показники гемодинаміки у третю добу життя.

На рис. 4 наведено показники гемодинаміки для кожної окремої дитини, що з'єднані лініями для кращої візуалізації відмінностей, які одержали на практиці. Найбільша варіабельність притаманна показникам середнього АТ. Це може бути пов'язано з індивідуальним відновленням кровотоку та індивідуальним перебігом поліорганної недостатності.

Порівняно з мозком нирки гірше піддаються авторегуляції та зміні перфузії. Артеріальна гіпотензія може підвищувати ризик виникнення ГПН і негативно впливати на функцію нирок. Тому орієнтиром у нашому дослідженні було порушення саме церебрального кровотоку, виявлене під час безперервного NIRS-моніторингу;

про це свідчило зниження показників CrSO<sub>2</sub> ≤60,00 %. Усі новонароджені з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією, які зазнали терапевтичного охолодження для стабілізації центральної гемодинаміки, потребували вазопресорної підтримки. Загалом, без істотної різниці між групами дослідження, 21 (42,00 %) новонародженому призначили волемічне навантаження розчином NaCl 0,9 % в об'ємі 10–20 мл/кг внутрішньовенно струминно в разі порушення церебрального кровотоку, p = 0,7414; U = 283,00. Для уникнення перенавантаження рідиною та враховуючи баланс добового споживання рідини відповідно до функції нирок, кристалоїди застосовували не більше ніж двічі, зважаючи на призначену терапію в

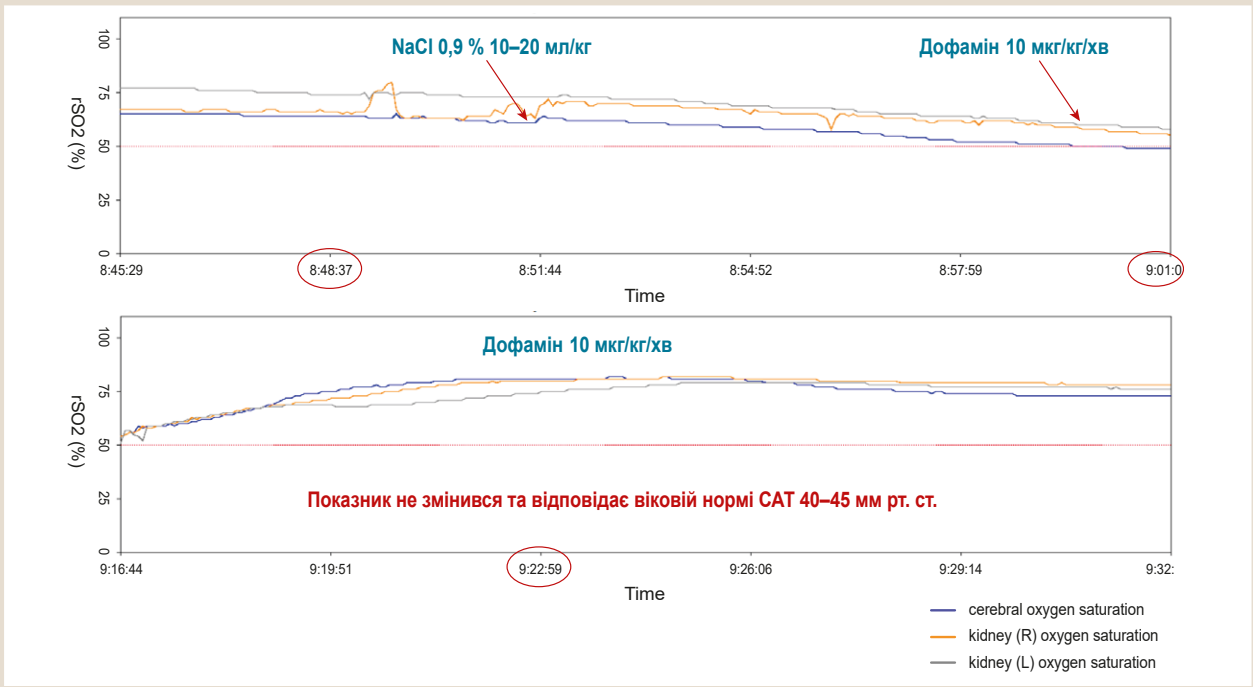


Рис. 5. Відновлення регіональної сатурації на тлі волемічного навантаження.

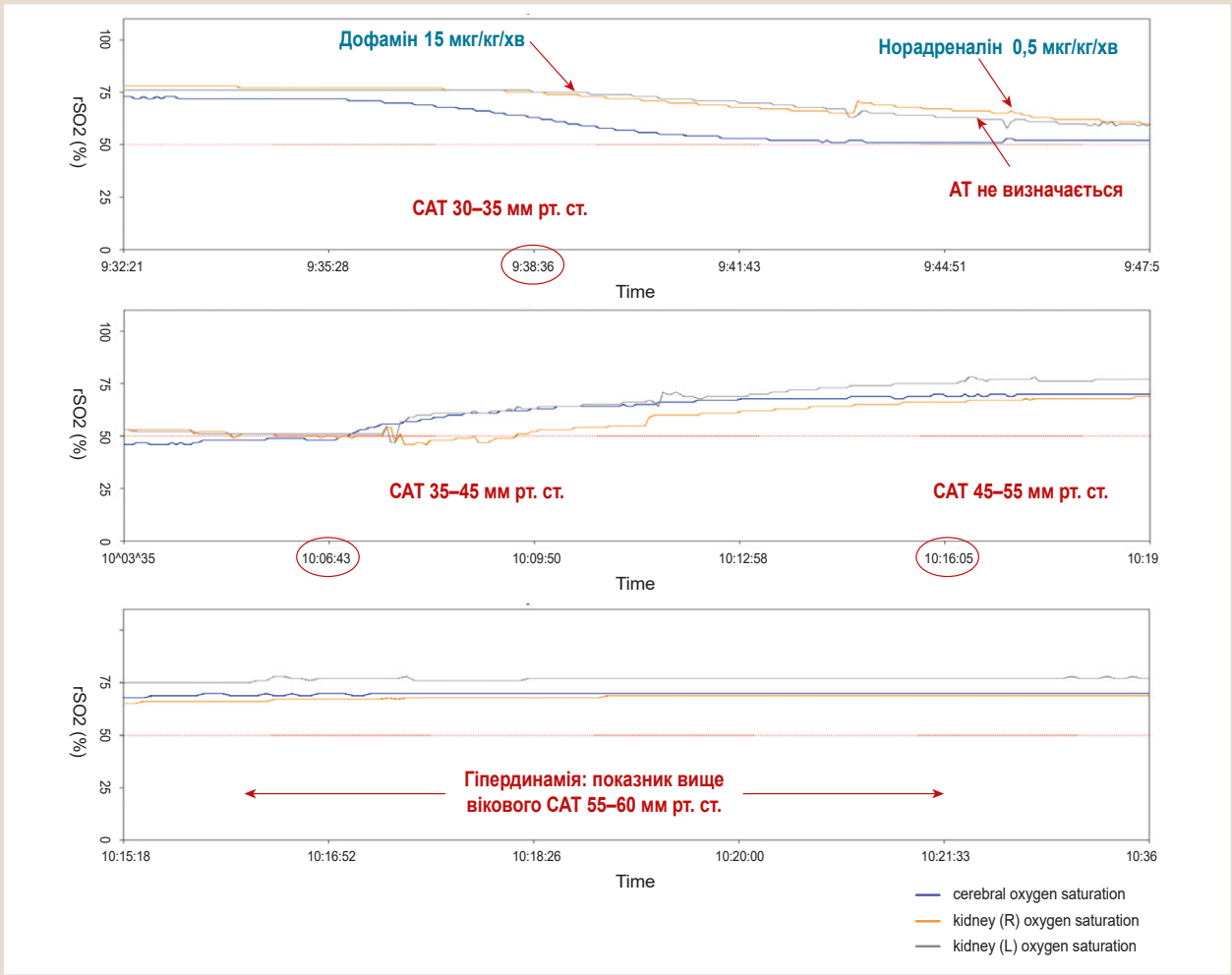


Рис. 6. Відновлення регіональної сатурації на тлі гіпердинамії.

Таблиця 1. Показники гострого пошкодження нирок у новонароджених за KDIGO (2012)

Показник, одиниці вимірювання	Без ГПН (n = 45)	ГПН (n = 5)	U	p-value
Креатинін, мкмоль/л, 1 доба	80,06 (67,33; 92,42)	116,61 (97,63; 165,8)	21,00	0,0033
Креатинін, мкмоль/л, 3 доба	68,45 (56,38; 83,15)	99,54 (76,24; 148,97)	39,00	0,0182
Креатинін, мкмоль/л, 5 доба	68,56 (56,98; 83,71)	160,94 (92,12; 167,78)	25,00	0,0049
Темп діурезу, мл/кг/год, 1 доба	2,70 (1,80; 3,80)	0,60 (0,50; 1,80)	54,00	0,0607
Темп діурезу, мл/кг/год, 2 доба	2,80 (2,20; 3,20)	2,30 (2,10; 2,60)	67,00	0,1456
Темп діурезу, мл/кг/год, 3 доба	2,40 (1,90; 3,20)	2,40 (1,80; 3,20)	110,50	0,9613

Таблиця 2. Результати лікування у групах дослідження

Показник, одиниці вимірювання	Кофеїну цитрат (n = 25)	Теофілін (n = 25)	U	p-value
Тривалість ШВЛ, дні	5,95 (5,35; 6,88)	5,85 (4,75; 6,80)	274,00	0,4609
Тривалість перебування у ВАІТН, ліжко-дні	12,00 (9,00; 15,00)	12,00 (10,00; 14,00)	296,50	0,7636
Тривалість перебування у стаціонарі, ліжко-дні	25,00 (21,00; 36,00)	22,00 (20,00; 28,00)	257,00	0,2859
Летальність	0	0	312,50	1,0000

пологових будинках. Втім, стабілізації гемодинамічних порушень завдяки призначеному лікуванню вдалося досягти лише у 4 (8,00 %) немовлят, 9 (18,00 %) пацієнтів додатково потребували підвищення дози дофаміну, а у 8 (16,00 %) новонароджених до терапії додано інші вазопресорні препарати (рис. 5).

Зважаючи на тяжкість стану, у 29 (58,00 %) немовлят церебральна гіпоксія залишалася рефрактерною до всіх утручань, тому для збереження адекватної перфузії мозку використовували керовану гіпертензію, що досягали комбінованим застосуванням фенілефрину, норепінефрину або епінефрину та гідрокортизону в 2 (4,00 %) новонароджених із цієї когорти (рис. 6).

Отже, гостре пошкодження нирок за модифікованою неонатальною шкалою KDIGO (2012) у стадії I діагностували в 4 (8,00 %) новонароджених, стадію II – в 1 (2,00 %); дані зіставні у групах дослідження –  $p = 0,8009$ ;  $U = 299,00$ . Стадію 0 виявили у решти малюків – 45 (90,00 %) випадків. Жоден із новонароджених не мав стадії III за KDIGO (2012) та не потребував призначення замісної ниркової терапії (табл. 1).

Групи дослідження не відрізнялися за тривалістю респіраторної підтримки, кількістю ліжко-днів у відділенні інтенсивної терапії новонароджених та стаціонарні загалом. Летальні випадки не зафіксовані (табл. 2).

## Обговорення

Розвиток дисфункціональної цереброваскулярної ауторегуляції спричиняє неврологічні пошкодження при гіпоксично-ішемічній енцефалопатії в новонароджених. Моніторинг ауторегуляції має провідне значення для регулювання змін гемодинаміки в разі пошкодження головного мозку. Тому важливим є визначення оптимального середнього артеріального тиску для підтримання ауторегуляції.

Дослідження доводять, що артеріальний тиск, нижчий за оптимальний САТ, коли ауторегуляція є найнадійнішою, пов'язаний із більшим пошкодженням мозку на МРТ та гіршими нейрокогнітивними результатами в новонароджених зі гіпоксично-ішемічною енцефалопатією [21–24].

Визначення оптимальних показників насичення ниркової тканини киснем для доношених новонароджених

показано у дослідженні P. Montaldo et al. Науковці довели, що відразу після народження оксигенація ниркової тканини починається в діапазоні 40,00 %, а оскільки  $SpO_2$  покращується до нормального рівня протягом перших 10 хвилин життя, оксигенація ниркової тканини також поліпшується до 80,00 % [25].

Вивченням ниркового кровотоку займалися також S. M. Bailey et al. Автори навели середні показники оксигенації ниркової тканини у доношених новонароджених у перші 48 год життя. Відсоток оксигенації підвищується до 90 % і повільно зменшується, оскільки нирковий кровотік покращується, збільшується споживання кисню відповідно до очікуваної нормальної фізіології розвитку нирок [26].

Інші узагальнені аналізи показали: оскільки нирки гірше піддаються регуляції порівняно з мозком, очевидно, що рівні ниркової сатурації знижуються під час охолодження (в середньому на  $72 \pm 9$  %) та супроводжуються зменшенням серцевого викиду, нижчим серцевим ритмом і периферичною вазоконстрикцією. Протягом періоду зігрівання ниркова сатурація зростає до вихідного рівня ( $87 \pm 6$  %), а споживання кисню нирками зменшувалося зі збільшенням частоти серцевих скорочень і серцевого викиду [27,28].

Показано, що комбіноване використання EEG і NIRS у режимі реального часу дає змогу поліпшити розуміння біохімічних процесів у мозку шляхом аналізу відомостей про оксигенацію, гемодинаміку, метаболізм і функцію нейронів, а отже є інструментом для мультимодального оцінювання електричної та гемодинамічної активності мозку [29,30].

Зважаючи на те, що рівень сироваткового креатиніну підвищується лише через 48 год, коли настають незворотні пошкодження нефронів, зміни оксигенації, що відбуваються задовго до цього часу, можуть бути «терапевтичним вікном», коли конкретна терапія може змінити або запобігти травмі.

Результати опублікованих на сьогодні досліджень свідчать, що NIRS-моніторинг має суттєві перспективи як ранній індикатор поганої перфузії нирок у реальному часі та є стандартом діагностики у багатьох відділеннях неонатальної інтенсивної терапії для виявлення ризику, зниження захворюваності та негативних наслідків для розвитку немовлят.

## Висновки

1. Неінвазивний моніторинг за допомогою ближньої інфрачервоної спектроскопії (NIRS) – частина мультимодального моніторингу оксигенації мозкової та ниркової тканин у немовлят із гіпоксично-ішемічною енцефалопатією, що дає змогу отримати інформацію про баланс між доставленням кисню та його споживанням. Показники NIRS залежать від стану серцево-судинної системи, метаболічного дисбалансу, перинатальних і постнатальних втручань у критично хворих новонароджених.

2. Методика спрямована на раннє виявлення порушень кровообігу, розпізнавання специфічного ураження нирок і невідкладний терапевтичний вплив, що спрямований на відновлення функції нирок, запобігання розвитку або прогресуванню гострого пошкодження, хронічної хвороби нирок у майбутньому.

3. Результати підтверджують, що комбіноване призначення метилксантинів і підтримання оптимальної постнатальної гемодинаміки за допомогою ранньої NIRS-діагностики життєво важливе для профілактики та лікування гострого пошкодження нирок у новонароджених із помірною або тяжкою гіпоксично-ішемічною енцефалопатією, а вимірювання NIRS – об'єктивний спосіб контролю та керування гемодинамікою.

**Перспективи подальших досліджень.** Необхідні наступні масштабні рандомізовані дослідження зі стандартизації протоколів клінічного моніторингу ниркової перфузії та для оцінювання впливу різних терапевтичних заходів на розвиток гострого пошкодження нирок, а також зіставлення ефективності керування гемодинамікою за допомогою спектроскопії ближнього інфрачервоного випромінювання порівняно зі стандартним неінвазивним оцінюванням артеріального тиску для збереження функції нирок і покращення результатів лікування.

## Фінансування

Дослідження здійснене в рамках НДР Запорізького державного медичного університету: «Оптимізація діагностики та інтенсивної терапії поліетіологічних уражень головного мозку, шлунково-кишкового тракту та нирок у новонароджених та дітей старшого віку», № держреєстрації 0118U007142.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 10.06.2022

Після доопрацювання / Revised: 12.08.2022

Прийнято до друку / Accepted: 22.08.2022

## Відомості про авторів:

Стрижак Л. С., очний аспірант каф. дитячої хірургії та анестезіології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-4204-2159](https://orcid.org/0000-0002-4204-2159)

Анікін І. О., канд. мед. наук, доцент каф. дитячої хірургії та анестезіології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-1125-0123](https://orcid.org/0000-0002-1125-0123)

## Information about authors:

Stryzhak L. S., MD, PhD Student of the Department of Pediatric Surgery and Anesthesiology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Anikin I. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatric Surgery and Anesthesiology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Список літератури

- Lawn J., Shibuya K., Stein C. No cry at birth: global estimates of intrapartum stillbirths and intrapartum-related neonatal deaths. *Bulletin of the World Health Organization*. 2005. Vol. 83. Issue 6. P. 409-417.
- Effect of Depth and Duration of Cooling on Death or Disability at Age 18 Months Among Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Randomized Clinical Trial / S. Shankaran et al. *JAMA*. 2017. Vol. 318. Issue 1. P. 57-67. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7218>
- Gunn A. J., Battin M. Towards faster studies of neonatal encephalopathy. *The Lancet. Neurology*. 2019. Vol. 18. Issue 1. P. 21-22. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30370-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30370-3)
- Cornette L. Therapeutic hypothermia in neonatal asphyxia. *Facts, views & vision in ObGyn*. 2012. Vol. 4. Issue 2. P. 133-139.
- Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy / S. Shankaran et al. *The New England journal of medicine*. 2012. Vol. 366. Issue 22. P. 2085-2092. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1112066>
- Polglase G. R., Ong T., Hillman N. H. Cardiovascular Alterations and Multiorgan Dysfunction After Birth Asphyxia. *Clinics in perinatology*. 2016. Vol. 43. Issue 3. P. 469-483. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2016.04.006>
- Evaluation of glomerular and tubular renal function in neonates with birth asphyxia / S. Kaur et al. *Annals of Tropical Paediatrics*. 2011. Vol. 31. Issue 2. P. 129-134. <https://doi.org/10.1179/146532811x12925735813922>
- Understanding the Full Spectrum of Organ Injury Following Intrapartum Asphyxia / D. A. LaRosa, S. J. Ellery, D. W. Walker, H. Dickinson. *Frontiers in pediatrics*. 2017. Vol. 5. P. 16. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00016>
- Mintzer J. P., Moore J. E. Regional tissue oxygenation monitoring in the neonatal intensive care unit: evidence for clinical strategies and future directions. *Pediatric Research*. 2019. Vol. 86. Issue 3. P. 296-304. <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0466-9>
- Patent Ductus Arteriosus and Brain Volume / P. M. Lemmers et al. *Pediatrics*. 2016. Vol. 137. Issue 4. e20153090. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-3090>
- Early Cerebral Oxygen Extraction and the Risk of Death or Sonographic Brain Injury in Very Preterm Infants / K. K. Balegar, M. J. Stark, N. Briggs, C. C. Andersen. *The Journal of Pediatrics*. 2014. Vol. 164. Issue 3. P. 475-480.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.10.041>
- Toet M. C., Lemmers P. M. Brain monitoring in neonates. *Early human development*. 2009. Vol. 85. Issue 2. P. 77-84. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2008.11.007>
- Van Bel F., Mintzer J. P. Monitoring cerebral oxygenation of the immature brain: a neuroprotective strategy? *Pediatric Research*. 2018. Vol. 84. Issue 2. P. 159-164. <https://doi.org/10.1038/s41390-018-0026-8>
- The role of near-infrared spectroscopy monitoring in preterm infants / P. Korček, Z. Straňák, J. Štrc, G. Naulaers. *Journal of Perinatology*. 2017. Vol. 37. Issue 10. P. 1070-1077. <https://doi.org/10.1038/jp.2017.60>
- How to assess hemodynamic status in very preterm newborns in the first week of life? / G. Escourrou et al *Journal of Perinatology*. 2017. Vol. 37. Issue 9. P. 987-993. <https://doi.org/10.1038/jp.2017.57>
- Batton B. Neonatal Blood Pressure Standards. *Clinics in Perinatology*. 2020. Vol. 47. Issue 3. P. 469-485. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2020.05.008>
- Amplitude-integrated EEG Classification and Interpretation in Preterm and Term Infants / L. Hellström-Westas, I. Rosén, L. De Vries, G. Greisen. *NeoReviews*. 2006. Vol. 7. Issue 2. P. e76-e87. <https://doi.org/10.1542/neo.7-2-e76>
- Reference values of regional cerebral oxygen saturation during the first 3 days of life in preterm neonates / T. Alderliesten et al. *Pediatric Research*. 2015. Vol. 79. Issue 1. P. 55-64. <https://doi.org/10.1038/pr.2015.186>
- Lalan S. P., Warady B. A. Discrepancies in the normative neonatal blood pressure reference ranges. *Blood Pressure Monitoring*. 2015. Vol. 20. Issue 4. P. 171-177. <https://doi.org/10.1097/mbp.0000000000000116>
- Antenatal and perinatal factors influencing neonatal blood pressure: a systematic review / H. Rabe et al. *Journal of Perinatology*. 2021. Vol. 41. Issue 9. P. 2317-2329. <https://doi.org/10.1038/s41372-021-01169-5>
- Optimizing Cerebral Autoregulation May Decrease Neonatal Regional Hypoxic-Ischemic Brain Injury / J. K. Lee et al. *Developmental Neuroscience*. 2016. Vol. 39. Issue 1-4. P. 248-256. <https://doi.org/10.1159/000452833>
- Cerebral Autoregulation and Conventional and Diffusion Tensor Imaging Magnetic Resonance Imaging in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy / M. Carrasco et al. *Pediatric Neurology*. 2018. Vol. 82. P. 36-43. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2018.02.004>
- Apparent Diffusion Coefficient Scalars Correlate with Near-Infrared Spectroscopy Markers of Cerebrovascular Autoregulation in Neonates Cooled for Perinatal Hypoxic-Ischemic Injury / A. Tekes et al. *American Journal of Neuroradiology*. 2014. Vol. 36. Issue 1. P. 188-193. <https://doi.org/10.3174/ajnr.a4083>
- Cerebrovascular autoregulation and neurologic injury in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy / J. A. Howlett et al. *Pediatric Research*. 2013. Vol. 74. Issue 5. P. 525-535. <https://doi.org/10.1038/pr.2013.132>



- [25] Cerebral, renal and mesenteric regional oxygen saturation of term infants during transition / P. Montaldo et al. *Journal of Pediatric Surgery*. 2015. Vol. 50. Issue 8. P. 1273-1277. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2015.04.004>
- [26] Bailey S. M., Hendricks-Munoz K. D., Mally P. Cerebral, renal, and splanchnic tissue oxygen saturation values in healthy term newborns. *American journal of perinatology*. 2014. Vol. 31. Issue 4. P. 339-344. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1349894>
- [27] Renal Saturation and Acute Kidney Injury in Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy Undergoing Therapeutic Hypothermia / V. Y. Chock, A. Frymoyer, C. G. Yeh, K. P. Van Meurs. *The Journal of Pediatrics*. 2018. Vol. 200. P. 232-239.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.04.076>
- [28] Hemodynamic Changes During Rewarming Phase of Whole-Body Hypothermia Therapy in Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy / T. W. Wu et al. *The Journal of Pediatrics*. 2018. Vol. 197. P. 68-74.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.01.067>
- [29] An analysis framework for the integration of broadband NIRS and EEG to assess neurovascular and neurometabolic coupling / P. Pinti et al. *Scientific reports*. 2021. Vol. 11. Issue 1. P. 3977. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83420-9>
- [30] Simultaneous functional near-infrared spectroscopy and electroencephalography for monitoring of human brain activity and oxygenation: a review / A. M. Chiarelli, F. Zappasodi, F. Di Pompeo, A. Merla. *Neurophotonics*. 2017. Vol. 4. Issue 4. P. 041411. <https://doi.org/10.1117/1.NPh.4.4.041411>
- [15] Escourrou, G., Renesme, L., Zana, E., Rideau, A., Marcoux, M. O., Lopez, E., Gascoin, G., Kuhn, P., Tourneux, P., Guellec, I., & Flament, C. (2017). How to assess hemodynamic status in very preterm newborns in the first week of life? *Journal of Perinatology*, 37(9), 987-993. <https://doi.org/10.1038/jp.2017.57>
- [16] Batton, B. (2020). Neonatal Blood Pressure Standards. *Clinics in Perinatology*, 47(3), 469-485. <https://doi.org/10.1016/j.cip.2020.05.008>
- [17] Hellström-Westas, L., Rosén, I., De Vries, L., & Greisen, G. (2006). Amplitude-integrated EEG Classification and Interpretation in Preterm and Term Infants. *NeoReviews*, 7(2), e76-e87. <https://doi.org/10.1542/neo.7-2-e76>
- [18] Alderliesten, T., Dix, L., Baerts, W., Caicedo, A., Van Huffel, S., Nauelaers, G., Groenendaal, F., Van Bel, F., & Lemmers, P. (2015). Reference values of regional cerebral oxygen saturation during the first 3 days of life in preterm neonates. *Pediatric Research*, 79(1), 55-64. <https://doi.org/10.1038/pr.2015.186>
- [19] Lalan, S. P., & Warady, B. A. (2015). Discrepancies in the normative neonatal blood pressure reference ranges. *Blood Pressure Monitoring*, 20(4), 171-177. <https://doi.org/10.1097/mbp.0000000000000116>
- [20] Rabe, H., Bhatt-Mehta, V., Bremner, S. A., Ahluwalia, A., McFarlane, R., Baygani, S., Batton, B., Klein, A., Ergenekon, E., Kopolowitz, L. P., Dempsey, E., Apele-Freimane, D., Iwami, H., Dionne, J. M., Rabe, H., Bhatt-Mehta, V., Bremner, S. A., Baygani, S., Batton, B., ... Dionne, J. M. (2021). Antenatal and perinatal factors influencing neonatal blood pressure: a systematic review. *Journal of Perinatology*, 41(9), 2317-2329. <https://doi.org/10.1038/s41372-021-01169-5>
- [21] Lee, J. K., Poretti, A., Perin, J., Huisman, T. A., Parkinson, C., Chavez-Valdez, R., O'Connor, M., Reyes, M., Armstrong, J., Jennings, J. M., Gilmore, M. M., Koehler, R. C., Northington, F. J., & Tekes, A. (2016). Optimizing Cerebral Autoregulation May Decrease Neonatal Regional Hypoxic-Ischemic Brain Injury. *Developmental Neuroscience*, 39(1-4), 248-256. <https://doi.org/10.1159/000452833>
- [22] Carrasco, M., Perin, J., Jennings, J. M., Parkinson, C., Gilmore, M. M., Chavez-Valdez, R., Massaro, A. N., Koehler, R. C., Northington, F. J., Tekes, A., & Lee, J. K. (2018). Cerebral Autoregulation and Conventional and Diffusion Tensor Imaging Magnetic Resonance Imaging in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Pediatric Neurology*, 82, 36-43. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2018.02.004>
- [23] Tekes, A., Poretti, A., Scheurkogel, M. M., Huisman, T. A. G. M., Howlett, J. A., Alqahtani, E., Lee, J. H., Parkinson, C., Shapiro, K., Chung, S. E., Jennings, J. M., Gilmore, M. M., Hogue, C. W., Martin, L. J., Koehler, R. C., Northington, F. J., & Lee, J. K. (2014). Apparent Diffusion Coefficient Scalars Correlate with Near-Infrared Spectroscopy Markers of Cerebrovascular Autoregulation in Neonates Cooled for Perinatal Hypoxic-Ischemic Injury. *American Journal of Neuroradiology*, 36(1), 188-193. <https://doi.org/10.3174/ajnr.a4083>
- [24] Howlett, J. A., Northington, F. J., Gilmore, M. M., Tekes, A., Huisman, T. A., Parkinson, C., Chung, S. E., Jennings, J. M., Jamrogowicz, J. J., Larson, A. C., Lehmann, C. U., Jackson, E., Brady, K. M., Koehler, R. C., & Lee, J. K. (2013). Cerebrovascular autoregulation and neurologic injury in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatric Research*, 74(5), 525-535. <https://doi.org/10.1038/pr.2013.132>
- [25] Montaldo, P., De Leonibus, C., Giordano, L., De Vivo, M., & Gilberti, P. (2015). Cerebral, renal and mesenteric regional oxygen saturation of term infants during transition. *Journal of Pediatric Surgery*, 50(8), 1273-1277. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2015.04.004>
- [26] Bailey, S. M., Hendricks-Munoz, K. D., & Mally, P. (2014). Cerebral, renal, and splanchnic tissue oxygen saturation values in healthy term newborns. *American journal of perinatology*, 31(4), 339-344. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1349894>
- [27] Chock, V. Y., Frymoyer, A., Yeh, C. G., & Van Meurs, K. P. (2018). Renal Saturation and Acute Kidney Injury in Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy Undergoing Therapeutic Hypothermia. *The Journal of Pediatrics*, 200, 232-239.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.04.076>
- [28] Wu, T. W., Tamrazi, B., Soleymani, S., Seri, I., & Noori, S. (2018). Hemodynamic Changes During Rewarming Phase of Whole-Body Hypothermia Therapy in Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *The Journal of Pediatrics*, 197, 68-74.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.01.067>
- [29] Pinti, P., Siddiqui, M. F., Levy, A. D., Jones, E., & Tachtsidis, I. (2021). An analysis framework for the integration of broadband NIRS and EEG to assess neurovascular and neurometabolic coupling. *Scientific reports*, 11(1), 3977. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83420-9>
- [30] Chiarelli, A. M., Zappasodi, F., Di Pompeo, F., & Merla, A. (2017). Simultaneous functional near-infrared spectroscopy and electroencephalography for monitoring of human brain activity and oxygenation: a review. *Neurophotonics*, 4(4), 041411. <https://doi.org/10.1117/1.NPh.4.4.041411>