

<https://doi.org/10.36425/rehab54463>

## Клиническое применение высокоточных методов нейровизуализации у новорожденных с повреждениями головного мозга

С.А. Перепелица<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования

«Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», Калининград, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва, Российская Федерация

С целью снижения постнатальной дисфункции центральной нервной системы и предотвращения необратимых последствий сформулирована и реализуется концепция ранней реабилитации новорожденных. При планировании программы реабилитации необходим индивидуальный подход к ребенку с учетом особенностей его развития. Особого внимания заслуживает всесторонняя оценка анатомического и функционального состояния головного мозга новорожденного с помощью высокоточных нейровизуализационных технологий, которые могут применяться на различных этапах реабилитационного лечения.

**Ключевые слова:** новорожденный, реабилитация, ультразвук, нейровизуализация, магнитный резонанс, ультра-фаст-доплер.

**Для цитирования:** Перепелица С. А. Клиническое применение высокоточных методов нейровизуализации у новорожденных с повреждениями головного мозга. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2020;2(4):329–336. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab54463>

**Поступила:** 09.12.2020 **Принята:** 17.12.2020

## Clinical Application of High-Precision Neuroimaging Methods in Newborns with Brain Injuries

S.A. Perepelitsa<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

<sup>2</sup> Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russian Federation

In order to reduce postnatal dysfunction of the central nervous system and prevent irreversible consequences, the concept of early rehabilitation of newborns has been formulated and implemented. When planning a rehabilitation program, an individual approach to the child is required, taking into account the characteristics of his development. A comprehensive assessment of the anatomical and functional state of the brain of a newborn with the help of high-precision neuroimaging technologies that can be used at different stages of rehabilitation treatment deserves special attention.

**Keywords:** newborn, rehabilitation, neuroimaging, magnetic resonance, ultrafast doppler.

**For citation:** Perepelitsa SA. Clinical Application of High-Precision Neuroimaging Methods in Newborns with Brain Injuries. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2020;2(4):329–336. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab54463>

**Received:** 09.12.2020 **Accepted:** 17.12.2020

### Список сокращений

МГц — мегагерцы  
МРТ — магнитно-резонансная томография  
НСГ — нейросонография  
ФМРТ — функциональная магнитно-резонансная томография  
ЦНС — центральная нервная система  
UfD (UltraFast Doppler) — ультрафаст-доплер

### Обоснование

Повреждения и заболевания центральной нервной системы (ЦНС) у новорожденных остаются предметом научного изучения, в котором принимают участие многие специалисты. Актуальность темы велика, т.к. этот контингент находится в группе высокого риска смертности и инвалидности в различные периоды жизни [1–3]. В настоящее время сформулирована и реализуется концепция ранней реабилитации новорожденных с целью снижения постнатальной дисфункции ЦНС и предотвращения необратимых последствий. Степень повреждения структур головного мозга зависит от особенностей течения беременности и родов, гестационного и постнатального возраста ребенка, длительности и степени тяжести перинатальной гипоксии, качества оказания медицинской помощи новорожденному [4, 5]. В зависимости от совокупности факторов для ребенка должна создаваться индивидуальная программа ранней реабилитации, которая будет учитывать нюансы внутриутробного и постнатального развития, локализации и степени повреждения структур головного мозга.

**Целью** настоящего обзора является поиск и обсуждение современной зарубежной и отечественной литературы, в которой представлены современные методы нейровизуализации ЦНС, которые позволяют оценить анатомическое и функциональное состояние головного мозга новорожденных.

### Современные методы нейровизуализации ЦНС

Проанализированы зарубежные и отечественные научные публикации, посвященные технологиям нейровизуализации, которые можно рекомендовать для комплексной оценки состояния головного мозга новорожденных при планировании реабилитации, в том числе в отделении реанимации и интенсивной терапии. Поиск производился в базах данных PubMed и Elibrary по публикациям (обзо-

ры литературы, обзорные исследования) за период 2005–2020 гг. Изучались полнотекстовые и реферативные базы данных. Дополнительными условиями отбора первоисточников являлись наличие описания перспективных методик, которые имеют высокую диагностическую ценность. Использовались следующие поисковые запросы: «перинатальная асфиксия», «новорожденный», «недоношенные дети», «реабилитация», «ультразвук», «нейровизуализация», «магнитный резонанс», «ультрафаст-доплер», «newborn», «rehabilitation», «neuroimaging», «magnetic resonance», «ultrafast doppler», «functional magnetic resonance imaging». В анализ включены 54 публикации 2012–2020 гг., одна публикация 2005 г.

Ранняя реабилитация и развитие ребенка в отделении реанимации и интенсивной терапии являются основной концепцией лечения, в том числе и глубоко недоношенных детей. Планирование восстановительного лечения должно основываться на анализе следующих показателей: гестационный и постнатальный возраст, степень зрелости структур головного мозга, наличие анатомических изменений, оценка центральной и регионарной мозговой гемодинамики. Этот комплекс мероприятий является обязательным, т.к. недооценка одного из факторов может привести к негативным последствиям при проведении реабилитации. Любой из методов, влияя на состояние мозгового кровотока и вызывая его разнонаправленные изменения, может усугублять или приводить к развитию негативных изменений в структурах головного мозга ребенка. Задача ранней реабилитации заключается в нормализации основных гемодинамических показателей мозгового кровообращения с целью минимизации анатомических повреждений ЦНС под контролем современных нейровизуализационных методик. Основными их преимуществами должны быть безопасность, доступность, возможность многократного выполнения у постели больного, быстрая интерпретация полученных результатов и сопоставление с клиническим статусом ребенка.

### Нейросонография

В неонатологии и педиатрии основным методом нейровизуализации структур головного мозга является нейросонография. Это быстрый и надежный способ провести оценку зрелости структур, сопоставить ее с гестационным возрастом, детально изучить анатомическое строение всех отделов мозга, в том числе герминативного матрикса у недоношенных новорожденных [6–9]. Противопоказаний к проведению нейросонографии нет. Метод может

использоваться многократно в любых клинических условиях, включая отделение реанимации и интенсивной терапии, при нахождении ребенка в кувезе.

Разработаны нейросонографические критерии степени зрелости структур головного мозга. Планируя раннюю реабилитацию недоношенному ребенку, врачу необходимо убедиться, что строение головного мозга соответствует его сроку гестации, или имеются индивидуальные особенности перинатального развития ЦНС. Нейросонография позволяет точно установить локализацию повреждения, срок его возникновения, т.к. некоторые патологические изменения в головном мозге могут возникать еще в антенатальном периоде, что является ключевым моментом при разработке программы реабилитации [10, 11]. Особого внимания заслуживают глубоко недоношенные новорожденные с очень низкой и экстремально низкой массой тела, т.к. значительные колебания перфузии способствуют возникновению кровоизлияний в зародышевый матрикс, желудочковую систему и повреждению белого вещества головного мозга [9, 12, 13]. Сопоставляя клинические и инструментальные данные, можно прогнозировать у ребенка развитие неврологических, нейросоматических нарушений и своевременно назначить реабилитацию [14, 15].

При разработке программы реабилитации необходимо учитывать, что в постнатальном периоде у недоношенных новорожденных, по сравнению с доношенными, объем мозга, а также объемы серого вещества, мозжечка и ствола мозга меньше. Для них характерно симметричное уменьшение коркового серого вещества височной доли, а большие объемы серого и белого вещества локализуются в затылочной, теменной и лобной коре. Эти изменения характерны для детей, у которых в неонатальном периоде не было гипоксически-ишемического повреждения головного мозга. Различия в объемах серого вещества и ствола мозга остаются значительными при достижении скорректированного постнатального возраста. У детей раннего возраста, родившихся недоношенными, сохраняются значительные изменения регионального объема во всех тканях мозга. Таким образом, постнатальное развитие головного мозга происходит по определенной траектории, тесно связанной с пренатальным морфогенезом ЦНС [16, 17].

### **Допплерографическое исследование сосудов головного мозга**

Стандартная нейросонография должна дополняться доплерографическим исследованием сосудов головного мозга для детальной оценки вну-

тримозговой гемодинамики. У взрослого человека перфузия контролируется с помощью механизмов ауторегуляции, чтобы поддерживать мозговой кровоток в постоянном диапазоне артериального давления [18]. Аналогичная ауторегуляция сосудистого тонуса у недоношенных детей отсутствует, особенно при очень ранних преждевременных родах [13, 19, 20]. Нарушения ауторегуляции мозгового кровотока могут приводить к снижению или прекращению диастолического кровотока, а также к его повышению из-за дилатации артерий [21]. Системная гипотензия вызывает нарушение ауторегуляции мозгового кровообращения, что приводит к уменьшению перфузии, снижению доставки кислорода, нарушению его экстракции в коре головного мозга и белом веществе [22].

Колебания системного и снижение мозгового кровотока на фоне нарушения церебральной ауторегуляции могут привести к кровоизлияниям в структуры головного мозга у новорожденных, находящихся в критическом состоянии. В связи с этим возникает необходимость количественной оценки кровообращения в сосудах головного мозга. Допплеровское исследование является инструментом, который применяется для объективной оценки скорости кровотока, регистрации изменений цереброваскулярного сопротивления и определения нижних пределов ауторегуляции церебрального кровотока [23]. Метод может применяться для дифференциальной диагностики врожденных сосудистых аномалий, например врожденного стеноза артерии, или полной окклюзии тромбом [24], а также синус-тромбозов [25].

Индекс резистентности, определяемый при доплерографии, является универсальным показателем, отражающим периферическое сопротивление сосудов, независимо от их диаметра [22]. Он может использоваться как маркер риска развития гипоксически-ишемической энцефалопатии [21]. Комплексная ультразвуковая оценка морфологического состояния структур головного мозга, изменения его эхогенности, размеров боковых желудочков и измеряемые гемодинамические параметры мозгового кровотока используются для ранней диагностики гипоксически-ишемической энцефалопатии. Снижение скорости кровотока в мозговых артериях и повышение индекса резистентности сосудов является признаком этого заболевания [26]. Вероятными исходами гипоксически-ишемической энцефалопатии могут быть кистозные изменения, прогрессирующая дилатация желудочков, перивентрикулярная лейкомаляция и атрофия коры головного мозга.

Колебания системного кровотока в сочетании с нарушением церебральной ауторегуляции у недоношенных детей могут привести к повреждениям структур головного мозга во время лечения или проведения манипуляций, что может стать причиной смерти ребенка, длительного заболевания или инвалидности [27, 28]. В связи с этим ведется поиск методов, позволяющих непрерывно контролировать мозговой кровоток у новорожденных. Группа ультразвуковых исследований Норвежского университета науки и технологий (Norwegian University of Science and Technology) разработала неинвазивную ультразвуковую доплеровскую систему, названную NeoDoppler. Она имеет высокое временное разрешение, что обеспечивается частотой 300 кадров/сек, а выборка данных может быть синхронизирована, например, с показателями внутрисердечной гемодинамики или артериального давления. Датчик NeoDoppler работает в непрерывном режиме на частоте 7,8 МГц, передаваемый луч покрывает область в диапазоне глубин от 3 до 35 мм. Скорости мозгового кровотока измеряются в 41 параллельном срезе с шагом 0,78 мм. Ультразвуковой датчик фиксирован в шапочке. Его располагают над большим родничком новорожденного, через который проводится исследование [29]. В зоне действия ультразвукового луча NeoDoppler позволяет оценить скорость кровотока одновременно в нескольких сосудах различного диаметра. Это свойство дает методике большее преимущество по сравнению с обычным ультразвуком, при котором оценка мозгового кровообращения осуществляется в крупных сосудах головного мозга [29, 30]. Протоколы сканирования NeoDoppler могут быть адаптированы к индивидуальным клиническим ситуациям, когда необходимо проведение записи в непрерывном режиме или с определенными интервалами. Во время исследования можно выбрать непрерывный режим, а после завершения процедур снова отрегулировать его до обычного прерывистого режима. NeoDoppler может использоваться как метод прикроватного непрерывного мониторинга в течение нескольких часов или даже дней [29].

### **Сверхбыстрое доплеровское исследование, ультрафаст-доплер (UltraFast Doppler)**

В настоящее время не существует идеального метода, с помощью которого можно у постели больного одновременно визуализировать анатомию головного мозга и отображение гемодинамической информации с высоким пространственным и временным разрешением. Компьютерная томография и контрастная магнитно-резонансная ангиография дают представление только об анатомии сосудов

головного мозга пациента в статический момент времени и обеспечивают пространственное разрешение до 600 мкм. С помощью этих методов невозможна оценка изменений сосудистой гемодинамики, а также имеются значительные ограничения для визуализации у новорожденных [31].

Еще одним перспективным методом, позволяющим всесторонне оценить морфологию и гемодинамику головного мозга, является сверхскоростное доплеровское исследование, или ультрафаст-доплер (UltraFast Doppler, UfD). Метод объединяет цветовое доплеровское картирование и импульсный доплеровский режим, что многократно увеличивает качество исследования и дает возможность получить новые данные о микроциркуляторном русле головного мозга при различных повреждениях [32, 33]. Перед врачом стоит задача максимально всестороннего обследования новорожденного, перенесшего перинатальную гипоксию, или имеющего признаки морфологического повреждения структур головного мозга. При планировании лечения в первую очередь необходимо знать степень и уровень вероятных изменений, т. к. постгипоксический период характеризуется синдромом реперфузии головного мозга, восстановлением нарушенной микроциркуляции. В связи с этим стандартного доплеровского исследования недостаточно, т. к. оно проводится в магистральных сосудах и не дает точного представления о гемодинамике в сосудах малого размера и микроциркуляторном русле. Для этого используется ультрафаст-доплер — усовершенствованный метод с очень высоким временным разрешением более 100 000 кадров в секунду, частотой до 70 МГц, что значительно повышает диагностическую ценность метода [34, 35]. Высокая частота кадров позволяет до 50 раз увеличить чувствительность к изменениям кровотока в головном мозге человека, которые коррелируют с нейронной активностью, оцениваемой с помощью электроэнцефалографии [36]. Методика позволяет провести визуализацию сосудов малого калибра, т. к. в них происходят локальные изменения гемодинамики [32, 37]. Наименьший диаметр сосуда, определяемый с помощью UfD, составляет 250 мкм, однако при нормальной скорости кровотока и отсутствии анемии возможна визуализация сосудов размером менее 250 мкм [36].

Сверхбыстрое энергетическое доплеровское исследование головного мозга новорожденного позволяет детально изучить венозную сеть вокруг боковых желудочков, визуализировать и оценить кровотоки в таламических и кортикальных артериях и венах, а также Виллизиевом круге и сосудах мозжечка [35].



Высокое пространственно-временное разрешение и высокая чувствительность методики позволяют получить уникальную информацию не только об анатомических особенностях головного мозга пациента, но и функциональном состоянии различных структур, детально оценить пространственные и временные изменения, происходящие на уровне мелких сосудов в остром периоде болезни и во время лечения [33, 38]. Сверхбыстрое доплеровское исследование значительно превосходит функциональную магнитно-резонансную томографию не только по техническим характеристикам, но и возможности использования в неонатологии и педиатрии [31].

### **Функциональная магнитно-резонансная томография**

Еще одним перспективным методом оценки состояния головного мозга является функциональная магнитно-резонансная томография (ФМРТ), которая отображает пространственно-временное распределение нейронной активности в структурах головного мозга. Метод основан на различиях в парамагнитных свойствах оксигемоглобина и дезоксигемоглобина, концентрация которых зависит от уровня оксигенации крови. При активации определенной области головного мозга происходит усиление нейрональной активности, что приводит к увеличению церебрального кровотока, повышению локальной концентрации оксигемоглобина и снижению дезоксигемоглобина. Появившаяся разница между ними вызывает изменение МРТ-сигнала [39–42]. С помощью ФМРТ можно проводить функциональную визуализацию с высоким пространственным разрешением не только поверхностных, но и глубоких структур головного мозга [42, 43]. Метод неинвазивен, позволяет точно определить участки активации структур мозга, может быть адаптирован к широкому спектру нейробиологических исследований, благодаря чему получил распространение в когнитивной нейробиологии человека [41]. ФМРТ имеет высокую информативность для оценки областей мозга, которые реагируют на сенсорные стимулы или имеют функциональную связь между собой. С его помощью на основе гемодинамических и метаболических реакций можно предположить изменения нейрональной активности. Однако ФМРТ не может ответить на вопросы об изменениях нейрональной активности в малом временном масштабе; он может лишь сделать вывод об изменении нейронной активности в интервале более 2–3 сек [44].

В настоящее время описаны особенности гемодинамики у недоношенных и доношенных детей [45], а также плода и новорожденного [46], в связи с чем

необходима модификация аппарата: ФМРТ у новорожденных должна проводиться с использованием оптимизированных настроек катушки [46] с применением модифицированной методики исследования в покое и движении [47].

Исследование, проведенное в состоянии покоя, отражает синхронную и спонтанную электрическую активность нейронов. С помощью этой модификации можно оценить развитие функциональных связей в различных структурах головного мозга, например сенсомоторной, слуховой, зрительной областей [48], а также увидеть нейропластические изменения [49–51], связанные с ранним терапевтическим вмешательством. ФМРТ в состоянии покоя может использоваться для проведения структурного и функционального анализа таламокортикальных связей. С ее помощью установлено, что в мозге новорожденного таламические области, связанные с моторной и первичной сенсорной корой (затылочной и соматосенсорной), имеют большие пространственные связи, чем области, связанные с ассоциативными областями, такими как височная и теменная кора. Созревание кортикоталамических связей, внутриталамических модуляторных систем играют значительную роль в функциональной оценке состояния этих структур головного мозга. Для врача значимым является понимание и динамическая оценка анатомического и функционального созревания таламуса у новорожденных с перинатальными повреждениями ЦНС [52]. ФМРТ в состоянии покоя может использоваться для определения функциональных нейронных сетей головного мозга [48].

Простое движение, активная или пассивная мобилизация любой конечности может вызвать значимое изменение ФМРТ-сигнала [45, 53], который представляет анатомическую и функциональную информацию о состоянии коры головного мозга младенцев, в том числе с гипоксически-ишемической энцефалопатией. С помощью этой методики обнаружено, что у недоношенных детей с гестационным возрастом 26 нед присутствует латерализация сенсомоторной коры, что необходимо учитывать при планировании реабилитации [47].

Неонатальную ФМРТ можно использовать для изучения результатов ранней реабилитации новорожденных, находящихся в отделении интенсивной терапии, с помощью музыкальных произведений. Так, L. Lordier с соавт. [54] показали, что прослушивание музыки различного темпа вызывает у недоношенных детей появление функциональной связи между первичной слуховой корой слева и стриатумом справа, первичной слуховой корой справа и хвостатым ядром слева или между первичной слу-

ховой корой и скорлупой слева и верхней височной извилиной. Исследование показало, что недоношенные дети имеют слуховую дисстимуляцию: при прослушивании известного ритма у них возникает более высокая активность скорлупы, чем при новом ритме музыки. С помощью ФМРТ показано, что усиление связи между слуховой корой, таламусом, хвостатым ядром и скорлупой у недоношенных детей может не только отражать их чувствительность к известной музыке, но и вызывать увеличение нейронных реакций на конкретный известный музыкальный темп [54].

Неонатальная ФМРТ позволяет проводить сенсорный анализ коры головного мозга, что увеличивает его клиническую значимость. Использование методики позволяет изучать эволюцию развития головного мозга, восстановление моторики у детей, получавших реабилитационное лечение [55].

### Заключение

Работа междисциплинарной медицинской команды с новорожденными детьми должна иметь глобальную цель, связанную не только с получением хороших ближайших результатов, но и отдаленных исходов. Концепция раннего реабилитационного лечения в неонатальной практике является основополагающей задачей. Доминирующим можно признать принцип индивидуальности при планировании программы нейрореабилитации на основе нейро-

биологии головного мозга, особенно при наличии индивидуальной траектории его развития. В арсенале специалистов имеется широкий спектр методов нейровизуализации, позволяющих детально изучить любую интересующую структуру головного мозга. Используя современные методы диагностики и контроля лечения, можно персонифицированно разработать программу нейрореабилитации для проблемного ребенка и значительно улучшить его нервно-психическое и физическое развитие, когнитивные и социальные функции. Необходимо преодолеть существующий барьер между детской неврологией и нейровизуализацией, в которой существуют надежные методы как для базового определения морфологических и функциональных изменений в структурах головного мозга, так и оценки их в результате нейрореабилитационного лечения.

### Источник финансирования

Исследование и публикация статьи осуществлены на личные средства автора.

### Конфликт интересов

Автор подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

### Участие авторов

Автор прочел и одобрил финальную версию статьи до публикации.

### Список литературы / References

1. Jarjour IT. Neurodevelopmental outcome after extreme prematurity: a review of the literature. *Pediatr Neurol.* 2015; 52(2):143–152. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.10.027.
2. Овчинникова Т.В., Таранушенко Т.Е., Салмина А.Б., Карпова Л.Н. Структура заболеваемости недоношенных детей, рожденных с очень низкой и низкой массой тела // *Педиатрия.* — 2018. — Т. 97. — № 1. — С. 162–166. [Ovchinnikova TV, Taranushenko TE, Salmina AB, Karpova LN. Morbidity structure of premature infants born with very low and low birth weight. *Pediatrics.* 2018;97(1):162–166. (In Russ).]
3. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. Сборник. — М., 2019. — 170 с. [The main indicators of maternal and child health, the activities of the child welfare and obstetric service in the Russian Federation. Collection. Moscow; 2019. 170 p. (In Russ).]
4. Ремнева О.В., Фадеева Н.И., Кореновский Ю.В., Черкасова Т.М. Прогнозирование и ранняя диагностика тяжелых церебральных расстройств у недоношенных новорожденных // *Педиатрия.* — 2015. — Т. 94. — № 1. — С. 13–18. [Remneva OV, Fadeeva NI, Korenovskiy YuV, Cherkasova TM. Prediction and early diagnosis of severe cerebral disorders in premature infants. *Pediatrics.* 2015;94(1):13–18. (In Russ).]
5. Михеева И.Г., Лопанчук П.А., Кузнецова Ю.А., и др. Микрососудистые нарушения у новорожденных детей различного гестационного возраста с гипоксическим ишемическим поражением ЦНС // *Педиатрия.* — 2017. — Т. 96. — № 1. — С. 10–15. [Mikheeva IG, Lopanchuk PA, Kuznetsova YuA, et al. Microvascular disorders in newborns of different gestational ages with hypoxic-ischemic lesions of the central nervous system. *Pediatrics.* 2017;96(1):10–15. (In Russ).]
6. Van der Knoop BJ, Zonnenberg IA, Verbeke ML, et al. Additional value of advanced neurosonography and magnetic resonance imaging in fetuses at risk for brain damage. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(3):348–358. doi: 10.1002/uog.21943.
7. Fritz J, Polansky SM, O'Connor SC. Neonatal neurosonography. *Semin Ultrasound CT MR.* 2014;35(4):349–364. doi: 10.1053/j.sult.2014.05.009.

8. American Institute of Ultrasound in Medicine (AIUM); American College of Radiology (ACR); Society of Radiologists in Ultrasound (SRU) Collaborators. AIUM practice guideline for the performance of neurosonography in neonates and infants. *J Ultrasound Med.* 2014;33(6):1103–1110. doi: 10.7863/ultra.33.6.1103.
9. Agut T, Alarcon A, Cabañas F, et al. Preterm white matter injury: ultrasound diagnosis and classification. *Pediatr Res.* 2020;87(Suppl 1):37–49. doi: 10.1038/s41390-020-0781-1.
10. Ballardini E, Tarocco A, Baldan A, et al. Universal cranial ultrasound screening in preterm infants with gestational age 33–36 weeks. A retrospective analysis of 724 newborns. *Pediatr Neurol.* 2014;51(6):790–794. doi: 10.1016/j.pediatr-neurol.2014.08.012.
11. Ballardini E, Tarocco A, Rosignoli C, et al. Universal head ultrasound screening in full-term neonates: a retrospective analysis of 6771 infants. *Pediatr Neurol.* 2017;71:14–17. doi: 10.1016/j.pediatr-neurol.2017.03.012.
12. Alderliesten T, Lemmers PM, Smarius JJ, et al. Cerebral oxygenation, extraction, and autoregulation in very preterm infants who develop peri-intraventricular hemorrhage. *J Pediatr.* 2013;162(4):698–704.e692. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.09.038.
13. Waitz M, Nusser S, Schmid MB, et al. Risk factors associated with intraventricular hemorrhage in preterm infants with  $\leq 28$  weeks gestational age. *Klin Padiatr.* 2016;228(5):245–250. doi: 10.1055/s-0042-111689.
14. Nikolaeva GV, Sidorenko EI, Guseva MR, Akbasheva NG. [Neurological disorders in preterm children with neuropathy. (In Russ).] *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2017;117(11 Vyp 2):41–46. doi: 10.17116/jnevro201711711241-46.
15. Weise J, Heckmann M, Bahlmann H, et al. Analyses of pathological cranial ultrasound findings in neonates that fall outside recent indication guidelines: results of a population-based birth cohort: survey of neonates in Pomerania (SNiP-study). *BMC Pediatr.* 2019;19(1):476. doi: 10.1186/s12887-019-1843-6.
16. Ball G, Boardman JP, Rueckert D, et al. The effect of preterm birth on thalamic and cortical development. *Cereb Cortex.* 2012;22(5):1016–1024. doi: 10.1093/cercor/bhr176.
17. Padilla N, Alexandrou G, Blennow M, et al. Brain growth gains and losses in extremely preterm infants at term. *Cerebral Cortex.* 2015;25(7):1897–1905. doi: 10.1093/cercor/bht431.
18. Greisen G. Autoregulation of cerebral blood flow in newborn babies. *Early Hum Dev.* 2005;81(5):423–428. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2005.03.005.
19. Faust K, Härtel C, Preuß M, et al. Short-term outcome of very-low-birthweight infants with arterial hypotension in the first 24 h of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015;100:F388–F392. doi: 10.1136/archdischild-2014-306483.
20. Camfferman FA, de Goederen R, Govaert P, et al. Diagnostic and predictive value of Doppler ultrasound for evaluation of the brain circulation in preterm infants: a systematic review. *Pediatr Res.* 2020;87(Suppl 1):50–58. doi: 10.1038/s41390-020-0777-x.
21. Kumar AS, Chandrasekaran A, Asokan R, Gopinathan K. Prognostic value of resistive index in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. *Indian Pediatr.* 2016;53(12):1079–1082.
22. Краева О.А., Башмакова Н.В. Особенности центральной и церебральной гемодинамики у недоношенных новорожденных в неонатальном периоде // *Лечение и профилактика.* — 2018. — Т. 8. — № 1. — С. 31–36 [Kraeva OA, Bashmakova NV. Features of central and cerebral hemodynamics in premature infants in the neonatal period. *Treatment and Prevention.* 2018;8(1):31–36. (In Russ).]
23. Vutskits L. Cerebral blood flow in the neonate. *Paediatr Anaesth.* 2014;24(1):22–29. doi: 10.1111/pan.12307.
24. Deeg KH. Sonographic and doppler sonographic diagnosis of neonatal ischemic stroke. *Ultraschall Med.* 2017;38(4):360–376. doi: 10.1055/s-0043-114409.
25. Ольхова Е.Б., Дубасова Н.М., Полякова Е.В. Нейросонография в диагностике синус-тромбозов у младенцев // *Радиология-практика.* — 2018. — Т. 72. — № 6. — С. 6–21. [Olkhova EB, Dubasova NM, Polyakova EV. Neurosonography in the diagnostics of sinus-thrombosis in infants. *Radiology Practice.* 2018;6(72):6–21. (In Russ).]
26. Guan B, Dai C, Zhang Y, et al. Early diagnosis and outcome prediction of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy with color Doppler ultrasound. *Diagn Interv Imaging.* 2017;98(6):469–475. doi: 10.1016/j.diii.2016.12.001.
27. Bolisetty S, Dhawan A, Abdel-Latif M, et al. Intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes in extreme preterm infants. *Pediatrics.* 2014;133:55–62. doi: 10.1542/peds.2013-0372.
28. Jarjour IT. Neurodevelopmental outcome after extreme prematurity: a review of the literature. *Pediatr Neurol.* 2015;52(2):143–152. doi: 10.1016/j.pediatr-neurol.2014.10.027.
29. Vik SD, Torp H, Follestad T, et al. NeoDoppler: New ultrasound technology for continuous cerebral circulation monitoring in neonates. *Pediatr Res.* 2020;87(1):95–103. doi: 10.1038/s41390-019-0535-0.
30. Peebles ES, Mehic E, Mourad PD, Juul SE. Fast Doppler as a novel bedside measure of cerebral perfusion in preterm infants. *Pediatr Res.* 2016;79(2):333–338. doi: 10.1038/pr.2015.227.
31. Demené C, Pernot M, Biran V, et al. Ultrafast Doppler reveals the mapping of cerebral vascular resistivity in neonates. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2014;34(6):1009–1017. doi: 10.1038/jcbfm.2014.49.
32. Demené C, Deffieux T, Pernot M, et al. Spatiotemporal clutter filtering of ultrafast ultrasound data highly increases Doppler and ultrasound sensitivity. *IEEE Trans Med Imaging.* 2015;34(11):2271–2285. doi: 10.1109/TMI.2015.2428634.
33. Demené C, Mairesse J, Baranger J, et al. Ultrafast Doppler for neonatal brain imaging. *NeuroImage.* 2019;185:851–856. doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.04.016.
34. Tanter M, Fink M. Ultrafast imaging in biomedical ultrasound. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control.* 2014;61(1):102–119. doi: 10.1109/TUFFC.2014.6689779.



35. Hwang M, Piskunowicz M, Darge K. Advanced ultrasound techniques for pediatric imaging. *Pediatrics*. 2019; 143(3):e20182609. doi: 10.1542/peds.2018-2609.
36. Demene C, Baranger J, Bernal M, et al. Functional ultrasound imaging of brain activity in human newborns. *Sci Transl Med*. 2017;9(411):eaah6756. doi: 10.1126/scitranslmed.aah6756.
37. Demené C, Tiran E, Sieu LA, et al. 4D microvascular imaging based on ultrafast Doppler tomography. *NeuroImage*. 2016;127:472–483. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.11.014.
38. Hingot V, Brodin C, Lebrun F, et al. Early Ultrafast Ultrasound Imaging of Cerebral Perfusion correlates with Ischemic Stroke outcomes and responses to treatment in Mice. *Theranostics*. 2020;10(17):7480–7491. doi: 10.7150/thno.44233.
39. Caballero-Gaudes C, Reynolds RC. Methods for cleaning the BOLD fMRI signal. *NeuroImage*. 2017;154:128–149. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.12.018.
40. Buchbinder BR. Functional magnetic resonance imaging. *Handbook of Clinical Neurology*. 2016;135(4):61–92. doi: 10.1016/B978-0-444-53485-9.00004-0.
41. Huettel SA. Functional MRI (fMRI). Encyclopedia of Spectroscopy and Spectrometry. Third Edition. Elsevier Ltd.; 2017. P. 778–784. doi: 10.1016/B978-0-12-803224-4.00053-4.
42. Vasung L, Turk EA, Ferradal SL, et al. Exploring early human brain development with structural and physiological neuroimaging. *NeuroImage*. 2019;187:226–254. doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.07.041.
43. Tanter M, Fink M. Ultrafast imaging in biomedical ultrasound. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2014;61(1):102–119. doi: 10.1109/TUFFC.2014.6689779.
44. Shmuel A. On the relationship between functional MRI signals and neuronal activity. Casting Light on the Dark Side of Brain Imaging; 2019. P. 49–53. doi: 10.1016/B978-0-12-816179-1.00007-4.
45. Arichi T, Fagiolo G, Varela M, et al. Development of BOLD signal hemodynamic responses in the human brain. *NeuroImage*. 2012;63(2):663–673. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.06.054.
46. Kirton A. Modeling developmental plasticity after perinatal stroke: defining central therapeutic targets in cerebral palsy. *Pediatr Neurol*. 2013;48(2):81–94. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2012.08.001.
47. Scheef L, Nordmeyer-Massner JA, Smith-Collins AP, et al. Functional laterality of task-evoked activation in sensorimotor cortex of preterm infants: an optimized 3 T fMRI study employing a customized neonatal head coil. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169392. doi: 10.1371/journal.pone.0169392.
48. Gao W, Alcauter S, Elton A, et al. Functional network development during the first year: relative sequence and socioeconomic correlations. *Cereb Cortex*. 2015;25(9):2919–2928. doi: 10.1093/cercor/bhu088.
49. Adhikari MH, Beharelle RA, Griffo A, et al. Computational modeling of resting-state activity demonstrates markers of normalcy in children with prenatal or perinatal stroke. *J Neurosci*. 2015;35(23):8914–8924. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4560-14.2015.
50. Manning KY, Menon RS, Gorter JW, et al. Neuroplastic sensorimotor resting state network reorganization in children with hemiplegic cerebral palsy treated with constraint-induced movement therapy. *J Child Neurol*. 2015; 31(2):1–7. doi: 10.1177/0883073815588995.
51. Smyser CD, Neil JJ. Use of resting-state functional MRI to study brain development and injury in neonates. *Semin Perinatol*. 2015;39(2):130–140. doi: 10.1053/j.semperi.2015.01.006.
52. Ferradal SL, Gagoski B, Jaimes C, et al. System-specific patterns of thalamocortical connectivity in early brain development as revealed by structural and functional MRI. *Cereb Cortex*. 2019;29(3):1218–1229. doi: 10.1093/cercor/bhy028.
53. Graham AM, Pfeifer JH, Fisher PA, et al. The potential of infant fMRI research and the study of early life stress as a promising exemplar. *Dev Cogn Neurosci*. 2015;12:12–39. doi: 10.1016/j.dcn.2014.09.005.
54. Lordier L, Loukas S, Grouiller F, et al. Music processing in preterm and full-term newborns: a psychophysiological interaction (PPI) approach in neonatal fMRI. *NeuroImage*. 2019;185:857–864. doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.03.078.
55. Bleyenheuft Y, Dricot L, Gilis N, et al. Capturing neuroplastic changes after bimanual intensive rehabilitation in children with unilateral spastic cerebral palsy: a combined DTI, TMS and fMRI pilot study. *Res Dev Disabil*. 2015; 43–44:136–149. doi: 10.1016/j.ridd.2015.06.014.

## Информация об авторе

**Перепелица Светлана Александровна**, д.м.н., профессор кафедры хирургических дисциплин [Svetlana A. Perepelitsa, Dr Sci, Professor]; адрес: 236016, Россия, Калининград, ул. А. Невского, д. 14

[address: 14, A. Nevskiy str., Kaliningrad, 236041, Russia]; e-mail: sveta\_perepeliza@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4535-9805>