

## Этиопатогенетические характеристики внутрижелудочковых кровоизлияний в структуре перинатальных поражений мозга: обзор литературы и результаты собственных исследований

Б.М. Глухов<sup>1</sup>, Ш.А. Булекбаева<sup>2</sup>, А.К. Байдарбекова<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра нервных болезней; Россия, 630091 Новосибирск, Красный проспект, 52;

<sup>2</sup>Национальный центр детской реабилитации — филиал корпоративного фонда «University Medical Center»; Республика Казахстан, 010000 Астана, просп. Туран, 36

**Контакты:** Алтын Камаловна Байдарбекова altushaa81@mail.ru

**Введение.** Термин «внутрижелудочковые кровоизлияния новорожденности» впервые появился в отечественной медицинской литературе в 70-х годах прошлого века. В первых советских учебниках по детской неврологии авторы относили внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) лишь к осложнениям родовой травмы и связывали их с механической травмой головки плода из-за повреждения сосудов хориоидального сплетения. Первые крупные исследования, направленные на изучение проблемы ВЖК у детей, были проведены в США в 1970-х годах, после появления и внедрения в медицинскую практику ультразвукового исследования головного мозга как основного инструментального метода диагностики ВЖК у детей. В 1978 г. впервые был исследован герминативный матрикс головного мозга плода и новорожденных детей, являющийся основным источником ВЖК у недоношенных новорожденных. Учеными было доказано, что данная структура мозга дает начало мозговым нейробластам и глии: эта область состоит из малодифференцированных хаотически расположенных клеток, богата капиллярами и имеет слабый соединительнотканый каркас, что и приводит к ВЖК в этой области у новорожденных. Согласно современному взгляду на этиологию ВЖК у новорожденных, факторы развития ВЖК у недоношенных детей подразделяются на 3 патогенетические группы: антенатальные, интранатальные и постнатальные. Среди антенатальных факторов наибольшая роль принадлежит внутриутробной инфекции, особенно вирусной. Кроме того, среди предикторов риска ВЖК у новорожденных большое значение имеют сопутствующие заболевания матери (в первую очередь сердечно-сосудистые и эндокринные) и патологии беременности (угроза прерывания, тяжелый гестоз, плацентарная недостаточность). Интранатальные факторы — отслойка плаценты, стремительные роды, развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови у матери и т.д. В настоящей статье авторы представляют подробный обзор современной литературы по данному вопросу и данные собственных исследований.

**Цель исследования** — обзор этапов изучения развития ВЖК перинатального периода, выявление отличительных особенностей этиопатогенеза ВЖК у детей в сравнении с другой перинатальной патологией центральной нервной системы и оценка последствий ВЖК.

**Материалы и методы.** В основу работы положены результаты клинико-патогенетического исследования 182 детей, находящихся на реабилитационном лечении в специализированном центре для детей с патологией нервной системы (г. Астана, Республика Казахстан).

**Результаты.** ВЖК в сравнении с другой перинатальной патологией ЦНС преобладают у недоношенных детей (63,1 % случаев) с гестационным сроком до 34 недель (22,3 % случаев). Перенесенное ВЖК в структуре перинатальной патологии головного мозга приводит к тяжелым последствиям в виде снижения средних показателей реабилитационного потенциала как по анатомическим ограничениям, так и по когнитивным и речевым нарушениям.

**Выводы.** В результате проведенного исследования были выявлены отличительные особенности этиопатогенеза ВЖК у детей в сравнении с другой перинатальной патологией центральной нервной системы и оценены их последствия.

**Ключевые слова:** внутрижелудочковые кровоизлияния, перинатальная патология центральной нервной системы, этиопатогенез, поражения мозга у детей, перинатология, новорожденные, структура перинатальных поражений мозга, внутримозговые кровоизлияния у детей, детская патология, антенатальные факторы, интранатальные факторы, постнатальные факторы

DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-2-08-20

### ETIOPATHOGENIC CHARACTERISTICS OF THE INTRAVENTRICULAR HEMORRHAGES IN THE STRUCTURE OF PERINATAL BRAIN INJURIES: A LITERATURE REVIEW AND THE RESULTS OF OWN RESEARCH

B.M. Glukhov<sup>1</sup>, Sh.A. Bulekbaeva<sup>2</sup>, A.K. Baidarbekova<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Department of Nervous System Diseases, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 52 Krasnyy prospect, Novosibirsk 630091, Russia;

<sup>2</sup>National Children's Rehabilitation Centre, a branch of the Corporate Fund «University Medical Center»; 36 prospekt Turan, Astana 010000, Republic of Kazakhstan

**Background.** The term «intraventricular hemorrhage of the newborn» was first introduced in the Soviet Union in 1970s. In the first soviet guidelines on pediatric neurology, the intraventricular hemorrhage (IVH) was considered as a complication after birth injury induced by a mechanical trauma to the fetal head due to the choroidal vascular plexus. The first large-scale studies devoted to IVH in children were conducted in the USA in the 1970s after the introduction of ultrasound examination of brain, which is the main instrumental method for IVH diagnostics. In 1978, the specialists manage to explore the germinal matrix of the brain in the fetus and newborn, which is believed to be the main source of IVH in premature newborns. This structure was shown to give rise to brain neuroblasts and glia: this is a capillary-rich area that consists of poorly differentiated randomly arranged cells, and has a soft connective-tissue carcass that can cause IVH in this area in newborns. According to a currently accepted approach, risk factors for IVH are divided into 3 pathogenetic groups: antenatal, intranatal and postnatal. Among the antenatal risk factors, the main role belongs to the prenatal infection, especially viral infection. Besides, mother comorbidities (first of all cardiovascular and endocrine diseases) and pathological pregnancy (threatened abortion, severe gestosis and placental insufficiency) are also considered as important predictors of IVH. The internatal risk factors include placental detachment, precipitate labor, disseminated intravascular coagulation syndrome in mother etc. In this article the authors present a detailed review of currently available data as well as the results of own studies.

**Objective:** to provide an overview of the stages of the IVH investigation, to identify the main features of the IVH etiopathogenesis comparing to other perinatal disorders of the central nervous system, and to assess the consequences of IVH.

**Materials and methods.** The study was based on the results of clinical and pathogenetic investigations of 182 children who underwent rehabilitation in the specialized center for children with nervous system disorders (Astana, Republic of Kazakhstan).

**Results.** In contrast to non-IVH perinatal disorders, the IVH is mostly observed in the premature newborns (63.1 % of cases) with less than 34 weeks of gestational age (22.3 % of cases). The IVH may lead to serious consequences including decreased rehabilitation potential in terms of both anatomical abnormalities and cognitive and speech disorders.

**Conclusion.** We have identified the main features of IVH etiopathogenesis in children, compared them with the features of other perinatal disorders, and evaluated their consequences.

**Key words:** intraventricular hemorrhage, perinatal disorders of the central nervous system, etiopathogenesis, brain injuries in children, perinatology, newborns, structure of perinatal brain injury, intracerebral hemorrhage in children, pediatric pathology, antenatal factors, intranatal factors, postnatal factors

## Введение

Проблема внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) у новорожденных актуальна в силу своей широкой распространенности среди перинатальных поражений мозга. ВЖК — частая и грозная патология недоношенных детей, приводящая к летальным исходам и развитию широкого спектра психоневрологических расстройств в детском возрасте и напрямую связанная с совершенствованием медицинских методик и пособий по выхаживанию глубоко недоношенных детей.

Термин «ВЖК новорожденности» впервые появился в отечественной медицинской литературе в 70-х годах прошлого века. В первых советских учебниках по детской неврологии авторы относили ВЖК лишь к осложнениям родовой травмы и связывали их с механической травмой головки плода из-за повреждения сосудов хориоидального сплетения. Однако уже тогда, описывая ВЖК у младенцев, Л.О. Бадалян — автор классического руководства по детской невропатологии — отмечал, что у данных детей в анамнезе нередко можно отметить различные виды патологии у матерей при беременности [2].

Первые крупные исследования, направленные на изучение проблемы ВЖК у детей, были проведены в США в 1970-х годах, что, по-видимому, связано с более ранним, чем в России, появлением и внедрением в медицинскую практику в США ультразвукового исследования (УЗИ) головного мозга как основного

инструментального метода диагностики ВЖК у детей. При изучении данных мировой литературы обращает на себя внимание одно из первых исследований ВЖК — работа J.C. Larroche «Анатомические исследования постгеморрагической гидроцефалии в младенчестве», изданная в 1972 г. и посвященная постгеморрагической гидроцефалии у детей. Автор заявляет, что возникновение ВЖК напрямую связано с количеством внутрижелудочковой крови и чаще всего ВЖК происходит в результате прогрессирующего облитерирующего арахноидита, с участием базальных цистерн головного мозга и обструкции отверстий желудочков гематомой [20]. S. Takashima и K. Tanaka в 1978 г. в своей работе одними из первых исследовали герминативный матрикс головного мозга плода и новорожденных детей, являющийся основным источником ВЖК у недоношенных новорожденных, и доказали, что данная структура мозга дает начало мозговым нейробластам и глии: эта область состоит из малодифференцированных хаотически расположенных клеток, богата капиллярами и имеет слабый соединительнотканый каркас, что и приводит к ВЖК в этой области у новорожденных [36]. В 70-е годы и начале 80-х годов прошлого века произошел прорыв в области изучения этиопатогенеза развития и диагностики ВЖК у новорожденных. В связи с бурным внедрением в медицинскую практику метода УЗИ головного мозга многие ученые заинтересовались вопросами диагностирования

данных кровоизлияний у детей. Такие исследователи, как R.W. Leech, J.S. Wigglesworth, G. Hambleton, W. Szymonowicz, V.Y. Yu, K.E. Pape, S. Bennett-Britton, R.J. Thorburn, A.P. Lipscomb, E.O. Reynolds, R.J. Blackwell, D.S. Babcock, B.K. Han и др., используя метод УЗИ головного мозга, занимались изучением этиологии [18, 33, 41, 42], характера и патогенеза внутримозговых кровоизлияний, в том числе ВЖК [15, 16, 21, 26, 27], а также разрабатывали методы их диагностики [17, 34]. Так, W. Szymonowicz и соавт. (1984) доказали точность метода нейросонографии (НСГ) в диагностике ВЖК путем сравнения результатов УЗИ головного мозга у 30 недоношенных новорожденных с массой тела при рождении менее 1500 г с результатами проведенных анатомических вскрытий. В ходе исследования было выявлено, что по результатам НСГ точный диагноз был поставлен у 92 % детей с ВЖК и у 97 % детей с внутримозговыми кровоизлияниями. УЗИ головного мозга подтвердило диагноз в 63 % случаев для перивентрикулярных кровоизлияний. Кроме того, исследователи обращали внимание на обнаруженную при УЗИ ширину структуры герминативного матрикса головного мозга и доказали, что герминативный матрикс прогрессивно инволюирует с увеличением срока беременности, что ассоциируется со снижением частоты ВЖК в том же гестационном возрасте [22, 23, 35]. L.A. Papile — автор популярной во всем мире классификации ВЖК у детей — в 1978 г. с соавторами одним из первых провел исследование, в которое были включены 50 детей с массой тела при рождении не более 1250 г. В ходе работы, путем изучения УЗИ головного мозга в реальном времени, была оценена временная связь различных перинатальных факторов с возникновением и прогрессированием ВЖК. Были обнаружены следующие предикторы развития ВЖК: обширные подкожные гематомы головы при рождении, низкая масса тела, преждевременные роды, нарушение отношения давления кислорода в крови и дробно вдыхаемого кислорода и гематокрита у детей, болезнь гиалиновых мембран, искусственная вентиляция легких (ИВЛ), пневмоторакс, гиперкапния, гипоксемия и гипотензия. В данном исследовании с дизайном «случай—контроль» дети с ВЖК, рожденные на 26–28-й неделе беременности, сравнивались с группой детей без ВЖК. Исследование подтвердило, что болезнь гиалиновых мембран, гиперкапния и преждевременные роды приводили к ВЖК в 78 % случаях в исследуемой группе. Аналогичное сравнение новорожденных с ВЖК с теми, кто перенес обширные внутримозговые кровоизлияния, показало, что сочетание 3 факторов — гипотермии, нарушения отношения давления кислорода в крови и дробно вдыхаемого кислорода и обширных подкожных гематом — привело к ВЖК в 90 % случаев всех кровоизлияний. L.A. Papile и соавт. сделали вывод, что профилактика

перинатальной травмы и асфиксии, респираторных заболеваний, особенно болезни гиалиновых мембран, а также стабилизации давления газов крови, кровяного давления и гематокрита в пределах физиологической нормы, скорее всего, будут наиболее эффективными способами предотвращения ВЖК у детей с глубокой степенью недоношенности [28]. В те же годы известные ученые в области перинатальной медицины J.M. Perlman и J.J. Volpe провели серию исследований, посвященных данному вопросу, результаты которых были опубликованы с 1983 по 1987 гг. Данные работы показали, что переход от саморегуляции к пассивной регуляции кровотока у недоношенных детей, по-видимому, является важным шагом к развитию ВЖК. Двумя основными факторами, способствующими развитию ВЖК, они считали потерю мозговой саморегуляции и резкие изменения в мозговом кровотоке и давлении. По мнению J.M. Perlman и J.J. Volpe, здоровые дети, которые родились преждевременно, имеют способность регулировать мозговой кровоток посредством процесса, называемого саморегуляцией. Однако саморегуляция срывается при некоторых обстоятельствах и часто нарушена у глубоко недоношенных детей в связи с недоразвитием легких. Основной вывод из этих исследований: кровоизлияние может произойти в момент дисбаланса пассивной регуляции кровотока и колебаний мозгового кровотока и давления. Кроме того, данные исследования показывают, что в результате десинхронизации механических вдохов со спонтанными вдохами пациента и происходящих колебаний кровяного давления наблюдаются колебания перфузии головного мозга, и развиваются ВЖК. Меры по сокращению колебаний перфузии, направленные на подавление спонтанных вдохов ребенка путем фармакологической мышечной блокады, предотвращают ВЖК. Пациенты без асинхронности между ИВЛ и спонтанными вдохами имели стабильное кровяное давление, стабильную перфузию головного мозга и более низкий уровень кровоизлияний. Подобные экспериментальные модели продемонстрировали связь между быстрым расширением объема последующей ишемии или геморрагического шока и ВЖК [29–32, 38].

История изучения ВЖК у новорожденных в России начинается с 1990-х годов. В то время в результате активного внедрения НСГ в работу перинатологов и детских неврологов появились исследования по определению НСГ-критериев морфофункциональной незрелости головного мозга новорожденных. Проведенные работы позволили сделать следующие выводы: у детей, родившихся на сроке гестации 26–37 нед, определяются полость прозрачной перегородки и полость Верге; в раннем неонатальном периоде у недоношенных детей отмечаются повышенная экзогенность мозговых структур,

расширение боковых желудочков [7, 9, 13]. В работе А.Г. Антонова «Пери- и интравентрикулярные кровоизлияния у новорожденных: профилактика их возникновения и прогрессирования» было доказано, что прогностическими критериями развития геморрагических повреждений головного мозга у глубоко недоношенных новорожденных детей являются гипердиастолический и гиперсистолюдиастолический типы мозгового кровотока, характеризующие гиперперфузию; чем более длительна и сильнее выражена гиперперфузия, тем массивнее кровоизлияние; связь церебральной и центральной гемодинамики заключается в том, что гиперперфузия является следствием зависимости мозгового кровотока от сердечного выброса [1]. Последующие годы изучения проблемы ВЖК у детей, вплоть до сегодняшнего дня, характеризуются активными исследованиями не только этиологии и патогенеза развития, но и клинических проявлений и исходов ВЖК. Несмотря на многочисленность научных работ, посвященных данной патологии, факты доказывают сохранение актуальности изучаемого вопроса, связанное с отсутствием эффективных методов профилактики ВЖК, лечения и снижения распространенности неблагоприятных последствий ВЖК не только в нашей стране, но и во всем мире.

Согласно современному взгляду на этиологию ВЖК у новорожденных, факторы развития ВЖК у недоношенных детей подразделяются на 3 патогенетические группы: антенатальные, интранатальные и постнатальные [6]. В настоящее время большинство крупных исследователей в области неонатологии (J.J. Volpe, A.G. Whitelaw, L. S. de Vries и P. Ballabh) высказывают предположение о большей значимости постнатальных факторов, так как в подавляющем большинстве случаев ВЖК является постнатальным феноменом. Среди антенатальных факторов наибольшая роль принадлежит внутриутробной инфекции, особенно вирусной. Кроме того, среди предикторов риска ВЖК у новорожденных большое значение имеют сопутствующие заболевания матери (в первую очередь сердечно-сосудистые и эндокринные) и патологии беременности (угроза прерывания, тяжелый гестоз, плацентарная недостаточность). Интранатальные факторы включают отслойку плаценты, стремительные роды, развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови у матери и т.д. [10, 11]. Постнатальные факторы — ИВЛ с высоким положительным давлением на вдохе, массивные внутривенные инфузии гиперосмолярных растворов, большое количество инвазивных исследований, нарушение температурного, влажностного и охранительного режимов. Предполагается сочетанное влияние недоношенности, внутриутробной гипоксии и механических сил в период прохождения плода по родовым путям,

хотя роль последних многими исследователями оспаривается [6, 19, 25, 37, 40]. Инновационные исследования P. Ballabh — профессора педиатрии, клеточной биологии и анатомии Нью-Йоркского медицинского университета, признанного специалиста по проблеме ВЖК у детей — подробно описывают механизмы развития ВЖК [14]. По P. Ballabh, патогенез ВЖК является многофакторным и состоит из следующих основных факторов: хрупкость сосудов герминативного матрикса, нарушения в мозговом кровотоке и расстройства свертывающей системы крови. Установлено, что кровоизлияние из герминативного матрикса у новорожденных в возрасте до 28 недель гестационного возраста локализуется на уровне тела хвостатого ядра, в 28–32 недели — на уровне его головки. Это связано с тем, что остатки зародышевых клеток сохраняются более длительное время вокруг сосудов и поверхности головки хвостатого ядра. Данная анатомическая особенность онтогенеза матрикса объясняет разнообразие клинической картины неврологических расстройств у страдающих ВЖК недоношенных детей различного гестационного возраста при рождении. Клетки герминативного матрикса богаты митохондриями и, следовательно, весьма чувствительны к недостатку кислорода, что объясняет важность гипоксии герминативного матрикса в патогенезе развития ВЖК. Данный факт доказан в последних исследованиях ученых [38, 39]. P. Ballabh и соавт. изучили морфологические свойства и молекулярное строение сосудов герминативного матрикса и выявили механизмы, лежащие в основе его хрупкости: гипоксия герминативного матрикса приводит к снижению уровней факторов роста эндотелия сосудов — VEGF и ангиопоэтина, в то же время на плотность зарождающихся сосудов матрикса влияет недостаточное количество перицитов и белка базальной пластинки — фибронектина. Дефицит глиального фибриллярного кислого белка астроцитов герминативного матрикса является причиной уязвимости этих клеток, что вместе с вышеописанными факторами приводит к хрупкости сосудов герминативного матрикса и повышенному риску кровоизлияний этой области. Вторым важным фактором развития ВЖК у детей, по P. Ballabh, являются нарушения мозгового кровотока.

Современные исследования в отношении патогенеза ВЖК у доношенных детей показывают, что ВЖК у рожденных в срок детей исходят не из герминативного матрикса, который к рождению полностью редуцируется, а из сосудистого сплетения, где также слабо развит соединительнотканый каркас. Во многих случаях ВЖК связывают с форсированным извлечением плода, ротацией головы или затяжными родами в сочетании с асфиксией и гипоксией, которые вызывают повреждение эндотелия, венозный застой, патологическую централизацию кровообращения



и кровоизлияния. Нередко отмечается распространение кровоизлияния в паренхиму мозга [6].

**Целью** нашего исследования было выявление отличительных особенностей этиопатогенеза ВЖК у детей в сравнении с другой перинатальной патологией центральной нервной системы (ЦНС) и оценка последствий ВЖК.

### Материалы и методы

В основу настоящей работы положены результаты клинико-патогенетического исследования 182 детей, находившихся на реабилитационном лечении в специализированном центре для детей с патологией нервной системы. Исследование проводилось на базе психоневрологических отделений Национального центра детской реабилитации (НЦДР) г. Астана Республики Казахстан в период с 2014 по 2016 гг. (директор НЦДР — д. м. н., профессор Ш.А. Булекбаева).

В группу 1 (основная группа,  $n = 103$  (56,6 %)) вошли пациенты, перенесшие ВЖК в перинатальном периоде развития. В группу 2 (группа сравнения,  $n = 79$  (43,4 %)) вошли пациенты с перинатальной патологией ЦНС в анамнезе, за исключением ВЖК. Нами был проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов (амбулаторные карты, выписки из родильных домов и неврологических отделений стационаров) с изучением характеристик акушерского анамнеза, данных неврологического осмотра, дополнительных методов исследования. В ходе работы все пациенты обеих групп были изучены по критериям гестационного возраста, времени развития угрозы прерывания беременности (УПБ), этиопатогенетическим факторам и времени их действия, по показателям и характеристикам реабилитационного потенциала (РП). При изучении гестационного возраста детей к недоношенным детям мы отнесли, согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения от 1961 г., детей, родившихся при сроках беременности до полных 37 нед, к доношенным — родившихся при сроках 38–42 нед. Кроме того, группа недоношенных детей была разделена на 3 подгруппы в зависимости от гестационного срока при рождении: до 28 нед, 29–34 недели, 35–37 нед. Для выявления этиологических факторов развития ВЖК у детей в разделенных нами подгруппах мы изучили и сравнили следующие данные: наличие в анамнезе ребенка фактора интранатальной асфиксии (низкие оценки показателей по шкале Апгар при рождении) и таких факторов, как дыхательные нарушения при рождении, потребовавшие применения ИВЛ, интранатальная травма головы, положительные тесты на внутриутробную инфекцию (ВУИ), указания на перенесенную матерью во время беременности острую респираторную вирусную инфекцию (ОРВИ), перенесенную в перинатальном периоде патологическую желтуху с высокими

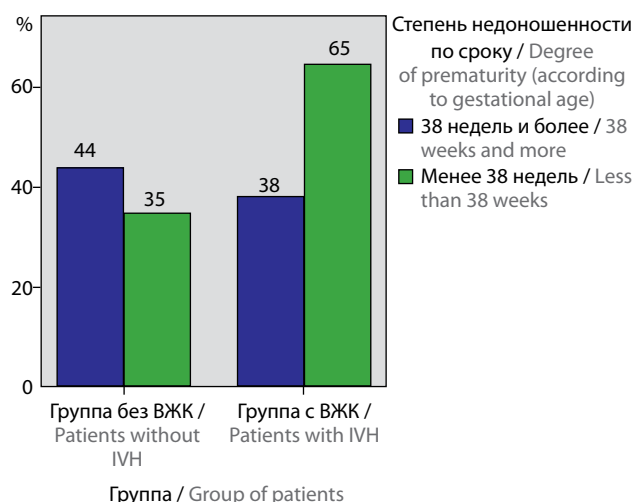
показателями непрямого билирубина в анализах крови. Для определения степени тяжести развившихся у детей последствий мы использовали понятие РП. Шкала оценки РП была разработана нами в ходе проводимого исследования и внедрена в работу НЦДР. РП является количественным показателем и представляет собой общий процентный показатель ограничения жизнедеятельности пациента, состоящий из процентных показателей ограничений по анатомической сфере, сфере когнитивных и речевых нарушений, а также по ограничению социальной адаптации пациента, и, следовательно, демонстрирующий превалирующую у пациента сферу поражения организма. Выявление РП и использование его в нашей работе позволило объективно рассмотреть развившиеся в результате ВЖК исходы. Все полученные результаты были сравнены между собой и обсуждены, сделаны выводы по проделанной работе.

Для количественных показателей приведены статистические характеристики: среднее квадратическое отклонение (СКО), медиана, минимальные и максимальные значения. Для качественных признаков приведены частоты значений и доли в процентах. Количественные показатели были проверены на соответствие распределения нормальному закону при помощи критерия Шапиро–Уилка. Поскольку почти все показатели имели распределение, не соответствующее нормальному закону, для сравнений применялись непараметрические критерии: для несвязанных выборок — U-критерий Манна–Уитни, для связанных выборок — критерии Фридмана и Уилкоксона. По исходным качественным признакам сравнение было проведено при помощи точного критерия Фишера. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для качественных признаков построены столбчатые диаграммы с частотами значений по группам и измерениям, для количественных показателей приведены графики средних значений и 95 % доверительные интервалы по группам и измерениям. Статистические расчеты были выполнены с помощью программного пакета IBM SPSS Statistics версии 19 [4, 8].

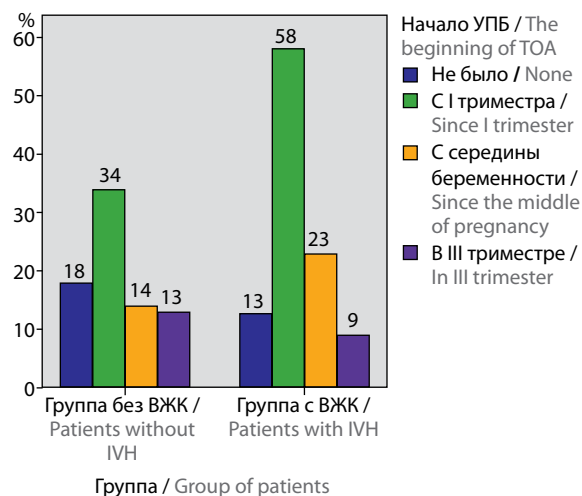
Среди исследуемых пациентов в обеих группах преобладали мальчики: 54,4 % в группе 1 и 61,2 % в группе 2 ( $p = 0,368$ ). Средний возраст пациентов в группе 1 составил  $4,61 \pm 1,30$  года, в группе 2 —  $4,3 \pm 1,5$  года ( $p = 0,290$ ), то есть по полу и возрасту группы статистически значимо не различались.

### Результаты

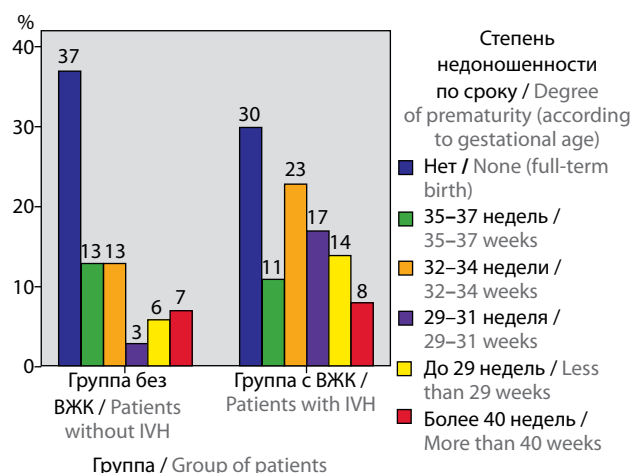
При изучении гестационного возраста пациентов нами было выявлено статистически значимое ( $p = 0,014$ ) преобладание доли недоношенных детей в группе пациентов с ВЖК (63,1 против 44,3 % в группе пациентов без ВЖК), что иллюстрирует рис. 1.



**Рис. 1.** Распределение пациентов обеих групп на доношенных и недоношенных детей. ВЖК — внутрижелудочковые кровоизлияния  
Fig. 1. Distribution of patients in both groups depending on their degree of prematurity (mature and premature). IVH — intraventricular hemorrhage



**Рис. 3.** Течение беременности в группах исследования. ВЖК — внутрижелудочковые кровоизлияния; УПБ — угроза прерывания беременности  
Fig. 3. Course of pregnancy in the groups. IVH — intraventricular hemorrhage; TOA — threat of abortion



**Рис. 2.** Распределение пациентов обеих групп в зависимости от гестационного срока при рождении. ВЖК — внутрижелудочковые кровоизлияния  
Fig. 2. Distribution of patients in both groups depending on their gestational age at birth. IVH — intraventricular hemorrhage

Кроме того, число недоношенных детей в сроке до 28 нед и 29–34 нед в группе пациентов с ВЖК достоверно ( $p = 0,016$ ) превышало таковые в группе сравнения (13,6–22,3 % в группе пациентов с ВЖК против 7,6–16,5 % в группе пациентов без ВЖК), что подтверждает значимость малого гестационного возраста в развитии ВЖК (рис. 2).

При сравнении времени развития УПБ в группах исследования нами не было выявлено достоверных различий ( $p = 0,076$ ), однако наблюдалась тенденция повышения числа беременностей, протекавших без патологии, и беременностей с УПБ в III триместре в группе пациентов без ВЖК (рис. 3), что характеризует необходимость дальнейшего изучения данного показателя.

При изучении факторов, повлиявших на развитие ВЖК, нами не было установлено значимых отличий при сравнении таких факторов, как инфекция, интранатальная асфиксия, травма головы и действие непрямого билирубина (табл. 1). Однако достоверно выше оказалась в группе пациентов с ВЖК доля пациентов с дыхательными нарушениями, потребовавшими применения ИВЛ (45,6 % случаев против 16,7 % случаев в группе пациентов без ВЖК,  $p < 0,001$ ), что подчеркивает роль данного фактора в патогенезе ВЖК (см. табл. 1).

В последующем мы изучили данные факторы в различные гестационные сроки в группах 1 и 2, а затем сравнили полученные результаты. Так, при изучении влияния фактора инфекции (ОРВИ, ВУИ и их сочетание) в разные гестационные сроки у пациентов обеих групп статистически значимых отличий выявлено не было (табл. 2, 3).

При изучении влияния уровня непрямого билирубина при желтухе в разные гестационные сроки у пациентов обеих групп статистически значимых отличий также не было обнаружено (табл. 4).

В группе пациентов с ВЖК травма головы при рождении статистически значимо чаще отмечалась у доношенных детей (гестационный возраст — более 38 нед), чем у недоношенных: 69,0 против 31,3 % случаев соответственно,  $p = 0,009$  (табл. 5).

Таким образом, при сравнении групп 1 и 2 нами было выявлено, что действие факторов наличия инфекции и непрямого билирубина при желтухе в различные гестационные сроки у пациентов обеих групп было статистически равнозначно.

Изучая последствия в группах исследования по уровням РП, мы пришли к выводу, что в группе пациентов с ВЖК статистически значимо

Таблица 1. Факторы развития внутрижелудочковых кровоизлияний в группах исследования

Table 1. Risk factors for intraventricular hemorrhage in the groups

Фактор развития ВЖК и его выраженность Risk factor for IVH and its grade		Группа пациентов Group of patients				Уровень значимо- сти при срав- нении групп Significance of the differences
		Пациенты без ВЖК Patients without IVH		Пациенты с ВЖК Patients with IVH		
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Наличие инфекции Infections	Данные отсутствуют No data	43	54,4	53	51,5	0,245*
	ОРВИ у матери ARVI in mother	21	26,6	23	22,3	
	ВУИ IUI	14	17,7	19	18,4	
	ВУИ и ОРВИ IUI and ARVI	1	1,3	8	7,8	
Шкала Апгар Apgar score	8—10 баллов 8—10 points	28	35,4	23	22,3	0,597**
	6—7 баллов (легкие отклонения) 6—7 points (mild abnormalities)	17	21,5	39	37,9	
	4—5 баллов (средние отклонения) 4—5 points (moderate abnormalities)	18	22,8	24	23,3	
	1—3 балла (грубые отклонения) 1—3 points (severe abnormalities)	16	20,3	17	16,5	
Наличие травмы при рождении Birth injury	Нет None	69	87,3	87	84,5	0,672*
	Травма головы в анамнезе Head trauma in anamnesis	10	12,7	16	15,5	
Наличие желтухи Jaundice	Нет данных о желтухе No evidence of jaundice	66	83,5	80	77,7	0,353*
	Желтуха подтверждена высокими значениями билирубина Jaundice was confirmed by high levels of bilirubin	13	16,5	23	22,3	
Дыхание после рождения Breathing after birth	Самостоятельно Independent	44	56,4	28	27,2	<0,001*
	Находился в кювезе Was in couveuse	21	26,9	28	27,2	
	Находился на ИВЛ Was on ALV	13	16,7	47	45,6	

**Примечание.** ВЖК – внутрижелудочковые кровоизлияния; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция; ВУИ – внутриутробная инфекция. \*Сравнения проведены при помощи точного критерия Фишера; \*\*сравнения проведены при помощи теста Манна–Уитни.

Note. IVH – intraventricular hemorrhage; ALV – artificial lung ventilation; ARVI – acute respiratory viral infection; IUI – intrauterine infection.

\*Comparison was done using the Fisher's exact test; \*\*comparison was done using the Mann–Whitney test.

( $p = 0,035$ ) преобладали смешанные нарушения (64,1 против 48,1 % случаев в группе пациентов без ВЖК), в то время как в группе пациентов

без ВЖК статистически значимо ( $p = 0,016$ ) преобладали двигательные нарушения (25,3 против 10,7 % случаев в группе пациентов с ВЖК).

**Таблица 2.** Степень недоношенности и наличие инфекции в группе пациентов с внутрижелудочковыми кровоизлияниями  
**Table 2.** Degree of prematurity and presence of infection in patients with intraventricular hemorrhage

Гестационный возраст пациентов и уровень значимости Gestational age of the patients and significance level		Группа пациентов с ВЖК Patients with IVH							
		Данные отсутствуют No data		ОРВИ у матери ARVI in mother		ВУИ IUI		ВУИ и ОРВИ IUI and ARVI	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Степень недоношенности по сроку Degree of prematurity (according to gestational age)	Нет None (full-term birth)	14	26,4	10	43,5	3	15,8	3	37,5
	35–37 недель 35–37 weeks	5	9,4	3	13,0	2	10,5	1	12,5
	32–34 недели 32–34 weeks	14	26,4	3	13,0	5	26,3	1	12,5
	29–31 неделя 29–31 weeks	9	17,0	2	8,7	4	21,1	2	25,0
	До 29 недель Less than 29 weeks	6	11,3	5	21,7	2	10,5	1	12,5
	Более 40 недель More than 40 weeks	5	9,4	0	0,0	3	15,8	0	0,0
p (точный критерий Фишера) p (Fisher's exact test)		0,644							
Степень недоношенности Degree of prematurity	38 недель и более 38 weeks and more	19	35,8	10	43,5	6	31,6	3	37,5
	Менее 38 недель Less than 38 weeks	34	64,2	13	56,5	13	68,4	5	62,5
p (точный критерий Фишера) p (Fisher's exact test)		0,877							

**Примечание.** ВЖК – внутрижелудочковые кровоизлияния; ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция; ВУИ – внутриутробная инфекция.

**Note.** IVH – intraventricular hemorrhage; ARVI – acute respiratory viral infection; IUI – intrauterine infection.

В группе без ВЖК общий РП и РП по анатомическим, когнитивным и речевым нарушениям статистически значимо выше, а РП по социальной адаптации статистически значимо ниже, чем в группе пациентов с ВЖК.

### Обсуждение

Выявленное в ходе исследования преобладание доли недоношенных детей в группе пациентов с ВЖК (63,1 % против 44,3 % в группе пациентов без ВЖК,  $p = 0,014$ ), а также числа недоношенных детей в гестационном возрасте до 28 нед и 29–34 нед у пациентов с ВЖК (13,6–22,3 % в группе пациентов с ВЖК против 7,6–16,5 % случаев в группе пациентов без ВЖК,  $p = 0,016$ ) согласуется с данными Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины, согласно которым частота развития ВЖК у недоношенных детей составляет 60–90 % случаев

[5]. Кроме того, полученные показатели коррелируют с данными мировой литературы о существовании обратной пропорциональной зависимости между частотой развития ВЖК и гестационным возрастом новорожденного [3, 12, 24]. Полученные данные связаны с морфофункциональными особенностями головного мозга детей раннего гестационного возраста, то есть с наличием у плода в субэпендимальной области боковых III и IV желудочков непосредственно над головкой и телом хвостатого ядра особой эмбриональной ткани, имеющей название «герминативный матрикс», из которой и происходят кровоизлияния [6].

Отсутствие в исследовании значимых различий при сравнении таких патологических факторов развития поражений мозга, как инфекция, интранатальная асфиксия, травма и действие непрямого билирубина, мы связываем с равнозначной важностью



**Таблица 3.** Степень недоношенности и наличие инфекции в группе пациентов без внутрижелудочковых кровоизлияний  
**Table 3.** Degree of prematurity and presence of infection in patients without intraventricular hemorrhage

Гестационный возраст пациентов и уровень значимости Gestational age of the patients and significance level		Группа пациентов без ВЖК Patients without IVH							
		Данные отсутствуют No data		ОРВИ у матери ARVI in mother		ВУИ IUI		ВУИ и ОРВИ IUI and ARVI	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Степень недоношенности по сроку Degree of prematurity (according to gestational age)	Нет None (full-term birth)	21	48,8	10	47,6	5	35,7	1	100,0
	35–37 недель 35–37 weeks	6	14,0	6	28,6	1	7,1	0	0,0
	32–34 недели 32–34 weeks	8	18,6	0	0,0	5	35,7	0	0,0
	29–31 неделя 29–31 weeks	2	4,7	1	4,8	0	0,0	0	0,0
	До 29 недель Less than 29 weeks	4	9,3	1	4,8	1	7,1	0	0,0
	Более 40 недель More than 40 weeks	2	4,7	3	14,3	2	14,3	0	0,0
p (точный критерий Фишера) p (Fisher's exact test)		0,231							
Степень недоношенности Degree of prematurity	38 недель и более 38 weeks and more	23	53,5	13	61,9	7	50,0	1	100,0
	Менее 38 недель Less than 38 weeks	20	46,5	8	38,1	7	50,0	0	0,0
p (точный критерий Фишера) p (Fisher's exact test)		0,858							

**Примечание.** ВЖК – внутрижелудочковые кровоизлияния; ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция; ВУИ – внутриутробная инфекция.

**Note.** IVH – intraventricular hemorrhage; ARVI – acute respiratory viral infection; IUI – intrauterine infection.

данных факторов в патогенезе как перинатальной патологии в целом, так и ВЖК [24].

Обнаруженное при исследовании достоверное превышение в группе пацентов с ВЖК числа пациентов с дыхательными нарушениями при рождении, потребовавшими применения ИВЛ (45,6 против 16,7 % случаев в группе пациентов без ВЖК,  $p < 0,001$ ), доказывает важность данного фактора в развитии ВЖК, что подтверждают данные мировой литературы [6, 19, 25, 37, 40].

При изучении группы пациентов с ВЖК нами было определено преобладание фактора интранатальной травмы при развитии ВЖК среди доношенных детей в сравнении с недоношенными (69,0 против 31,3 % случаев у недоношенных,  $p = 0,009$ ), что также согласуется с данными современных исследований в отношении патогенеза ВЖК у доношенных детей: ВЖК у детей, рожденных в срок, исходят

не из герминативного матрикса, который к рождению полностью редуцируется, а из сосудистого сплетения, где также слабо развит соединительнотканый каркас. Наличие ВЖК в данных случаях часто связывают с форсированным извлечением плода, ротацией головы или затяжными родами в сочетании с асфиксией и гипоксией, которые вызывают повреждение эндотелия, венозный застой, патологическую централизацию кровообращения и кровоизлияния. Нередко отмечается распространение кровоизлияния на паренхиму мозга [14].

Изучая последствия в группах исследования по уровням РП, мы пришли к выводу, что общий РП в группе пациентов с ВЖК ( $50,0 \pm 18,0$  против  $57,0 \pm 18,7$  % в группе пациентов без ВЖК,  $p = 0,034$ ), а также РП по анатомическим ( $63,0 \pm 22,1$  против  $77,0 \pm 17,8$  % в группе пациентов без ВЖК,  $p < 0,001$ ), когнитивным и речевым нарушениям ( $43,0 \pm 19,9$  против

Таблица 4. Степень недоношенности и наличие желтухи в группах исследования

Table 4. Degree of prematurity and presence of jaundice in the groups

Гестационный возраст пациентов и уровень значимости Gestational age of the patients and significance level		Группа пациентов без ВЖК Patients without IVH				Группа пациентов с ВЖК Patients with IVH			
		Нет данных о желтухе No evidence of jaundice		Желтуха подтверждена высокими значениями билирубина Jaundice confirmed by high levels of bilirubin		Нет данных о желтухе No evidence of jaundice		Желтуха подтверждена высокими значениями билирубина Jaundice confirmed by high levels of bilirubin	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Степень недоношенности по сроку Degree of prematurity (according to gestational age)	Нет None (full-term birth)	30	45,5	7	53,8	24	30,0	6	26,1
	35–37 недель 35–37 weeks	12	18,2	1	7,7	10	12,5	1	4,3
	32–34 недели 32–34 weeks	9	13,6	4	30,8	15	18,8	8	34,8
	29–31 неделя 29–31 weeks	3	4,5	0	0,0	13	16,3	4	17,4
	До 29 недель Less than 29 weeks	6	9,1	0	0,0	11	13,8	3	13,0
	Более 40 недель More than 40 weeks	6	9,1	1	7,7	7	8,8	1	4,3
p (точный критерий Фишера) p (Fisher's exact test)		0,591				0,672			
Степень недоношенности Degree of prematurity	38 недель и более 38 weeks and more	36	54,5	8	61,5	31	38,8	7	30,4
	Менее 38 недель Less than 38 weeks	30	45,5	5	38,5	49	61,3	16	69,6
p (точный критерий Фишера) p (Fisher's exact test)		0,764				0,625			

Примечание. ВЖК – внутрижелудочковые кровоизлияния.  
Note. IVH – intraventricular hemorrhage.

52,0 ± 22,2 % в группе пациентов без ВЖК,  $p = 0,008$ ) статистически значимо ниже, и в группе пациентов с ВЖК значимо преобладали тяжелые смешанные нарушения в сравнении с группой пациентов без ВЖК (64,1 против 48,1 % случаев соответственно), что указывает на несомненное ухудшение прогноза детей с перинатальной патологией ЦНС, включающей ВЖК, и доказывает важность проведенного исследования.

#### Заключение

В результате проведенного исследования были сделаны следующие выводы:

1) ВЖК в сравнении с другой перинатальной патологией ЦНС преобладают у недоношенных детей

(63,1 % случаев) с гестационным сроком до 34 недель (22,3 % случаев);

2) наряду с равнозначной важностью действия в патогенезе ВЖК таких патологических факторов, как инфекции, интранатальная асфиксия, травма головы при рождении и действие непрямого билирубина, среди новорожденных с ВЖК преобладают дети с дыхательными нарушениями при рождении, потребовавшими применения ИВЛ (45,6 % случаев). Среди доношенных детей с ВЖК в сравнении с недоношенными детьми с ВЖК преобладает фактор интранатальной травмы головы (69,0 % случаев);

3) перенесенные ВЖК в структуре перинатальной патологии головного мозга приводят к тяжелым

Таблица 5. Степень недоношенности и травма головы при рождении в группах исследования

Table 5. Degree of prematurity and presence of head trauma at birth in the groups

Гестационный возраст пациентов и уровень значимости Gestational age of the patients and significance level		Группа пациентов Group of patients							
		Пациенты без ВЖК Patients without IVH				Пациенты с ВЖК Patients with IVH			
		Наличие травмы при рождении Trauma at birth				Наличие травмы при рождении Trauma at birth			
		Нет None		Есть Trauma		Нет None		Есть Trauma	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Степень недоношенности по сроку Degree of prematurity (according to gestational age)	Нет None (full-term birth)	33	47,8	4	40,0	21	24,1	9	56,3
	35–37 недель 35–37 weeks	11	15,9	2	20,0	9	10,3	2	12,5
	32–34 недели 32–34 weeks	11	15,9	2	20,0	21	24,1	2	12,5
	29–31 неделя 29–31 weeks	3	4,3	0	0,0	16	18,4	1	6,3
	До 29 недель Less than 29 weeks	6	8,7	0	0,0	14	16,1	0	0,0
	Более 40 недель More than 40 weeks	5	7,2	2	20,0	6	6,9	2	12,5
p (точный критерий Фишера) p (Fisher's exact test)		0,710				0,065			
Степень недоношенности Degree of prematurity	38 недель и более 38 weeks and more	38	55,1	6	60,0	27	31,0	11	68,8
	Менее 38 недель Less than 38 weeks	31	44,9	4	40,0	60	69,0	5	31,3
p (точный критерий Фишера) p (Fisher's exact test)		1,000				0,009			

Примечание. ВЖК – внутрижелудочковые кровоизлияния.  
Note. IVH – intraventricular hemorrhage.

последствиям в виде снижения средних показателей реабилитационного потенциала (с  $57,0 \pm 18,7$  до  $50,0 \pm 18,0$  %) как по анатомическим ограничениям

(с  $77,0 \pm 17,8$  до  $63,0 \pm 22,1$  %), так и по когнитивным и речевым нарушениям (с  $52,0 \pm 22,2$  до  $43,0 \pm 19,9$  %).

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Антонов А.Г. Пери- и интравентрикулярные кровоизлияния у новорожденных: профилактика их возникновения и прогрессирования. Педиатрия 1996;5:39–42. [Antonov A.G. Periventricular and intraventricular hemorrhage in newborns: prevention of their occurrence and progression. Pediatrics 1996;5:39–42. (In Russ.)].
2. Бадалян Л.О. Детская неврология. М.: Медицина, 1984. С. 311. [Badalyan L.O. Pediatric neurology. Moscow: Meditsina, 1984. P. 311. (In Russ.)].
3. Барашнев Ю.И. Асфиксия как фактор перинатальных церебральных расстройств. Перинатальная неврология. М.: Триада-X, 2005. С. 251–339. [Barashnev Yu.I. Asphyxia as a risk factor for perinatal cerebral disorders. Perinatal neurology. Moscow: Triada-X, 2005. Pp. 251–339. (In Russ.)].

4. Бюль А., Цефель П. SPSS: искусство обработки информации. Киев: ДиаСофт, 2005. 608 с. [Bul A., Zefel P. SPSS: data processing. Kiev: DiaSoft, 2005. 608 p. (In Russ.)].
5. Ватолин К.В., Веселова А.Н., Грачева Л.В. Протокол нейросонографии и доплерографии сосудов головного мозга. В кн.: Внутримозговые кровоизлияния, постгеморрагическая гидроцефалия у новорожденных детей. Принципы оказания медицинской помощи: методические рекомендации. М., 2014. С. 25. [Vatolin K.V., Veselova A.N., Gracheva L.V. The protocol of neurosonography and dopplerography of the brain vessels. In: Intraventricular hemorrhage and posthemorrhagic hydrocephalus in newborns. Principles of medical care: clinical guidelines. Moscow, 2014. P. 25. (In Russ.)].
6. Внутримозговые кровоизлияния, постгеморрагическая гидроцефалия у новорожденных детей. Принципы оказания медицинской помощи: методические рекомендации. Под ред. Н.Н. Володина, С.К. Горелышева, В.Е. Попова. М., 2014. С. 6. [Intraventricular hemorrhage and posthemorrhagic hydrocephalus in newborns. Principles of medical care: clinical guidelines. Eds. by N.N. Volodina, S.K. Gorelyshova, V.E. Popova. Moscow, 2014. P. 6. (In Russ.)].
7. Гаврюшов В.В., Мачинская Е.А., Хрусталева О. П. Диагностические возможности нейросонографии у недоношенных детей. Вестник рентгенографии и радиологии 1987;3:52–7. [Gavryushov V.V., Machinskaya E.A., Khrustaleva O.P. Diagnostic capabilities of neurosonography in premature babies. Vestnik rentgenografii i radiologii = Bulletin of radiography and radiology 1987;3:52–7. (In Russ.)].
8. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999. 455 с. [Glanz S. Biomedical statistics. Moscow: Praktika, 1999. 455 p. (In Russ.)].
9. Ефимов М.С. Клинико-эхографические критерии ранней диагностики перинатальных кровоизлияний у недоношенных детей. Педиатрия 1990;10:52–7. [Efimov M.S. Clinical and sonographic criteria for early diagnosis of periventricular and intraventricular hemorrhage in premature babies. Pediatrics 1990;10:52–7. (In Russ.)].
10. Забарина, Н.А. Факторы риска развития внутримозговых кровоизлияний у доношенных и недоношенных новорожденных. Вопросы современной педиатрии 2008;3(5):23–4. [Zabarina N.A. Risk factors for intraventricular hemorrhage in mature and premature babies. Voprosy sovremennoi pediatrii = Current Pediatrics 2008;3(5):23–4. (In Russ.)].
11. Ледяйкина, Л.В. Клинические проявления и патоморфологическая картина внутримозговых кровоизлияний гипоксического генеза у новорожденных. Вопросы современной педиатрии 2009;8(2):124–7. [Ledyaikina, L.V. Clinical signs and pathomorphological characteristics of hypoxic intraventricular hemorrhage in newborns. Voprosy sovremennoi pediatrii = Current Pediatrics 2009;8(2):124–7. (In Russ.)].
12. Петрухин А.С. Детская неврология. Т. 2. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. С. 63. [Petrukhin A.S. Pediatric neurology. Vol. 2. Moscow: GEOTAR-Media, 2012. P. 63. (In Russ.)].
13. Шанта М., Шуля И., Фагуля И., Малиновски Е. Двухмерная эхоэнцефалография в нейрохирургии. Вопросы нейрохирургии 1988;4:58–9. [Shanta M., Shulya I., Fagulya I., Malinovsky E. Two-dimensional echoencephalography in neurosurgery. Voprosy neurokhirurgii = Problems of neurosurgery 1988;4:58–9. (In Russ.)].
14. Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. Pediatr Res 2010;67(1):1–8. DOI: 10.1203/PDR.0b013e3181c1b176.
15. Cartwright G.W., Culbertson K., Schreiner R.L., Garg B.P. Changes in clinical presentation of term infants with intracranial hemorrhage. Dev Med Child Neurol 1979;21(6):730–7. DOI: 10.1111/j.1469-8749.1979.tb01694.x.
16. Cole V.A., Durbin G.M., Olafsson A. et al. Pathogenesis of intraventricular hemorrhage in newborn infants. Arch Dis Child 1974;49(9):722–8. DOI: 10.1136/adc.49.9.722.
17. Davies P., Stockdale H., Cooke R.W.I. Ultrasound examination of neonatal heads. Lancet 1979;2(8132):38. DOI: 10.1016/S0140-6736(79)90200-9.
18. Hambleton G., Wigglesworth J.S. Origin of intraventricular hemorrhage in the preterm infant. Arch Dis Child 1976;51(9):651–9. DOI: 10.1136/adc.51.9.651.
19. Heuchan A.M., Evans N., Henderson Smart D.J., Simpson J.M. Perinatal risk factors for major intraventricular hemorrhage in the Australian and New Zealand Neonatal Network. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2002;86(2):F86–90. DOI: 10.1136/fn.86.2.F86.
20. Larroche J.C. Post-haemorrhagic hydrocephalus in infancy. Anatomical study. Biol Neonate 1972;20(3):287–99. DOI: 10.1159/000240472.
21. Leech R.W., Kohnen P. Subependymal and intraventricular hemorrhages in the newborn. Am J Pathol 1974;77(3):465–75. PMID: 4473900.
22. Lees R.F., Harrison R.B., Sims T.L. Gray scale ultrasonography in the evaluation of hydrocephalus and associated abnormalities in infants. Am J Dis Child 1978;132(4):376–8. DOI: 10.1001/archpedi.1978.02120290048008.
23. Leksell L. Echo-encephalography. I. Detection of intracranial complications following head injury. Acta Chir Scand 1956;110(4):301–15. PMID: 13292078.
24. Miranda P. Intraventricular hemorrhage and posthemorrhagic hydrocephalus in the preterm infant. Minerva Pediatr 2010;62(1):79–89. PMID: 20212401.
25. Osborn D.A., Evans N., Kluckow M. Hemodynamic and antecedent risk factors of early and late periventricular/intraventricular hemorrhage in premature infants. Pediatrics 2003;112(1):33–9. PMID: 12837865.
26. Palma P.A., Miner M.E., Morris F.H. et al. Intraventricular hemorrhage in the neonate born at term. Am J Dis Child 1979;133(9):941–4. DOI: 10.1001/archpedi.1979.02130090069013.
27. Pape K.E., Blackwell R.J., Cusick G. et al. Ultrasound detection of brain damage in preterm infants. Lancet 1979;1(8129):1261–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(79)92227-X.
28. Papile L.A., Burstein J., Burstein R., Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1.500 gm. J Pediatr 1978;92(4):529–34. DOI: 10.1016/S0022-3476(78)80282-0.
29. Perlman J., Thach B. Respiratory origin of fluctuations in arterial blood pressure in premature infants with respiratory distress syndrome. Pediatrics 1988;81(3):399–403. DOI: 10.1203/00006450-198504000-01504.
30. Perlman J.M., Goodman S., Kreusser K.L., Volpe J.J. Reduction in intraventricular hemorrhage by elimination of fluctuating cerebral blood-flow velocity in preterm infants with respiratory distress syndrome. N Engl J Med 1985;312(21):1353–7. DOI: 10.1056/nejm198505233122104.
31. Perlman J.M., McMenamin J.B., Volpe J.J. Fluctuating cerebral blood-flow velocity in respiratory-distress syndrome. Relation to the development of intraventricular hemorrhage. N Engl J Med 1983;309(4):204–9. DOI: 10.1056/NEJM198307283090402.
32. Perlman J.M., Volpe J.J. Prevention of neonatal intraventricular hemorrhage. Clin Neuropharmacol 1987;10(2):126–42. DOI: 10.1097/00002826-198704000-00003.
33. Reynolds E.O., Taghizadeh A. Improved prognosis of infants mechanically ventilated for hyaline membrane disease. Arch Dis Child 1974;49(7):505–15. DOI: 10.1136/adc.49.7.505.
34. Skolnick M.L., Rosenbaum A.E., Matzuk T. et al. Detection of dilated



- cerebral ventricles in infants: a correlative study between ultrasound and computed tomography. *Radiology* 1979; 131(2):447–51. DOI: 10.1148/131.2.447.
35. Szymonowicz W., Schafler K., Cussen L.J., Yu V.Y. Ultrasound and necropsy study of periventricular haemorrhage in preterm infants. *Arch Dis Child* 1984;59(7):637–42. DOI: 10.1136/adc.59.7.637.
36. Takashima S., Tanaka K. Microangiography and vascular permeability of the subependymal matrix in the premature infant. *Can J Neurol Sci* 1978;5(1):45–50. PMID: 647497.
37. Vergani P., Patane L., Doria P. et al. Risk factors for neonatal intraventricular haemorrhage in spontaneous prematurity at 32 weeks gestation or less. *Placenta* 2000;21(4):402–7. DOI: 10.1053/plac.1999.0499.
38. Volpe J.J. Intracranial hemorrhage: germinal matrix hemorrhage. In: *Neurology of the newborn*. 5th edn. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008. Pp. 403–463.
39. Volpe J.J. Neonatal intracranial hemorrhage. Pathophysiology, neuropathology and clinical features. *Clin Perinatol* 1977;4(1):77–102. DOI: 10.1056/NEJM197407042910111.
40. Vural M., Yilmaz I., Ilikan B. et al. Intraventricular hemorrhage in preterm newborns: risk factors and results from a University Hospital in Istanbul, 8 years after. *Pediatr Int* 2007;9(3):341. DOI: 10.1111/j.1442-200X.2007.02381.x.
41. Wigglesworth J.S., Davies P.A., Keith I.H., Slade S.A. Intraventricular hemorrhage in the preterm infant without hyaline membrane disease. *Dis Child* 1977;52(6):447–51. DOI: 10.1136/adc.52.6.447.
42. Wigglesworth J.S., Keith I.H., Girling D.J., Slade S.A. Hyaline membrane disease, alkali and intraventricular hemorrhage. *Arch Dis Child* 1976;51(10):755–62. DOI: 10.1136/adc.51.10.755.

**Поступила:** 24.12.2016. **Рецензирование:** 21.02.2017. **Принята в печать:** 01.03.2017

**Received:** 24.12.2016. **Reviewing:** 21.02.2017. **Accepted for publication:** 01.03.2017