DOI: https://doi.org/10.15690/pf.v17i4.2164

И.А. Беляева[1, 2, 3], А.А. Баранов[1, 4], Л.С. Намазова-Баранова[1, 2, 5], К.Е. Эфендиева[1], П.С. Аримова[1], А.И. Молодченков[6, 7], Е.П. Бомбардирова[1], Г.А. Каркашадзе[1], Т.В. Турти[1, 2, 8, 9], Е.А. Вишнёва[1]

[1] НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБУЗ Центральная клиническая больница РАН Минобрнауки, 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] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация
[5] Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация
[6] Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление», Москва, Российская Федерация
[7] Общество с ограниченной ответственностью «Технологии системного анализа», Москва, Российская Федерация
[8] НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента ДЗ г. Москвы, Российская Федерация
[9] Детская городская клиническая больница № 9 имени Г.Н. Сперанского, Москва, Российская Федерация

Предикторы когнитивных нарушений и возможности их профилактики у недоношенных детей

Контактная информация:
Беляева Ирина Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор РАН, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета РНИМУ им. Пирогова, руководитель неонатальной службы ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», руководитель отдела НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБУЗ ЦКБ РАН Минобрнауки
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, **тел.**: +7 (499) 259-01-08, **e-mail**: irinaneo@mail.ru
Статья поступила: 18.05.2020, **принята к печати**: 14.08.2020

В статье обобщены материалы современных публикаций, посвященных когнитивному развитию недоношенных детей во взаимосвязи с перинатальными факторами и условиями воспитания. Ведущими предикторами риска когнитивных нарушений у детей, родившихся преждевременно, являются глубокая незрелость к моменту рождения (гестационный возраст менее 27 нед) и потребность в интенсивной терапии в первые недели жизни. Приведены данные лонгитудинальных наблюдений за развитием недоношенных детей до достижения ими взрослого возраста, в которых изучена структура когнитивных нарушений в этой популяции. Обнаружено преобладание нарушений усвоения математики, а также оперативной памяти и целенаправленной деятельности; частота этих когнитивных нарушений связана как со степенью недоношенности, так и с социальным неблагополучием семьи. Современные методы нейровизуализации (диффузно-взвешенная и функциональная магнитно-резонансная томография (МРТ) мозга) позволяют уже в возрасте 18 мес определить у ребенка нарушения формирования нейронных сетей (коннектом) как морфологический субстрат когнитивных нарушений, что позволяет прогнозировать индивидуальную траекторию его развития и проводить направленные корригирующие вмешательства.
***Ключевые слова**: недоношенные дети, когнитивное развитие, интенсивная терапия, нейровизуализация, когнитивные нарушения, коррекция*

***Для цитирования**:* Беляева И.А., Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Эфендиева К.Е., Аримова П.С., Молодченков А.И., Бомбардирова Е.П., Каркашадзе Г.А., Турти Т.В., Вишнёва Е.А. Предикторы когнитивных нарушений и возможности их профилактики у недоношенных детей. *Педиатрическая фармакология*. 2020; 17 (4): 318–327. doi: 10.15690/pf.v17i4.2164

Современные представления о факторах, влияющих на нервно-психическое развитие недоношенных детей

Повышенный риск нарушений развития у детей, родившихся преждевременно, широко освещается в медицинской литературе. Наиболее актуальна проблема тяжелых последствий перинатальной патологии для младенцев, родившихся экстремально незрелыми — ранее достижения 28–30 нед гестации. В современных перинатальных центрах выживает не менее 85% этих новорожденных, но подавляющее большинство выживших имеет или двигательные расстройства, или когнитивные и поведенческие нарушения [1, 2]. Установлено, что дети, родившиеся недоношенными, чаще имеют диагноз СДВГ (синдром дефицита внимания и гиперактивности), чем доношенные; у детей, родившихся при сроке гестации менее 34 нед, частота СДВГ в 3 раза выше, чем у доношенных [3]. Как показали

результаты международного мультицентрового исследования в рамках научного проекта ENIGMA, в котором принимал участие и наш авторский коллектив, у детей с СДВГ выявилось снижение общей площади поверхности и снижение площади поверхности в 24 из 34 извилин мозга: в лобной, височной долях и поясных извилинах. Также при СДВГ у детей достоверно снижена толщина коры головного мозга в области полюса височной доли и веретенообразной извилины. На настоящий момент это наиболее крупное морфометрическое исследование в мире (1081 случай СДВГ и 1048 контрольных субъектов в возрасте 4–14 лет), которое подтверждает, что СДВГ связан с нейроструктурными изменениями и очевидно имеет в своей основе нейробиологические причины, к числу которых относятся анте- и интранатальные факторы [4]. По расчетам экономистов, пожизненные расходы на лечение и реабилитацию таких пациентов могут составить около 200 млн долларов [5, 6]. Магистральный путь снижения частоты неврологических расстройств у недоношенных — дальнейшее совершенствование технологий «золотого часа» в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) и индивидуализация протокола ведения пациентов [7, 8]. Выхаживание крайне незрелых младенцев требует четкого мониторинга параметров их жизнедеятельности для поддержания адекватного кровоснабжения и оксигенации жизненно важных органов, в первую очередь, — головного мозга [9, 10]. Как правило, у одного младенца имеется сочетание нескольких факторов, влияющих на его дальнейшую судьбу: гипоксически-геморрагическое поражение мозга, перинатальные инфекции, формирование бронхолегочной дисплазии (БЛД) [2, 11, 12]. Установлена связь рано выявленных повреждений белого мозгового вещества у незрелых новорожденных с формированием детского церебрального паралича (ДЦП) [13, 14, 15], однако когнитивные проблемы, переходящие в проблемы социальной адаптации во взрослом возрасте, могут быть связаны с глубокими нарушениями в структуре серого вещества головного мозга. Так, при обследовании методом диффузионной и Т1-взвешенной магнитно-резонансной томографии (МРТ) взрослых, родившихся недоношенными, в сравнении с сопоставимыми по возрасту взрослыми, родившимися доношенными, выявлено уменьшение объема серого вещества в таламусе, стриатуме, височной коре и его увеличение в поясной коре. Фракционная анизотропия была положительно связана как с гестационным возрастом, так и с общим IQ [16]. Поэтому у лиц, родившихся преждевременно, существуют предпосылки для социального неблагополучия: недоношенные дети с меньшей вероятностью заканчивают среднюю школу и поступают в университет. Преждевременное рождение связано с более низкими доходами, более низким профессиональным статусом и снижением благосостояния родителей в зрелом возрасте [17, 18].

Одним из факторов, достоверно увеличивающих долю недоношенных младенцев в общей популяции, является широкое внедрение методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), особенно если используется подсадка двух-трех эмбрионов. Так, по данным американских исследователей [19], в последние годы в США преждевременные роды после зачатия с помощью ВРТ отмечаются у 29,9% (в общей популяции

Irina A. Belyaeva[1, 2, 3], Alexander A. Baranov[1, 4], Leyla S. Namazova-Baranova[1, 2, 5], Kamilla E. Efendieva[1], Polina S. Arimova[1], Alexey I. Molodchenkov[6, 7], Elena P. Bombardirova[1], Georgiy A. Karkashadze[1], Tatiana V. Turti[1, 2, 8, 9], Elena A. Vishnyova[1]

1 Research Institute of Pediatrics and Children's Health in «Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences», Moscow, Russian Federation
2 Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation
3 Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation
4 Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation
5 Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation
6 Federal Research Center "Computer Science and Control" of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation
7 SIA «Technologies for systems analysis», Moscow, Russian Federation
8 Research Institute for Healthcare and Medical Management of Moscow Health Department, Moscow, Russian Federation
9 G.N. Speransky Children's Municipal Clinical Hospital № 9, Moscow, Russian Federation

Predictors of Cognitive Defects and Its Prevention Capabilities in Premature Infants

The article summarizes the materials of modern publications on cognitive development of premature infants in connection with perinatal factors and parenting conditions. Leading risk predictors of cognitive defects in premature infants are severe dysmaturity by the time of birth (gestational age <27 weeks) and need for intensive care during the first weeks of life. The data of longitudinal researches of the premature infants' development until reaching their adulthood is presented. The structure of cognitive defects in this population is studied. The most common problems were revealed in learning mathematics, operational memory and purposeful behavior and activity. Frequency of these cognitive defects is associated with both: stage of prematurity social problems of the family. Modern neurovisualization methods (diffusion weighted imaging and functional magnetic resonance imaging (MRI) of the brain) allows to identify the defects in child nervous system (Connectome) development already at the age of 18 months. It can be the substrate of cognitive defects, and it will allow to predict individual development pathway and implement direct corrections and interventions.

***Key words**: premature infants, cognitive development, intensive care, neurovisualization, cognitive defects, rehabilitation*

For citation: Belyaeva Irina A., Baranov Alexander A., Namazova-Baranova Leyla S., Efendieva Kamilla E., Arimova Polina S., Molodchenkov Alexey I., Bombardirova Elena P., Karkashadze Georgiy A., Turti Tatiana V., Vishnyova Elena A. Predictors of Cognitive Defects and Its Prevention Capabilities in Premature Infants. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2020; 17 (4): 318–327. doi: 1 10.15690/pf.v17i4.2164

младенцев — 9,9%). При использовании ВРТ недоношенные дети от одноплодной беременности рождаются в 13,7% случаев, что почти в 2 раза чаще, чем в общей популяции. Среди двоен эти показатели составляют соответственно 64,2 и 59,9%, и только при вынашивании тройни или большего количества плодов частота недонашивания при ВРТ та же, что и при естественном зачатии (т.е. более 97% новорожденных). Повышенную частоту недонашивания при использовании ВРТ связывают с особенностями имплантации эмбриона и расположением плаценты — более часто отмечается ее предлежание, хотя в то же время отслойка плаценты происходит реже в связи с более глубоким врастанием хориона в миометрий после применения ВРТ [20].

Использование ВРТ сопряжено не только с самим фактом недонашивания, но и с повышенным риском ранних преждевременных родов, при которых рождаются дети с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой (ЭНМТ) массой тела. Так, в обширном когортном исследовании [21] было установлено, что даже при одноплодных беременностях после ВРТ дети с ОНМТ и ЭНМТ рождаются соответственно в 1,94 и 9,46% против 0,66 и 7,05% при естественном зачатии. В этом же исследовании показано, что частота рождения крайне незрелых младенцев, менее 24 нед гестационного возраста, при ВРТ может достигать 16,1%, а частота детей с дисгенезиями мозга — 0,06% (против 0,01% в общей популяции).

По результатам многоцентровых исследований, выполненных в последние десятилетия, были опубликованы настораживающие данные о достоверном повышении риска умственной отсталости у детей, зачатых с помощью ВРТ [22, 23]; в нозологическом плане нарушение когнитивного развития у этих детей связывали с расстройствами аутистического спектра [23, 24], при этом отмечена зависимость риска аутизма и умственной отсталости от методики, использованной при выполнении ВРТ, — наиболее достоверная связь с повышенным риском аутизма и умственной отсталости установлена для методики ИКСИ (интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки) [23, 25]. Так, при зачатии после процедуры ИКСИ частота аутизма составила 135,7 на 100 человеко-лет против 29,3 при других методах ВРТ. Частота задержки умственного развития при использовании для ИКСИ спермы, полученной при хирургической экстракции у донора, составила 144,1, а при эякуляции — 90,6 на 100 человеко-лет в сравнении с 60,8 при использовании методик ВРТ без ИКСИ [23]. Таким образом, безопасность процедур ВРТ для внутриутробного ребенка, особенно незрелого, нуждается в дальнейшем изучении.

Предикторы когнитивных нарушений (сочетающихся с двигательными или изолированных) у недоношенных младенцев в настоящее время находятся в стадии изучения. Определение таких предикторов важно для разработки мер направленной коррекции на этапе наибольшей пластичности детского организма [26, 27]. Общеизвестный предиктор повышенного риска отсроченной патологии — низкий гестационный возраст. Установлено, что с возрастом частота тяжелых двигательных нарушений (ДЦП) в популяции недоношенных снижается, но негрубые двигательные нарушения становятся более частыми [28].

ОРИТН и векторы постнатального развития недоношенного младенца

Решающее значение в обеспечении шансов благоприятного исхода перинатальной патологии у незрелых детей имеет своевременная ургентная коррекция дыхательных, гемодинамических и метаболических расстройств в первые минуты и часы жизни, поскольку именно в этом «окне возможностей» создаются условия для индукции нейропластических процессов [2]. Существующие протоколы первичной реанимации новорожденных дифференцированы в зависимости от гестационного возраста пациента во избежание ятрогенных осложнений [7]. Основная задача ургентной интенсивной терапии, которая одновременно является профилактикой отсроченных церебральных нарушений, — это поддержание стабильной адекватной перфузии и оксигенации головного мозга, в связи с чем обеспечиваются в первую очередь функции внешнего дыхания (сурфактант) при тщательном мониторинге газового гомеостаза [9, 29]. Обычно в первые дни жизни крайне незрелого ребенка и диагностика характера поражения нервной системы, и тем более, прогнозирование течения и исхода этого поражения значительно затруднены вследствие малой информативности и быстрой динамики клинической картины и данных инструментальных исследований. Тем не менее, этапное ультразвуковое исследование (УЗИ), проводимое в динамике до достижения «возраста доношенности», особенно в сочетании с МРТ, позволяющим определить степень деструкции белого мозгового вещества, могут быть выполнены уже при пребывании ребенка в ОРИТН и помогают оценить возможные риски отсроченной патологии [30, 31]. Важным прогностическим предиктором, непосредственно связанным с риском формирования ДЦП и/или гидроцефалии на этом этапе онтогенеза, является степень выраженности внутрижелудочкового кровоизлияния (ВЖК) [32].

Наиболее уязвимые младенцы — это дети, рожденные на 22–24-й нед беременности. В недавнем японском исследовании, включавшем анализ историй болезни более 3000 таких пациентов, показано, что частоту ВЖК III–IV степени за 10 лет удалось снизить с 18,3 до 13,5%, однако при этом сохранялась высокая частота инвазивных пре- и неонатальных вмешательств; смертность детей в первые 3 года жизни снизилась с 34 до 25%, частота грубых нарушений развития — с 54 до 47% [33].

В последние годы активно разрабатываются способы экстренной нейропротекции для недоношенных младенцев на этапе ОРИТН, что обосновывается наибольшей сенситивностью мозговых структур именно в раннем постнатальном периоде [34]. Так, уже в первичной фазе церебрального поражения может быть использована клеточная терапия — как средство, снижающее выброс эксайтотоксинов, индуцирующее эндогенную миграцию и пролиферацию клеток, а также способствующее ангиогенезу [35]. Выполнены пилотные исследования, показавшие обнадеживающие результаты применения амниотических эпителиальных клеток, мезенхимальных стромальных клеток и плюрипотентных клеток пуповинной крови [36]. Установлена безопасность использования различных видов стволовых клеток, в т.ч. при интравентрикулярных введениях крайне недоношенным, но длительных доказательных наблюдений за детьми после такого лечения пока нет — необходимы дальнейшие исследования [37].

В экспериментальных исследованиях в качестве альтернативы клеточной биологической терапии изучаются нейропротективные потенции бесклеточных структур, секретируемых стромальными клетками, — внеклеточных везикул; установлено стимулирующее действие этих структур на синтез миелина и улучшение отсроченных познавательных способностей у животных [38]. Однако

при попытке перенесения этого опыта в клинические исследования было отмечено, что аутологичные бесклеточные структуры (экзосомы), выделенные из пуповинной крови недоношенных детей, таким потенциалом не обладают [39]. Таким образом, вопросы клеточной терапии требуют дальнейшего изучения, и превентивная эффективность этой терапии в отношении когнитивных дефицитов может быть оценена только при проведении доказательных долгосрочных наблюдений.

Из фармакологических нейропротекторов, чья роль в индукции нейропластических процессов может считаться доказанной, у недоношенных детей широко применяется эритропоэтин — причем независимо от режимов и дозировок препарата мультицентровые метааналитические исследования свидетельствуют о более высоком уровне интеллекта в возрасте 18 месяцев у недоношенных при использовании эритропоэтина в первые 48 часов после рождения (оценка когнитивных функций проводилась по шкале Бейли) [40]. В начальной стадии находятся клинические исследования применения с нейропротективной целью у недоношенных мелатонина [41]; в стадии эксперимента — изучение креатина [42], гранулоцитарного колониестимулирующего фактора [43], полусинтетического антибиотика миноциклина [44], эпидермального ростового фактора [45] и диазоксида [46]. Обсуждаются различные инновационные методы возможной доставки нейропротекторов (т.н. наночастиц) в ткань мозга — пока в эксперименте и в исследованиях на взрослых с инсультами [47, 48]. Помимо фармакоагентов, бесспорным компонентом церебропротективной стратегии на этапе ОРИТН и отечественными, и зарубежными специалистами признано создание лечебно-охранительного режима и мягко развивающей (нетравматичной) внешней среды [49].

Структура когнитивных нарушений: возможности современных диагностических методов и прогнозирование когнитивного дефицита у недоношенных

Как было представлено в предыдущем разделе, прогнозирование грубых дефектов моторного и умственного развития у недоношенных младенцев возможно уже в периоде новорожденности при выявлении с помощью нейросонографии ВЖК III–IV степени или при проведении МРТ (различные степени лейкомаляции, образование кист) [50]. Между тем для полноценной социализации ребенка препятствием могут оказаться умеренный когнитивный дефицит, а также затруднения в обучении, связанные с негрубыми нарушениями в поведенческой сфере (дефицит внимания и исполнительной (регуляторной) функции — англ. executive function); причем эти нарушения отмечаются почти у половины детей, родившихся крайне незрелыми [51, 52].

Были выполнены многоцентровые исследования развития недоношенных, достигших школьного возраста, с дифференцированной оценкой общего интеллекта и способностей к математике. Так, сравнивались результаты обследования немецких и британских школьников [53]. Все наблюдавшиеся дети не имели сенсорных и моторных нарушений; учитывался социально-экономический статус семьи. Оценки выполнены в возрасте 6–8 лет. В обоих когортах был проведен тест оценки математических навыков и когнитивных способностей с помощью системы Кауфмана. В когорте британских школьников показатели IQ и успеваемости по математике снижались на 2,34 и 2,76 балла соответственно при рождении на каждую неделю раньше 34 нед. Результаты базового математического процессинга уменьшались на 1,77 балла на каждую неделю раньше 36 нед. Баллы детей британской когорты (родившиеся в сроке 27–41 нед) позволили точно предсказать IQ и основные результаты баллов детей немецкой когорты, родившихся в 23–25 нед в другой стране и на десятилетие позже (в «эпоху сурфактанта»), что говорит об универсальности гестационного возраста как предиктора когнитивного развития [53].

Вероятно, неуспешность в выполнении учебных заданий в начальной школе «закладывается» у недоношенных детей еще на предшествующих этапах онтогенеза; так, при исследовании общего интеллекта, внимания и исполнительных функций у пятилетних детей, родившихся преждевременно в Дании [54], установлены значительно более низкие показатели, чем у доношенных детей.

У детей, родившихся при сроке гестации 25 и менее недель, даже при сохранном общем интеллекте и отсутствии каких-либо сенсорных нарушений, как правило, имеются затруднения при обучении уже в младших классах школы, усиливающиеся в процессе школьного обучения [55, 56]. В многоцентровых зарубежных исследованиях при оценке особенностей когнитивного развития учитывали показатели подвижности нервных процессов (профиль «торможение–возбуждение»), оперативную память, навыки планирования [57, 58]. В среднем детишкольники, родившиеся с ЭНМТ, имели значительно более низкие баллы как по чтению/письму, так и по математике по сравнению с доношенными здоровыми детьми того же возраста и выросшими при сходных социальных условиях; наиболее чувствительная разница отмечена в оценках по математике (неудовлетворительные баллы у 37% против 6% в контрольной группе) [51]. При этом у большинства обследованных детей с ЭНМТ коэффициент общего интеллекта не был ниже нормальных значений; таким образом, авторы справедливо связывают школьные проблемы детей с неполноценностью исполнительных функций, таких как пространственная ориентировка, оперативная память, внимание, скорость усвоения информации и способность к планированию [59, 60]. По мнению некоторых исследователей, прогнозирование вероятности этих нарушений в первые месяцы жизни младенца возможно при использовании количественной оценки структуры белого мозгового вещества в процессе проведения диффузно-тензорной МРТ [61] — соответственно, при таком прогнозе следует разрабатывать меры превентивного воздействия.

Профилактические мероприятия приобретают особую важность для детей из неблагополучных семей, поскольку установлено, что в дополнение к гестационному возрасту низкий социальный уровень семьи оказывал сильное негативное влияние на исходы развития детей. Влияние этого фактора на IQ было эквивалентно влиянию рождения на 5 нед ранее 34 нед, причем девочки имели худшие результаты по математике и базовым математическим навыкам, чем мальчики [53, 62].

При отсутствии специальных развивающих программ для всего периода жизни ребенка — от рождения и до подросткового возраста — когнитивные и поведенческие нарушения продолжаются у взрослых, рожденных недоношенными, что может привести к экономическим проблемам [63]. На основании экстраполирования результатов экспериментальных и теоретических работ на исходы перинатальной патологии у человека делается заключение о том, что у субъектов, рожденных крайне незрелыми, пожизненно сохраняются некие изменения в нейронных сетях, связанные с общим когнитив-

ным дефицитом и уже опосредованно через него — со снижением математических способностей [18, 64]. Это заключение подтверждается топографическим картированием результатов элетроэнцефалографии (ЭЭГ) у недоношенных в школьном возрасте — выявляются латентные изменения биоэлектрической активности (БЭА) в лобно-теменной области [65, 66], а также исследованиями холинергических маркеров в данной популяции [67] — возможно, впоследствии будут разработаны холинергические препараты, в т.ч. и для использования в перинатальном периоде. Взаимосвязи особенностей когнитивного развития с перинатальными факторами риска (включая сроки преждевременных родов) не являются линейными, т.к. они подвержены воздействию многочисленных биологических и социальных факторов [53]. В то же время выявленные закономерности свидетельствуют о необходимости непрерывного образовательного (медико-педагогического) сопровождения недоношенных детей — по меньшей мере на протяжении всего периода детства [68], что требует индивидуализированной оценки как первичного субстрата повреждения, так и его динамических изменений, при этом проспективная оценка может быть сделана в возрасте 20 мес [69].

Созревание структур мозга и индивидуальная «траектория» когнитивного развития ребенка, родившегося недоношенным

Современные высокотехнологичные методы исследования позволяют изучать тонкие структуры нервной ткани в процессе их функционирования даже у незрелых новорожденных; к этим методам относятся диффузно-взвешенная и функциональная МРТ [70]. Работы последних десятилетий выявили модульную организацию коммуникационных путей нервной системы [71]; однако стадийность развития разветвленных нейронных связей, обозначаемых термином «коннектом», остается пока неизученной. В эмбриональном и фетальном периодах регистрируется поступательное нарастание числа синаптических связей; до 20–24-й нед внутриутробного развития этот рост относительно медленный, но с 24-й нед нормального онтогенеза происходит «большой синаптический взрыв» — ускорение формирования кортикального коннектома с пиком, приходящимся на второй год жизни, что подтверждает правильность концепции «первых 1000 дней» [72, 73].

Таким образом, период «вокруг рождения» крайне важен для адекватного формирования нейронных сетей; неблагоприятные воздействия, связанные с преждевременным появлением младенца на свет, могут негативно повлиять на формирующуюся структурную основу высшей нервной деятельности [74].

Для оценки структурных нарушений формирования нервной системы недоношенного ребенка могут быть использованы современные исследовательские методики:

- динамика соотношения маркеров повреждения и репарации нервной ткани — нейротрофинов, маркеров апоптоза и эндотелиальной дисфункции;
- количественный анализ УЗ-эхоплотности белого мозгового вещества;
- ЭЭГ-предикторы отсроченной задержки нервно-психического развития младенца;
- МРТ-признаки неблагоприятных исходов патологии в первые две недели жизни [75].

Особый интерес представляют морфометрические исследования мозга, выполненные в «возрасте доношенности» [76]. Установлено, что площадь кортикальной поверхности почти в каждой области мозга положительно связана с когнитивными и языковыми оценками, а кривизна внутренней коры головного мозга в лобной, теменной и височной долях отрицательно связана с баллами по шкале Бейли. Таким образом, повышенная кривизна коры головного мозга в сочетании с площадью кортикальной поверхности в «возрасте доношенности» — новый прогностический биомаркер неблагоприятного нейроразвития крайне недоношенных детей.

В исследовании, выполненном в Нидерландах [70], с помощью функциональной МРТ были обследованы новорожденные на 30-й и 40-й нед гестации; причем уже на 30-й нед была выявлена модульная организация нейронных связей («сети покоя»); архитектура этих связей почти соответствовала мозгу доношенного младенца. На этапе от 30 до 40 нед гестационного возраста выявлены значительные количественные изменения микроструктуры белого вещества и увеличение коэффициента межполушарных связей.

Оценка созревания интегративной деятельности мозга с помощью функциональной МРТ является дальнейшим развитием существующих инструментальных методик — топографического картирования и когерентного анализа ЭЭГ. Таким образом, функциональная МРТ, выполненная при выписке из ОРИТН, может расцениваться как имеющая несомненную прогностическую значимость, поскольку выявленные с ее помощью нарушения не обнаруживаются при рутинной структурной МРТ, последняя выявляет предикторы преимущественно грубых органических расстройств. Так, недавно были выполнены исследования, установившие достоверные связи между повреждением белого мозгового вещества лобной доли и когнитивными исходами у недоношенных детей [14, 77]. В этой связи заслуживает внимания работа, посвященная становлению функциональных сетей у новорожденных с перинатальными поражениями нервной системы [78]. Авторы обследовали как доношенных, так и недоношенных детей, находящихся в ОРИТН, с помощью функциональной МРТ во время физиологического сна (у недоношенных детей исследование выполнено в «возрасте доношенности»). Оценивались коэффициенты функциональной связи и их корреляция с исходом перинатальных поражений мозга в возрасте 8 мес в зависимости от клинических и социальных факторов. Была установлена наиболее значимая связь нарушений формирования нейронных сетей в периоде новорожденности с задержкой формирования моторных навыков в возрасте 8 мес, причем вне различий в клинической картине поражений и в социальных условиях. Для особенностей когнитивного развития достоверных связей со стартовыми особенностями нейросетей в этой работе выявлено не было — возможно, в связи с небольшим объемом наблюдения.

В отношении развития когнитивной сферы у недоношенных детей, не имеющих грубого органического поражения мозга, существуют противоречивые оценки — от указаний на выраженную задержку формирования познавательных умений до констатации нормального уровня общего когнитивного функционирования [79, 80]. Представляет большой практический интерес попытка определения «индивидуальной траектории» когнитивного развития недоношенного ребенка в возрасте 18 мес. В исследовании, проведенном в Швеции [81], сравнивались оценки когнитивного развития недоношенных детей в 3 «временных точках» — в возрасте 18 мес, 5 и 11 лет; причем дети не имели сенсорных и моторных нарушений. Показательно, что в этих точках величина общей оценки

(«когнитивного балла») была достоверно связана с такими факторами, как указание в анамнезе на перенесенное ВЖК, длительная — более 7 дней — инвазивная респираторная поддержка и уровень образования родителей; в то же время факторы задержки внутриутробного развития или БЛД не были статистически значимыми. Тем не менее, в других исследованиях установлена достоверная зависимость снижения интеллекта — почти на одно стандартное отклонение — от наличия у ребенка БЛД; с другими перинатальными и демографическими факторами эта связь менее выраженна [82]. При оценке «траектории» когнитивного развития [81] установлено, что балльные оценки общего уровня познавательных способностей в 18 мес и в 11 лет для одного и того же пациента оказались практически одинаковыми; у девочек показатели были более высокими, чем у мальчиков. Совпадения показателей в 18 мес и в 11 лет позволяют считать возраст 18 мес важным этапом, на котором уже можно достоверно прогнозировать общую направленность формирования когнитивной сферы ребенка — особенности подвижности нервных процессов, резервы внимания и памяти. Это обстоятельство также подтверждает глобальную значимость стартовых этапов онтогенеза человека в свете концепции «первых 1000 дней».

Стартовая восстановительная (превентивная) терапия и ее роль в обеспечении становления когнитивной сферы у недоношенных

Одна из важных социальных задач медицины и коррекционной педагогики — обеспечение возможностей полноценного развития ребенка с перинатальной патологией — базируется на феноменах нейропластичности и активации компенсаторных возможностей у пострадавших младенцев. Установлено, что развивающийся мозг способен генерировать новые нейронные цепи при создании благоприятных условий для этого на этапе «критических периодов» — т.е. на ранних этапах онтогенеза, причем возможности нейропластичности лишь частично детерминированы генетически и во многом обусловлены внешними факторами [83]. Как в эксперименте, так и в клинике установлена значимость индуцирующего нейропластичность обогащения внешней среды разнообразными сенсорными стимулами. В то же время следует учитывать: как сенсорная депривация, так и чрезмерная (стрессовая) стимуляция могут оказать негативное воздействие на развивающуюся нервную систему [84]. Для недоношенных детей особенно важна защита от сенсорной перегрузки — от действия света, шума, болезненных манипуляций [85]. Важно избирать такие воздействия, которые если и не предотвращают задержки развития, то способны несколько смягчить ее и при этом не представляют опасности для ребенка, как это установлено в отношении программы щадящего и мягко развивающего ухода NIDCAP (neonatal individual development care assessed program) [86]. Особо следует обратить внимание на то обстоятельство, что все развивающие воздействия на недоношенного должны осуществляться через родителей — прежде всего мать [87].

Важный аспект обсуждаемой проблемы — сроки начала мягкой стимулирующей терапии с использованием модификации окружающей среды. В последние годы указывается на возможность такой терапии (включая физиотерапию, развивающие занятия, взаимодействие с родителями — parenting) уже во время пребывании младенца в ОРИТН [88]; при этом отмечено значительное улучшение показателей когнитивного развития ребенка, включая школьный возраст [89].

В развитии одного из важных параметров когнитивной сферы у недоношенных детей — пассивной и активной речи — как отечественными, так и зарубежными исследователями установлена мягкая активирующая роль тактильной стимуляции ладоней и пальцев [90, 91].

Один из перспективных методов обогащения сенсорно-развивающей среды, начиная с ОРИТН, — это музыкотерапия, используемая как в нашей стране, так и за рубежом [90, 92]. В последние годы активно изучаются гемодинамические реакции недоношенных детей на отдельные составляющие звуковых раздражителей, в т.ч. фонематические и интонационные компоненты речи. В работе, выполненной в Японии, оценка реакций ребенка на эти параметры с использованием ближней инфракрасной функциональной спектрометрии показала четкую зависимость изучаемых параметров от постменструального возраста пациентов [93]. Авторам удалось зарегистрировать различия в реакциях на фонематическую структуру речи у недоношенных детей начиная с 32-й нед, в то время как межполушарные различия в восприятии интонации у них формировались лишь к 39-й нед постменструального возраста. Авторы полагают, что эти данные свидетельствуют о необходимости раннего речевого воздействия на недоношенных младенцев — прежде всего со стороны родителей — с использованием различных интонаций, что будет способствовать становлению речевых функций.

Наряду с интонированной речью воздействие музыки на младенца может рассматриваться как один из инструментов мягкой стимуляции нейропластических процессов, начиная с фетального периода. Так, слуховые реакции ствола мозга у недоношенных детей (стволовые вызванные потенциалы) четко регистрируются на 27–29-й нед гестации [94]; на 33-й нед эти реакции практически идентичны таковым доношенных детей [95]. При использовании функциональной МРТ в исследовании реакции внутриутробного ребенка на пение матери у внутриутробного ребенка на 33-й нед гестации была зарегистрирована значительная активация височной доли [96]. Таким образом, большинство исследователей полагают, что музыкальное воздействие «запускает» когнитивные и эмоциональные процессы и способствует созреванию нейрональных взаимодействий [97]. Синергизм между функционированием различных зон центральной нервной системы под влиянием интегративного воздействия музыки, по-видимому, обеспечивает адекватность нейропластических процессов у недоношенных детей и повышает их общую способность к обучению [98, 99].

Влияние микро- и макросоциальных факторов на развитие незрелого младенца активно обсуждается в последние годы; при этом в некоторых исследованиях указывается на усиление значимости неблагоприятного социального окружения по достижении ребенком школьного возраста. В проспективное когортное исследование, выполненное в Швейцарии, были включены 235 недоношенных детей, родившихся ранее 30 нед беременности и достигших возраста 5 лет [100]. К этому возрасту 44% детей получили по крайней мере одно реабилитационное вмешательство / курс восстановительной терапии, а 27% все еще нуждались в одном или нескольких реабилитационных воздействиях. Наиболее часто назначалась логопедическая терапия — 12%, восстановительное лечение (физические упражнения, массаж, кинезио- и психотерапия) — 9%, физиотерапия — 6%, раннее вмешательство — 6%, психомоторная

терапия — 4,5% и психологическая поддержка — 2,5%). Потребность в терапии была одинаковой у детей, родившихся < $28^{0/7}$ нед, и у детей, родившихся между $28^{0/7}$ и $29^{6/7}$ нед. Средние показатели социально-экономического статуса семей детей, получавших и не получавших реабилитацию, не имели различий. Мальчики получали реабилитационные мероприятия достоверно чаще, чем девочки. В возрасте 5 лет дети проходили неврологическое обследование и тестирование интеллекта с помощью батареи оценки Кауфмана для детей (первое издание) (K-ABC). Первичным результатом были когнитивные нарушения (оценка общего балла интеллектуального развития < –1 стандартное отклонение от нормативного среднего), двигательные (церебральный паралич) или сенсорные (любой дефицит зрения или слуха). Потребность в раннем восстановительном вмешательстве и связь перинатальных факторов с когнитивными нарушениями были вторичными и третичными исходами. Результаты, полученные с помощью K-ABC, выявили когнитивные нарушения у 21% детей, а у 40% — нарушения кратковременной памяти. Детский церебральный паралич был диагностирован у 6%, а нарушения зрения и слуха — у 15 и 5% детей соответственно; 27% нуждались в раннем вмешательстве или лечении. Средний балл общего когнитивного развития у детей, которые к 5 годам продолжали получать реабилитацию, был на 11,0 баллов ниже, чем у детей, не нуждавшихся в ней. Одномерный анализ показал, что риск развития когнитивных нарушений выше у мальчиков, детей с серьезными поражениями головного мозга и детей, живущих в семьях с низким социально-экономическим статусом. В многомерной модели единственным сильным предиктором когнитивных нарушений был низкий балл социально-экономического статуса семьи. Когнитивные нарушения не были связаны с гестационным возрастом, низкой для гестационного возраста массой тела при рождении, БЛД или поражением головного мозга. Таким образом, результаты различных национальных когортных исследований свидетельствуют о том, что недоношенные дети, родившиеся до 30 нед беременности, особенно проживающие в неблагоприятной социальной среде, подвергаются повышенному риску когнитивных нарушений и нуждаются в тщательном мониторинге при достижении раннего школьного возраста.

Обозначенная проблематика приобретает особую актуальность в связи с бурным развитием нейрореабилитационных технологий стимулирования и модуляции когнитивных параметров развивающегося мозга; в этом аспекте ранняя детекция будущих когнитивных нарушений открывает новые, не использовавшиеся до последнего времени, возможности нейропсихологических, нейрофармакологических, нейроэлектрофизических методов активации процессов нейропластичности в возрастном периоде до 1 года, когда программируемые способности к образованию новых синаптических связей максимально выраженны [101].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сфера познавательного (когнитивного) развития ребенка в нашей стране традиционно считается областью, относящейся к компетенции таких специалистов, как неврологи, психиатры, педагоги, дефектологи, психологи. Однако интегральная оценка развития индивидуума — оценка с позиций целостного организма, или т.н. холистическая оценка — позволяет выявить взаимосвязи особенностей становления познавательной сферы ребенка с формированием нейро-сомато-эндокринных функций в зависимости как от перинатальных факторов риска, так и от факторов абилитации, в том числе от условий окружающий среды. В этой связи педиатрическое сопровождение недоношенного младенца является важным компонентом обеспечения полноценного поступательного нервно-психического развития в структуре мультидисциплинарной медико-педагогической помощи детям. На этапе ОРИТН комплексная индивидуализированная терапия при перинатальных поражениях мозга начиная с первых часов жизни младенца (т.н. «золотой час») имеет определяющую значимость в прогнозе отдаленного развития пациента; в то же время для обеспечения эффективных саногенетических (компенсаторных) нейропластических процессов у недоношенных детей необходима продолжительная абилитация с обязательным индивидуально направленным обогащением внешней среды.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Данный этап исследования выполнен в 2020 г. в РНИМУ им. Н.И. Пирогова на средства гранта РФФИ № 19-29-07381 «Технологии искусственного интеллекта в персонифицированном конструировании когнитивного потенциала детей как основы формирования человеческого капитала нации».

FINANCING SOURCE

This part of the study was carried out in 2020 in Pirogov Russian National Research Medical University and was funded by the RFBR grant № 19-29-07381 “Artificial intelligence technologies in personalized design of children's cognitive potential as the basis for the creation of national human capital”.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

И.А. Беляева
http://orcid.org/0000-0002-8717-2539
А.А. Баранов
http://orcid.org/0000-0003-3987-8112
Л.С. Намазова-Баранова
http://orcid.org/0000-0002-2209-7531
К.Е. Эфендиева
https://orcid.org/0000-0003-0317-2425
П.С. Аримова
https://orcid.org/0000-0003-0867-7342
А.И. Молодченков
https://orcid.org/0000-0003-0039-943X
Е.П. Бомбардирова
https://orcid.org/0000-0002-6677-2914
Г.А. Каркашадзе
https://orcid.org/0000-0002-8540-3858
Т.В. Турти
http://orcid.org/0000-0002-4955-0121
Е.А. Вишнёва
https://orcid.org/0000-0001-7398-0562

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCE

1. Aarnoudse-Moens CS, Weisglas-Kuperus N, van Goudoever JB, et al. Meta-analysis of neurobehavioral outcomes in very preterm and/or very low birth weight children. *Pediatrics*. 2009;124(2):717–728. doi: 10.1542/peds.2008-2816.
2. Finch-Edmondson M, Morgan C, Hunt RW, Novak I. Emergent Prophylactic, Reparative and Restorative Brain Interventions for Infants Born Preterm With Cerebral Palsy. *Front Physiol*. 2019;10:15. doi: 10.3389/fphys.2019.00015.
3. Allotey J, Zamora J, Cheong-See F, et al. Cognitive, motor, behavioural and academic performances of children born preterm: a meta-analysis and systematic review involving 64 061 children. *BJOG*. 2018;125(1):16–25 doi: 10.1111/1471-0528.14832.
4. Hoogman M, Muetzel R, Guimaraes JP, et al. Subcortical Brain Volume, Regional Cortical Thickness, and Cortical Surface Area Across Disorders: Findings From the ENIGMA ADHD, ASD, and OCD Working Groups. *Am J Psychiatry*. 2020 Jun 16;appiajp202019030331. Online ahead of print. doi: 10.1176/appi.ajp.2020.19030331.
5. *The Economic Impact of Cerebral Palsy in Australia in 2007*. Report by Access Economics Pty Limited for Cerebral Palsy Australia. Canberra, ACT: Access Economics; 2008. Available online: https:// cpaustralia.com.au/media/20379/access_economics_report.pdf. Accesses on: August 20, 2020.
6. Tonmukayakul U, Shih STF, Bourke-Taylor H, et al. Systematic review of the economic impact of cerebral palsy. *Res Dev Disabil*. 2018;80:93–101. doi: 10.1016/j.ridd.2018.06.012.
7. Beyond the NICU: Comprehensive Care of the High-Risk Infant. Malcolm WF, ed. New York, NY: McGraw-Hill Professional Publication; 2014.
8. Sharma D. Golden hour of neonatal life: Need of the hour. *Matern Health Neonatol Perinatol*. 2017;3:16. doi: 10.1186/s40748-017-0057-x.
9. Polin RA, Carlo WA. Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. *Pediatrics*. 2014;133(1):156. doi: 10.1542/peds.2013-3443.
10. Nair J, Kumar VHS. Current and Emerging Therapies in the Management of Hypoxic Ischemic Encephalopathy in Neonates. *Children*. 2018;5(7):99. doi: 10.3390/children5070099.
11. Beauregard JL, Drews-Botsch C, Sales JM, et al. Does socioeconomic status modify the association between preterm birth and children's early cognitive ability and kindergarten academic achievement in the United States? *Am J Epidemiol*. 2018;187(8):1704–1713. doi: 10.1093/aje/kwy068.
12. Breeman LD, Jaekel J, Baumann N, et al. Neonatal predictors of cognitive ability in adults born very preterm: a prospective cohort study. *Dev Med Child Neurol*. 2017; 59(5):477–483. doi: 10.1111/dmcn.13380.
13. Edwards AD, Redshaw ME, Kennea N, et al. Effect of MRI on preterm infants and their families: a randomised trial with nested diagnostic and economic evaluation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018;103(1):F15–F21. doi: 10.1136/archdischild-2017-313102.
14. De Vries LS, Van Haastert IC, Benders MJ, Groenendaal F. Myth: cerebral palsy cannot be predicted by neonatal brain imaging. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2011;16(5):279–287. doi: 10.1016/j.siny.2011.04.004.
15. Bosanquet M, Copeland L, Ware R, et al. A systematic review of tests to predict cerebral palsy in young children. *Dev Med Child Neurol*. 2013;55(5):418–426 doi: 10.1111/dmcn.12140.
16. Meng C, Bäuml JG, Daamen M, et al. Extensive and interrelated subcortical white and graymatter alterations in preterm-born adults. *Brain Struct Funct*. 2016;221(4):1–13. doi:10.1007/s00429-015-1032-9.
17. Heinonen K, Eriksson JG, Kajantie E, et al. Late-Preterm Birth and Lifetime Socioeconomic Attainments: The Helsinki Birth Cohort Study. *Pediatrics*. 2013;132(4):647–655. doi: 10.1542/peds.2013-0951.
18. Basten M, Jaekel J, Johnson S, et al. Preterm birth and adult wealth: Mathematics skills count. Psychol Sci. 2015;26(10):1608–1619. doi: 10.1177/0956797615596230
19. Sunderam S, Kissin DM, Zhang Y, et al. Assisted Reproductive Technology Surveillance — United States, 2016. *MMWR Surveill Summ*. 201926;68(4):1–23. doi: 10.15585/mmwr.ss6804a1.
20. Tanaka H, Tanaka K, Osato K, et al. Evaluation of Maternal and Neonatal Outcomes of Assisted Reproduction Technology: A Retrospective Cohort Study. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(1):32. doi: 10.3390/medicina56010032.
21. Chang H-Y, Hwu W-L, Chen Ch-H, et al. Children Conceived by Assisted Reproductive Technology Prone to Low Birth Weight, Preterm Birth, and Birth Defects: A Cohort Review of More Than 50,000 Live Births During 2011-2017 in Taiwan. *Front Pediatr*. 2020;8:87. doi: 10.3389/fped.2020.00087.
22. Hansen M, Greenop KR, Bourke J, et al. Intellectual disability in children conceived using assisted reproductive technology. *Pediatrics*. 2018;142(6):e20181269. doi: 10.1542/peds.2018-1269.
23. Sandin S, Nygren KG, Iliadou A, et al. Autism and mental retardation among offspring born after in vitro fertilization. *JAMA*. 2013;310(1):75–84. doi: 10.1001/jama.2013.7222.
24. Fountain C, Zhang Y, Kissin DM, et al. Association between assisted reproductive technology conception and autism in California, 1997–2007. *Am J Public Health*. 2015;105(5):963–971. doi: 10.2105/AJPH.2014.302383.
25. Catford SR, McLachlan RI, O'Bryan MK. Long-term follow-up of intra-cytoplasmic sperm injection-conceived offspring compared with in vitro fertilization-conceived offspring: a systematic review of health outcomes beyond the neonatal period. *Andrology*. 2017;5(4):610–621. doi: 10.1111/andr.12369.
26. Kleim JA, Jones TA. Principles of experience-dependent neural plasticity: implications for rehabilitation after brain damage. *J Speech Lang Hear Res*. 2008;51(1):S225–S239. doi: 10.1044/1092-4388(2008/018).
27. Reid LB, Pagnozzi AM, Fiori S, et al. Measuring neuroplasticity associated with cerebral palsy rehabilitation: an MRI based power analysis. *Int J Dev Neurosci*. 2017; 58: 17–25. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2017.01.010
28. Adams-Chapman I, Heyne RJ, DeMauro SB, et al. Neurodevelopmental Impairment Among Extremely Preterm Infants in the Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2018;141(5):e20173091 doi: 10.1542/peds.2017-3091.
29. Askie LM, Darlow BA, Davis PG, et al. Effects of targeting lower versus higher arterial oxygen saturations on death or disability in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4(4):CD011190. doi: 10.1002/14651858.CD011190.pub2.
30. Martinez-Biarge M, Groenendaal F, Kersbergen KJ, et al. MRI based preterm white matter injury classification: the importance of sequential imaging in determining severity of injury. *PLoS ONE*. 2016;11(6):e0156245. doi: 10.1371/journal.pone.0156245.
31. Young JM, Vandewouw MM, Mossad SI, et al. White matter microstructural differences identified using multi-shell diffusion imaging in six-year-old children born very preterm. *Neuroimage Clin*. 2019;23:101855. doi: 10.1016/j.nicl.2019.101855.
32. Mukerji A, Shah V, Shah PS. Periventricular/intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2015;136(6):1132–1143. doi: 10.1542/peds.2015-0944.
33. Kono Y, Yonemoto N, Nakanishi H, et al. Changes in survival and neurodevelopmental outcomes of infants born at <25 weeks' gestation: a retrospective observational study in tertiary centres in Japan. *BMJ Paediatr Open*. 2018;2(1):e000211. doi:10.1136/bmjpo-2017-000211.
34. Doyle LW, Cheong JL, Burnett A, et al. Biological and social influences on outcomes of extreme-preterm/low-birth weight adolescents. *Pediatrics*. 2015;136(6):e1513–e1520. doi: 10.1542/peds.2015-2006.
35. Trounson A, Dewitt ND. Pluripotent stem cells progressing to the clinic. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2016;17(3):194–200. doi: 10.1038/nrm.2016.10.
36. Novak I, Walker K, Hunt RW, et al. Concise review: stem cell interventions for people with cerebral palsy: systematic review with meta-analysis. *Stem Cells Transl Med*. 2016;5(8):1014–1025. doi: 10.5966/sctm.2015-0372.
37. Ahn SY, Chang YS, Sung SI, et al. Mesenchymal stem cells for severe intraventricular hemorrhage in preterm infants: phase I dose-escalation clinical trial. *Stem Cells Transl Med*. 2018;7(12):847–856. doi: 10.1002/sctm.17-0219.
38. Drommelschmidt K, Serdar M, Bendix I, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles ameliorate inflammation-induced preterm brain injury. *Brain Behav Immun*. 2017;60:220–232. doi: 10.1016/j.bbi.2016.11.011.

39. Panfoli I, Ravera S, Podesta M, et al. Exosomes from human mesenchymal stem cells conduct aerobic metabolism in term and preterm newborn infants. *FASEB J*. 2016;30(4):1416–1424. doi: 10.1096/fj.15-279679.
40. Fischer HS, Reibel NJ, Buhrer C, et al. Prophylactic early erythropoietin for neuroprotection in preterm infants: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2017;139(5):556–566. doi: 10.1542/peds.2016-4317.
41. Merchant N, Azzopardi D, Counsell S, et al. Melatonin as a novel neuroprotectant in preterm infants – a double blinded randomised controlled trial (mint study). *Arch Dis Child*. 2014;99(Suppl 2):A43. doi: 10.1136/archdischild-2014-307384.125.
42. Dickinson H, Ellery S, Ireland Z, et al. Creatine supplementation during pregnancy: summary of experimental studies suggesting a treatment to improve fetal and neonatal morbidity and reduce mortality in high-risk human pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth. 2014;14:150*. doi: 10.1186/1471-2393-14-150.
43. Jellema RK, Lima Passos V, Ophelders DR, et al. Systemic G-CSF attenuates cerebral inflammation and hypomyelination but does not reduce seizure burden in preterm sheep exposed to global hypoxia-ischemia. *Exp Neurol*. 2013;250:293–303. doi: 10.1016/j.expneurol.2013.09.026.
44. Strahan JA, Walker WH, Montgomery TR, et al. Minocycline causes widespread cell death and increases microglial labeling in the neonatal mouse brain. *Dev Neurobiol*. 2017;77(6):753–766. doi: 10.1002/dneu.22457
45. Scafidi J, Hammond TR, Scafidi S, et al. Intranasal epidermal growth factor treatment rescues neonatal brain injury. *Nature*. 2014;506(7487): 230–234. doi: 10.1038/nature12880.
46. Zhu Y, Wendler CC, Shi O, Rivkees SA. Diazoxide promotes oligodendrocyte differentiation in neonatal brain in normoxia and chronic sublethal hypoxia. *Brain Res*. 2014;586:64–72. doi: 10.1016/j.brainres.2014.08.046.
47. Nance E, Porambo M, Zhang F, et al. Systemic dendrimer-drug treatment of ischemiainduced neonatal white matter injury. *J Control Release*. 2015;214:112–120. doi: 10.1016/j.jconrel.2015.07.009.
48. Nemeth CL, Drummond GT, Mishra MK, et al. Uptake of dendrimer-drug by different cell types in the hippocampus after hypoxic-ischemic insult in neonatal mice: Effects of injury, microglial activation and hypothermia. *Nanomedicine*. 2017;13(7):2359–2369. doi: 10.1016/j.nano.2017.06.014.
49. Soleimani F, Azari N, Ghiasvand H, et al. Do NICU developmental care improve cognitive and motor outcomes for preterm infants? A systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatrics*. 2020;20(1):67. doi: 10.1186/s12887-020-1953-1.
50. Moeskops P, Išgum I, Keunen K, et al. Prediction of cognitive and motor outcome of preterm infants based on automatic quantitative descriptors from neonatal MR brain images. *Sci Rep*. 2017;7(1):2163. doi: 10.1038/s41598-017-02307-w.
51. Farooqi A, Adamsson M, Serenius F, et al. Executive Functioning and Learning Skills of Adolescent Children Born at Fewer than 26 Weeks of Gestation. *PLoS ONE*. 2016;11(3):e0151819. doi: 10.1371/journal.pone.0151819.
52. Jaekel J, Baumann N, Bartmann P, et al. General cognitive but not mathematic abilities predict very preterm and healthy term born adults' wealth. *PLoS ONE*. 2019;14(3):e0212789. doi: 10.1371/journal.pone.0212789.
53. Wolke D, Strauss VY-Ch, Johnson S, et al. Universal Gestational Age Effects on Cognitive and Basic Mathematic Processing: 2 Cohorts in 2 Countries. *J Pediatr*. 2015;166(6):1410–1416.e1–2. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.02.065.
54. Sejer EPF, Bruun FJ, Slavensky JA, et al. Impact of gestational age on child intelligence, attention and executive function at age 5: a cohort study. *BMJ Open*. 2019;9(9):e028982. doi:10.1136/bmjopen-2019-028982.
55. Aarnoudse-Moens CS, Duivenvoorden HJ, Weisglas-Kuperus N, et al. The profile of executive function in very preterm children at 4 to 12 years. *Dev Med Child Neurol*. 2012;54(3):247–253. doi: 10.1111/j.1469-8749.2011.04150.x.
56. Farooqi A, Hägglöf B, Serenius F. Behaviours related to executive functions and learning skills at 11 years of age after extremely preterm birth: a Swedish national prospective follow-up study. *Acta Paediatr*. 2013;102(6):625–634. doi: 10.1111/apa.12219.
57. Aarnoudse-Moens CSH, Weisglas-Kuperus N, Duivenvoorden HJ, et al. Executive function and IQ predict mathematical and attention problems in very preterm children. *PLoS ONE*. 2013;8(2):e55994. doi: 10.1371/journal.pone.0055994.
58. Best JR, Miller PH. A developmental perspective on executive function. *Child Dev*. 2010;81(6):1641–1660. doi: 10.1111/j.1467-8624.2010.01499.x.
59. Luu TM, Ment L, Allan W, et al. Executive and memory function in adolescents born very preterm. *Pediatrics*. 2011;127(3):e639–e646. doi: 10.1542/peds.2010-1421.
60. Litt JS, Gerry Taylor H, Margevicius S, et al. Academic achievement of adolescents born with extremely low birth weight. *Acta Paediatr*. 2012;101(12):1240–1245. doi: 10.1111/j.1651-2227.2012.02790.x
61. McKinstry RC, Miller JH, Snyder AZ, et al. A prospective, longitudinal diffusion tensor imaging study of brain injury in newborns. *Neurology*. 2002;59(6):824–833. doi: 10.1212/WNL.59.6.824.
62. Wolke D, Meyer R. Cognitive status, language attainment, and prereading skills of 6-year-old very preterm children and their peers: the Bavarian Longitudinal Study. *Dev Med Child Neurol*. 1999;41(2):94–109. doi: 10.1017/s0012162299000201.
63. Darlow BA, Horwood LJ, Pere-Bracken HM, Woodward LJ. Psychosocial outcomes of young adults born very low birth weight. *Pediatrics*. 2013;132(6):E1521–E1528. doi: 10.1542/peds.2013-2024.
64. Bauml JG, Meng C, Daamen M, et al. The association of children's mathematic abilities with both adults' cognitive abilities and intrinsic fronto-parietal networks is altered in preterm-born individuals. *Brain Struct Funct*. 2017;222(2):799–812. doi: 10.1007/s00429-016-1247-4.
65. Rommel A-S, James S-N, McLoughlin G, et al. Altered EEG spectral power during rest and cognitive performance: a comparison of preterm-born adolescents to adolescents with ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2017;26(12):1511–1522. doi: 10.1007/s00787-017-1010-2.
66. Wehrle FM, Latal B, O'Gorman RL, et al. Sleep EEG maps the functional neuroanatomy of executive processes in adolescents born very preterm. *Cortex*. 2017;86:11–21. doi: 10.1016/j.cortex.2016.10.011.
67. Grothe MJ, Scheef L, Bauml J, et al. Reduced cholinergic basal forebrain integrity links neonatal complications and adult cognitive deficits after premature birth. *Biol Psychiatry*. 2017;82(2):119–126. doi: 10.1016/j.biopsych.2016.12.008.
68. Johnson S, Strauss V, Gilmore C, et al. Learning disabilities among extremely preterm children without neurosensory impairment: Comorbidity, neuropsychological profiles and scholastic outcomes. *Early Hum Dev*. 2016;103:69–75. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2016.07.009.
69. Breeman LD, Jaekel J, Baumann N, et al. Preterm Cognitive Function Into Adulthood. *Pediatrics*. 2015;136(3):415–423. doi: 10.1542/peds.2015-0608.
70. van den Heuvel MP, Kersbergen KJ, de Reus MA, et al. The Neonatal Connectome During Preterm Brain Development. *Cereb Cortex*. 2015;25(9):3000–3013. doi: 10.1093/cercor/bhu095.
71. van den Heuvel MP, Sporns O. Rich-club organization of the human connectome. *J Neurosci*. 2011;31(44):15775–15786. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3539-11.2011.
72. Kostovic I, Jovanov-Milosevic N, Rados M, et al. Perinatal and early postnatal reorganization of the subplate and related cellular compartments in the human cerebral wall as revealed by histological and MRI approaches. *Brain Struct Funct*. 2014;219(1):231–253. doi: 10.1007/s00429-012-0496-0.
73. Petanjek Z, Judas M, Simic G, et al. Extraordinary neoteny of synaptic spines in the human prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(32):13281–13286. doi: 10.1073/pnas.1105108108.
74. Collin G, Sporns O, Mandl RC, et al. Structural and functional aspects relating to cost and benefit of rich club organization in the human cerebral cortex. *Cereb Cortex*. 2014;24(9):2258–2267. doi: 10.1093/cercor/bht064.
75. Agut T. 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.
76. Kline JE, Illapani VSP, He L, et al. Early cortical maturation predicts neurodevelopment in very preterm infants. *Arch Dis Child*

Fetal Neonatal Ed. 2020;105(5):460–465. doi: 10.1136/archdischild-2019-317466.
77. Gozdas E, Parikh NA, Merhar SL, et al. Altered functional network connectivity in preterm infants: antecedents of cognitive and motor impairments? *Brain Struct Funct*. 2018;223(8):3665–3680. doi: 10.1007/s00429-018-1707-0.
78. Linke AC, Wild C, Zubiaurre-Elorza L, et al. Disruption to functional networks in neonates with perinatal brain injury predicts motor skills at 8 months. *Neuroimage Clin*. 2018;18:399–406. doi: 10.1016/j.nicl.2018.02.002.
79. Murray AL, Scratch SE, Thompson DK, et al. Neonatal brain pathology predicts adverse attention and processing speed outcomes in very preterm and/or very low birth weight children. *Neuropsychology*. 2014;28(4):552–562. doi: 10.1037/neu0000071.
80. Linsell L, Johnson S, Wolke D, et al. Cognitive trajectories from infancy to early adulthood following birth before 26 weeks of gestation: a prospective, population-based cohort study. *Arch Dis Child*. 2018;103(4):363–370. doi: 10.1136/archdischild-2017-313414.
81. Stålnacke SR, Tessma M, Böhm B, et al. Cognitive Development Trajectories in Preterm Children With Very Low Birth Weight Longitudinally Followed Until 11 Years of Age. *Front Physiol*. 2019;10:307. doi: 10.3389/fphys.2019.00307.
82. Twilhaar ES, Wade RM, de Kieviet JF, et al. Cognitive Outcomes of Children Born Extremely or Very Preterm Since the 1990s and Associated Risk Factors. *JAMA Pediatr*. 2018;172(4):361–367. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.5323.
83. Kolb B, Harker A, Gibb R. Principles of plasticity in the developing brain. *Dev Med Child Neurol*. 2017;59(12):1218–1223. doi: 10.1111/dmcn.13546.
84. Rodriguez RG, Pattini AE. Neonatal intensive care unit lighting: update and recommendations. *Arch Argent Pediatr*. 2016;114(4):361–367. doi: 10.5546/aap.2016.361.
85. Shoemark H, Harcourt E, Arnup SJ, Hunt RW. Characterising the ambient sound environment for infants in intensive care wards. *J Paediatr Child Health*. 2016;52(4): 436–440. doi: 10.1111/jpc.13084.
86. Ohlsson A, Jacobs SE. NIDCAP: a systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Pediatrics*. 2013;131(3):e881–e893. doi: 10.1542/peds.2012-2121.
87. Whittingham K, Boyd RN, Sanders MR, Colditz P. Parenting and prematurity: understanding parent experience and preferences for support. *J Child Family Stud*. 2014;23:1050–1061. doi: 10.1007/s10826-013-9762-x.
88. Ustad T, Evensen KA, Campbell SK, et al. Early parent-administered physical therapy for preterm infants: a randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2016;138(2):F190–F192. doi: 10.1542/peds.2016-0271.
89. 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.
90. Алгоритмы диагностики, лечения и реабилитации перинатальной патологии маловесных детей / под ред. проф. Г.В. Яцык. М.: Педагогика-Пресс, 2002. 96 с. [Algoritmy diagnostiki, lecheniya i reabilitatsii perinatal'noi patologii malovesnykh detei. Prof. Yatsyk GV, ed. Moscow: Pedagogika-Press; 2002. 96 p. (In Russ).]
91. Guzzetta A, Baldini S, Bancale A, et al. Massage accelerates brain development and the maturation of visual function. *J Neurosci*. 2009;29(18):6042–6051. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5548-08.2009.
92. Lubetzky R, Mimouni FB, Dollberg S, et al. Effect of music by Mozart on energy expenditure in growing preterm infants. *Pediatrics*. 2010;125(1):e24–e28. doi: 10.1542/peds.2009-0990.
93. Arimitsu T, Minagawa Y, Yagihashi T, et al. The cerebral hemodynamic response to phonetic changes of speech in preterm and term infants: The impact of postmenstrual age. *Neuroimage Clin*. 2018;19:599–606. doi: 10.1016/j.nicl.2018.05.005.
94. Hepper PG, Shahidullah, BS. The development of fetal hearing. *Fetal Matern Med Rev*. 1994;6(3):167–179. doi: 10.1017/S0965539500001108.
95. Morlet T, Lapillonne A, Ferber C, et al. Spontaneous otoacoustic emissions in preterm neonates – prevalence and gender effects. *Hear Res*. 1995;90(1–2):44–54. doi: 10.1016/0378-5955(95)00144-4.
96. Hykin J, Moore R, Duncan K, et al. Fetal brain activity demonstrated by functional magnetic resonance imaging. *Lancet*. 1999;354(9179):645–646. doi: 10.1016/S0140-6736(99)02901-3.
97. Chorna O, Filippa M, Sa De Almeida J, et al. Neuroprocessing Mechanisms of Music during Fetal and Neonatal Development: A Role in Neuroplasticity and Neurodevelopment. *Neural Plast*. 2019;2019:3972918. doi: 10.1155/2019/3972918.
98. Chikahisa S, Sei H, Morishima M, et al. Exposure to music in the perinatal period enhances learning performance and alters BDNF/TrkB signaling in mice as adults. *Behav Brain Res*. 2006;169(2):312–319. doi: 10.1016/j.bbr.2006.01.021.
99. Kim CH, Lee SC, Shin JW, et al. Exposure to music and noise during pregnancy influences neurogenesis and thickness in motor and somatosensory cortex of rat pups. *Int Neurourol J*. 2013;17(3):107–113. doi: 10.5213/inj.2013.17.3.107.
100. Pittet-Metrailler MP, Murner-Lavanchy I, Adams M, et al. Neurodevelopmental outcome at early school age in a Swiss national cohort of very preterm children. *Swiss Med Wkly*. 2019;149:w20084. doi:10.4414/smw.2019.20084.
101. 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 nejrobiologicheskie podkhody k profilaktike i lecheniyu perinatal'nykh porazhenij CNS. Moscow: Rossijskaya akademiya nauk; 2017. 106 p. (In Russ).]