

А.А. Баранов¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, И.А. Беляева^{2, 3}, Е.В. Антонова⁴, Е.А. Вишнёва^{1, 2, 4}, Е.П. Бомбардирова⁴, В.И. Смирнов⁴, А.И. Молодченков⁵, М.О. Зубрихина⁶

¹ Центральная клиническая больница, Москва, Российская Федерация

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

³ Морозовская детская городская клиническая больница, Москва, Российская Федерация

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

⁵ Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление», Москва, Российская Федерация

⁶ Общество с ограниченной ответственностью «Технологии системного анализа», Москва, Российская Федерация

Абилитация младенцев с сочетанной перинатальной патологией: возможности персонализации подходов и методов

Контактная информация:

Беляева Ирина Анатольевна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории неонатологии и проблем здоровья раннего детского возраста НМИЦ здоровья детей; профессор кафедры факультетской педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 3, тел.: +7 (499) 134-03-92, e-mail: irinane@mail.ru

Статья поступила: 17.04.2019 г., принята к печати: 26.04.2019 г.

Патологические состояния перинатального периода, в первую очередь перинатальные поражения центральной нервной системы, сопряжены с риском отсроченных нейросоматических заболеваний, нередко приводящих к инвалидности. Успешность реализации индивидуального потенциала компенсации каждого ребенка зависит от динамического анализа состояния пациента на всех этапах наблюдения, персонифицированного выбора необходимых и достаточных методов коррекции полисистемных нарушений. В обзоре отражены современные представления об этиологии и патогенезе основных патологических состояний перинатального периода, выделены ведущие механизмы их развития. Современные неинвазивные диагностические методы позволяют обеспечить коррекцию витальных функций и предупредить каскадные реакции нейронального апоптоза. В раннем неонатальном периоде установлена саногенетическая значимость некоторых лечебных методик (терапевтическая гипотермия, эритропоэтин, кофеин). Бесспорна роль организации внешних факторов, обуславливающих эпигенетическое воздействие: оптимальной нутритивной стратегии и коррекции кишечной микробиоты, мягкой сенсорной и двигательной стимуляции. Успешность абилитации во многом зависит от преимущества командной деятельности специалистов и взаимодействия с семьей. Методы многофакторного статистического анализа позволяют не только прогнозировать исходы перинатальных поражений, но и создавать рабочие математические модели персонифицированного выбора средств абилитации.

Ключевые слова: новорожденные, дети раннего возраста, перинатальные поражения мозга, абилитация, инвалидность.

(Для цитирования: Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Беляева И.А., Антонова Е.В., Вишнёва Е.А., Бомбардирова Е.П., Смирнов В.И., Молодченков А.И., Зубрихина М.О. Абилитация младенцев с сочетанной перинатальной патологией: возможности персонализации подходов и методов. Вопросы современной педиатрии. 2019; 18 (2): 91–100. doi: 10.15690/vsp.v18i2.2011)

ВВЕДЕНИЕ. БАЗОВОЕ ЗНАЧЕНИЕ СТАРТОВЫХ ЭТАПОВ ОНТОГЕНЕЗА

В последние десятилетия на фоне успехов фундаментальных исследований была сформулирована ключевая медико-биологическая концепция, обозначившая значимость ранних этапов онтогенеза в обеспечении здоровья человека на протяжении не только детства, но и взрослой жизни. Парадигма «первых 1000 дней» позволяет связать многие особенности отдаленных психосоматических и нейроэндокринных нарушений с влияниями на организм, имевшими место в периоде от зачатия до достижения двухлетнего возраста: в первую очередь это касается рисков формирования нейроэндокринной патологии [1–3]. Подавляющее большин-

ство инвалидизирующих заболеваний, прежде всего неврологических, этиологически связано с патологией перинатального периода и формируется на протяжении первых лет жизни [4]. В настоящее время в основу парадигмы «первых 1000 дней» заложена теория DOHaD (Developmental Origin of Health and Diseases), постулирующая роль стартовых дизонтогений в определении индивидуальной предрасположенности к патологическим состояниям [5–7]. Последние достижения в области нейробиологии и молекулярной генетики (расшифровка молекулярных механизмов нарушений развития мозга) позволяют оценить индивидуальные генетические составляющие компенсаторно-пластических процессов у каждого пациента [8, 9].

Существует две основные гипотезы формирования компенсаторных механизмов в процессе онтогенетического развития центральной нервной системы (ЦНС): «принцип Кеннарда», согласно которому компенсаторные возможности развивающейся ЦНС ребенка выше, чем возможности взрослого человека [10]; «принцип Хебба» постулирует особую чувствительность незрелого мозга к повреждениям [11]. По-видимому, эти принципы не исключают, а взаимно дополняют друг друга, особенно при односторонних поражениях мозга (гомотопические области здорового полушария берут на себя функции пораженного). Однако использование компенсаторных возможностей реально только при адекватных, постоянных и последовательных «тренировках», т.е. при постановке и решении задач по формированию умений и навыков [12].

Анализ и оценка индивидуальных темпов развития и качественных характеристик компенсаторных процессов у младенцев с перинатальной патологией позволяют существенно повысить эффективность их реабилитации, сделать ее в значительной мере персонализированной.

Одним из основных факторов, накладывающих индивидуальный «отпечаток» на характеристики перинатальной патологии, является степень зрелости младенца к моменту рождения. Среди недоношенных детей, родившихся с экстремально низкой массой тела и достигших 6,5-летнего возраста, частота инвалидности составляет 33,5%, при этом одной из основных причин инвалидирующих расстройств является детский церебральный паралич (ДЦП) [13]. Более того, у подавляющего большинства пациентов, родившихся недоношенными, есть и соматические нарушения, существенно затрудняющие их нейрореабилитацию и требующие комплексного под-

хода [14–16]. Учитывая особенности нейроонтогенеза младенца, пострадавшего в перинатальном периоде, мы будем пользоваться более обоснованным термином «абилитация», означающим «создание условий для адекватного онтогенетического формирования умений и навыков». Термин «абилитация», для обозначения восстановительного лечения младенцев, был предложен основоположником отечественной детской неврологии Л.О. Бадаляном.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ. ГЕНЕТИКА И ЭПИГЕНЕТИКА

При рассмотрении проблем абилитации детей, пострадавших в перинатальном периоде, на первый план, как правило, выходят проблемы, связанные с тяжелыми перинатальными поражениями ЦНС гипоксического или травматического генеза [17, 18]. Значительно меньше внимания уделяется восстановительному лечению детей, перенесших инфекционную патологию — неонатальный сепсис, врожденную пневмонию и др. [19]. Тем не менее хорошо известно, что инфекционно-воспалительные заболевания, как правило, развиваются на фоне гипоксии, перенесенной ребенком внутриутробно и/или интранатально [20]. Комплексный подход к пациентам приобретает особую значимость в связи с тем, что в последние годы выявлены общие патогенетические механизмы гипоксически-геморрагических и инфекционных поражений у новорожденных с участием каскада сходных патохимических реакций, в т.ч. системы цитокинов и молекул клеточной адгезии [21].

В публикациях последних десятилетий было показано, что факторы риска развития бактериальных инфекций у новорожденных, в первую очередь хориоамнионит у роженицы, связаны еще и с высоким риском тяжелого

Alexander A. Baranov¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Irina A. Belyaeva^{2, 3}, Elena V. Antonova⁴, Elena A. Vishneva^{1, 2, 4}, Elena P. Bombardirova⁴, Vladimir I. Smirnov⁴, Alexsei I. Molodchenkov⁵, Mariya O. Zubrikhina⁶

¹ Central Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Morozovskaya Children's City Hospital, Moscow, Russian Federation

⁴ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

⁵ Computer Science and Control, Moscow, Russian Federation

⁶ SIA «Technologies for systems analysis», Moscow, Russian Federation

Abilitation of Infants with Combined Perinatal Pathology: Capabilities of Approaches and Methods Personalization

Perinatal pathologies and foremost perinatal central nervous system injury are attended with delayed neurosomatic disorders frequently leading to disability. The success of realisation of individual compensation potential of every child depends on dynamics analysis of patient's condition on every survey stage, personalized choice of necessary and sufficient methods of polysystemic diseases correction. The contemporary view on ethiology and pathogenesis of main perinatal pathologies are presented in this review, main mechanisms of its development are also revealed. Recent non-invasive diagnostic technique allow to perform correction of vital signs and prevent cascade reactions of neuronal apoptosis. The sanogenetic importance of some therapeutic interventions (therapeutic hypothermia, erythropoietin, caffeine) is established in early neonatal period. The role of implementation of external factors causing epigenetic effects is clear: optimal nutrition, correction of intestinal microbiota, sensory and motional stimulation. The abilitation success depends largely on successive team activity of specialists and their collaboration with the family. Methods of multifactorial statistical analysis allow not only to prognosticate the outcomes of perinatal affection, but also to create effective mathematical models for personalized choice of facilitation measures.

Key words: newborns, tender age children, perinatal brain injury, abilitation, disability.

(For citation: Baranov Alexander A., Namazova-Baranova Leyla S., Belyaeva Irina A., Antonova Elena V., Vishneva Elena A., Bombardirova Elena P., Smirnov Vladimir I., Molodchenkov Alexey I., Zubrikhina Mariya O. Abilitation of Infants with Combined Perinatal Pathology: Capabilities of Approaches and Methods Personalization. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019; 18 (2): 91–100. doi: 10.15690/vsp.v18i2.2011)

перинатального поражения ЦНС — перивентрикулярной лейкомаляции [22, 23].

В патогенезе первичного поражения ЦНС и его отсроченных последствий одна из ведущих ролей принадлежит процессам нейронального и глиального апоптоза, нарушению синаптогенеза и деструкции белого мозгового вещества. Нарушения ионного транспорта, активация фагоцитоза и выброс свободных радикалов, а также дисбаланс возбуждающих и тормозящих нейротрансмиттеров — это индукторы апоптоза нейронов [24, 25]. В то же время включаются механизмы компенсации — это ингибиторы апоптоза, нейтрофины и ростовые факторы, индукторы ангиогенеза, которые обеспечивают антиапоптотическую направленность компенсаторных реакций и пролонгированную адаптацию тканей к факторам повреждения [26, 27]. В процессах компенсации и саногенеза при перинатальном поражении мозга немаловажная роль отводится состоянию и степени зрелости сосудистого русла, в т.ч. гематоэнцефалического барьера, что особенно важно для недоношенных детей [27].

На фоне ионного дисбаланса и дефицита энергии в нейронах и клетках глии при перинатальной гипоксии наблюдаются ступенчатые нарушения функции клеточных структур, прежде всего митохондрий [28, 29]. В экспериментальных исследованиях было выявлено снижение трансмембранного потенциала этих структур на фоне длительного воздействия агрессивного гипоксического метаболита глутамата. Нарушения функции митохондрий в свою очередь изменяют биоэнергетику нервных клеток, что способствует формированию порочного круга в метаболизме страдающих нейронов [30]. В частности, снижается обеспеченность нейронов таким важным энергетическим субстратом, как аденозинтрифосфат [31].

Наряду со степенью зрелости макроорганизма на момент воздействия гипоксии, а также другими сопряженными факторами риска (в т.ч. состояние здоровья беременной, инфекции, интоксикации) в определении характера и тяжести острого поражения мозга и его отдаленных последствий немаловажная роль принадлежит генетическим вариантам, т.е. индивидуальной генетической составляющей компенсаторных систем [32].

Во всех вышеописанных нейрохимических и микроструктурных реакциях задействовано множество ферментных систем, функционирование которых первично определяется экспрессией определенных генов: именно поэтому младенцы со сходной тяжестью поражения ЦНС при одинаковой степени незрелости имеют различные исходы патологии. Так, современные полногеномные исследования позволили обнаружить гены, ассоциированные с высоким риском спонтанных преждевременных родов [33]. При анализе сочетанного влияния генетических и эпигенетических факторов были расшифрованы связи метилирования геномной ДНК и экспрессии микроРНК с укорочением срока беременности [34].

Чувствительность ЦНС к факторам перинатального поражения зависит от эпигенетической регуляции индивидуального генома [35]. Так, установлено, что гипоксия индуцирует факторы транскрипции генов-мишеней, регулирующих кислородный гомеостаз (система HIF-1, hypoxia-inducible factor 1) [36]. Известно также, что внутриутробная гипоксия влияет на экспрессию генов, ответственных за индукцию апоптоза в тканях развивающегося мозга [37]. Фенотип, «чувствительный» к гипоксии, формируется также при метилировании (с подавлением

активности) гена эритропоэтина, что снижает экспрессию последнего [38].

В настоящее время изучается многоэтапное взаимодействие генетических и эпигенетических механизмов в ангиогенезе мозга у эмбрионов [39] и предпринимаются попытки коррекции ишемии мозга в эксперименте на молекулярном уровне с использованием микроРНК [40]. Установлено, что недостаточное питание беременной (на примере самки овцы) изменяет экспрессию генов в гипоталамических нейронах плода, что может способствовать развитию отсроченной эндокринной патологии [41]. Повреждающий эффект в отношении генома был выявлен для никотина [42] и алкоголя [43]. Многие биологически активные агенты, в т.ч. гормоны, могут играть важную роль в антенатальном «программировании» риска неврологических нарушений. Так, глюкокортикоиды могут влиять на экспрессию генов, регулирующих пролиферацию, дифференциацию и апоптоз клеток нейронов и глии [44].

В последние годы установлена роль некоторых вариантов генов, ответственных за резистентность развивающегося мозга к гипоксии в ситуациях тяжелого постнатального стресса, например при хирургических операциях в связи с критическим врожденным пороком сердца (ВПС). Выявлены варианты гена апополипротеина Е ε2, связанные с неблагоприятными последствиями у оперированных детей [45].

Особую значимость при определении индивидуального потенциала компенсации приобретает наложение перинатальной патологии на фоновые (предшествующие по времени развития) патологические состояния: прежде всего, это различные врожденные пороки (в т.ч. дисгенезии мозга, врожденные пороки сердца и других органов) и наследственные заболевания. К фоновым факторам принято относить также недоношенность, переносимость, задержку внутриутробного развития. Наиболее частая ситуация в практической неонатологии — сочетание критического порока сердца (требующего urgentной хирургической коррекции) и перинатальных поражений мозга, которые, с одной стороны, усугубляют тяжесть нарушений гемодинамики, с другой — приобретают большую тяжесть на фоне системных расстройств кровообращения из-за ВПС [46], причем по жизненным показаниям хирургическую коррекцию порока проводят в первые дни и недели жизни ребенка. Ряд исследователей отмечает важную роль предоперационных (пре- и постнатальных) поражений мозга, среди которых чаще всего отмечаются повреждения белого мозгового вещества, очаги перивентрикулярной ишемии и лейкомаляции [47–49]. Следует различать исходную первичную перинатальную патологию ЦНС и вторичные послеоперационные неврологические осложнения, связанные с анестезиологическим пособием, искусственным кровообращением на фоне гипотермии, экстракорпоральной мембранной оксигенацией (тромбозы и эмболии, дисрегуляция газового гомеостаза и метаболизма, синдром «текущих капилляров») [50] для прогнозирования характера вероятных неврологических исходов.

Особенности гемодинамики внутриутробного ребенка с ВПС могут негативно отразиться и на антенатальном созревании структур мозга и создать предпосылки для его повышенной чувствительности к гипоксии [51, 52]. В связи со значительной распространенностью ВПС в популяции и успешностью их хирургической коррекции проблемы нарушений психомоторного развития этих пациентов

становятся все более актуальными [53]. Таким образом, при оценке последствий перинатальных поражений ЦНС у детей, оперированных по поводу ВПС, следует выделять пациентопосредованные («врожденные») факторы риска (тип порока, наличие других аномалий, недоношенность, мужской пол) и процедуропосредованные («изменяемые») факторы или периоперативные и постоперативные параметры, связанные, прежде всего с длительностью интраоперационной гипоперфузии жизненно важных органов и развитием вышеуказанных осложнений [53]. По мнению некоторых авторов, «вклад» интраоперационных и послеоперационных факторов в последующее нервно-психическое развитие ребенка (оценка в возрасте 14 мес по шкале Бейли) не превышает 5% [49].

В то же время в определении характеристик психомоторного развития и у пациентов с ВПС сохраняют свою значимость многочисленные генетические и эпигенетические влияния: например, возможны мутации, связанные со структурой регулирующих белков [45]. Сочетание «классической» перинатальной гипоксии с исходной генетической патологией (врожденными нарушениями метаболизма и другими наследственными болезнями) или с негрубыми дисгенезиями мозга создает немалые трудности при оценке характера и тяжести поражения ЦНС [54], поскольку истинная тяжесть поражения ЦНС выявляется постепенно. Поиск «генетического фона» необходим при несоответствии тяжести клинических симптомов данным анамнеза (течение беременности и родов, выраженность интранатальной гипоксии); наличии судорожного синдрома, синдрома «вялого ребенка», сочетании неврологических и соматических (полиорганных) расстройств [55].

В последние годы описаны новые генетические синдромы, протекающие под «маской» перинатальных поражений ЦНС, в частности синдром истощения митохондриальной ДНК [56].

НУТРИТИВНЫЕ АСПЕКТЫ ЭТАПНОЙ АБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Значимость оптимального питания (прежде потребление белка) в процессах нейrogenеза, начиная с ранних этапов внутриутробного развития, не вызывает сомнений [57]. В экспериментальных исследованиях установлено, что дефицит белков в питании беременных самок крыс приводит не только к гипоксии плода, но и к уменьшению количества нейронов и синаптических связей в его мозге (преимущественно в гиппокампе и мозжечке), что приводит к нарушениям поведения в постнатальном периоде [58]. Установлена связь между недостаточным питанием внутриутробного ребенка и замедлением темпов постнатального психического развития [59, 60].

Постнатальная недостаточность питания также существенно влияет на тяжесть церебральных нарушений: в наибольшей степени это влияние установлено у недоношенных детей. Дефицит питательных веществ у них тормозит созревание микроструктуры коры, что было установлено при исследовании мозга методом диффузно-тензорной томографии [61]. Более высокие показатели вербального интеллекта в возрасте 7–8 лет были установлены у недоношенных младенцев, получавших в первые месяцы жизни рацион, обогащенный микронутриентами, витаминами и минералами [62]. Оценки влияния различных пищевых добавок, в т.ч. длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот, на нейропластические процессы при перинатальных поражениях мозга противоречивы [63, 64].

В последние годы активно изучается влияние количественных и качественных характеристик микробиоты кишечника младенца с динамикой нейроонтогенеза в норме и при перинатальной патологии. Сформулировано понятие оси «микробиота кишечника–головной мозг» [65]. В экспериментальных работах выявлены нарушения синтеза нейротрансмиттеров и экспрессии нейротрофинов у мышей со стерильным кишечником [66]. При внесении индигенных микроорганизмов в раннем постнатальном онтогенезе эти нейрохимические реакции восстанавливаются. Аналогичные работы подтверждают наличие «программирующего потенциала» микробиоты в отношении нейrogenеза через системы сигнальных молекул, но только на этапе «критического окна», т.е. в первые месяцы жизни [67, 68]. Недостаточное разнообразие микробиоты кишечника, а также запоздалая колонизация кишечника младенца материнской микробиотой при родоразрешении путем кесарева сечения являются триггерными факторами снижения уровней Th1-хемокинов в крови и, следовательно, снижения темпов нейропластических процессов при перинатальных заболеваниях [69].

УРГЕНТНАЯ ДИАГНОСТИКА ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ МОЗГА

Среди современных методов диагностики перинатальных поражений нервной системы у новорожденных безусловный приоритет принадлежит неинвазивным — инструментальным — методикам, которые постоянно совершенствуются. В первую очередь используются методы нейровизуализации, из них наиболее информативными являются компьютерная и магнитно-резонансная томография (МРТ) мозга [70]. МРТ может использоваться у младенцев первых дней жизни [71]. У младенцев с последствиями перинатальных поражений мозга, прежде всего у детей с формирующимся ДЦП, при оценке состояния моторных и сенсорных проводящих путей успешно используются диффузно-тензорная МРТ и трактография [72]. Выбор трактографии для оценки характера и тяжести перинатального поражения ЦНС обусловлен его возможностями выявлять минимальные изменения проводниковых структур, т.е. белого вещества головного мозга (миелинизация моторных и сенсорных проводников), а также деструктивные изменения мозолистого тела [73]. Однако в периоде новорожденности чаще используется стандартная МРТ. Этот метод в раннем неонатальном периоде позволяет оценить также эффективность терапевтической гипотермии при тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатии и прогноз для пациента [74]. К нетравматичным методам оценки потенциала компенсации ребенка с перинатальной патологией относится также электроэнцефалография (ЭЭГ), в первую очередь, амплитудно-интегрированная ЭЭГ в связи с меньшими затруднениями при ее записи у пациентов в критическом состоянии [75, 76].

Менее широко в клинической практике применяются исследование содержания некоторых биологически активных веществ — нейропептидов, эндотелийзависимых факторов, ферментов, среди которых принято выделять как маркеры апоптоза, так и нейротрофины [21, 77]. В последние годы внимание исследователей привлекает анализ патогенетической роли эндотелиальной дисфункции при перинатальных поражениях мозга и, соответственно, оценка диагностической значимости вазоактивных медиаторов у доношенных и недоношен-

ных новорожденных [77]. Субстраты, продуцируемые эндотелием, отражают характер локальных и системных гемодинамических реакций [78]. Определение их уровня в плазме крови позволяет оценить состояние гематоэнцефалического барьера, экспрессию факторов воспаления, транспортных молекул и белков клеточной адгезии [79]. Содержание в периферической крови ангиомаркеров (эндотелина-1, ангиотензина, гомоцистеина, фактора Виллебранда и некоторых других субстратов) зависит как от степени зрелости новорожденного пациента, так и от выраженности церебральной ишемии. Также показано, что гипоксически-ишемическое повреждение эндотелия характеризуется увеличением уровней эндотелина-1, ангиотензина II, гомоцистеина, оксида азота, что приводит к нарушениям микроциркуляции и структурным повреждениям нервных клеток [77].

В настоящее время установлено значительное количество субстратов-нейромаркеров в сыворотке крови и ликворе. В отечественном исследовании [21] проведен двухэтапный анализ уровней таких маркеров, как белок S100, нейротрофический фактор мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), васкулоэндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor, VEGF), молекула клеточной адгезии активированных лейкоцитов (activated leukocyte cell adhesion molecule, ALCAM). Установлено, что уровни белков, связанных с деградацией нервной ткани (S100, ALCAM), находились в реципрокных отношениях с маркерами нейропластических процессов (BDNF и VEGF); значительное повышение уровней маркеров деградации ассоциировалось с грубыми гипоксически-геморрагическими поражениями ЦНС (в первую очередь, с развитием ДЦП).

ПЕРВИЧНАЯ РЕАНИМАЦИЯ И АДЕКВАТНАЯ УРГЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ: ВОЗМОЖНОСТИ «ПЕРВОГО ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ОКНА»

Постоянное совершенствование и персонализация алгоритмов начального этапа реабилитации новорожденных позволяет в настоящее время обеспечить выживаемость подавляющего большинства младенцев, родившихся в критическом состоянии (от англ. *near miss* — *почти потерянный*), в том числе и крайне незрелых недоношенных с низкой массой тела [78]. Однако в результате происходит увеличение риска отсроченной инвалидности и снижение качества жизни детей с перинатальной патологией [4]. При первичной реанимации новорожденных в полной мере осуществляется холистический подход (подход с позиций целостного организма). Коррекция жизненно важных функций, в первую очередь респираторная и гемодинамическая поддержка, — это начальное звено (или стартовая абилитация) при сочетанной перинатальной патологии, как патологии ЦНС, так и патологии органов дыхания (профилактика формирования бронхолегочной дисплазии), транзиторной ишемии миокарда, гипоксического поражения других органов, в т.ч. почек [79, 80]. Без оптимальной и в то же время неинвазивной или малоинвазивной реанимации успешность последующей абилитации сомнительна [81].

По мнению многих исследователей, первое терапевтическое окно, на этапе которого еще можно затормозить и эффективно компенсировать процессы нейронального апоптоза после перенесенной тяжелой гипоксии, — это первые часы и сутки жизни младенца [82–84]. В последние годы к наиболее эффективным способам интенсив-

ной терапии гипоксически-ишемических поражений мозга на этом этапе относят терапевтическую гипотермию, которая включена в клинические рекомендации большинства стран [85]. Метод гипотермии имеет противопоказания и возрастные ограничения — применяется у доношенных младенцев, однако в последние годы отмечались попытки применения у «поздних» недоношенных [86]. Методика терапевтической гипотермии при оценке ее отсроченной эффективности (уровень нервно-психического развития по шкале Бейли) оказалась наиболее достоверным способом ингибирования нейронального апоптоза [71]. Расшифрованы механизмы саногенетического (антиапоптотического) действия гипотермии: она снижает уровни свободно-радикальных метаболитов, глутамата, уменьшает частоту тяжелых неврологических исходов (ДЦП и глубокого когнитивного дефицита) в среднем на 15% [87–89]. Вместе с тем отмечается необходимость строгого контроля за безопасностью процедуры гипотермии, включая мониторинг ЭЭГ [90].

Медикаментозные методы ургентной нейропротекции пока не имеют достаточной доказательной базы [32]. Продолжается поиск и обоснование применения некоторых медикаментов, пока преимущественно в экспериментах на животных [91]. К препаратам, которые обладают потенциальным антиапоптотическим эффектом в раннем постнатальном периоде, относят эритропоэтин [92], ксенон [93], мелатонин [94], топирамат [95] и некоторые другие лекарственные средства [96], пока не внедренные в отечественную клиническую практику. Наиболее перспективным и обоснованным, чаще при комбинации с гипотермией, представляется использование эритропоэтина, который уже применяется в зарубежных странах [97, 98].

Интерес представляет нейропротективный эффект средств, которые направлены на поддержание в перинатальном периоде витальных функций — дыхания и гемодинамики [99]. Так, установлено, что последствия гипоксических энцефалопатий менее выражены у недоношенных, получивших антенатальную стероидную профилактику респираторного дистресс-синдрома и постнатально — препараты сурфактанта [100]. Также более благоприятные неврологические исходы отмечены у младенцев, получавших нестероидные противовоспалительные препараты с целью облитерации открытого артериального протока [101]. Выявлен ургентный и отсроченный нейропротективный эффект дыхательного аналептика кофеина, применение которого позволяет также сократить частоту и снизить выраженность бронхолегочной дисплазии у глубоконедоношенных [102].

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ КОМПЛЕКСНОЙ АБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ, ПОСТРАДАВШИХ В ПЕРИНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Начало восстановительного лечения (реабилитация/абилитация) при сочетанной перинатальной патологии может иметь место уже на первом месяце жизни ребенка — в остром и раннем восстановительном периоде перинатального поражения, хотя чаще большинство абилитационных воздействий осуществляется после стихания острых проявлений болезни и стабилизации витальных функций. У недоношенных детей, с одной стороны, этот этап может наступить в более позднем постнатальном возрасте (в зависимости от гестационного возраста и тяжести перинатальной патологии), с другой стороны, предполагается, что у недоношенных детей

вследствие их незрелости удлиняются периоды терапевтических окон [102].

В любом периоде онтогенеза реабилитационные воздействия основаны на общих методологических принципах: индивидуальном подходе с позиций целостного организма (оценка тяжести основной и сопутствующей патологии на фоне индивидуальных конституционально-генетических характеристик), комплексном использовании факторов среды (звуковые, тактильные, зрительные раздражения), медикаментозных и немедикаментозных средств реабилитации, гуманизации лечебно-диагностического процесса с активным привлечением семьи, а также этапности и преемственности в деятельности специалистов (медиков, педагогов), осуществляющих коррекционные воздействия [81, 103].

Одним из основных составляющих успешной реабилитации младенцев является адекватное вскармливание, поскольку без оптимальной дотации калориями и нутриентами (прежде всего белком), минералами, микроэлементами и витаминами невозможны последовательные пластические процессы в развивающемся мозге [57]. В наибольшей степени потребности поврежденной нервной системы и других систем организма могут быть удовлетворены при продолжительном грудном вскармливании — не только молоком матери, но и при необходимости донорским грудным молоком [104, 105]. Наибольшую значимость вскармливание грудным молоком, содержащим уникальные компоненты — естественные нейротропные (ненасыщенные жирные кислоты, сиаловые кислоты и нуклеотиды), имеет для недоношенных детей [106]. Вскармливание грудным молоком обеспечивает через адекватное созревание нейроэндокринной регуляции не только оптимальный состав тканей тела и профилактику отдаленных эндокринных нарушений [106], но и нейропластические процессы у незрелых детей [107]. Так, установлено, что на фоне грудного вскармливания параллельно темпам нарастания уровня инсулиноподобного фактора роста 1 у недоношенных от рождения до достижения постменструального возраста 35 нед увеличивается объем белого мозгового вещества (по данным МРТ) к 40-й нед постконцептуального возраста. У этих пациентов к достижению скорректированного возраста 24 мес установлены более высокие показатели когнитивного развития по шкале Бейли [108]. У младенцев, получающих продолжительное грудное вскармливание, при прочих равных условиях определен более высокий уровень интеллекта, чем у детей на искусственном вскармливании [109].

Таким образом, поддержка и продвижение грудного вскармливания в неонатальном стационаре совместного пребывания детей и матерей (или в стационаре семейно-ориентированного выхаживания), включая создание банков грудного молока, — это неотъемлемая составляющая этапной реабилитации [105]. Решение вопроса об индивидуальных сроках обогащения грудного молока для недоношенных младенцев может быть обеспечено при использовании контроля динамики физического развития и состава тела (методом воздушной плевнимографии), а также гормонального профиля [110]. В практике врачей, занимающихся реабилитацией младенцев с перинатальной патологией, прежде всего неврологов, на первый план выступают проблемы выбора медикаментозной коррекции неврологических нарушений, однако большинство широко применяемых в нашей стране препаратов-нейротропных не имеет строгой доказательной базы для их назначения (в т.ч. для препаратов

пептидных регуляторов), за исключением противосудорожных препаратов, применяемых по клиническим показаниям [111].

В последние годы в связи с нарастающей «фармацевтической агрессией» увеличилась значимость поэтапной немедикаментозной коррекции резидуальных неврологических нарушений: анти- и гипогравитационной терапии (укладки, моделирование невесомости), новые методы гидрокинезотерапии и кинезиотерапии, мягкой физиотерапии. Этапная реабилитация перинатально пострадавших детей на протяжении всего раннего детства требует применения не только медицинских, но и коррекционно-педагогических методик: необходимо целенаправленное медико-педагогическое сопровождение пациентов и их семей [112].

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДОВ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АБИЛИТАЦИИ

Прогнозирование возможных исходов перинатальных болезней в остром периоде основано на максимально полной оценке как факторов повреждения, так и индивидуального потенциала компенсации с учетом результатов современной диагностики, возможности которой отражены выше. Наиболее затруднительно прогнозирование ближайших и отдаленных исходов перинатальных поражений мозга у глубоко недоношенных детей, т.к. в этой популяции существует повышенный риск не только грубых неврологических нарушений, но и умеренной задержки развития с минимальными поведенческими расстройствами, которые, тем не менее, значительно нарушают социализацию пациентов [113]. Установлено также, что предиктором развития стойких неврологических нарушений у маловесных недоношенных является уменьшение объемов белого мозгового вещества, определяемое с помощью магнитно-резонансной и позитронно-эмиссионной томографии, преимущественно в мозжечке, гиппокампе, мозолистом теле, а также уменьшение объемов таламуса и базальных ганглиев [114]. К условным маркерам повышенного риска отсроченных двигательных нарушений у недоношенных детей некоторые исследователи относят снижение оценки младенца по динамической нейромоторной шкале с нормативами от 23 до 37 нед гестационного возраста [115].

В практической неонатологии, как отечественной, так и зарубежной, пока редко используются многомерные методы математико-статистического анализа для проверки гипотез, создания прогностических алгоритмов и вероятностных программ ведения пациентов. Возможно, в ближайшем будущем будут разработаны комплексы обработки медицинской информации с использованием методов нейролингвистического программирования (методы нейронных сетей) [116, 117].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные отечественные и зарубежные аналитические исследования посвящены, как правило, оценке эффективности отдельных методов диагностики, терапии и реабилитации при конкретных формах перинатальной патологии. Исследований комплексного характера с мультисистемной оценкой исходов перинатальной патологии недостаточно: они в основном касаются недоношенных детей.

Установлено, что при перинатальной патологии компенсаторные возможности мозга могут быть реализо-

ваны только в процессе этапной комплексной нейрореабилитации. Современные наукоемкие технологии позволяют осуществлять комплексное неинвазивное обследование новорожденных младенцев уже в первые часы и дни их жизни и получать объективную информацию не только о характере и тяжести перинатальной патологии, но и об индивидуальных характеристиках компенсаторных процессов (диффузно-взвешенная МРТ, МРТ-трактография, мониторинг ЭЭГ, оценка состава тела и др). Эти методы в сочетании с динамической количественной оценкой клинико-неврологических симптомов и системным анализом коморбидных соматических нарушений позволяют разработать персонализированные программы этапной реабилитации для младенцев, пострадавших в перинатальном периоде.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Данный этап исследования выполнен в 2018 г. в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России на средства гранта РФФИ № 17-29-02424/17 «Модели и методы расчета "окна абилитации" восстановления психосоматического здоровья детей с патологией перинатального периода».

FINANCING SOURCE

This stage of research was carried out in 2018 in FSAI «National Medical Research Center for Children's Health»

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Woo Baidal JA, Locks LM, Cheng ER, et al. Risk factors for childhood obesity in the first 1000 days: a systematic review. *Am J Prev Med.* 2016;50(6):761–779. doi: 10.1016/j.amepre.2015.11.012.
2. Blake-Lamb TL, Locks LM, Perkins ME, et al. Interventions for childhood obesity in the first 1000 days: a systematic review. *Am J Prev Med.* 2016;50(6):780–789. doi: 10.1016/j.amepre.2015.11.010.
3. Mameli C, Mazzantini S, Zuccotti GV. Nutrition in the first 1000 days: the origin of childhood obesity. *Int J Environ Res Public Health.* 2016;13(9):E838. doi: 10.3390/ijerph13090838.
4. Современные медико-социальные проблемы неонатологии. / Под ред. А.А. Баранова, Г.В. Яцык. — М.: Педиатр; 2015. — 352 с. [Sovremennye mediko-sotsial'nye problemy neonatologii. Ed by AA Baranov, GV Yatsyk. Moscow: Peditr; 2015. 352 p. (In Russ).]
5. Langley-Evans SC. Developmental programming of health and disease. *Proc Nutr Soc.* 2006;65(1):97–105. doi: 10.1079/pns2005478.
6. Godfrey KM, Barker DJ. Fetal programming and adult health. *Public Health Nutr.* 2007;4(2B):611–624. doi: 10.1079/PHN2001145.
7. De Boo HA, Harding JE. The developmental origins of adult disease (Barker) hypothesis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2006;46(1):4–14. doi: 10.1111/j.1479-828X.2006.00506.x.
8. Скребицкий В.Г., Штарк М.Б. Фундаментальные особенности пластичности нервной системы // *Вестник РАМН.* — 2012. — Т. 67. — № 9. — С. 39–44. [Skrebickii VG, Shtark MB. The fundaments of neuronal plasticity. *Annals of the Russian academy of medical sciences.* 2012;67(9):39–44. (In Russ).] doi: 10.15690/vramn.v67i9.405.
9. Салмина А.Б., Комлева Ю.К., Кувачева Н.В., и соавт. Молекулярные механизмы нарушения развития мозга в пре- и неонатальном периоде // *Вопросы современной педиатрии.* — 2012. — Т. 11. — № 6. — С. 15–20. [Salmina AB, Komleva YK, Kuvacheva NV, et al. Molecular mechanisms of neurodevelopmental alterations in prenatal and neonatal periods. *Current Pediatrics.* 2012;11(6):15–20. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v11i6.487.
10. Bennet L, Van Den Heuvel L, Dean JM, et al. Neural plasticity and the Kennard principle: does it work for the preterm brain? *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2013;40(11):774–784. doi: 10.1111/1440-1681.12135.
11. Hebb DO. The organization of behavior. New York: John Wiley & Sons; 1949.
12. Krageloh-Mann I, Lidzba K, Pavlova MA, et al. Plasticity during early brain development is determined by ontogenetic potential. *Neuropediatrics.* 2017;48(02):66–71. doi: 10.1055/s-0037-1599234.
13. Serenius F, Ewald U, Farooqi A, et al. Neurodevelopmental outcomes among extremely preterm infants 6.5 years after active perinatal care in Sweden. *JAMA Pediatr.* 2016;170(10):954–963. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.1210.
14. Намазова-Баранова Л.С., Деев И.А., Кобякова О.С., и соавт. Особенности соматической патологии у детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении в различные возрастные периоды жизни // *Бюллетень сибирской медицины.* — 2016. — Т. 15. — № 4. — С. 140–149. [Namasova-Baranova LS, Deev IA, Kobyakova OS, et al. Features of somatic pathology in children with low, verylow and extremely low birth weight at different ages of life (review of the world literature). *Bulletin of Siberian Medicine.* 2016;15(4):140–149. (In Russ).] doi: 10.20538/1682-0363-2016-4-140–149.
15. Gabis LV, Tsubary NM, Leon O, et al. Assessment of abilities and comorbidities in children with cerebral palsy. *J Child Neurol.* 2015;30(12):1640–1645. doi: 10.1177/0883073815576792.
16. Zelnik N, Lahat E, Heyman E, et al. The role of prematurity in patients with hemiplegic cerebral palsy. *J Child Neurol.* 2016;31(6):678–682. doi: 10.1177/0883073815610430.
17. Spittle A, Orton J, Anderson PJ, et al. Early developmental intervention programmes provided post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairment in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(11):CD005495. doi: 10.1002/14651858.CD005495.pub4.
18. Romantsik O, Calevo MG, Bruschetti M. Head midline position for preventing the occurrence or extension of germinal matrix-intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(7):CD012362. doi: 10.1002/14651858.CD012362.pub2.
19. Soucy-Giguere L, Gasse C, Giguere Y, et al. Intra-amniotic inflammation and child neurodevelopment: a systematic review protocol. *Syst Rev.* 2018;7(1):12. doi: 10.1186/s13643-018-0683-z.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

А.А. Баранов

<http://orcid.org/0000-0002-3874-4721>

Л.С. Намазова-Баранова

<https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

И.А. Беляева

<https://orcid.org/0000-0002-8717-2539>

Е.В. Антонова

<http://orcid.org/0000-0002-1660-3346>

Е.А. Вишнёва

<https://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

Е.П. Бомбардирова

<https://orcid.org/0000-0002-6677-2914>

А.И. Молодченко

<https://orcid.org/0000-0003-0039-943X>

20. Gutierrez MA, Uribe AF, Tabares CS. Sepsis and neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *J Neurol Stroke*. 2016;4(2):00124. doi: 10.15406/jnsk.2016.04.00124.
21. Трепилец С.В., Голосная Г.С., Трепилец В.М., Кукушкин Е.И. Гипоксически-геморрагические поражение мозга у новорожденных: значение определения нейробиохимических маркеров, маркеров воспаления и апоптоза в неонатальном периоде и результаты катамнестического наблюдения // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2018. — Т. 97. — № 1. — С. 31–37. [Trepilets VM, Golosnaya GS, Trepilets SV, Kukushkin EI. Hypoxic hemorrhagic brain lesions in neonates: the significance of determination of neurochemical markers, inflammation markers and apoptosis in the neonatal period and catamnesis follow-up results. *Pediatrics*. 2018;97(1):31–37. (In Russ.)] doi: 10.24110/0031-403X-2018-97-1-31-37.
22. Zhao J, Chen Y, Xu Y, Pi G. Effect of intrauterine infection on brain development and injury. *Int J Dev Neurosci*. 2013;31(7):543–549. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2013.06.008.
23. Yuan TM, Sun Y, Zhan CY, Yu HM. Intrauterine infection/inflammation and perinatal brain damage: role of glial cells and Toll-like receptor signaling. *J Neuroimmunol*. 2010;229:16–25. doi: 10.1016/j.jneuroim.2010.08.008.
24. Lee YA. White matter injury of prematurity: its mechanisms and clinical features. *J Pathol Transl Med*. 2017;51(5):449–455. doi: 10.4132/jptm.2017.07.25.
25. Back SA, Rosenberg PA. Pathophysiology of glia in perinatal white matter injury. *Glia*. 2014;62(11):1790–1815. doi: 10.1002/glia.22658.
26. Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol*. 2009;8(1):110–124. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70294-1.
27. Михеева И.Г., Лопанчук П.А., Кузнецова Ю.А., и соавт. Микрососудистые нарушения у новорожденных детей различного гестационного возраста с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2017. — Т. 96. — № 7. — С. 10–15. [Miheeva IG, Lopanchuk PA, Kuznetsova YA, et al. Microvascular abnormalities in newborns of different gestational age with hypoxic-ischemic CNS lesion. *Pediatrics*. 2017;96(7):10–15. (In Russ.)] doi: 10.24110/0031-403X-2017-96-1-10-15.
28. Duchon MR. Mitochondria, calcium-dependent neuronal death and neurodegenerative disease. *Pflügers Arch*. 2012;464(1):111–121. doi: 10.1007/s00424-012-1112-0.
29. Gouriou Y, Demareux N, Bijlenga P, De Marchi U. Mitochondrial calcium handling during ischemia-induced cell death in neurons. *Biochimie*. 2011;93(12):2060–2067. doi: 10.1016/j.biochi.2011.08.001.
30. Kamer KJ, Mootha VK. The molecular era of the mitochondrial calcium uniporter. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2015;16(9):545–553. doi: 10.1038/nrm4039.
31. Surin AM, Khiroug S, Gorbacheva LR, et al. Comparative analysis and mitochondrial ATP synthesis in embryonic and postnatal hippocampal neuronal cultures. *Front Mol Neurosci*. 2013;5:102. doi: 10.3389/fnmol.2012.00102.
32. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Каркашадзе Г.А. Новые нейробиологические подходы к профилактике и лечению перинатальных поражений ЦНС. — М.: Российская академия наук; 2017. — 106 с. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Karkashadze GA. *Novye neyrobiologicheskie podkhody k profilaktike i lecheniyu perinatal'nykh porazhenij CNS*. Moscow: Rossiyskaya akademiya nauk; 2017. 106 p. (In Russ.)]
33. Karjalainen MK, Huusko JM, Ulvila J, et al. A potential novel spontaneous preterm birth gene, AR, identified by linkage and association analysis of X chromosomal markers. *PLoS One*. 2012;7(12):e51378. doi: 10.1371/journal.pone.0051378.
34. Parets SE, Conneely KN, Kilaru V, et al. DNA methylation provides insight into intergenerational risk for preterm birth in African Americans. *Epigenetics*. 2015;10(9):784–792. doi: 10.1080/15592294.2015.1062964.
35. Ma Q, Zhang L. Epigenetic programming of hypoxic-ischemic encephalopathy in response to fetal hypoxia. *Prog Neurobiol*. 2015;124:28–48. doi: 10.1016/j.pneurobio.2014.11.001.
36. Vazquez-Valls E, Flores-Soto ME, Chaparro-Huerta V, et al. HIF-1 α expression in the hippocampus and peripheral macrophages after glutamate-induced excitotoxicity. *J Neuroimmunol*. 2011;238(1–2):12–18. doi: 10.1016/j.jneuroim.2011.06.001.
37. Burd I, Welling J, Kannan G, Johnston MV. Excitotoxicity as a common mechanism for fetal neuronal injury with hypoxia and intrauterine inflammation. *Adv Pharmacol*. 2016;76:85–101. doi: 10.1016/bs.apha.2016.02.003.
38. Watson JA, Watson CJ, McCann A, Baugh J. Epigenetics, the epicenter of the hypoxic response. *Epigenetics*. 2010;5(4):293–296. doi: 10.4161/epi.5.4.11684.
39. Tudisco L, Della Ragione F, Tarallo V, et al. Epigenetic control of hypoxia inducible factor-1 α -dependent expression of placental growth factor in hypoxic conditions. *Epigenetics*. 2014;9(4):600–610. doi: 10.4161/epi.27835.
40. Zeng L, He X, Wang Y, et al. MicroRNA-210 overexpression induces angiogenesis and neurogenesis in the normal adult mouse brain. *Gene Ther*. 2014;21(1):37–43. doi: 10.1038/gt.2013.55.
41. Stevens A, Begum G, Cook A, et al. Epigenetic changes in the hypothalamic proopiomelanocortin and glucocorticoid receptor genes in the ovine fetus after periconceptional undernutrition. *Endocrinology*. 2010;151(8):3652–3664. doi: 10.1210/en.2010-0094.
42. Suter MA, Abramovici AR, Griffin E, et al. In utero nicotine exposure epigenetically alters fetal chromatin structure and differentially regulates transcription of the glucocorticoid receptor in a rat model. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2015;103(7):583–588. doi: 10.1002/bdra.23395.
43. Ngai YF, Sulistyoningrum DC, O'Neill R, et al. Prenatal alcohol exposure alters methyl metabolism and programs serotonin transporter and glucocorticoid receptor in brain. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2015;309(5):R613–622. doi: 10.1152/ajpregu.00075.2015.
44. Li Y, Gonzalez P, Zhang L. Fetal stress and programming of hypoxic/ischemic-sensitive phenotype in the neonatal brain: mechanisms and possible interventions. *Prog Neurobiol*. 2012;98(2):145–165. doi: 10.1016/j.pneurobio.2012.05.010.
45. Gaynor JW, Kim DS, Arrington CB, et al. Validation of association of the apolipoprotein E ϵ 2 allele with neurodevelopmental dysfunction after cardiac surgery in neonates and infants. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(6):2560–2566. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.07.052.
46. Mebius MJ, Kooi EM, Bilardo CM, et al. Brain injury and neurodevelopmental outcome in congenital heart disease: a systematic review. *Pediatrics*. 2017;140(1):e20164055. doi: 10.1542/peds.2016–4055.
47. Hovels-Gurich HH. Factors influencing neurodevelopment after cardiac surgery during infancy. *Front Pediatr*. 2016;4:137. doi: 10.3389/fped.2016.00137.
48. Marino BS. New concepts in predicting, evaluating, and managing neurodevelopmental outcomes in children with congenital heart disease. *Curr Opin Pediatr*. 2013;25(5):574–584. doi: 10.1097/MOP.0b013e328365342e.
49. International Cardiac Collaborative on Neurodevelopment (ICCON) Investigators. Impact of operative and postoperative factors on neurodevelopmental outcomes after cardiac operations. *Ann Thorac Surg*. 2016;102(3):843–849. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2016.05.081.
50. McQuillen PS, Goff DA, Licht DJ. Effects of congenital heart disease on brain development. *Prog Pediatr Cardiol*. 2010;29(2):79–85. doi: 10.1016/j.pppedcard.2010.06.011.
51. Donofrio MT, Duplessis AJ, Limperopoulos C. Impact of congenital heart disease on fetal brain development and injury. *Curr Opin Pediatr*. 2011;23(5):502–511. doi: 10.1097/MOP.0b013e32834aa583.
52. Herberg U, Hovels-Gurich H. Neurological and psychomotor development of fetuses and children with congenital heart disease — causes and prevalence of disorders and long-term prognosis. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2012;216(3):132–140. doi: 10.1055/s-0032-1312670.
53. Gaynor JW, Stopp C, Wypij D, et al. Neurodevelopmental outcomes after cardiac surgery in infancy. *Pediatrics*. 2015;135(5):816–825. doi: 10.1542/peds.2014-3825.
54. Барашнев Ю.И., Бахарева В.А., Новиков П.В. *Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей (путеводитель по клинической генетике)*. — М.: Трида-Х; 2004. — 560 с. [Barashnev Yul, Bakharev VA, Novikov PV. *Diagnostika i lechenie vrozhdennykh i nasledstvennykh zabolevaniy u detey (putevoditel po klinicheskoy genetike)*. — M.: Triada-X; 2004. — 560 p.]

lechenie vrozhdennykh i nasledstvennykh zabolevanij u detej (putevoditel' po klinicheskoy genetike). Moscow: Triada-Kh; 2004. 560 p. (In Russ.)

55. Martinello K, Hart AR, Yap S, et al. Management and investigation of neonatal encephalopathy: 2017 update. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017;102:F346–F358. doi: 10.1136/archdischild-2015-309639.

56. Ипатова М.Г., Иткис Ю.С., Бычков И.О., и соавт. Синдром истощения митохондриальной ДНК у новорожденного ребенка // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* — 2018. — Т. 97. — № 1. — С. 71–77. [Ipatova MG, Itkis YS, Bychkov IO, et al. Mitochondrial DNA depletion syndrome in a newborn child. *Pediatrics.* 2018;97(1):71–77. (In Russ.)] doi: 10.24110/0031-403X-2018-97-1-71-77.

57. Беляева И.А., Бомбардинова Е.П., Смирнов И.Е., Харитонов Н.А. Нейротрофические аспекты вскармливания недоношенных детей // *Российский педиатрический журнал.* — 2015. — Т. 18. — № 5. — С. 30–37. [Belyaeva IA, Bombardirova EP, Smirnov IE, Kharitonova NA. Neurotrophic aspects of feeding preterm infants. *Russian Pediatric Journal.* 2015;18(5):30–37. (In Russ.)]

58. Penido AB, Rezende GH, Abreu RV, et al. Malnutrition during central nervous system growth and development impairs permanently the subcortical auditory pathway. *Nutr Neurosci.* 2012;15(1):31–36. doi: 10.1179/1476830511Y.0000000022.

59. Kerac M, Postels DG, Mallewa M, et al. The interaction of malnutrition and neurologic disability in Africa. *Semin Pediatr Neurol.* 2014;21(1):42–49. doi: 10.1016/j.spn.2014.01.003.

60. Roseboom TJ, Painter RC, van Abeelen AF, et al. Hungry in the womb: what are the consequences? Lessons from the Dutch famine. *Maturitas.* 2011;70(2):141–145. doi: 10.1016/j.maturitas.2011.06.017.

61. Vinall J, Grunau RE, Brant R, et al. Slower postnatal growth is associated with delayed cerebral cortical maturation in preterm newborns. *Sci Transl Med.* 2013;5(168):168ra8. doi: 10.1126/scitranslmed.3004666.

62. Lucas A, Morley R, Cole TJ. Randomised trial of early diet in preterm babies and later intelligence quotient. *BMJ.* 1998; 317(7171):1481–1487. doi: 10.1136/bmj.317.7171.1481.

63. Darlow BA, Graham PJ. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short- and long-term morbidity in very low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(10):CD000501. doi: 10.1002/14651858.CD000501.pub3.

64. Schulzke SM, Patole SK, Simmer K. Long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(2):CD000375. doi: 10.1002/14651858.CD000375.pub4.

65. Collins SM, Surette M, Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat Rev Microbiol.* 2012; 10(11):735–742. doi: 10.1038/nrmicro2876.

66. Neufeld KM, Kang N, Bienenstock J, Foster JA. Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. *Neurogastroenterol Motil.* 2011;23(3):255–264.e119. doi: 10.1111/j.1365-2982.2010.01620.x.

67. DiGiulio DB. Diversity of microbes in amniotic fluid. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2012;17(1):2–11. doi: 10.1016/j.siny.2011.10.001.

68. Collado MC, Rautava S, Aakko J, et al. Human gut colonization may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep.* 2016;6:23129. doi: 10.1038/srep23129.

69. Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut.* 2014;63(4):559–566. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303249.

70. de Vries LS, Volpe JJ. Value of sequential MRI in preterm infants. *Neurology.* 2013;81(24):2062–2063. doi: 10.1212/01.wnl.0000437309.22603.0a.

71. Agut T, Leon M, Rebollo M, et al. Early identification of brain injury in infants with hypoxic ischemic encephalopathy at high risk for severe impairments: accuracy of MRI performed in the first days of life. *BMC Pediatrics.* 2014;14:177. doi: 10.1186/1471-2431-14-177.

72. Ермолина Ю.В., Намазова-Баранова Л.С., Мамедъяров А.М., и др. Роль диффузной тензорной магнитно-резонансной томографии и трактографии в диагностике структурных повреждений головного мозга у детей с церебральными параличами //

Вопросы современной педиатрии. — 2016. — Т. 15. — № 2. — С. 141–147. [Ermolina YV, Namazova-Baranova LS, Mamedyarov AM, et al. The role of diffusion-tensor magnetic resonance imaging and tractography in the diagnosis of structural brain disorders in children with cerebral palsy. *Current Pediatrics.* 2016;15(2):141–147. (In Russ.)] doi: 10.15690/vsp.v15i2.1531.

73. Bruckert L, Borchers LR, Dodson CK, et al. White matter plasticity in reading-related pathways differs in children born preterm and at term: a longitudinal analysis. *Front Hum Neurosci.* 2019;13:139. doi: 10.3389/fnhum.2019.00139.

74. Rutherford M, Malamateniou C, McGuinness A, et al. Magnetic resonance imaging in hypoxic-ischemic encephalopathy. *Early Hum Dev.* 2010;86(6):351–360. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2010.05.014.

75. Dunne JM, Wertheim D, Clarke P, et al. Automated electroencephalographic discontinuity in cooled newborns predicts cerebral MRI and neurodevelopmental outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017;102(1):F58–64. doi: 10.1136/archdischild-2015-309697.

76. Bruns N, Blumenthal S, Meyer I, et al. Application of an amplitude-integrated EEG monitor (cerebral function monitor) to neonates. *J Vis Exp.* 2017;(127). doi: 10.3791/55985.

77. Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Беляева И.А., и соавт. Медиаторы эндотелиальной дисфункции при церебральной ишемии у недоношенных детей // *Российский педиатрический журнал.* — 2017. — Т. 20. — № 4. — С. 196–201. [Smirnov IE, Kucherenko AG, Belyaeva IA, et al. Mediators of endothelial dysfunction in cerebral ischemia in premature infants. *Russian Pediatric Journal.* 2017;20(4):196–201. (In Russ.)] doi: 10.18821/1560-9561-2017-20(4)-196-201.

78. Kale PL, Jorge MH, Laurenti R, et al. Pragmatic criteria of the definition of neonatal near miss: a comparative study. *Rev Saude Publica.* 2017;51:111. doi: 10.11606/S1518-8787.2017051006587.

79. Weisz DE, Mirea L, Rosenberg E, et al. Association of patent ductus arteriosus ligation with death or neurodevelopmental impairment among extremely preterm infants. *JAMA Pediatr.* 2017;171(5):443–449. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.5143.

80. Kapadia VS, Lal CV, Kakkilaya V, et al. Impact of the neonatal resuscitation program-recommended low oxygen strategy on outcomes of infants born preterm. *J Pediatr.* 2017;191:35–41. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.08.074.

81. *Принципы этапного выхаживания недоношенных детей.* / Под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. — М.: ПедиатрЪ; 2013. — 240 с. [Printsipy etapnogo vykhazhivaniya nedonoshennykh detej. Ed by LS Namazova-Baranova. Moscow: Pediatr; 2013. 240 p. (In Russ.)]

82. Kasdorf E, Laptook A, Azzopardi D, et al. Improving infant outcome with a 10 min Apgar of 0. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015;100(2):F102–105. doi: 10.1136/archdischild-2014-306687.

83. Jia W, Lei X, Dong W, Li Q. Benefits of starting hypothermia treatment within 6 h vs. 6–12 h in newborns with moderate neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *BMC Pediatr.* 2018;18(1):50. doi: 10.1186/s12887-018-1013-2.

84. Young L, Berg M, Soll R. Prophylactic barbiturate use for the prevention of morbidity and mortality following perinatal asphyxia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(5):CD001240. doi: 10.1002/14651858.CD001240.pub3.

85. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, et al. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(1):CD003311. doi: 10.1002/14651858.CD003311.pub3.

86. Wang LS, Cheng GQ, Zhou WH, et al. Meta-analysis of mild hypothermia for gestational age over 35-week newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2012; 92(20):1400–1404.

87. Celik Y, Atici A, Gulasi S, et al. The effects of selective head cooling versus whole-body cooling on some neural and inflammatory biomarkers: a randomized controlled pilot study. *Ital J Pediatr.* 2015;41:79. doi: 10.1186/s13052-015-0188-5.

88. Chalal LF, Sanchez PJ, Adams-Huet B, et al. Biomarkers for severity of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy and outcomes in newborns receiving hypothermia therapy. *J Pediatr.* 2014; 164(3):468–474.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.10.067.

89. Massaro AN, Jeromin A, Kadom N, et al. Serum biomarkers of MRI brain injury in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy treated

- with whole-body hypothermia: a pilot study. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14(3):310–317. doi: 10.1097/PCC.0b013e3182720642.
90. Natarajan G, Laptook A, Shankaran S. Therapeutic hypothermia: how can we optimize this therapy to further improve outcomes? *Clin Perinatol*. 2018;45(2):241–255. doi: 10.1016/j.clp.2018.01.010.
91. Favrais G, Schwendimann L, Gressens P, Lelievre V. Cyclooxygenase-2 mediates the sensitizing effects of systemic IL-1 β on excitotoxic brain lesions in newborn mice. *Neurobiol Dis*. 2007; 25:496–505. doi: 10.1016/j.nbd.2006.10.012.
92. Juul SE, Mayock DE, Comstock BA, et al. Neuroprotective potential of erythropoietin in neonates; design of a randomized trial. *Matern Health Neonatol Perinatol*. 2015;1:27. doi: 10.1186/s40748-015-0028-z.
93. Amer AR, Oorschot DE. Xenon combined with hypothermia in perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a noble gas, a noble mission. *Pediatr Neurol*. 2018;84:5–10. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2018.02.009.
94. Tarocco A, Caroccia N, Morciano G, et al. Melatonin as a master regulator of cell death and inflammation: molecular mechanisms and clinical implications for newborn care. *Cell Death Dis*. 2019;10(4):317. doi: 10.1038/s41419-019-1556-7.
95. Ahrens S, Ream MA, Slaughter LA. Status epilepticus in the neonate: updates in treatment strategies. *Curr Treat Options Neurol*. 2019;21(2):8. doi: 10.1007/s11940-019-0546-5.
96. Solevag AL, Schmolzer GM, Cheung PY. Novel interventions to reduce oxidative-stress related brain injury in neonatal asphyxia. *Free Radic Biol Med*. 2019. pii: S0891-5849(18)32359-1. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.04.028.
97. Patel S, Ohls RK. Darbepoetin administration in term and preterm neonates. *Clin Perinatol*. 2015;42(3):557–566. doi: 10.1016/j.clp.2015.04.016.
98. Chen GF, Li HT, Huang JJ, et al. [Relationship between serum erythropoietin levels and brain injury in preterm infants. (Article in Chinese).] *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2016;18(10):947–952.
99. Favrais G, Tourneux P, Lopez E, et al. Impact of common treatments given in the perinatal period on the developing brain. *Neonatology*. 2014;106:163–172. doi: 10.1159/000363492.
100. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD004454. doi: 10.1002/14651858.CD004454.pub2.
101. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(4):CD003481. doi: 10.1002/14651858.CD003481.pub5.
102. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Caffeine for apnea of prematurity trial group: caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med*. 2006;354:2112–2121. doi: 10.1056/nejmoa054065.
103. Диагностика и комплексная реабилитация перинатальной патологии новорожденных детей. / Под ред. Г.В. Яцык. — М.: ПедиатрЪ; 2012. — 156 с. [Diagnostika i kompleksnaya reabilitatsiya perinatal'noj patologii novorozhdennykh detej. Ed by GV Yatsyk. Moscow: Pediatr; 2012. 156 p. (In Russ).]
104. Беляева И.А., Турти Т.В., Митиш М.Д., и др. Профилактические аспекты вскармливания недоношенных детей грудным молоком // *Педиатрическая фармакология*. — 2014. — Т. 11. — № 2. — С. 41–46. [Belyaeva IA, Turti TV, Mitish MD, et al. Preventive aspects of breast milk feeding in premature infants. *Pediatric pharmacology*. 2014;11(2):41–46. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v11i2.956.
105. Беляева И.А., Бомбардинова Е.П. Медико-организационные основы работы банка грудного молока // *Вопросы современной педиатрии*. — 2012. — Т. 11. — № 3. — С. 75–78. [Belyaeva IA, Bombardirova EP. Medical and organizational bases of breast milk bank functioning. *Current Pediatrics*. 2012;11(3): 75–78. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v11i3.300.
106. Беляева И.А., Намазова-Баранова Л.С., Турти Т.В., и др. Значение грудного вскармливания в профилактике отдаленных нарушений метаболизма: обзор литературы // *Педиатрическая фармакология*. — 2015. — Т. 12. — № 1. — С. 52–58. [Belyaeva IA, Namazova-Baranova LS, Turti TV, et al. Role of breastfeeding in preventing long-term metabolic disorders: review. *Pediatric pharmacology*. 2015;12(1):52–58. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v12i1.1247.
107. Беляева И.А., Намазова-Баранова Л.С., Бомбардинова Е.П., Окунева М.В. Нутритивный и гормональный статус недоношенных детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития, при достижении ими постконцептуального возраста 38–42 недели // *Вестник ПАМН*. — 2016. — Т. 71. — № 6. — С. 436–445. [Belyaeva IA, Namazova-Baranova LS, Bombardirova EP, Okuneva MV. Nutritional and hormonal status of premature infants born with intrauterine growth restriction at the term corrected age. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;71(6):436–445. (In Russ).] doi: 10.15690/vramn730.
108. Hansen-Pupp I, Hovel H, Lofqvist Ch, et al. Circulatory insulin-like growth factor-I and brain volumes in relation to neurodevelopmental outcome in very preterm infants. *Pediatric Research*. 2013;74(5):564–569. doi: 10.1038/pr.2013.135.
109. Anderson JW, Johnstone BM, Remley DT. Breast-feeding and cognitive development: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 1999; 70(4):525–535. doi: 10.1093/ajcn/70.4.525.
110. Беляева И.А., Окунева М.В., Бомбардинова Е.П. Физическое развитие и состав тела недоношенных младенцев на первом году жизни: связь потенциалов внутриутробного и постнатального роста // *Российский педиатрический журнал*. — 2018. — Т. 21. — № 3. — С. 132–137. [Belyaeva IA, Okuneva MV, Bombardirova EP. Physical development and composition of the body of premature infants in the first year of life: the relationship between the potentials of intrauterine and postnatal growth. *Russian Pediatric Journal*. 2018;21(3):132–137. (In Russ).] doi: 10.18821/1560-9561-2018-21-3-132-138.
111. Неонатальная неврология. / Под ред. В.М. Студеникина, Ш.Ш. Шамансурова. — М.: Медфорум; 2014. — 480 с. [Neonatal'naya nevrologiya. Ed by VM Studenikin, ShSh Shamansurov. Moscow: Medforum; 2014. 480 p. (In Russ).]
112. Беляева И.А., Бомбардинова Е.П., Токовая Е.И., и соавт. Немедикаментозная абилитация детей с перинатальными поражениями нервной системы // *Вопросы современной педиатрии*. — 2017. — Т. 16. — № 5. — С. 383–391. [Belyaeva IA, Bombardirova EP, Tokovaya EI, et al. Non-drug habilitation of children with perinatal affections of the nervous system. *Current Pediatrics*. 2017;16(5):383–391. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v16i5.1802.
113. Caesar R, Boyd RN, Colditz P, et al. Early prediction of typical outcome and mild developmental delay for prioritisation of service delivery for very preterm and very low birthweight infants: a study protocol. *BMJ Open*. 2016;6:e010726. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010726.
114. Kelly CE, Chan L, Burnett AC, et al. Brain structural and microstructural alterations associated with cerebral palsy and motor impairments in adolescents born extremely preterm and/or extremely low birthweight. *Dev Med Child Neurol*. 2015;57: 1168–1175. doi: 10.1111/dmcn.12854.
115. Gagnon K, Cannon S, Weatherstone KB. The Premie-Neuro: opportunities and challenges for standardized neurologic assessment of the preterm infant. *Adv Neonatal Care*. 2012;12(5):310–317. doi: 10.1097/ANC.0b013e318265b3fa.
116. Софронов В.В., Русанова И.А., Волошин А.В. Прогностическое значение корреляционного анализа перинатального анамнеза // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2017. — Т. 62. — № 5. — С. 130–135. [Sofronov VV, Rusanova IA, Voloshin AV. Prognostic value of correlation analysis of perinatal anamnesis. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2017;62(5):130–135. (In Russ).] doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-130-135.
117. Осовский С. Нейронные сети для обработки информации. — М.: Финансы и статистика; 2004. — 344 с. [Osovskij S. Neironnye seti dlya obrabotki informatsii. Moscow: Finansy i statistika; 2004. 344 p. (In Russ).]