

УДК 616-053.32-07

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD65228>

Недоношенные дети: актуальные проблемы выхаживания и профилактики неблагоприятных последствий

© И.И. Евсюкова

Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия

В обзоре обобщены данные литературы о перинатальной патологии недоношенных детей, частоте развития у них в последующие месяцы и годы жизни нервно-психических и соматических заболеваний. Приведены результаты экспериментальных и клинических исследований, раскрывающие общий патогенетический механизм — оксидативный стресс, лежащий в основе бронхолегочной дисплазии, ретинопатии недоношенных, некротизирующего энтероколита, перивентрикулярной лейкомаляции, открытого артериального протока и персистирующей пульмональной гипертензии. Рассмотрена взаимосвязь процессов воспаления и оксидативного стресса, играющих ведущую роль в поражении мозга плода и новорожденного. Представлены данные о возможности профилактики тяжелых осложнений в антенатальном периоде развития при своевременном применении сурфактанта, сульфата магния и ацетилцистеина. Подчеркнуто, что первые часы жизни недоношенного ребенка — критический период для проведения реанимационных мероприятий, медикаментозной терапии, направленной на подавление окислительного стресса и системного воспаления, что подтверждают современные исследования по оптимизации выхаживания недоношенных детей с использованием пентоксифиллина, эритропоэтина, кортексина и мелатонина.

Ключевые слова: оксидативный стресс; недоношенность; сульфат магния; ацетилцистеин; кортексин; мелатонин.

Как цитировать:

Евсюкова И.И. Недоношенные дети: актуальные проблемы выхаживания и профилактики неблагоприятных последствий // Журнал акушерства и женских болезней. 2021. Т. 70. № 3. С. 93–102. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD65228>

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD65228>

Premature newborns: Actual problems of raising and prevention of adverse consequences

© Inna I. Evsyukova

The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia

The review summarizes the literature data on the perinatal pathology of premature infants, the frequency of their development in the following months and years of life of neuropsychiatric and somatic diseases. The results of experimental and clinical studies are presented, revealing the general pathogenetic mechanism – oxidative stress, underlying bronchopulmonary dysplasia, retinopathy of prematurity, necrotizing enterocolitis, periventricular leukomalacia, open ductus arteriosus and persistent pulmonary hypertension. The interrelation of the processes of inflammation and oxidative stress, which play a leading role in the brain damage of the fetus and newborn, is considered. The literature data on the possibility of preventing severe complications in the antenatal period of development with the timely use of surfactant, magnesium sulfate and acetylcysteine are presented. It is emphasized that the first hours of a premature baby's life are a critical period for an individual approach to resuscitation, the beginning and effectiveness of drug therapy aimed at suppressing oxidative stress and systemic inflammation, which is confirmed by modern trends in optimizing the care of premature babies using pentoxifylline, erythropoietin, cortixin and melatonin.

Keywords: oxidative stress; prematurity; magnesium sulfate; acetylcysteine; cortixin; melatonin.

To cite this article:

Evsyukova II. Premature newborns: Actual problems of raising and prevention of adverse consequences. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2021;70(3):93–102. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD65228>

Received: 20.04.2021

Accepted: 24.05.2021

Published: 30.06.2021

Одна из важнейших проблем здравоохранения во всем мире — оптимизация выхаживания недоношенных детей, образующих группу высокого риска по частоте не только неонатальной заболеваемости и смертности, но и развития в последующие месяцы и годы жизни соматической и нервно-психической патологии. Количество преждевременных родов в мире превышает 15 млн в год, и недоношенность является ведущей причиной смерти детей от 0 до 5 лет и 35 % всех смертей в мире за год (3,1 млн) [1]. Доля детей с массой тела менее 1500 и 1500–2000 г составляет 16 и 27 % всех недоношенных соответственно. В большинстве стран за последние 10 лет отмечается рост числа недоношенных (особенно в Великобритании, США, Японии), тогда как в других странах (Франция, Финляндия, Китай) наметилась тенденция к снижению [2].

В России, как и в других странах, недоношенными считают детей, родившихся между 22-й и 37-й неделями беременности (154–259 дней от первого дня последнего менструального цикла) с массой от 500 до 2500 г и длиной до 45 см. Хотя в мире доля детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) от общего числа живорожденных составляет всего 0,4–1,9 %, на них приходится более 45 % случаев смерти в перинатальном периоде [3]. В течение последних 20 лет выживаемость в различных странах мира детей с гестационным возрастом менее 28 нед. колеблется от 54 до 73 %, причем более высокий показатель наблюдается у рожденных в перинатальных центрах [4]. Благодаря внедрению новых медицинских технологий в Москве в 2001 г. ранняя неонатальная смертность недоношенных детей с ЭНМТ составила 45,1 %, а младенческая смертность колебалась от 48,8 до 64,5 %. Основными причинами неонатальной смертности были патология органов дыхания (81,7 %), нервной системы (49,6 %) и инфекционные заболевания (43,4 %) [5].

Рост выживаемости детей с ЭНМТ наблюдается во многих развитых странах благодаря усовершенствованию методов реанимации, респираторной, медикаментозной терапии и адекватного парентерального питания. Вместе с тем перенесенные в перинатальном периоде на фоне морфофункциональной незрелости такие заболевания, как синдром дыхательных расстройств (64–83 % детей), кровоизлияния в желудочки мозга III–IV степеней (27–37 %), открытый артериальный проток (34 %), сепсис (30–31 %), некротизирующий энтероколит (8 %), бронхолегочная дисплазия (48 %), ретинопатия III–IV степеней (33 %), обуславливают высокую частоту развития неврологических нарушений и хронических заболеваний в последующие годы жизни [6, 7]. Н. Янгель и соавт. [8] проанализировали выживаемость и неврологические исходы у 4274 детей, родившихся в 11 перинатальных центрах на 22–24-й неделях беременности. Дети были разделены на три группы: первую группу составили родившиеся в 2000–2003 гг., вторую — в 2004–2007 гг., третью — в 2008–2011 гг. Выживаемость детей уве-

личилась от 30 % в первой группе до 36 % в третьей. В отношении частоты нарушения психомоторного развития наблюдалась такая же тенденция (от 16 до 20 %), но тяжелые неврологические последствия остались на прежнем уровне (16 %).

Перинатальная патология на фоне глубокой незрелости ведет к формированию детского церебрального паралича (21–28 %), слепоты (2–8 %), нарушений слуха (5 %) [9]. Метаанализ отдаленных последствий у выживших 4125 недоношенных детей с ЭНМТ позволил выявить у них задержку умственного развития, нарушение речи и неспособность к обучению, тяжесть которых была тем больше, чем меньше гестационный возраст при рождении [10]. В России у выживших детей с ЭНМТ отмечают детский церебральный паралич, умственную отсталость, судорожные состояния (40 %), поражения органов слуха (20 %) и зрения (25 %) [11]. Кроме того, в подростковом возрасте встречаются дефицит внимания, агрессивность, депрессивные и психические расстройства, ведущие к глубокой инвалидности и серьезным нарушениям качества жизни [12, 13]. Недоношенные дети также предрасположены к развитию ожирения, артериальной гипертензии и сердечно-сосудистой патологии, дислипидемии, метаболического синдрома, сахарного диабета 2-го типа, бронхиальной астмы [14].

С учетом существенного вклада недоношенности в формирование заболеваний потомства в последнее десятилетие усилия исследователей направлены на выяснение патофизиологических механизмов, определяющих их развитие, и обоснование новых подходов к профилактике и терапии неблагоприятных последствий. Установлен общий патогенетический механизм — оксидативный стресс, лежащий в основе поражения всех органов недоношенного ребенка. Бронхолегочную дисплазию, ретинопатию недоношенных, некротизирующий энтероколит, перивентрикулярную лейкомаляцию, открытый артериальный проток и персистирующую пульмональную гипертензию относят к болезням новорожденных, вызванных кислородными радикалами (oxygen radical diseases of neonatology) [15].

Реактивные радикалы кислорода и оксида азота формируются во время процессов окислительного фосфорилирования в митохондриях, их контролируют различные компоненты антиоксидантной защиты (супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, каталаза, витамин Е и др.) [16]. В условиях гипоксии, гипероксии, воспаления, ишемии при недостаточной продукции антиоксидантов избыточное образование свободных радикалов, особенно супероксидных анионов, гидроперекисей и гидроксильных радикалов, высокотоксично для самих митохондрий, ведет к их дисфункции, что в свою очередь способствует еще большему оксидативному стрессу и клеточной смерти [17].

Недоношенные новорожденные особенно подвержены оксидативному стрессу. Антиоксидантная система

защиты у плода созревает во время III триместра беременности [18], поэтому переход из относительно гипоксического фетального окружения в новую окружающую среду с высоким напряжением кислорода ведет к оксидативному стрессу и, как следствие, окислации липидов, протеинов, полисахаридов, поражению ДНК и неблагоприятным последствиям [19, 20]. Следует подчеркнуть, что большинство родившихся преждевременно в результате хронической внутриутробной гипоксии в связи с заболеваниями матери и нарушением маточно-плацентарного кровообращения уже до рождения находятся в состоянии оксидативного стресса, который значительно возрастает в процессе реанимации и при инфицировании [21]. Кроме того, у недоношенных высок уровень свободного железа, что также способствует избыточной продукции токсичных радикалов [22]. Оксидативный стресс в результате гипероксии и механической вентиляции вызывает повреждение альвеолярного эпителия, инактивацию сурфактанта и воспаление в легких, причем чем менее зрелый новорожденный, тем тяжелее повреждение с развитием бронхолегочной дисплазии и более тяжелых последствий для респираторной функции [23]. Повышенный митохондриальный оксидативный стресс описан на многочисленных моделях животных с персистирующей пульмональной гипертензией, бронхолегочной дисплазией или некротизирующим энтероколитом [24, 25]. Исследования у новорожденных, получавших искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), продемонстрировали высокий подъем окисления липидов и протеинов в легочной ткани и редуцированные уровни антиоксидантов в биологических жидкостях [26].

Особенно чувствителен к оксидативному стрессу мозг недоношенных детей, родившихся в критический период интенсивного аксонального и дендритного роста, глиальной дифференциации, пролиферации, миелинизации, активного васкулогенеза при отсутствии ауторегуляции мозгового кровообращения. Мозг подвержен оксидативному стрессу в связи с высоким потреблением кислорода, повышенным уровнем внутриклеточного свободного железа и полиненасыщенных жирных кислот в нейрональных мембранах при низком содержании энзиматических антиоксидантов [27]. Вместе с тем именно в это время в связи с необходимостью интенсивного лечения с использованием механической вентиляции легких у большинства глубоко недоношенных детей риск поражения мозга возрастает в результате воспалительных реакций и гемодинамической нестабильности [28, 29], вызванных избыточным растяжением альвеол, сдавлением легочных капилляров, увеличением пульмональной резистентности и снижением сердечного выброса [30]. Кроме того, многие недоношенные новорожденные подвергаются воспалению при наличии у матери хориоамнионита [31].

Воспалительный процесс является источником избыточного образования свободных радикалов с последую-

щим повреждением клеточных компонентов и формированием эндотелиальной дисфункции. Провоспалительные цитокины индуцируют экспрессию NO-синтазы, образование пероксинитрита и апоптоз. Взаимосвязь процессов воспаления и оксидативного стресса играет ведущую роль в поражении мозга [32]. В эксперименте установлено, что в результате реанимации с использованием высоких концентраций кислорода в коре и подкорковых структурах наблюдается избыточная продукция провоспалительных цитокинов и реактивных радикалов кислорода [33]. У новорожденных с перинатальной гипоксией/ишемией в цереброспинальной жидкости повышена концентрация провоспалительного цитокина интерлейкина-6 и снижена активность антиоксидантного энзима глутатионпероксидазы, что подтверждает значение воспаления и оксидативного стресса в патогенезе энцефалопатии [34].

Избыточная продукция провоспалительных цитокинов и реактивных радикалов кислорода, вызывая активацию микроглиальных клеток, возбуждающих аминокислот, энергетическое истощение и апоптоз, ведет к поражению белого вещества головного мозга у недоношенных и неблагоприятным последствиям: нарушению слуха, зрения, речи, формированию перивентрикулярной лейкомаляции и церебрального паралича у глубоко недоношенных детей [10]. Окислительный стресс в мозге персистирует в последующие месяцы жизни и путем изменения метилирования цитозинового нуклеотидов ДНК [35] влияет на экспрессию генов, что сопровождается дерегуляцией процессов дифференцировки и развития клеток и в конечном счете приводит к уменьшению их числа, необратимым морфофункциональным изменениям, лежащим в основе нарушений когнитивного развития, повышенной возбудимости, судорожного синдрома, депрессии и расстройств аутистического спектра [36–38].

Результаты экспериментальных исследований и анализ клинических исходов перинатальной патологии позволили с новых позиций подойти к разработке специфических биомаркеров ранней диагностики оксидативного стресса, новых подходов к терапии и профилактике неблагоприятных долгосрочных последствий [33, 39]. Особое внимание уделено определению факторов риска преждевременных родов, их продромальных признаков для своевременной госпитализации беременной в перинатальный центр и оказания высокотехнологичной помощи ей и новорожденному.

Применение глюкокортикоидов на сроке беременности ≤ 34 нед. при предполагаемом риске родов в последующие 7 дней способствует созреванию легких плода [40] и снижает риск церебрального паралича, подавляя воздействие провоспалительных цитокинов в ткани мозга [41]. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения у матерей с риском родов при сроке ≤ 33 нед. также необходимо профилактическое

применение сульфата магния [42]. В результате многочисленных экспериментальных и клинических исследований установлено, что у плодов сульфат магния оказывает противовоспалительный эффект, способствует снижению продукции свободных радикалов, блокированию кальциевых каналов, предотвращает эксайто-токсичность и апоптоз нейронов, повышает продукцию нейротрофических факторов, участвующих в восстановлении и развитии нейронных сетей, в результате снижается риск церебрального паралича у детей, родившихся ранее 30-й недели гестации [43–46].

Поскольку хориоамнионит у беременной связан с оксидативным стрессом и развитием гипоксически/ишемического поражения мозга у плода под воздействием провоспалительных цитокинов, с целью нейтропротекции проведено рандомизированное плацебо-контролируемое пилотное испытание эффективности антенатального и постнатального применения ацетилцистеина (NCT00724594). Ранее экспериментальные исследования показали, что ацетилцистеин легко проникает через гемато-энцефалический барьер, подавляет в мозге плода продукцию провоспалительных цитокинов и окислительный стресс, восстанавливает внутриклеточный уровень глутатиона, сосудистую реактивность и стабилизирует мозговой кровоток [47, 48]. Клинические испытания подтвердили безопасность и оптимальную эффективность препарата [49, 50].

Известно, что время начала оксидативного стресса у плода и начала антиоксидантной терапии играет основную роль в генезе неблагоприятных последствий особенно у глубоко недоношенных детей, при этом способ рождения существенно не влияет на ближайшие и отдаленные показатели здоровья детей с ЭНМТ [41]. После рождения недоношенного ребенка самой ранней профилактикой избыточного оксидативного стресса является обеспечение температурного режима, сведение к минимуму тактильных и болевых воздействий, связанных с инвазивными процедурами [51, 52]. Отсроченное пережатие пуповины на 180 с не нуждающимся в реанимации недоношенным способствует гемодинамической стабильности и снижению частоты острого нарушения мозгового кровообращения [53]. Первичные реанимационные мероприятия в родильном зале необходимы до 20 % недоношенных детей, среди которых большинство составляют родившиеся с массой тела менее 1500 г. Использование низких концентраций кислорода и щадящих индивидуально подобранных режимов вентиляции легких позволяет предотвратить интравентрикулярные кровоизлияния и повреждение белого вещества мозга [54].

У недоношенных детей, которым необходима ИВЛ, оптимальное давление на вдохе зависит от степени морфофункциональной зрелости легких. Его подбирают индивидуально в процессе первичных реанимационных мероприятий под контролем частоты сердечных

сокращений (ЧСС) и данных сатурации кислорода (S_pO_2). Необходимое пиковое давление в течение первых принудительных вдохов у них находится в диапазоне от 20 до 40 см вод. ст. Исследования последних лет показали эффективность у недоношенных новорожденных продленного 5–10-секундного раздувания легких в качестве старта, позволяющего создать и поддержать функциональную остаточную емкость легких. У детей, родившихся до завершения 28-й недели гестации, рекомендовано начинать ИВЛ с 30 % кислорода, а у остальных — воздуха и только при неэффективности повышать концентрацию кислорода. Основанием для увеличения концентрации кислорода в процессе ИВЛ является сниженная ЧСС (60–100 уд./мин) в течение 60 с от начала ее проведения. В случаях умеренного снижения ЧСС показано пошаговое (на 10–20 % каждую минуту) увеличение концентрации кислорода до тех пор, пока ЧСС не станет более 100 уд./мин. При необходимости ИВЛ у детей с ЧСС более 100 уд./мин дополнительный кислород следует применять, если цианоз ($S_pO_2 < 80\%$) сохраняется более 5 мин. Необходимо поддерживать уровень pCO_2 от 45 до 55 мм рт. ст. для профилактики интра- и перивентрикулярных кровоизлияний. Своевременное применение сурфактанта уменьшает тяжесть не только синдрома дыхательных расстройств, но и перивентрикулярных поражений мозга [55].

Первые 72 ч жизни недоношенного ребенка — критический период для начала и эффективности медикаментозной терапии, направленной на подавление оксидативного стресса и системного воспаления [56]. В результате многочисленных экспериментальных исследований определены специфические механизмы восстановления и развития поврежденных тканей и мозговых структур новорожденных при использовании пентоксифиллина [57] и эритропоэтина [58]. Последний оказывает противовоспалительный и антиапоптотический эффекты, стимулирует экспрессию сосудистого эндотелиального фактора (VEGF) и фактора роста нервов (BDNF), защищает олигодендроциты от повреждения [59]. Клинические испытания подтвердили его безопасность и возможность применения в качестве нейтропротектора в неонатальном периоде [58, 60]. В последние годы для лечения заболеваний центральной нервной системы у детей успешно используют пептидный биорегулятор кортексин («Герофарм», Санкт-Петербург), который обладает антиоксидантной активностью, а оптимальное соотношение в его составе широкого спектра микроэлементов и витаминов потенцирует нейромодулирующий и нейтропротекторный эффект [61]. Нами впервые показана эффективность монотерапии кортексином в дозе 0,5 мг/кг в течение первых 10 дней жизни у недоношенных детей, внутриутробное развитие которых протекало в условиях хронической гипоксии. К концу лечения у всех улучшалось общее состояние за счет снижения степени выраженности неврологических расстройств и формирования

тонических и рефлекторных реакций, при этом они соответствовали концептуальному возрасту у 59,1 % родившихся на 33–35-й неделе гестации [62].

В настоящее время в мире проходят многоцентровые рандомизированные плацебо-контролируемые клинические испытания (NCT00649961) эффективности мелатонина как нейротектора у новорожденных, внутриутробно перенесших хроническую гипоксию, тяжелую асфиксию при рождении и у глубоко недоношенных детей [63, 64]. Мелатонин рассматривают как наиболее перспективный препарат для нейротекции из-за его способности поглощать реактивные кислородные радикалы, блокировать NO-синтазы (нейрональную и индуцибельную), подавлять перекисное окисление липидов, каскад эксайтотоксичности, модулировать механизмы воспаления, что убедительно доказано многочисленными экспериментальными исследованиями [65, 66]. Кроме того, он уже показал свою безопасность и эффективность при лечении церебральной ишемии, сепсиса, синдрома дыхательных расстройств и некротизирующего

энтероколита у недоношенных детей [67]. Авторы, анализируя данные литературы о включении мелатонина в терапию новорожденных с различной патологией, пришли к выводу, что использование мелатонина короткое время эффективно, безопасно даже при применении высоких фармакологических доз и может снизить частоту осложнений [68]. Дальнейшие масштабные плацебо-контролируемые международные клинические исследования позволят определить особенности фармакокинетики, оптимальные дозы и длительность применения мелатонина у новорожденных для его включения в протоколы терапии перинатальной патологии особенно при выхаживании глубоко недоношенных детей [69].

Таким образом, раннее выявление начала преждевременных родов или их продромальных признаков, своевременная госпитализация беременной в перинатальный центр и оказание высокотехнологичной помощи ей и новорожденному будут способствовать снижению перинатальной смертности, заболеваемости и оптимизации качества жизни родившихся недоношенными.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vogel J.P., Chawanpaiboon S., Moller A.B. et al. The global epidemiology of preterm birth // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2018. Vol. 52. P. 3–12. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.04.003
2. Beck S., Wojdyla D., Say L. et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity // *Bull. World Health Organ.* 2010. Vol. 88. No. 1. P. 31–38. DOI: 10.2471/BLT.08.062554
3. Lorenz J.M. Survival and long-term neurodevelopmental outcome of the extremely preterm infant. A systematic review // *Saudi Med. J.* 2011. Vol. 32. No. 9. P. 885–894.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists; Society for Maternal-Fetal Medicine. Obstetric care consensus No. 6: Periviable birth // *Obstet. Gynecol.* 2017. Vol. 130. No. 4. P. e187–e199. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002352
5. Демьянова Т.Г., Григорьянц Л.Я., Авдеева Т.Г., Зумянцева А.Г. Наблюдение за глубоко недоношенными детьми на первом году жизни. Москва: Медпрактика, 2006.
6. Xiong T., Gonzalez F., Mu D.Z. An overview of risk factors for poor neurodevelopmental outcome associated with prematurity // *World J. Pediatr.* 2012. Vol. 8. No. 4. P. 293–300. DOI: 10.1007/s12519-012-0372-2
7. Linsell L., Johnson S., Wolke D. et al. Trajectories of behavior, attention, social and emotional problems from childhood to early adulthood following extremely preterm birth: a prospective cohort study // *Eur. Child. Adolesc. Psychiatry.* 2019. Vol. 28. No. 4. P. 531–542. DOI: 10.1007/s00787-018-1219-8
8. Young N., Goldstein R.F., Cotton C.M.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Survival and neurodevelopment of periviable infants // *N. Engl. J. Med.* 2017. Vol. 376. No. 19. P. 1890–1891. DOI: 10.1056/NEJMc1703379
9. Pierrat V., Marchand-Martin L., Arnaud C. et al. Neurodevelopmental outcome at 2 years for preterm children born at 22 to 34 weeks' gestation in France in 2011: EPIPAGE-2 cohort study // *BMJ.* 2017. Vol. 358. P. j3448. DOI: 10.1136/bmj.j3448
10. Aarnoudse-Moens C.S.H., Weisglas-Kuperus N., van Goudoever J.B., Oosterlaan J. Meta-analysis of neurobehavioral outcomes in very preterm and/or very low birth weight children // *Pediatrics.* 2009. Vol. 124. No. 2. P. 717–728. DOI: 10.1542/peds.2008-2816
11. Сахарова Е.С., Кешишян Е.С., Алямовская Г.А. Особенности психомоторного развития недоношенных детей, рожденных с массой тела <1000 г // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2002. Т. 47. № 4. С. 20–24.
12. van der Pal S., Steinhof M., Grevinga M. et al. Quality of life of adults born very preterm or very low birth weight: A systematic review // *Acta Paediatr.* 2020. Vol. 109. No. 10. P. 1974–1988. DOI: 10.1111/apa.15249
13. DuBow A., Mourot A., Tourjman S.V. Chiari malformation and attention deficit hyperactivity disorder // *Case Rep. Med.* 2020. Vol. 2020. P. 2694956. DOI: 10.1155/2020/2694956
14. Аронскинд Е.В., Ковтун О.П., Кабдрахманова О.Т. и др. Сравнительные результаты катамnestического наблюдения детей, перенесших критические состояния // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2010. Т. 89. № 1. С. 48–50.
15. Saugstad O.D. Oxidative stress in the newborn — a 30-year perspective // *Biol. Neonate.* 2005. Vol. 88. No. 3. P. 228–236. DOI: 10.1159/000087586
16. D'Angelo G., Chimenz R., Reiter R.J., Gitto E. Use of melatonin in oxidative stress related neonatal diseases // *Antioxidant (Basel).* 2020. Vol. 9. No. 6. P. 477. DOI: 10.3390/antiox9060477
17. Lemasters J.J., Qian T., He L. et al. Role of mitochondrial inner membrane permeabilization in necrotic cell death, apoptosis, and autophagy // *Antioxid. Redox. Signal.* 2002. Vol. 4. No. 5. P. 769–781. DOI: 10.1089/152308602760598918
18. Davis J.M., Auten R.L. Maturation of the antioxidant system and the effects on preterm birth // *Semin. Fetal. Neonatal. Med.* 2010. Vol. 15. No. 4. P. 191–195. DOI: 10.1016/j.siny.2010.04.001

19. Perez M., Robbins M.E., Revhaug C., Saugstad O.D. Oxygen radical disease in the newborn, revisited: Oxidative stress and disease in the newborn period // *Free Radic. Biol. Med.* 2019. Vol. 142. P. 61–72. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.03.035
20. Morton S., Brodsky D. Fetal physiology and the transition to extrauterine life // *Clin. Perinatol.* 2016. Vol. 43. No. 3. P. 395–407. DOI: 10.1016/j.clp.2016.04.001
21. Perrone S., Tataranno M.L., Negro S. et al. Early identification of the risk for free radical-related diseases in preterm newborns // *Early Hum. Dev.* 2010. Vol. 86. No. 4. P. 241–244. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2010.03.008
22. Gitto E., Marseglia L., Manti S. et al. Protective role of melatonin in neonatal diseases // *Oxidative Med. Cell. Longev.* 2013. Vol. 2013. P. 980374. DOI: 10.1155/2013/980374
23. Askie L.M., Darlow B.A., Davis P.G. et al. Effects of targeting lower versus higher arterial oxygen saturations on death or disability in preterm infants // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017. Vol. 4. No. 4. P. CD011190. DOI: 10.1002/14651858.CD011190.pub2
24. Datta A., Kim G.A., Taylor J.M. et al. Mouse lung development and NOX1 induction during hyperoxia are developmentally regulated and mitochondrial ROS dependent // *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* 2015. Vol. 309. No. 4. P. 369–377. DOI: 10.1152/ajplung.00176.2014
25. Berkelhamer S.K., Kim G.A., Radder J.E. et al. Developmental differences in hyperoxia-induced oxidative stress and cellular responses in the murine lung // *Free Radic. Biol. Med.* 2013. Vol. 61. P. 51–60. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.03.003
26. Gitto E., Reiter R.J., Karbownik M. et al. Causes of oxidative stress in the pre- and perinatal period // *Biol. Neonate.* 2002. Vol. 81. No. 3. P. 146–157. DOI: 10.1159/000051527
27. Solevåg A.L., Schmölder G.M., Cheung P.Y. Novel interventions to reduce oxidative-stress related brain injury in neonatal asphyxia // *Free Radic. Biol. Med.* 2019. Vol. 142. P. 113–122. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.04.028
28. Barton S.K., Tolcos M., Miller S.L. et al. Ventilation-induced brain injury in preterm neonates: A review of potential therapies // *Neonatology.* 2016. Vol. 110. P. 155–162. DOI: 10.1159/000444918
29. Schultz C., Tautz J., Reiss I., Möller J.C. Prolonged mechanical ventilation induces pulmonary inflammation in preterm infants // *Biol. Neonate.* 2003. Vol. 84. No. 1. P. 64–66. DOI: 10.1159/000071446
30. Markus T., Hansson S., Amer-Wahlin I. et al. Cerebral inflammatory response after fetal asphyxia and hyperoxic resuscitation in newborn sheep // *Pediatr. Res.* 2007. Vol. 62. No. 1. P. 71–77. DOI: 10.1203/PDR.0b013e31811ead6e
31. Yanowitz T.D., Jordan J.A., Gilmour C.H. et al. Hemodynamic disturbances in premature infants born after chorioamnionitis: Association with cord blood cytokine concentrations // *Pediatric Res.* 2002. Vol. 51. No. 3. P. 310–316. DOI: 10.1203/00006450-200203000-00008
32. Kaur C., Rathnasamy G., Ling E.A. Roles of activated microglia in hypoxia induced neuroinflammation in the developing brain and the retina // *J. Neuroimmune Pharmacol.* 2013. Vol. 8. No. 1. P. 66–78. DOI: 10.1007/s11481-012-9347-2
33. McAdams R.M., Juul S.E. The role of cytokines and inflammatory cells in perinatal brain injury // *Neurol. Res. Int.* 2012. Vol. 2012. P. 561494. DOI: 10.1155/2012/561494
34. Vasiljevic B., Magljajic-Djukic S., Gojnic M. et al. New insights into the pathogenesis of perinatal hypoxic-ischemic brain injury // *Pediatr. Int.* 2011. Vol. 53. No. 4. P. 454–462. DOI: 10.1111/j.1442-200X.2010.03290.x
35. Maltepe E., Bakardjiev A.I., Fisher S.J. The placenta: transcriptional? Epigenetic? And physiological integration during development // *J. Clin. Invest.* 2010. Vol. 120. No. 4. P. 1016–1025. DOI: 10.1172/JCI41211
36. Schreuder A.M., McDonnell M., Gaffney G. et al. Outcome at school age following antenatal detection of absent or reversed end diastolic flow velocity in the umbilical artery // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal.* 2002. Vol. 86. P. F108–114. DOI: 10.1136/fn.86.2.f108
37. van der Burg J.W., Sen S., Chomitz V.R. et al. The role of systemic inflammation linking maternal BMI to neurodevelopment in children // *Pediatr. Res.* 2016. Vol. 79. No. 1–1. P. 3–12. DOI: 10.1038/pr.2015.179
38. Ogata J., Yamanishi H., Ishibashi-Ueda H. Review: role of cerebral vessels in ischaemic injury of the brain // *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2011. Vol. 37. No. 1. P. 40–55. DOI: 10.1111/j.1365-2990.2010.01141.x
39. Cummings J.J., Polin R.A., COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN. Oxygen targeting in extremely low birth weight infants // *Pediatrics.* 2016. Vol. 138. No. 6. P. e20162904. DOI: 10.1542/peds.2016-2904
40. Roberts D., Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006. Vol. 19. No. 3. P. CD004454. DOI: 10.1002/14651858.CD004454.pub2
41. Ryan M., Lacaze-Masmonteil T., Mohammad K. Neuroprotection from acute brain injury in preterm infants // *Paediatrics. Child. Health.* 2019. Vol. 24. No. 4. P. 276–290. DOI: 10.1093/pch/pxz056
42. Vogel J.P., Oladapo O.T., Manu A. et al. New WHO recommendations to improve the outcomes of preterm birth // *Lancet Glob. Health.* 2015. Vol. 3. No. 10. P. e589–590. DOI: 10.1016/S2214-109X(15)00183-7
43. Doyle L.W., Crowther C.A., Middleton P. et al. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009. No. 1. P. CD004661. DOI: 10.1002/14651858.CD004661.pub3
44. Crowther C.A., Middleton P.F., Voysey M. et al. Assessing the neuroprotective benefits for babies of antenatal magnesium sulphate: An individual participant data meta-analysis // *PLoS Med.* 2017. Vol. 14. No. 10. P. e1002398. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002398
45. Gibbins K.J., Browning K.R., Lopes V.V. et al. Evaluation of the clinical use of magnesium sulfate for cerebral palsy prevention // *Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 121. No. 2. Pt. 1. P. 235–240. DOI: 10.1097/aog.0b013e31827c5cf8
46. Magee L., Sawchuck D., Synnes A., von Dadelszen P.; Magnesium Sulphate for Fetal Neuroprotection Consensus Committee; Maternal Fetal Medicine Committee; SOGC Clinical Practice Guideline. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2011. Vol. 33. No. 5. P. 516–529.
47. Wang X., Svedin P., Nie C. et al. N-acetylcysteine reduces lipopolysaccharide-sensitized hypoxic-ischemic brain injury // *Ann. Neurol.* 2007. Vol. 61. P. 263–271. DOI: 10.1002/ana.21066
48. Buhimschi I.A., Buhimschi C.S., Weiner C.P. Protective effect of N-acetylcysteine against fetal death and preterm labor induced by maternal inflammation // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003. Vol. 188. No. 1. P. 203–208. DOI: 10.1067/mob.2003.112
49. Jenkins D.D., Wiest D.B., Mulvihill D.M. et al. Fetal and neonatal effects of N-acetylcysteine when used for neuroprotection in maternal chorioamnionitis // *J. Pediatr.* 2016. Vol. 168. P. 67–76.e6. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.09.076

50. Wiest D.B., Chang E., Fanning D. et al. Antenatal pharmacokinetics and placental transfer of N-acetylcysteine in chorioamnionitis for fetal neuroprotection // *J. Pediatr.* 2014. Vol. 165. No. 4. P. 672–677. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.06.044
51. Li S., Guo P., Zou Q. et al. Efficacy and safety of plastic wrap for prevention of hypothermia after birth and during NICU in preterm infants: A systematic review and meta-analysis // *PLoS One*. 2016. Vol. 11. No. 6. P. e0156960. DOI: 10.1371/journal.pone.0156960
52. Nist M.D. The biological embedding of neonatal stress exposure: A conceptual model describing the mechanisms of stress-induced neurodevelopmental impairment in preterm infants // *Res. Nurs. Health.* 2019. Vol. 42. No. 1. P. 61–71. DOI: 10.1002/nur.21923
53. Fogarty M., Osborn D.A., Askie L. et al. Delayed vs early umbilical cord clamping for preterm infants: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2018. Vol. 218. No. 1. P. 1–18. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.10.231
54. Lui K., Jones L.J., Foster J.P. et al. Lower versus higher oxygen concentrations titrated to target oxygen saturations during resuscitation of preterm infants at birth // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018. Vol. 5. No. 5. P. CD010239. DOI: 10.1002/14651858.CD010239.pub2
55. Косов М.Н., Евсюкова И.И. Эффективность применения экзогенного сурфактанта у новорожденных детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2000. Т. 45. № 6. С. 20–24.
56. Hagberg H., Mallard C., Ferriero D.M. et al. The role of inflammation in perinatal brain injury // *Nat. Rev. Neurol.* 2015. Vol. 11. No. 4. P. 192–208. DOI: 10.1038/nrneurol.2015.13
57. Dilek M., Kumral A., Okyay E. et al. Protective effects of pentoxifylline on lipopolysaccharide-induced white matter injury in a rat model of periventricular leukomalacia // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2013. Vol. 26. No. 18. P. 1865–1871. DOI: 10.3109/14767058.2013.798290
58. Juul S.E., Pet G.C. Erythropoietin and neonatal neuroprotection // *Clin. Perinatol.* 2015. Vol. 42. No. 3. P. 469–481. DOI: 10.1016/j.clp.2015.04.004
59. Rangarajan V., Juul S.E. Erythropoietin: emerging role of erythropoietin in neonatal neuroprotection // *Pediatr. Neurol.* 2014. Vol. 51. No. 4. P. 481–488. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.06.008
60. Ohlsson A., Sanjay M., Aher S.M. Early erythropoiesis-stimulating agents in preterm or low birth weight infants // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017. Vol. 11. No. 11. P. CD004863. DOI: 10.1002/14651858.CD004863.pub5
61. Платонова Т.Н., Рыжак Г.А. Применение кортексина при заболевании центральной нервной системы у детей: медицинские рекомендации. Санкт-Петербург: Фолиант, 2000.
62. Ковальчук-Ковалевская О.В., Евсюкова И.И. Использование нейтропротекции в лечении новорожденных детей с задержкой функционального развития ЦНС // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2012. Т. 91. № 6. С. 129–134.
63. Biran V., Phan Duy A., Decobert F. et al. Is melatonin ready to be used in preterm infants as a neuroprotectant? // *Dev. Med. Child. Neurol.* 2014. Vol. 56. No. 8. P. 717–723. DOI: 10.1111/dmcn.12415
64. Tarocco A., Caroccia N., Morciano G. et al. Melatonin as a master regulator of cell death and inflammation: molecular mechanisms and clinical implications for newborn care // *Cell. Death. Dis.* 2019. Vol. 10. No. 4. P. 317. DOI: 10.1038/s41419-019-1556-7
65. 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. Vol. 99. Suppl 2. P. A43–A43. DOI: 10.1136/archdischild-2014-307384.125. [дата обращения 25.04.2021]. Доступ по ссылке: https://adc.bmj.com/content/archdischild/99/Suppl_2/A43.2.full.pdf
66. Aversa S., Pellegrino S., Barberi I. et al. Potential utility of melatonin as an antioxidant during pregnancy and in the perinatal period // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2012. Vol. 25. No. 3. P. 207–221. DOI: 10.3109/14767058.2011.573827
67. Marseglia L., Manti S., D'Angelo G. et al. Melatonin for the newborn // *J. Pediatr. Neonat. Individ. Med.* 2014. Vol. 3. No. 2. P. e030232. DOI: 10.7363/030232
68. Gitto E. Oxidative stress-mediated damage in newborns with necrotizing enterocolitis: A possible role of melatonin // *Am. J. Perinatol.* 2015. Vol. 32. No. 10. P. 905–909. DOI: 10.1055/s-0035-1547328
69. Tordjman S., Chokron S., Delorme R. et al. Melatonin: pharmacology, functions and therapeutic benefits // *Curr. Neuropharmacol.* 2017. Vol. 15. No. 3. P. 434–443. DOI: 10.2174/1570159X14666161228122115

REFERENCES

1. Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller AB, et al. The global epidemiology of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;52:3–12. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.04.003
2. Beck S, Wojdyla D, Say L, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ.* 2010;88(1):31–38. DOI: 10.2471/BLT.08.062554
3. Lorenz JM. Survival and long-term neurodevelopmental outcome of the extremely preterm infant. A systematic review. *Saudi Med J.* 2011;32(9):885–894.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists; Society for Maternal-Fetal Medicine. Obstetric Care consensus No. 6: Periviable Birth. *Obstet Gynecol.* 2017;130(4):e187–e199. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002352
5. Dem'janova TG, Grigor'janc LJ, Avdeeva TG, Zumjancev AG. Nabljudenie za gluboko nedonoshennymi det'mi na pervom godu zhizni. Moscow: Medpraktika; 2006. (In Russ.)
6. Xiong T, Gonzalez F, Mu DZ. An overview of risk factors for poor neurodevelopmental outcome associated with prematurity. *World J Pediatr.* 2012;8(4):293–300. DOI: 10.1007/s12519-012-0372-2
7. Linsell L, Johnson S, Wolke D, et al. Trajectories of behavior, attention, social and emotional problems from childhood to early adulthood following extremely preterm birth: a prospective cohort study. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2019;28(4):531–542. DOI: 10.1007/s00787-018-1219-8
8. Younge N, Goldstein RF, Cotton CM; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Survival and neurodevelopment of periviable infants. *N Engl J Med.* 2017;376(19):1890–1891. DOI: 10.1056/NEJMc1703379
9. Pierrat V, Marchand-Martin L, Arnaud C, et al. Neurodevelopmental outcome at 2 years for preterm children born at 22 to 34 weeks' gestation in France in 2011: EPIPAGE-2 cohort study. *BMJ.* 2017;358:j3448. DOI: 10.1136/bmj.j3448

10. Aarnoudse-Moens CSH, Weisglas-Kuperus N, van Goudoever JB, Oosterlaan J. 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
11. Sakharova ES, Keshishyan ES Alyamovskaya GA. Mental and motor development of pre-term children with a birth body weight under 1000 g: Specific features of assessment. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2002;47(4):20–24. (In Russ.)
12. van der Pal S, Steinhof M, Grevinga M, et al. Quality of life of adults born very preterm or very low birth weight: A systematic review. *Acta Paediatr*. 2020;109(10):1974–1988. DOI: 10.1111/apa.15249.
13. DuBow A, Mourot A, Tourjman SV. Chiari malformation and attention deficit hyperactivity disorder. *Case Rep Med*. 2020;2020:2694956. DOI: 10.1155/2020/2694956
14. Aronskind EV, Kovtun OP, Kabdrahmanova OT, et al. Sravnitel'nye rezul'taty katamnestichekogo nabljudeniya detej, perenesshih kriticheskie sostojaniya. *Pediatria Journal named after GN Speransky*. 2010;89(1):48–50. (In Russ.)
15. Saugstad OD. Oxidative stress in the newborn — a 30-year perspective. *Biol Neonate*. 2005;88(3):228–236. DOI: 10.1159/000087586
16. D'Angelo G, Chimenz R, Reiter RJ, Gitto E. Use of melatonin in oxidative stress related neonatal diseases. *Antioxidant (Basel)*. 2020;9(6):477. DOI: 10.3390/antiox9060477
17. Lemasters JJ, Qian T, He L, et al. Role of mitochondrial inner membrane permeabilization in necrotic cell death, apoptosis, and autophagy. *Antioxid Redox Signal*. 2002;4(5):769–781. DOI: 10.1089/152308602760598918
18. Davis JM, Auten RL. Maturation of the antioxidant system and the effects on preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010;15(4):191–195. DOI: 10.1016/j.siny.2010.04.001
19. Perez M, Robbins ME, Revhaug C, Saugstad OD. Oxygen radical disease in the newborn, revisited: Oxidative stress and disease in the newborn period. *Free Radic Biol Med*. 2019;142:61–72. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.03.035
20. Morton S, Brodsky D. Fetal physiology and the transition to extrauterine life. *Clin Perinatol*. 2016; 43(3):395–407. DOI: 10.1016/j.clp.2016.04.001
21. Perrone S, Tataranno ML, Negro S, et al. Early identification of the risk for free radical-related diseases in preterm newborns. *Early Hum Dev*. 2010;86(4):241–244. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2010.03.008
22. Gitto E, Marseglia L, Manti S, et al. Protective role of melatonin in neonatal diseases. *Oxidative Med Cell Longev*. 2013;2013:980374. DOI: 10.1155/2013/980374
23. 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
24. Datta A, Kim GA, Taylor JM, et al. Mouse lung development and NOX1 induction during hyperoxia are developmentally regulated and mitochondrial ROS dependent. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015;309(4):369–377. DOI: 10.1152/ajplung.00176.2014
25. Berkelhamer SK, Kim GA, Radder JE, et al. Developmental differences in hyperoxia-induced oxidative stress and cellular responses in the murine lung. *Free Radic Biol Med*. 2013;61:51–60. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.03.003
26. Gitto E, Reiter RJ, Karbownik M, et al. Causes of oxidative stress in the pre- and perinatal period. *Biol Neonate*. 2002;81(3):146–157. DOI: 10.1159/000051527
27. Solevåg AL, Schmölzer GM, Cheung PY. Novel interventions to reduce oxidative-stress related brain injury in neonatal asphyxia. *Free Radic Biol Med*. 2019;142:113–122. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.04.028
28. Barton SK, Tolcos M, Miller SL, et al. Ventilation-induced brain injury in preterm neonates: A review of potential therapies. *Neonatology*. 2016;110:155–162. DOI: 10.1159/000444918
29. Schultz C, Tautz J, Reiss I, Moller JC. Prolonged mechanical ventilation induces pulmonary inflammation in preterm infants. *Biol Neonate*. 2003;84(1):64–66. DOI: 10.1159/000071446
30. Markus T, Hansson S, Amer-Wahlin I, et al. Cerebral inflammatory response after fetal asphyxia and hyperoxic resuscitation in newborn sheep. *Pediatr Res*. 2007;62(1):71–77. DOI: 10.1203/PDR.0b013e31811ead6e
31. Yanowitz TD, Jordan JA, Gilmour CH, et al. Hemodynamic disturbances in premature infants born after chorioamnionitis: Association with cord blood cytokine concentrations. *Pediatric Res*. 2002;51(3):310–316. DOI: 10.1203/00006450-200203000-00008
32. Kaur C, Rathnasamy G, Ling EA. Roles of activated microglia in hypoxia induced neuroinflammation in the developing brain and the retina. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2013;8(1):66–78. DOI: 10.1007/s11481-012-9347-2
33. McAdams RM, Juul SE. The role of cytokines and inflammatory cells in perinatal brain injury. *Neurol Res Int*. 2012;2012:561494. DOI: 10.1155/2012/561494
34. Vasiljevic B, Maglajlic-Djukic S, Gojnic M, et al. New insights into the pathogenesis of perinatal hypoxic-ischemic brain injury. *Pediatr Int*. 2011;53(4):454–462. DOI: 10.1111/j.1442-200X.2010.03290.x
35. Maltepe E, Bakardjiev AI, Fisher SJ. The placenta: transcriptional? Epigenetic? And physiological integration during development. *J Clin Invest*. 2010;120(4):1016–1025. DOI: 10.1172/JCI41211
36. Schreuder AM, McDonnell M, Gaffney G, et al. Outcome at school age following antenatal detection of absent or reversed end diastolic flow velocity in the umbilical artery. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2002;86:F108–114. DOI: 10.1136/fn.86.2.f108
37. van der Burg JW, Sen S, Chomitz VR, et al. The role of systemic inflammation linking maternal BMI to neurodevelopment in children. *Pediatr Res*. 2016;79(1–1):3–12. DOI: 10.1038/pr.2015.179
38. Ogata J, Yamanishi H, Ishibashi-Ueda H. Review: role of cerebral vessels in ischaemic injury of the brain. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2011;37(1):40–55. DOI: 10.1111/j.1365-2990.2010.01141.x
39. Cummings JJ, Polin RA, COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN. Oxygen targeting in extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2016;138(6):e20162904. DOI: 10.1542/peds.2016-2904
40. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;19(3):CD004454. DOI: 10.1002/14651858.CD004454.pub2
41. Ryan M, Lacaze-Masmonteil T, Mohammad K. Neuroprotection from acute brain injury in preterm infants. *Paediatrics. Child Health*. 2019;24(4):276–290. DOI: 10.1093/pch/pxz056
42. Vogel JP, Oladapo OT, Manu A, et al. New WHO recommendations to improve the outcomes of preterm birth. *Lancet Glob Health*. 2015;3(10):e589–590. DOI: 10.1016/S2214-109X(15)00183-7
43. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, et al. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD004661. DOI: 10.1002/14651858.CD004661.pub3

44. Crowther CA, Middleton PF, Voysey M, et al. Assessing the neuroprotective benefits for babies of antenatal magnesium sulphate: An individual participant data meta-analysis. *PLoS Med*. 2017;14(10):e1002398. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002398
45. Gibbins KJ, Browning KR, Lopes VV, et al. Evaluation of the clinical use of magnesium sulfate for cerebral palsy prevention. *Obstet Gynecol*. 2013;121(2 Pt 1):235–240. DOI: 10.1097/aog.0b013e31827c5cf8
46. Magee L, Sawchuck D, Synnes A, von Dadelszen P; Magnesium Sulphate for Fetal Neuroprotection Consensus Committee; Maternal Fetal Medicine Committee. SOGC Clinical Practice Guideline. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection. *J Obstet Gynaecol Can*. 2011;33(5):516–529. DOI: 10.1016/S1701-2163(16)34886-1
47. Wang X, Svedin P, Nie C, et al. N-acetylcysteine reduces lipopolysaccharide-sensitized hypoxic-ischemic brain injury. *Ann Neurol*. 2007;61:263–271. DOI: 10.1002/ana.21066
48. Buhimschi IA, Buhimschi CS, Weiner CP. Protective effect of N-acetylcysteine against fetal death and preterm labor induced by maternal inflammation. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(1):203–208. DOI: 10.1067/mob.2003.112
49. Jenkins DD, Wiest DB, Mulvihill DM, et al. Fetal and neonatal effects of N-acetylcysteine when used for neuroprotection in maternal chorioamnionitis. *J Pediatr*. 2016;168:67–76.e6. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.09.076
50. Wiest DB, Chang E, Fanning D, et al. Antenatal pharmacokinetics and placental transfer of N-acetylcysteine in chorioamnionitis for fetal neuroprotection. *J Pediatr*. 2014;165(4):672–677. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.06.044
51. Li S, Guo P, Zou Q, et al. Efficacy and safety of plastic wrap for prevention of hypothermia after birth and during NICU in preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(6):e0156960. DOI: 10.1371/journal.pone.0156960
52. Nist MD. The biological embedding of neonatal stress exposure: A conceptual model describing the mechanisms of stress-induced neurodevelopmental impairment in preterm infants. *Res Nurs Health*. 2019;42(1):61–71. DOI: 10.1002/nur.21923
53. Fogarty M, Osborn DA, Askie L, et al. Delayed vs early umbilical cord clamping for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(1):1–18. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.10.231
54. Lui K, Jones LJ, Foster JP, et al. Lower versus higher oxygen concentrations titrated to target oxygen saturations during resuscitation of preterm infants at birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5(5):CD010239. DOI: 10.1002/14651858.CD010239.pub2
55. Kosov MN, Evsyukova II. Jefferktivnost' primeneniya jekzogenogo surfaktanta u novorozhdennyh detej. *Rossijskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2000;45(6):20–24. (In Russ.)
56. Hagberg H, Mallard C, Ferriero DM, et al. The role of inflammation in perinatal brain injury. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(4):192–208. DOI: 10.1038/nrneurol.2015.13
57. Dilek M, Kumral A, Okyay E, et al. Protective effects of pentoxifylline on lipopolysaccharide-induced white matter injury in a rat model of periventricular leukomalacia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013;26(18):1865–1871. DOI: 10.3109/14767058.2013.798290
58. Juul SE, Pet GC. Erythropoietin and neonatal neuroprotection. *Clin Perinatol*. 2015;42(3):469–481. DOI: 10.1016/j.clp.2015.04.004
59. Rangarajan V, Juul SE. Erythropoietin: emerging role of erythropoietin in neonatal neuroprotection. *Pediatr Neurol*. 2014;51(4):481–488. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.06.008
60. Ohlsson A, Sanjay M, Aher SM. Early erythropoiesis-stimulating agents in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11(11):CD004863. DOI: 10.1002/14651858.CD004863.pub5
61. Platonova TN, Ryzhak GA. Primenenie korteksina pri zabolevanii central'noj nervnoj sistemy u detej. *Medicinskie rekomendacii*. Saint Petersburg: Foliant; 2000. (In Russ.)
62. Koval'chuk-Kovalevskaja OV, Evsjukova II. Ispol'zovanie nejroprotekcii v lechenii novorozhdennyh detej s zaderzhkoj funkcional'nogo razvitija CNS. *Pediatria Journal named after GN Speransky*. 2012;91(6):129–134. (In Russ.)
63. Biran V, Phan Duy A, Decobert F, et al. Is melatonin ready to be used in preterm infants as a neuroprotectant? *Dev Med Child Neurol*. 2014;56(8):717–723. DOI: 10.1111/dmcn.12415
64. Tarocco A, Caroccia N, Morciano G, et al. Melatonin as a master regulator of cell death and inflammation: molecular mechanisms and clinical implications for newborn care. *Cell Death Dis*. 2019;10(4):317. DOI: 10.1038/s41419-019-1556-7
65. 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–A43. DOI: 10.1136/archdischild-2014-307384.125. [cited 2021 Apr 25]. Available from: https://adc.bmj.com/content/archdischild/99/Suppl_2/A43.2.full.pdf
66. Aversa S, Pellegrino S, Barberi I, et al. Potential utility of melatonin as an antioxidant during pregnancy and in the perinatal period. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25(3):207–221. DOI: 10.3109/14767058.2011.573827
67. Marseglia L, Manti S, D'Angelo G, et al. Melatonin for the newborn. *J Pediatr Neonat Indiv Med*. 2014;3(2):e030232. DOI: 10.7363/030232
68. Gitto E. Oxidative stress-mediated damage in newborns with necrotizing enterocolitis: A possible role of melatonin. *Am J Perinatol*. 2015;32(10):905–909. DOI: 10.1055/s-0035-1547328
69. Tordjman S, Chokron S, Delorme R, et al. Melatonin: pharmacology, functions and therapeutic benefits. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2017;15(3):434–443. DOI: 10.2174/1570159X14666161228122115

ОБ АВТОРАХ

Инна Ивановна Евсюкова, д-р мед. наук, профессор;
адрес: Россия, 199034, Санкт-Петербург,
Менделеевская линия, д. 3;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-2198>;
RSCI Author ID: 520074; eLibrary SPIN: 4444-4567;
e-mail: eevs@yandex.ru

AUTHORS INFO

Inna I. Evsyukova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 3 Mendeleevskaya Line,
Saint Petersburg, 199034, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-2198>;
RSCI Author ID: 520074; eLibrary SPIN: 4444-4567;
e-mail: eevs@yandex.ru