

ОСОБЕННОСТИ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЙ, СОЧЕТАННЫХ С МУЛЬТИФОКАЛЬНЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ МОЗГА

Байдарбекова А.К.^{1,2}, Глухов Б.М.¹

¹ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, e-mail: gluhov@oblmed.nsk.ru;

²Филиал КФ УМС «Национальный центр детской реабилитации», Астана, e-mail: altushaa81@mail.ru

В данной статье рассматриваются особенности этиопатогенеза внутрижелудочковых кровоизлияний перинатального периода у детей, сочетанных с мультифокальными поражениями мозга. Материалом исследования явились дети от одного до семи лет включительно с перинатальными поражениями головного мозга в анамнезе, находящиеся на реабилитационном лечении в специализированном детском реабилитационном центре. В результате исследования были изучены структуры головного мозга, вовлеченные в патологический процесс в перинатальном периоде развития детей, кроме того, было выявлено, что внутрижелудочковые кровоизлияния, сочетанные с поражениями других сфер мозга, в сравнении с перинатальными поражениями головного мозга без внутрижелудочковых кровоизлияний характеризуются более ранним гестационным возрастом детей при рождении (до 32 недель гестации) и приводят к более тяжелым последствиям.

Ключевые слова: внутрижелудочковые кровоизлияния, перинатальная патология, последствия внутрижелудочковых кровоизлияний.

THE FEATURES OF PERINATAL INTRAVENTRICULAR HEMORRHAGE, COMBINED WITH MULTIFOCAL LESIONS OF BRAIN

Baidarbekova A.K.^{1,2}, Gluhov B.M.¹

¹Novosibirsk Medical University of Ministry of Health of Russia, Novosibirsk¹ e-mail: gluhov@oblmed.nsk.ru;

²CF branch UMC «National Center of Children's Rehabilitation" Astana, e-mail:altushaa81@mail.ru

This article discusses the features of etiopathogenesis of intraventricular hemorrhage in the perinatal period, combined with multifocal lesions of brain. The material of the study were children from one to seven years with perinatal brain damage in history, located on the rehabilitation treatment in specialized children's rehabilitation center. As a result, studies have examined brain structures involved in the pathological process in the perinatal period of development of children, it was found that intraventricular hemorrhage, combined with lesions of other areas of the brain, compared with perinatal brain lesions without intraventricular hemorrhage characterized by an earlier gestational age at birth (before 32 weeks of gestation), and lead to more serious consequences.

Keywords: intraventricular hemorrhage, perinatal pathology, effects of intraventricular hemorrhage.

Внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) перинатального периода, согласно классификации поражений центральной нервной системы (ЦНС) у новорожденных, относятся к внутрочерепным кровоизлияниям гипоксического генеза и внутрочерепной родовой травме и занимают одно из ведущих мест в структуре перинатальной детской патологии и смертности [2]. Несмотря на большое количество работ, посвященных проблеме ВЖК у новорожденных, данный вопрос остается актуальным [1; 11]. Важной причиной значимости изучаемой темы служит интенсивное развитие новых медицинских технологий, направленных на выхаживание новорожденных «высокого риска». Следует подчеркнуть, что выхаживание младенцев с 4-й степенью недоношенности, экстремально низкой массой тела в наши дни уже не является редкостью [3]. На фоне прогрессирующего увеличения числа

недоношенных младенцев происходит повышение значимости некоторых патологических состояний, свойственных данной группе пациентов [4; 12]. Вышесказанное напрямую относится к ВЖК, частота которых остается высокой и состоит в обратно пропорциональной зависимости от гестационного возраста новорожденного [12]. Согласно данным Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины от 2014 года частота развития ВЖК у недоношенных новорожденных составляет от 60 до 90% случаев. По результатам исследования в США, заболеваемость ВЖК среди недоношенных детей на данный момент составляет от 20 до 45% [13]. Важность изучения ВЖК связана с большим влиянием данной патологии как на показатель неонатальной летальности, так и на качество жизни недоношенных детей, о чем свидетельствует высокая инвалидизация среди этой группы пациентов [5; 11]. Однако, к сожалению, проблема ВЖК играет немаловажную роль в развитии неврологических расстройств и у доношенных новорожденных с перинатальной патологией. Изолированные ВЖК 1-й и 2-й степени тяжести, перенесенные доношенными новорожденными в перинатальном периоде, сопровождаются формированием транзиторных постгипоксически-геморрагических поражений ЦНС, что приводит к развитию гипертензивно-гидроцефального синдрома у детей первого года жизни и синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей второго года жизни [6]. Исходами ВЖК у детей различного гестационного возраста являются: задержки психического развития и задержки развития речи, а также их сочетание, детский церебральный паралич, тугоухость, а также нарушения зрения [9]. Несмотря на большое число работ, посвященных проблеме ВЖК у детей, в литературе отсутствуют сведения об особенностях ВЖК, сочетанных с другими сферами мозга, о реабилитационном потенциале и реабилитационном прогнозе у детей различного возраста, перенесших ВЖК в перинатальном периоде, что объясняет актуальность изучаемой темы.

Цель исследования - изучить особенности развития и последствий внутрижелудочковых кровоизлияний, сочетанных с поражениями других структур мозга, в структуре перинатальных поражений ЦНС.

Задачи исследования

1. Выявить особенности внутрижелудочковых кровоизлияний, сочетанных с поражениями других структур мозга, в сравнении с перинатальными поражениями ЦНС без ВЖК: определить характерные сферы поражения мозга, сравнить гестационный возраст пациентов и особенности патологии беременности.
2. Определить и сравнить этиопатогенетические факторы и тяжесть развившихся последствий изучаемых кровоизлияний с перинатальными поражениями мозга без ВЖК.

Материалы и методы исследования

Материал исследования - 161 ребенок различных возрастных групп от 0 до 7 лет (включительно) с перинатальными поражениями ЦНС в анамнезе, находящиеся на реабилитационном лечении в специализированном детском реабилитационном центре. В работе рассматривались следующие группы исследования: группа 1 (основная: n=82, 50,9%) – пациенты с ВЖК перинатального периода в анамнезе; группа 2 (сравнения n=79, 48,8%) – пациенты с перинатальной патологией ЦНС в анамнезе, за исключением ВЖК. В обеих группах преобладали мальчики: в группе 1 соотношение мальчиков и девочек составило 57/43, в группе 2 – 54/46 (табл. 1).

Характеристики обеих групп по полу и возрасту на момент осмотра представлены в табл. 1.

Таблица 1

Характеристики групп (*при описании данных использовался следующий формат: среднее/медиана (нижний; верхний квартили))

Показатель	Группа 1 (дети с ВЖК)	Группа 2 (дети без ВЖК)
пол м/ж (% соотношение)	57/43	54/46
возраст*	5/5 (4;6)	4.6/5 (4;5)

Нами был проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов (амбулаторные карты, выписки из родильного дома и неврологических отделений стационаров) с изучением характеристик акушерского анамнеза, данных неврологического осмотра, дополнительных методов исследования. В ходе работы все пациенты (группы 1 и 2) были разделены и изучены по следующим подгруппам различных вариаций: 1 – с поражениями ствола мозга в различных вариациях, 2 – коры, 3 – перивентрикулярной зоны и 4 – с подкорковыми ядрами (далее в диаграммах соответствуют столбцам диаграмм). Пораженные сферы мозга выявлялись на основании данных неврологического осмотра наряду с результатами исследований мозга (нейросонографии, томограмм мозга). Так как поражения мозга в большинстве случаев носили смешанный характер, выделенные нами подгруппы рассматривались как случаи вовлечения той или иной сферы в патологический процесс. В каждой из перечисленных подгрупп нами были определены особенности этиопатогенеза развития ВЖК с анализом развившихся у пациентов последствий. Для изучения важности времени воздействия патологического фактора на плод в изучаемых группах мы сравнивали наличие в акушерском анамнезе угрозы прерывания беременности (УПБ) в различные ее сроки. Для выявления этиологических факторов развития ВЖК у детей в разделенных нами подгруппах мы изучили и сравнили следующие данные: наличие в анамнезе фактора асфиксии (низкие показатели шкалы Апгар при рождении), наличие в анамнезе у ребенка интранатальной травмы головы, наличие в анализах ребенка

положительных тестов на внутриутробную инфекцию (ВУИ), наличие в акушерском анамнезе указаний на перенесенную матерью во время беременности острую респираторную вирусную инфекцию (ОРВИ), наличие в анамнезе ребенка перенесенной в перинатальном периоде патологической желтухи с высокими цифрами непрямого билирубина. Для определения степеней тяжести развившихся у детей последствий мы использовали понятие потенциала восстановления (ПВ). Шкала оценки ПВ была разработана нами в ходе проводимого исследования и внедрена в работу детского реабилитационного центра. Выявление ПВ и использование его в нашей работе позволило объективно рассмотреть развившиеся в результате ВЖК исходы. Все полученные результаты были сравнены между собой, обсуждены и сделаны выводы по проделанной работе. При описании использовались следующие обозначения подгрупп: <номер группы>. <номер подгруппы>. При описании данных использовался следующий формат: для нормально распределенных величин – среднее \pm среднеквадратичное отклонение, для остальных – среднее/медиана (нижний; верхний квартили). Оценка нормальности распределения проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для сравнения групп использовался критерий Уэлша (для нормально распределенных величин) и критерий Манна-Уитни в остальных случаях. При проведении множественных сравнений использовалась поправка Холма. Для минимизации сравниваемых показателей по группам проводилось выделение значимых факторов и факторов с сомнительной значимостью с помощью алгоритма Boruta [10], построенного на основании алгоритма построения деревьев классификации Random Forrest. Расчеты проводились с использованием программного обеспечения R версия 3.3.1 (пакет Boruta). В целом в рамках работы проводилось сравнение 5 групп: полных групп с ВЖК и без ВЖК, сравнение 4 подгрупп с ВЖК и без ВЖК.

Результаты исследования и их обсуждение

После разделения материала по сферам поражения мозга (рис. 1) нами была установлена тенденция преобладания в группе 1 поражения ствола мозга и коры над таковыми в группе 2 (66% и 50% соответственно против 52% и 46%), но преобладание не было статистически значимым. Поражения перивентрикулярной области превалировали в группе 2 (61% против 37%, $p=0,01$). Численность поражений подкорковых ядер имела тенденцию к преобладанию в группе 1 детей с ВЖК, также не являлась статистически значимой. Низкую достоверность части результатов мы связываем с малой численностью групп исследования, что характеризует необходимость дальнейшего изучения.

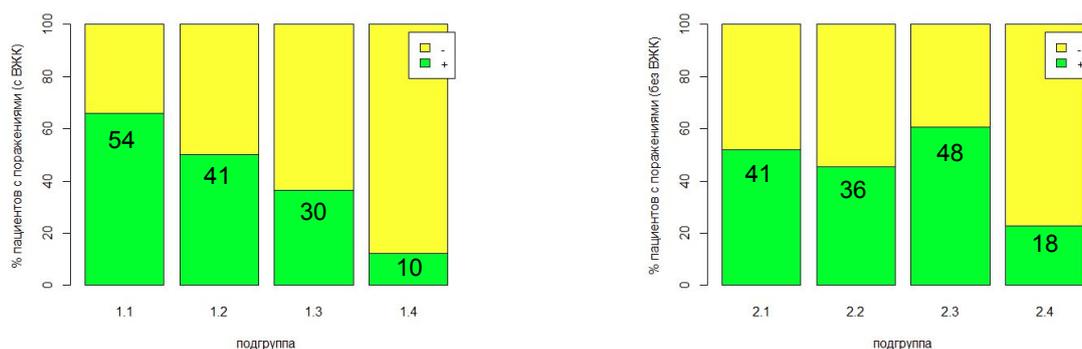


Рис. 1. Процент пациентов в подгруппах в группах детей с ВЖК (диаграмма слева) и без ВЖК (диаграмма справа). На графиках цифрами приведено количество пациентов в каждой подгруппе

Полученные результаты о вовлеченности в патологический процесс тех или иных структур мозга в группах детей с ВЖК и без такового мы связываем с особенностями развития ВЖК: возможно, как с наличием схожих этиопатогенетических факторов развития ВЖК и пораженной структурой и/или совпадением времени возникновения патологии, так и с осложнениями непосредственно ВЖК, в связи с чем изучили этиопатогенез ВЖК и сравнили время возникновения УПБ во время беременности. Недоношенность в группе 1 достоверно превышала недоношенность детей группы 2 с 63,4% против 44,3% ($p=0,035$) (табл. 2). Недоношенность преобладала в гестационные сроки до 34 недель (табл. 2).

Таблица 2

Гестационный возраст детей в группах исследования

Сроки гестации/группы	До 28 нед.	29-31 нед.	32-34 нед.	35-37 нед.	38-42 нед.
Группа 1 (n=82)	11/82 (13,4%)	13/82 (15,8%)	19/82 (23,2%)	9/82 (11,0%)	30/82 (36,6%)
Группа 2 (n=79)	6/79 (7,6%)	3/79 (3,8%)	13/79 (16,45%)	13/79 (16,45%)	44/79 (55,7%)

Анализ по подгруппам выявил, что преобладание данного гестационного возраста превалировало в подгруппе с поражением перивентрикулярной зоны ($p=0,04$).

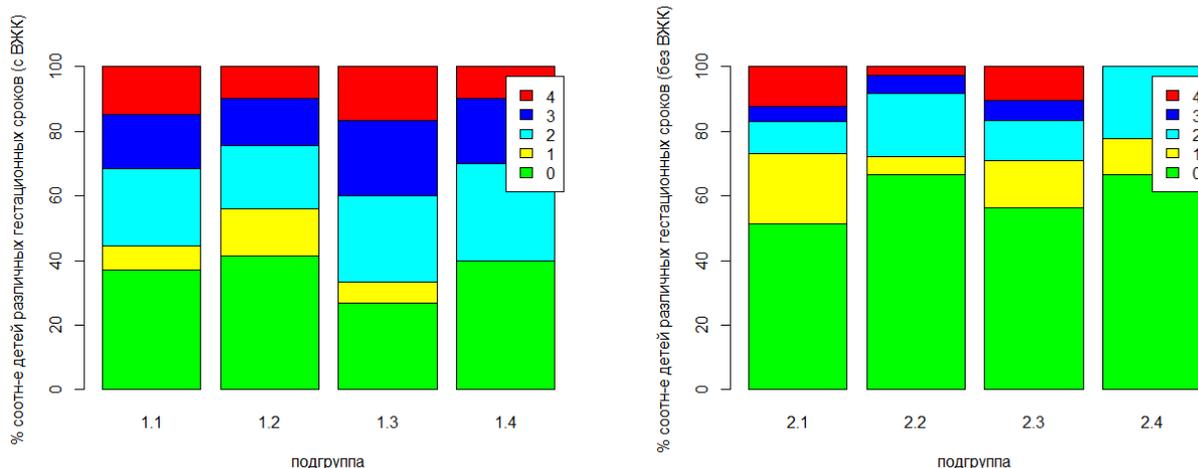


Рис. 2. Процентное соотношение различных сроков гестации (0 - 38-42 нед., 1 - до 28 нед., 2 - 29-31 нед., 3 - 32-34 нед., 4 - 35-37 нед.) в группах детей с ВЖК (диаграмма слева) и без ВЖК (диаграмма справа)

При сравнении времени развития УПБ (табл. 3) во время беременности в группах детей с ВЖК и без ВЖК ($p=0,057$ без корректировки на множественные сравнения) нами было отмечено, что в группе детей с ВЖК раннее развитие УПБ (в 1-м и 2-м триместре беременности) преобладало над аналогичными показателями в группе детей без ВЖК (в 56,1% и 24,4% соответственно против 43,0% и 17,7%), в то время как число беременностей с УПБ 3-го триместра и беременностей, протекавших без патологии, превышало в группе детей без ВЖК (в 22,8% и 16,4% соответственно против 11% и 8,5%). Недостаточную статистическую значимость полученных результатов, по нашему мнению, можно связывать с недостаточным числом пациентов; выявленные тенденции требуют дальнейшего изучения.

Таблица 3

Время развития УПБ (при наличии) во время беременности в группах исследования

Время УПБ (при наличии)/группы	Без УПБ	УПБ 1-го триместра	УПБ 2-го триместра	УПБ 3-го триместра
Группа 1 (n=82)	9/82 (11%)	46/82 (56,1%)	20/82 (24,4%)	7/82 (8,5%)
Группа 2 (n=79)	18/79 (22,8%)	34/79 (43,0%)	14/79 (17,7%)	13/79 (16,4%)

Полученные данные о раннем гестационном возрасте детей и более раннем развитии УПБ во время беременности в группе детей с ВЖК коррелируют с известными данными о том, что ВЖК часто исходят из герминативного матрикса, наибольшая активность которого наблюдается между 24-й и 32-й неделями внутриутробного развития. С 24-й недели герминативный матрикс подвергается постепенной инволюции и исчезает к моменту 40

недель гестации, что и обуславливает частое возникновение ВЖК гипоксического генеза у недоношенных детей [8]. При сравнении распределения патологических факторов развития поражений той или иной сферы мозга в группах детей с ВЖК и без ВЖК: статистически значимых различий действия асфиксии, травмы и токсического действия билирубина в группах выявлено не было, что характеризует их равнозначную важность в генезе развития как ВЖК, так и вышеописанных структур. В ходе исследования нами было определено превышение числа факторов инфекции: ОРВИ и ВУИ при поражениях перивентрикулярной зоны в группе детей с ВЖК (40,0% и 40,0% соответственно против 27,0% и 17,0% - $p=0,03$ (рис. 3). Полученные результаты мы связываем с большей тропностью данной структуры наряду с желудочковой системой мозга к действию данных инфекций [7].

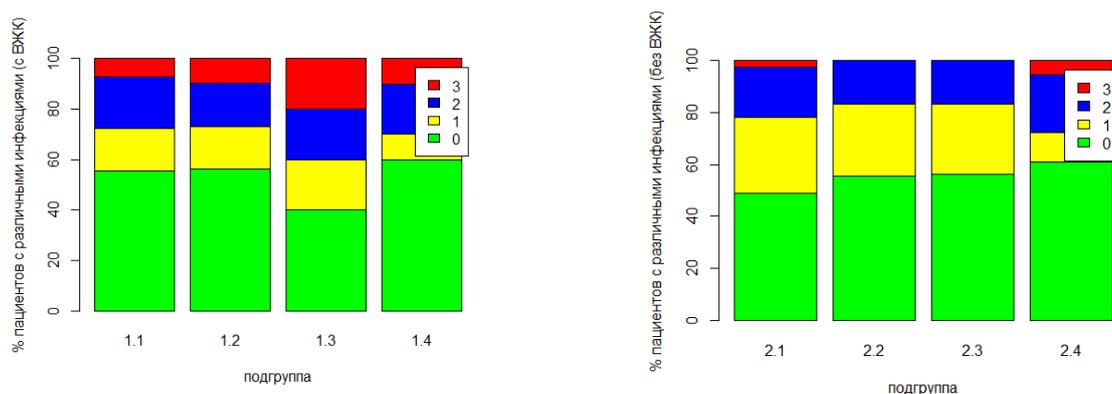


Рис. 3. Фактор инфекции в подгруппах в группах детей с ВЖК

(диаграмма слева) и без ВЖК (диаграмма справа). На графиках цифрами приведено количество пациентов в каждой подгруппе (0 - не было, 1 - перенесенное матерью ОРВИ, 2 - ВУИ, 3 - сочетание ОРВИ и ВУИ)

При анализе средних показателей ПВ по группам в целом нами были выявлены более высокие показатели в группе детей без ВЖК $56,5 \pm 18,7\%$ ($p=0,001$), чем в группе с ВЖК $46,1 \pm 16,4\%$ (рис. 4).

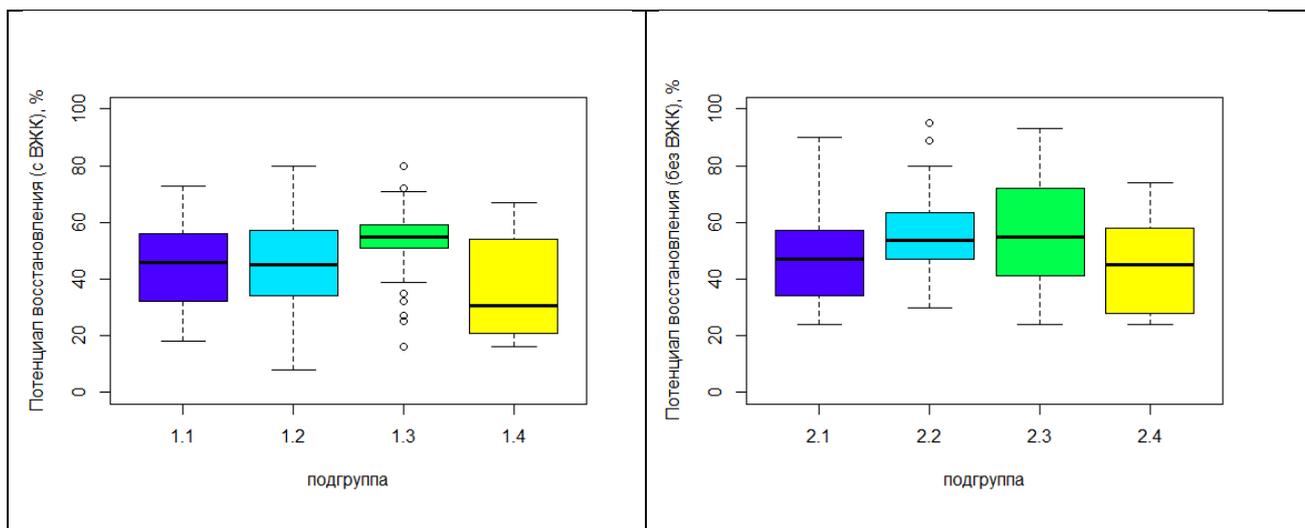


Рис. 4. Диаграммы размаха потенциала восстановления для различных подгрупп. На диаграмме представлены медиана, интерквартильный размах, наибольшее/наименьшее выборочное значение, находящееся в пределах расстояния 1.5 значения интерквартильного размаха, и выбросы

Вывод

Нами было выявлено статистически значимое превалирование недоношенности у детей с перинатальными поражениями ЦНС с ВЖК: при данных поражениях преобладали малые гестационные сроки детей при рождении - до 32 недель, особенно в подгруппе поражений перивентрикулярной области. При сравнении распределения патологических факторов развития нами было определено превышение числа факторов действия ОРВИ и ВУИ при поражениях перивентрикулярной зоны в группе детей с ВЖК. Было доказано, что последствия ВЖК по показателям ПВ достоверно менее благоприятные в сравнении с поражениями мозга без ВЖК.

Список литературы

1. Володин Н.Н. Внутрижелудочковые кровоизлияния, постгеморрагическая гидроцефалия у новорожденных детей, принципы оказания медицинской помощи : клин. рекомен. / Н.Н. Володина, С.К. Горельшев, В.Е. Попов. – М. : Династия, 2014. – 7 с.
2. Классификация перинатальных поражений нервной системы у новорожденных : метод. рекомен. / ред. А.А. Баранова. – М. : ВУНМЦ МЗ РФ, 2000. - 40 с.
3. О Плане мероприятий Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации на 2008-2012 годы по переходу субъектов Российской Федерации на современные технологии выхаживания детей : Приказ Мин. здравоохр. и соц. развития Рос.

Федерации от 25 авг. 2008 г. № 443 // Собр. законодательства Рос. Федерации. – 2008. – № 11. – Ст. 1036.

4. Панкратова И.В. Внутрижелудочковые кровоизлияния тяжелой степени у новорожденных : автореф. дис. ... канд. мед. наук (14.00.13, 14.00.28) / СПб. Мед. акад. последип. обр. Мин. здрав. РФ. – СПб., 2004. - 30 с.

5. Петрухин А.С. Детская неврология. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. - Т. 2. - 63, 66 с.

6. Хромова С.В. Состояние центральной нервной системы и церебральная гемодинамика у доношенных детей первых двух лет жизни, перенесших внутрижелудочковые кровоизлияния : автореф. дис. ... канд. мед. наук (14.00.13) / Иванов. гос. мед. акад. Мин. здрав. РФ. – Иваново, 2004. - 25 с.

7. Цинзерлинг В.А. Перинатальные инфекции / В.А. Цинзерлинг, В.Ф. Мельникова. - СПб. : Элби СПб., 2002. - 351 с.

8. Ballabh P. Intraventricular Hemorrhage in Premature Infants: Mechanism of Disease // *Pediatr Res.* Jan. - 2010. - № 67 (1). - P. 1–8.

9. de Vries L.S. Brouwer A.J., Groenendaal F. Posthaemorrhagic ventricular dilatation: when should we intervene? // *Arch Dis. Child. Fetal. Neonatal.* - Ed. 2013. - № 98 (4). - P. 424-426.

10. Kursa M.B., Rudnicki W.R. Feature Selection with the Boruta Package // *Journal of Statistical Software.* - 2010. - № 36 (11). - P. 1-13.

11. Tsai A.J., Lasky R.E., John S.D. Predictors of neurodevelopmental outcomes in preterm infants with intraparenchymal hemorrhage // *J. Perinatol.* - 2014. - № 20. - P. 224.

12. Volpe J.J. Neurology of the newborn // Saunders. - 2001. - № 12. - P. 87-103.

13. Wilson-Costello D., Friedman H., Minich N., Improved survival rates with increased neurodevelopmental disability for extremely low birth weight infants in the 1990s // *Pediatrics.* - 2015. - № 115. - P. 997–1003.