

## ПЕДИАТРИЯ PEDIATRICS

### ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЙ У ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЁННЫХ И ОСОБЕННОСТИ ИХ РАННИХ ИСХОДОВ

Кочерова В.В.,  
Попова Н.Г.,  
Щербак В.А.

ФГБОУ ВО «Читинская государственная  
медицинская академия» Минздрава  
России (672000, г. Чита, ул. Горького, 39а,  
Россия)

Автор, ответственный за переписку:  
Кочерова Виктория Владимировна,  
e-mail: micropediatr@mail.ru

#### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Изучить предрасполагающие факторы развития и сроки реализации внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) у глубоко недоношенных новорождённых.

**Материалы и методы.** Ретроспективно проанализированы 32 истории болезни детей, рождённых на сроке гестации менее 32 недель. Дети были разделены на три группы: 1-я группа ( $n = 13$ ) – дети, причиной смерти которых стало нетравматическое ВЖК; 2-я группа ( $n = 12$ ) – выжившие младенцы с ВЖК; 3-я группа (сравнения;  $n = 7$ ) – недоношенные дети, у которых не развились ВЖК. Оценивали факторы риска развития ВЖК, их тяжесть, основные показатели, предрасполагающие к летальному исходу у новорождённых этих групп.

**Результаты.** У детей 1-й группы получены статистически значимо низкие показатели массы тела – 670 [640–860] г ( $p_{1-2} = 0,007$ ;  $p_{1-3} = 0,012$ ), окружности головы – 23 [22–24] см ( $p_{1-2} = 0,008$ ;  $p_{1-3} = 0,049$ ), срока гестации – 24,5 [23,5–25,5] недели ( $p_{1-2} = 0,002$ ;  $p_{1-3} = 0,007$ ). Выявлены гендерные различия: в 1-й группе преобладали мальчики (92,3 %), во 2-й группе их доля составила 33,3 % ( $p_{1-2} = 0,008$ ). Увеличивали риск ВЖК с летальным исходом курение матери – в  $3,5 \pm 0,15$  раза, многоводие – в  $3,3 \pm 0,37$  раза, хорио-амнионит – в  $12,8 \pm 0,47$  раза, предлежание плаценты – в  $3,2 \pm 0,15$  раза. У детей 1-й группы судороги развились в 1-е сутки жизни у 84,6 % (чаще, чем во 2-й группе;  $p = 0,00001$ ), а шок в первые 3 часа жизни регистрировался у 46,1 % ( $p_{1-2} = 0,034$ ), повышая риск летального исхода в  $4,3 \pm 0,47$  раза. У детей 1-й группы по сравнению с детьми 2-й и 3-й групп была чаще выявлена лёгочная гипертензия (60,8 [50,1–69,2] мм рт. ст.;  $p_{1-2} = 0,028$ ;  $p_{1-3} = 0,047$ ).

**Заключение.** Наличие инфекционных заболеваний у матери, клиническое проявление судорог, лёгочной гипертензии, развитие полиорганной недостаточности и шока у глубоко недоношенных новорождённых увеличивают риск реализации ВЖК и частоту летальных исходов.

**Ключевые слова:** недоношенность, внутрижелудочковые кровоизлияния, факторы риска

**Для цитирования:** Кочерова В.В., Попова Н.Г., Щербак В.А. Причины развития внутрижелудочковых кровоизлияний у глубоко недоношенных новорождённых и особенности их ранних исходов. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(3): 179-187. doi: 10.29413/ABS.2024-9.3.18

Статья поступила: 19.11.2023

Статья принята: 03.06.2024

Статья опубликована: 15.07.2024

## CAUSES OF INTRAVENTRICULAR HEMORRHAGES IN EXTREMELY PREMATURE NEWBORNS AND FEATURES OF THEIR EARLY OUTCOMES

Kocherova V.V.,  
Popova N.G.,  
Shcherbak V.A.

Chita State Medical Academy  
(Gorkogo str. 39A, Chita 672000,  
Russian Federation)

Corresponding author:  
Viktoria V. Kocherova,  
e-mail: micropediatr@mail.ru

### ABSTRACT

**The aim.** To study the predisposing factors for the development and timing of development of intraventricular hemorrhage (IVH) in extremely premature newborns.

**Materials and methods.** We carried out retrospective analysis of 32 case histories of children born at a gestational age of less than 32 weeks. The children were divided into three groups: group 1 ( $n = 13$ ) – children death was caused by non-traumatic IVH; group 2 ( $n = 12$ ) – surviving infants with IVH; group 3 (comparison group;  $n = 7$ ) – premature infants without IVH. We assessed risk factors for the development of IVH, their severity, and main indicators predisposing to death in newborns of these groups.

**Results.** Children of the group 1 had statistically significantly low values of body weight – 670 [640–860] g ( $p_{1-2} = 0.007$ ;  $p_{1-3} = 0.012$ ), head circumference – 23 [22–24] cm ( $p_{1-2} = 0.008$ ;  $p_{1-3} = 0.049$ ), gestational age – 24.5 [23.5–25.5] weeks ( $p_{1-2} = 0.002$ ;  $p_{1-3} = 0.007$ ). Gender differences were revealed: in the group 1, there were 92.3 % of boys, in the group 2 – 33.3 % ( $p_{1-2} = 0.008$ ). Maternal smoking increased the risk of fatal IVH by  $3.5 \pm 0.15$  times, polyhydramnios – by  $3.3 \pm 0.37$  times, chorioamnionitis – by  $12.8 \pm 0.47$  times, placenta previa – by  $3.2 \pm 0.15$  times. In newborns of the group 1, seizures developed on the day 1 of life in 84.6 % (more often than in group 2;  $p = 0.00001$ ), and shock in the first 3 hours of life was recorded in 46.1 % of cases ( $p_{1-2} = 0.034$ ), which increased the risk of death by  $4.3 \pm 0.47$  times. In newborns of group 1, compared with newborns of groups 2 and 3, pulmonary hypertension was more often detected (60.8 [50.1–69.2] mm Hg;  $p_{1-2} = 0.028$ ;  $p_{1-3} = 0.047$ ).

**Conclusion.** Confirmed infectious diseases in the mother, clinical manifestation of convulsions, pulmonary hypertension, development of multiple organ failure and shock in extremely premature newborns increase the risk of intraventricular hemorrhage and the frequency of deaths.

**Key words:** prematurity, intraventricular hemorrhage, risk factors

Received: 19.11.2023  
Accepted: 03.06.2024  
Published: 15.07.2024

**For citation:** Kocherova V.V., Popova N.G., Shcherbak V.A. Causes of intraventricular hemorrhages in extremely premature newborns and features of their early outcomes. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(3): 179–187. doi: 10.29413/ABS.2024-9.3.18

Рождение детей раньше срока остаётся важной медицинской проблемой. Особую группу новорождённых, требующих применения современных медицинских технологий по выхаживанию, составляют младенцы со сроком гестации (СГ) менее 32 недель. У недоношенных детей с очень и экстремально низкой массой тела чаще всего реализуются жизнеугрожающие заболевания, одними из которых являются внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) гипоксического и геморрагического генеза [1–3].

По данным европейских исследователей, наибольшая частота ВЖК нетравматического генеза связана с самим фактом недоношенности, то есть с анатомо-физиологическими, морфологическими особенностями строения сосудистой стенки герминативного матрикса головного мозга, несовершенством ауторегуляции мозгового кровотока, состояния системы гемостаза преждевременно родившихся младенцев. Усугубляют вероятность реализации нетравматического ВЖК состояния, сопровождающиеся хронической внутриутробной гипоксией, асфиксией при рождении, развитием гипокоагуляции, в том числе первичные коагулопатии, генерализованные гнойно-септические и вирусные заболевания [4, 5]. Коагуляционные механизмы у детей, родившихся раньше срока, отличаются низким гемостатическим потенциалом, что отражено в исследованиях Р. Monagle и соавт. [6]. По мере нарастания гестационного возраста (ГВ) вероятность ВЖК снижается, что, безусловно, связано с нейрональной и миграционной регрессией герминативного матрикса. С этим и связана тектоника локализаций ВЖК разного ГВ. Наиболее важным независимым фактором риска ВЖК является ГВ. На 28–32-й неделе СГ герминативный матрикс дольше всего сохраняется на поверхности головки хвостатого ядра и в каудоталамической борозде, и именно в этой области формируются кровоизлияния у детей с таким ГВ [7].

Вышеуказанные факторы объясняют отрицательную связь между частотой реализации ВЖК и степенью их тяжести у глубоко недоношенных детей. ВЖК диагностируются у 20–30 % глубоко недоношенных новорождённых с ГВ менее 29 недель и повышают частоту летальных исходов [8–11]. В США среди причин неонатальной смертности доля ВЖК составляет 1,7 % [12, 13].

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить предрасполагающие факторы развития и сроки реализации внутрижелудочковых кровоизлияний у глубоко недоношенных новорождённых.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в отделении реанимации новорождённых ГБУЗ «Забайкальский краевой перинатальный центр» (г. Чита). Ретроспективно за период

2020–2021 гг. у 32 недоношенных новорождённых с ГВ менее 32 недель оценены факторы риска со стороны матери и самого ребёнка, для чего использованы учётные формы: № 096/у-20 «Медицинская карта беременной, роженицы и родильницы, получающей медицинскую помощь в стационарных условиях», форма № 097у «История развития новорождённого». У матерей изучались показатели соматического здоровья, акушерско-гинекологический анамнез, особенности течения текущей беременности и родов.

Оценивались гестационные, антропометрические, половые особенности исследуемых новорождённых детей, изучались показатели шкалы Апгар, дыхательных нарушений, сердечно-сосудистой недостаточности, гемостазиологических (коагулограмма в первые часы после рождения), метаболических и электролитных отклонений (венозная и капиллярная кровь), использовались общеклинические методы лабораторной диагностики (кровь, моча), а также методы лечебных мероприятий с целью купирования выявленных отклонений. Исследование венозной крови на коагулограмму проведено на аппарате STA Compact Max (Stago, Франция), результаты сопоставлялись с референсными значениями, приведёнными в инструкции к данному прибору. С целью выявления причин гипокоагуляции проанализированы заболевания младенцев, сопровождающиеся влиянием на гемостаз, и развитием ВЖК.

Рентгенологические обследования проводились с целью верификации причин дыхательных нарушений, входили в стандарт обследования новорождённых с врождённой пневмонией или респираторным дистресс-синдромом. Исследование проводилось на аппаратуре, входящей в оснащение перинатального центра. Эхокардиография выполнялась всем новорождённым для оценки гемодинамических изменений, в том числе лёгочной гипертензии, определения объёма медикаментозной терапии, исключения пороков развития сердца и инфекционного поражения миокарда.

Диагноз ВЖК выставлялся после проведения нейросонографического (НСГ) обследования на аппарате ALOKA SSD 1700 (Hitachi, Япония) [14]. Степень тяжести кровоизлияния определялась согласно классификации М. Levene и соавт. [15, 16] и К.В. Ватолина и соавт. [17, 18]. Причина летального исхода подтверждалась результатами аутопсий по Д.А. Дускалиеву и соавт. [19].

**Критериями включения явились:** недоношенность на сроке менее 32 недель; развитие у детей нетравматического ВЖК разной степени выраженности.

Дети были разделены на группы:

1-я группа – недоношенные новорождённые с летальным исходом, причиной смерти которых послужили нетравматическое ВЖК и постгеморрагическая гидроцефалия ( $n = 13$ ).

2-я группа – недоношенные младенцы с развитием ВЖК, которые выжили ( $n = 12$ ).

**Критерии включения в группу сравнения** (3-я группа): недоношенность; СГ менее 32 недель; отсутствие ВЖК ( $n = 7$ ).

**Критерии не включения:** недоношенность на сроке более 32 недель гестации; наличие врождённых пороков развития; летальные случаи, причиной которых были генерализованные инфекционные заболевания, аноксия ( $n = 6$ ).

Статистическая обработка проводилась с помощью программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США), MS Excel 2010 (Microsoft Corp., США). Группы детей сравнивались на нормальность распределения методом Колмогорова – Смирнова. Ввиду ненормальности распределения в группах описание приведено в виде медианы (Me) и 25–75-го квантилей. Сравнение непараметрических показателей проведено с использованием критерия Фишера. Оценка факторов риска проводилась с помощью расчёта отношения шансов (ОШ)  $\pm$  стандартная ошибка (SE, standard error) [95%-й доверительный интервал (95% ДИ)]. Статистически значимыми различия считали при  $p < 0,05$ . Для прогнозирования неблагоприятного исхода проведён расчёт модели логистической регрессии (логит-регрессии), в уравнение включались показатели со статистически значимым результирующим признаком [20].

В работе были соблюдены этические нормы; участники подписывали добровольное информированное согласие; работа получила одобрение этического комитета ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 128 от 14.11.2023).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика групп исследования представлена в таблице 1. При оценке антропометрических показателей младенцы с летальным исходом и диагностированным ВЖК имели самые низкие показатели массы и длины тела, окружности головы, груди и гестационные особенности в сравнении с новорождёнными 2-й и 3-й групп. Колебания массы в 1-й группе составили 490–990 г, во 2-й группе – 540–1400 г, в группе без ВЖК – 800–1300 г со статистически значимым различием ( $p_{1-2} = 0,007$ ;  $p_{1-3} = 0,012$ ). Длина тела младенцев имела размах от 28 до 37 см и соответствовала средним перцентильным показателям для пола и ГВ, но не имела статистически значимых различий в группах сравнения.

Рост младенцев имел диапазон от 28 до 37 см и соответствовал средним перцентильным показателям для пола и ГВ, но не имел статистически значимых различий в группах сравнения. Показатели окружности головы были статистически значимо ниже в 1-й группе и составляли от 21 до 27 см, во 2-й группе Me составила 24,2 см (от 22 до 28 см;  $p_{1-2} = 0,008$ ), в 3-й группе Me = 26 см (от 23 до 29 см;  $p_{1-3} = 0,049$ ). Окружность груди меньших размеров также выявлена у младенцев 1-й группы – от 18 до 24 см ( $p_{1-2} = 0,041$ ), во 2-й группе – от 15 до 24 см, в 3-й группе – от 18 до 27 см. Малые ан-

ТАБЛИЦА 1  
АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ, ГЕСТАЦИОННЫЕ И ПОЛОВЫЕ  
ХАРАКТЕРИСТИКИ ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП

TABLE 1  
ANTHROPOMETRIC, GESTATIONAL AND GENDER  
INDICATORS OF THE STUDIED GROUPS

| Показатели            | Группы сравнения, Me [Q25–Q75] |                         |                        | $p$                                                               |
|-----------------------|--------------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------|
|                       | 1-я группа ( $n = 13$ )        | 2-я группа ( $n = 12$ ) | 3-я группа ( $n = 7$ ) |                                                                   |
| Вес, г                | 670 [640–860]                  | 960 [845–985]           | 940 [870–1260]         | $p_{1-2} = 0,007^*$<br>$p_{2-3} = 0,703^*$<br>$p_{1-3} = 0,012^*$ |
| Рост, см              | 31 [30–33]                     | 33 [30–35,5]            | 34 [33–38]             | $p_{1-2} = 0,513^*$<br>$p_{2-3} = 0,204^*$<br>$p_{1-3} = 0,079^*$ |
| Окружность головы, см | 23 [22–24]                     | 24,25 [24–27]           | 26 [23–28]             | $p_{1-2} = 0,008^*$<br>$p_{2-3} = 0,703^*$<br>$p_{1-3} = 0,049^*$ |
| Окружность груди, см  | 20 [19–22]                     | 22,5 [21–24]            | 22 [20–23]             | $p_{1-2} = 0,041^*$<br>$p_{2-3} = 0,767^*$<br>$p_{1-3} = 0,292^*$ |
| Срок гестации, нед.   | 24,5 [23,5–25,5]               | 26,6 [26,4–28]          | 27 [25,6–28,1]         | $p_{1-2} = 0,002^*$<br>$p_{2-3} = 0,582^*$<br>$p_{1-3} = 0,007^*$ |
| Пол, $n$ (%)          |                                |                         |                        |                                                                   |
| Мальчики              | 12 (92,3)                      | 4 (33,3)                | 6 (85,7)               | $7,034$ ; $p_{1-2} = 0,008^*$<br>$2,99$ ; $p_{2-3} = 0,064^{\#}$  |
| Девочки               | 1 (7,7)                        | 8 (66,7)                | 1 (14,3)               | $0,096$ ; $p_{1-3} = 0,755^{\#}$                                  |

**Примечание.**  $p_{1-2}$  – статистически значимые различия между 1-й и 2-й группами ( $p < 0,05$ );  $p_{2-3}$  – статистически значимые различия между 2-й и 3-й группами ( $p < 0,05$ );  $p_{1-3}$  – статистически значимые различия между 1-й и 3-й группами ( $p < 0,05$ ); \* – критерий Манна – Уитни;  $\#$  – критерий Фишера.

тропометрические показатели соответствовали ГВ недоношенных детей.

В группе младенцев, у которых развилось ВЖК с неблагоприятным исходом, ГВ был статистически значимо ниже – 24 [22; 27] недели, то есть младенцы являлись крайне незрелыми; во 2-й группе младенцы рождались с ГВ 26 [26; 28] недель, хотя и были экстремально недоношенными, однако большей зрелости, чем дети 1-й группы ( $p = 0,002$ ). Крайняя незрелость новорождённых (ГВ – 22–26 недель) увеличивала риск развития ВЖК и летального исхода от него в  $27,5 \pm 0,5$  раза [95% ДИ: 10,21–74,01]. Младенцы, у которых не развились ВЖК, рождались на сроке в среднем 27 недель (минимально – 25 недель 4 дня, максимально – 29 недель), что также статистически значимо отличалось от детей 1-й группы ( $p = 0,007$ ).

Среди младенцев с летальным исходом, связанным с ВЖК, преобладали мальчики (12 из 13 детей), что статистически значимо отличалось от детей 2-й группы, в которой преобладали девочки ( $p_{1-2} = 0,008$ ). Мужской пол повышал шанс неблагоприятного исхода при ВЖК в  $24,0 \pm 0,48$  раза [95% ДИ: 9,18–62,6].

Для оценки влияния заболеваний матери и течения перинатального периода на реализацию ВЖК и летальный исход от него в группах сравнения оценены социально-биологический и акушерско-гинекологический анамнезы. При оценке возможного летального исхода проведён расчёт оценки рисков их развития на фоне развития ВЖК (ОШ  $\pm$  SE; 95% ДИ). Во всех группах наблюдения отмечен благоприятный для рождения возраст матерей – от 20 до 35 лет; доля матерей в возрасте старше 35 лет не имела статистически значимых различий в группах (от 15 до 28 %).

Никотинозависимость матерей в 1-й группе регистрировалась более чем в половине наблюдений (53,8 %), во 2-й группе – у четверти, в 3-й группе – в каждом 6-м случае. Статистически значимых различий не выявлено. Однако курение матерей повышало риск реализации ВЖК и его неблагоприятного исхода в  $3,5 \pm 0,15$  раза [95% ДИ: 3,01–4,06].

При анализе соматического анамнеза матерей во всех группах исследований статистически значимых различий не получено. Отягощённый акушерский анамнез в исследуемых группах диагностирован у 2/3 женщин, что влияло на вероятность преждевременного родоразрешения, но статистически значимых различий между группами не установлено. Преэклампсия выявлена у матерей 2-й и 3-й групп (8,3 % и 28,6 % соответственно), а фетоплацентарная недостаточность (ФПН) диагностирована во всех группах наблюдения. При этом субкомпенсированная форма зарегистрирована у 8 из 13 пациентов (61,5 %) 1-й группы и в 2/3 наблюдений 2-й группы; декомпенсированная – у 15 % в 1-й группе и у 16,7 % во 2-й. В группе детей без ВЖК декомпенсированная ФПН не выявлена, субкомпенсированная ФПН выявлена у 85,7 %, компенсированная – у 14,3 %. Между группами статистически значимых различий не выявлено. Осложнения беременности с угрозой прерывания во всех группах наблюдений отмечались почти в половине случаев, развитие истмико-цервикальной недо-

статочности – в каждом 4-м случае, что ассоциировано с преждевременными родами. Олигогидроамнион диагностирован в 1-й и 2-й группах с частотой 23 % и 8 % соответственно, что повышало вероятность развития ВЖК с летальным исходом в  $3,3 \pm 0,37$  раза [95% ДИ: 1,6–6,77]. В 3-й группе наблюдения у 14,3 % выявлено многоводие. Оперативное родоразрешение по экстренным показаниям потребовалось во всех группах наблюдения более чем в половине случаев (53,8 %, 58,3 % и 57,1 % соответственно).

Беременность отягощалась инфекционными факторами. Цервицит регистрировался почти в каждом 3-м случае (30,8 % в 1-й группе; 25,0 % во 2-й группе; 28,6 % в 3-й группе). Хориоамнионит в родах в 1-й группе встречался в 7 из 13 случаев (53,8 %), во 2-й группе – в 1 из 12 (8,3 %), в 3-й группе – в 1 из 7 (14,3 %) и статистически значимо преобладал в группе новорождённых с ВЖК, завершившимся летальным исходом ( $p_{1-2} = 0,03$ ). Данная патология повышала вероятность летального исхода от ВЖК в  $12,8 \pm 0,47$  раза [95% ДИ: 5,05–32,44]. Эндометрит также регистрировался статистически значимо чаще в 1-й группе – в 10 из 13 наблюдений (76,9 %), против 33,3 % во 2-й группе ( $p_{1-2} = 0,047$ ), и 28,6 % в 3-й группе. Бактериальное воспаление эндометрия увеличивало шанс реализации ВЖК с летальным исходом в  $6,7 \pm 0,5$  раза [95% ДИ: 2,48–18,03]. Предлежание плаценты выявлено только в группе с ВЖК и привело к летальному исходу в 5 из 13 случаев. Во 2-й группе поперечное положение плода диагностировано у 1 пациентки, риск развития ВЖК увеличен в  $3,2 \pm 0,5$  раза [95% ДИ: 1,2–8,5].

Увеличение плацентарно-плодового коэффициента (ППК) как маркера плацентарного инфекционного процесса более 0,23 диагностировалось во всех наблюдениях (100 %) 1-й группы, во 2-й группе – в 75 %, в 3-й группе – в 85,7 %. Ме ППК в 1-й группы составила 0,36 [0,32–0,42], минимальный показатель – 0,28, максимальный – 0,48, что статистически значимо больше уровня этого показателя во 2-й группе: Ме = 0,295 [0,225–0,34], минимальное значение – 0,11, максимальное – 0,46 ( $p_{1-2} = 0,005$ ); в 3-й группе Ме = 0,34 [0,25–0,4], минимальное значение – 0,23, максимальный – 0,52 ( $p_{2-3} = 0,404$ ;  $p_{1-3} = 0,579$ ). Длительный безводный промежуток (более суток) у недоношенных детей групп сравнения выявлен с частотой 46 % в 1-й группе, 33,3 % – во 2-й группе, 43 % – в 3-й группе.

Среди патологических состояний у новорождённых, приводящих к развитию ВЖК, лидируют судороги, в развитии которых, помимо гипоксии, особую роль играет реализация инфекции. У младенцев 1-й группы судороги регистрировались в первые сутки в 11 из 13 случаев (84,6 %), в среднем сроки развития составили 3 ч с момента рождения [1 ч 10 мин – 6 ч], минимально – 30 мин, максимально – 4-е сутки жизни. В возрасте старше 1 суток судороги развились у 2 (15,4 %) детей. Во 2-й группе у 3 (25,0 %) новорождённых развились судороги в возрасте старше суток (Ме = 2 сут. 7 ч). У 9 из 12 новорождённых (75,0 %) 2-й группы судороги не регистрировались. В 3-й группе наблюдения судороги диагностированы у 3 из 7 детей (42,8 %), Ме возраста – 8 сут. 8 ч. Стати-

стически значимые различия выявлены при сравнении 1-й группы со 2-й и 3-й ( $\chi^2 = 26,692$ ;  $p = 0,0001$ ).

Клинико-функциональные проявления различных вариантов шока у недоношенных детей в 1-й группе диагностированы в первые 3 часа жизни в 6 из 13 случаев (46,1 %) в сравнении со 2-й группой (2 из 12 детей (16,7 %)), повышая риск развития ВЖК с летальным исходом в **4,3 ± 0,47 раза [95% ДИ: 1,69–10,89]**. Диагностика шока в возрасте 3–6 ч проведена у 3 (23,1 %) детей 1-й группы, а после 6 ч жизни – у 4 (30,7 %) новорождённых; во 2-й группе клиника шока возникла в возрасте 3–6 ч у 3 (25,0 %) детей, старше 6 ч – также у четверти. В группе детей, не имевших ВЖК, шок диагностировался реже – в первые 3 ч жизни у 2 (28,6 %) детей, в возрасте старше 6 ч – у 1 (14,3 %) младенца. При сравнении сроков реализации шока получены статистически значимые различия в группах сравнения ( $\chi^2 = 10,420$ ;  $p = 0,034$ ).

Персистирующая лёгочная гипертензия (ПЛГ) у младенцев 1-й группы выявлена в 12 из 13 случаев (92,3 %),  $Me = 60,8$  [50,1–69,2] мм рт. ст., от 31,8 до 89,6 мм рт. ст. Во 2-й группе частота ПЛГ регистрировалась у 9 из 12 детей (75 %) на уровне 44,1 [34,1–52,1] мм рт. ст., от 23 до 78,7 мм рт. ст., статистически значимо различаясь в группах ( $p_{1-2} = 0,028$ ). ПЛГ в 3-й группе выявлена у 4 из 7 детей (57,1 %),  $Me = 44$  [28,6–57] мм рт. ст., от 23 до 64,8 мм рт. ст., в сравнении с 1-й группой различия статистически значимы ( $p_{1-3} = 0,047$ ).

Нейросонографические (НСГ) критерии ВЖК в 1-й группе выявлены в первые сутки жизни у 6 (46,2 %) младенцев; двустороннее ВЖК 3-й степени выявлено в 53,8 % случаев со 2-х по 5-е сутки жизни. Во 2-й группе в 1-е сутки жизни ВЖК выявлено у 5 (41,6 %) детей, у 1 ребёнка – 2–3-й степени, с развитием постгеморрагической гидроцефалии. В возрасте

от 3 до 6 суток ВЖК реализовалось у 50 % в форме субependимального кровоизлияния.

По данным оценки кислотно-щелочного состояния (КЩС), у всех младенцев после рождения отмечались некомпенсированный ацидоз смешанного характера, повышение уровня лактата: в 1-й группе  $Me = 4,35$  [3,3–5,95] ммоль/л, минимально – 2,2 ммоль/л, максимально – 9,7 ммоль/л; во 2-й группе  $Me = 4,4$  [2,3–5,6] ммоль/л, минимально – 1,4 ммоль/л, максимально – 11,3 ммоль/л; в 3-й группе  $Me = 5,1$  [3,4–7,9] ммоль/л, минимально – 2,5 ммоль/л, максимально – 12,5 ммоль/л; статистически значимых различий не выявлено.

Дефицит оснований у младенцев 1-й группы составил  $-9,1$  [–7,05––11,6] ммоль/л, минимально  $-0,6$  ммоль/л, максимально  $-14,6$  ммоль/л; во 2-й группе  $Me = -9,35$  [–5,9––11,25] ммоль/л, минимально  $-1,7$  ммоль/л, максимально  $-15$  ммоль/л; в 3-й группе  $Me = -6,4$  [–4,8––11,7] ммоль/л, минимально  $-4,8$  ммоль/л, максимально  $-15$  ммоль/л; статистически значимых различий не выявлено. Эти изменения носили неспецифический характер и были связаны не с фактом ВЖК, а с недоношенностью, реализацией инфекционного заболевания, наличием дыхательной недостаточности.

С целью выявления нарушения показателей сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и недостаточности свёртывающей системы крови изучались лабораторные критерии (уровень тромбоцитов), показатели коагулограммы (активированное частично тромбопластиновое время (АЧТВ), уровень фибриногена, международное нормализованное отношение (МНО)). Результаты представлены в таблице 2.

Во всех группах исследования в первые часы после рождения диагностировалась тромбоцитопения. В 1-й группе минимальный показатель уровня тромбо-

ТАБЛИЦА 2

ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОСТАЗА В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ ПРИ РОЖДЕНИИ, ME [Q25–Q75]

TABLE 2

LABORATORY PARAMETERS OF HEMOSTASIS IN THE STUDIED GROUPS AT BIRTH, ME [Q25–Q75]

| Гемостазиологические показатели при рождении | Группы сравнения    |                     |                    | p                                                           |
|----------------------------------------------|---------------------|---------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------|
|                                              | 1-я группа (n = 13) | 2-я группа (n = 12) | 3-я группа (n = 7) |                                                             |
| Тромбоциты, тыс.                             | 163,5 [141,5–232,5] | 198 [163–239,5]     | 183 [121–247]      | $p_{1-2} = 0,270$<br>$p_{2-3} = 0,735$<br>$p_{1-3} = 0,799$ |
| Фибриноген, г/л                              | 1,38 [1,14–1,9]     | 2,2 [1,3–2,4]       | 1,3 [0,81–3,6]     | $p_{1-2} = 0,426$<br>$p_{2-3} = 1,0$<br>$p_{1-3} = 0,853$   |
| АЧТВ, с                                      | 52 [42–57]          | 47,35 [29,7–60,8]   | 43,8 [41,–46,6]    | $p_{1-2} = 0,624$<br>$p_{2-3} = 0,865$<br>$p_{1-3} = 0,267$ |
| МНО                                          | 1,87 [1,44–2,28]    | 1,42 [1,2–2,45]     | 1,72 [1,59–5,7]    | $p_{1-2} = 0,602$<br>$p_{2-3} = 0,361$<br>$p_{1-3} = 0,609$ |

**Примечание.**  $p_{1-2}$  – статистически значимые различия между 1-й и 2-й группами ( $p < 0,05$ ; критерий Манна – Уитни);  $p_{2-3}$  – статистически значимые различия между 2-й и 3-й группами ( $p < 0,05$ ; критерий Манна – Уитни);  $p_{1-3}$  – статистически значимые различия между 1-й и 3-й группами ( $p < 0,05$ ; критерий Манна – Уитни).

цитов составил  $92 \times 10^9/\text{л}$ , максимальный –  $252 \times 10^9/\text{л}$ ; во 2-й группе размах показателей – от 93 до  $325 \times 10^9/\text{л}$ ; в 3-й группе – от 107 до  $251 \times 10^9/\text{л}$ .

В коагулограмме уровень фибриногена во всех группах соответствовал средним гестационным показателям. В 1-й группе минимальный показатель фибриногена составил 0,75 г/л, максимальный – 4,1 г/л; во 2-й группе его уровень был от 0,8 до 4,2 г/л; в 3-й группе – от 0,81 до 3,6 г/л; статистически значимых различий не выявлено. В группе детей с летальным исходом определялось удлинение АЧТВ с 41,4 до 118,9 с, в группе выживших детей с ВЖК – с 25,7 до 109 с. В группе детей, у которых не развивалось ВЖК, АЧТВ соответствовало нормативным показателям – от 41,1 до 46,6 с. Во всех группах исследования МНО свидетельствовало о гипокоагуляции; статистически значимых различий не выявлено. Показатели в 1-й группе составили от 1,26 до 2,8, во 2-й – от 1,14 до 3,24, в 3-й – от 1,59 до 5,7; статистически значимых различий не выявлено.

По результатам полученных статистических данных проведён расчёт уравнения логит-регрессии, которое позволило прогнозировать реализацию неблагоприятного исхода ВЖК в раннем неонатальном периоде [21, 22].

$Y = \exp(0,1 - 8,05 \text{ хориоамнионит} + 10,89 \text{ эндометрит} + 9,86 \text{ ППК} + 12 \text{ пол} - 6,43 \text{ курение матери} - 1,17 \text{ предлежание плаценты} - 1,05 \text{ ПЛГ} - 5,6 \text{ шок в первые 3 часа} - 45,8 \text{ судороги в первые 3 часа}) / 1 + \exp(0,1 - 8,05 \text{ хориоамнионит} + 10,89 \text{ эндометрит} + 9,86 \text{ ППК} + 12 \text{ пол} - 6,43 \text{ курение матери} - 1,17 \text{ предлежание плаценты} - 1,05 \text{ ПЛГ} - 5,6 \text{ шок в первые 3 часа} - 45,8 \text{ судороги в первые 3 часа});$   
 $\chi^2 = 34,29641; df = 9; p = 0,0000797.$

## ОБСУЖДЕНИЕ

ВЖК у недоношенных детей имеют многофакторный генез. Выделяют три группы факторов: антенатальные, интранатальные и постнатальные. По результатам нашего исследования, к антенатальным факторам относятся: курение матери; инфекционные процессы, вызывающие маловодие; хориоамнионит; эндометрит. К интранатальным факторам относятся: осложнённое родоразрешение; аномальное предлежание плаценты. Постнатальными факторами являются: колебания системного артериального давления, проявлением которого является шок; ПЛГ; коагулопатия; оксидативный стресс, подтверждённый данными исследования кислотно-щелочного состояния. Как известно, клетки герминативного матрикса богаты митохондриями и весьма чувствительны к недостатку кислорода, что объясняет важность гипоксии герминативного матрикса в патогенезе развития ВЖК [23].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в нашем наблюдении установлено, что экстремальная недоношенность, инфекционные за-

болевания матери, вредные привычки, патология плаценты реализуют своё неблагоприятное влияние на плод через патофизиологические процессы. ВЖК реализуется в результате нарушения гемодинамической ауторегуляции и структурной незрелости на уровне герминативного матрикса. Клиническая картина шока, персистирующей лёгочной гипертензии и судороги в первые часы жизни могут усугублять тяжесть ВЖК и приводить к летальному исходу.

### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

### Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Piccolo B, Marchignoli M, Pisani F. Intraventricular hemorrhage in preterm newborn: Predictors of mortality. *Acta Biomed.* 2022. 93(2): e2022041. doi: 10.23750/abm.v 93i2.11187
2. Деев И.А., Куликова К.В., Кобякова О.С., Куликов Е.С., Холопов А.В., Степанов И.А., и др. Клиническая характеристика новорождённых с различной массой тела при рождении (результаты многоцентрового когортного исследования). *Педиатрия*. 2016; 7(4): 67-76. [Deev IA, Kulikova KV, Kobyakova OS, Kulikov ES, Holopov AV, Stepanov IA, et al. Clinical characteristics of newborn with different birth weight (results of a multicenter cohort study). *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2016; 7(4): 67-76. (In Russ.)]. doi: 10.17816/PED7467-76
3. Володин Н.Н., Горелышева С.К., Попова В.Е. *Внутрижелудочковые кровоизлияния, постгеморрагическая гидроцефалия у новорождённых детей. Принципы оказания медицинской помощи: методические рекомендации.* М.; 2014. [Volodin NN, Gorelysheva SK, Popova VE. *Intraventricular hemorrhages, posthemorrhagic hydrocephalus in newborns. Principles of medical treatment: Guidelines.* Moscow; 2014. (In Russ.)].
4. Tan AP, Svrckova P, Cowan F, Chong WK, Mankad K. Intracranial hemorrhage in neonates: A review of etiologies, patterns and predicted clinical outcomes. *Eur J Paediatr Neurol.* 2018; 22(4): 690-717. doi: 10.1016/j.ejpn.2018.04.008
5. Praveen B. Pathogenesis and prevention of intraventricular hemorrhage. *Clin Perinatol.* 2014; 41(1): 47-67. doi: 10.1016/j.clp.2013.09.007
6. Monagle P, Barnes C, Rowlands S. Developmental haemostasis. *Thromb Haemost.* 2006; 5(2): 362-372. doi: 10.1160/TH05-01-0047
7. Завьялов О.В., Пасечник И.Н., Игнатко И.В., Дементьев А.А., Чабайдзе Ж.Л., Смирнов Д.Н. Внутрижелудочковые кровоизлияния у глубоко недоношенных детей: этиопатогенез, клиника, факторы риска и особенности перинатальной профилактики. *Врач.* 2021; 32(2): 10-16. [Zavyalov OV, Pasechnik IN, Ignatko IV, Dementiev AA, Chabaidze ZhL, Smirnov DN. Intraventricular hemorrhage in premature infants: Clinic, risk factors and peculiarities of perinatal prevention. *The Doctor.* 2021; 32(2): 10-16. (In Russ.)]. doi: 10.29296/25877305-2021-02-02

8. Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н. (ред.). *Неонатология: национальное руководство*; в 2 томах; 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2023; (1). [Volodin NN, Degtyarev DN (eds). *Neonatology: National manual*; 2 volumes; 2nd edition, revised and enlarged. Moscow: GEOTAR-Media; 2023; (1). (In Russ.)]. doi: 10.33029/9704-7828-8-NNG-2023-1-752
9. Пальчик А.Б., Федорова Л.А., Понятишин А.Е. *Внутрижелудочковые кровоизлияния у новорожденных детей: методические рекомендации*. СПб.; 2019. [Palchik AB, Fedorova LA, Ponyatishin AE. *Intraventricular hemorrhages in newborns: Guidelines*. Saint Petersburg; 2019. (In Russ.)].
10. Глухов Б.М., Булекбаева Ш.А., Байдарбекова А.К. Этиопатогенетические характеристики внутрижелудочковых кровоизлияний в структуре перинатальных поражений мозга: обзор литературы и результаты собственных исследований. *Русский журнал детской неврологии*. 2017; 12(2): 21-33. [Glukhov BM, Bulekbaeva ShA, Baidarbekova AK. Etiopathogenic characteristics of the intraventricular hemorrhages in the structure of perinatal brain injuries: A literature review and the results of own research. *Russian Journal of Child Neurology*. 2017; 12(2): 21-33. (In Russ.)]. doi: 10.17650/2073-8803-2017-12-2-08-20
11. *Внутрижелудочковое нетравматическое кровоизлияние у плода и новорожденного: Проект клинических рекомендаций Российского общества неонатологов (РОН), Российской ассоциации перинатальной медицины (РАСПМ), Ассоциации специалистов в области перинатальной медицины, оказания помощи беременной женщине и плоду, новорожденному и ребенку в возрасте до 3 лет (АСПМ+)*. М.; 2023. [Intraventricular non-traumatic hemorrhage in the fetus and newborn: Draft of clinical recommendations of the Russian Society of Neonatologists, Russian Association of Perinatal Medicine, Association of Specialists for Perinatal Medicine, Care for a Pregnant Woman and Fetus, Newborn and Child under 3 Years of Age. Moscow; 2023. (In Russ.)]. URL: [https://neonatology.pro/wp-content/uploads/2023/07/draft\\_cr\\_intraventricular-non-traumatic-hemorrhage\\_19072023.pdf](https://neonatology.pro/wp-content/uploads/2023/07/draft_cr_intraventricular-non-traumatic-hemorrhage_19072023.pdf) [дата доступа: 05.09.2023].
12. Nour-Eldine M, Alhousseini M, Nour-Eldine W, Nour-Eldine H, Vakharia KV, Krafft PR, et al. The role of oxidative stress in the progression of secondary brain injury following germinal matrix hemorrhage. *Transl Stroke Res*. 2023; 15(3): 647-658. doi: 10.1007/s12975-023-01147-3
13. Ballabh P, de Vries LS. White matter injury in infants with intraventricular hemorrhage: Mechanisms and therapies. *Nat Rev Neurol*. 2021; 17(4): 199-214. doi: 10.1038/s41582-020-00447-8
14. Cizmeci MN, de Vries LS, Ly LG, van Haastert IC, Groenendaal F, Kelly EN, et al. Periventricular hemorrhagic infarction in very preterm infants: Characteristic sonographic findings and association with neurodevelopmental outcome at age 2 years. *J Pediatr*. 2020; 217: 79-85. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.09.081
15. Levene M, de Crespigny LCh. Classification of intraventricular haemorrhage. *The Lancet*. 1983; 1(8325): 643. doi: 10.1016/s0140-6736(83)91810-x
16. Levene MI, Chervenak FA. *Fetal and neonatal neurology and neurosurgery*. London: Elsevier Health Sciences; 2009.
17. Ватолин К.В. *Ультразвуковая диагностика заболеваний головного мозга у детей*; 2-е изд., доп. М.: Видар-М; 2000. [Vatolin KV. *Ultrasound diagnosis of brain diseases in children*; 2nd edition, enlarged. Moscow: Vidar-M; 2000. (In Russ.)].
18. Миронова А.К., Османов И.М., Ватолин К.В., Милованова О.А., Самигулина М.Г., Комиссарова О.А. Эхографические особенности структур головного мозга у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, в сопоставлении с клинической картиной. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021; 66(5): 118-126. [Mironova AK, Osmanov IM, Vatolin KV, Milovanova OA, Samigulina MG, Komissarova OA. Echographic features of brain structures in children born with very low and extremely low body weight, in comparison with the clinical picture. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2021; 66(5): 118-126. (In Russ.)]. doi: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-118-126
19. Дускалиев Д.А., Хвиль Ю.В. Результаты исследований аутопсий детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела по данным перинатального центра СПбГМУ. *Актуальные проблемы современной медицины и фармации – 2020: Сборник тезисов международной научно-практической конференции студентов и молодых учёных*. 2020: 644-645. [Duskaliev DA, Khvil YuV. Results of studies of autopsies of children with extremely low and very low body weight according to the perinatal center of St. Petersburg State Medical University. *Current Problems of Modern Medicine and Pharmacy – 2020: Proceedings of International Research and Practical Conference of Students and Young Scientists*. 2020: 644-645. (In Russ.)].
20. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа количественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020; 1: 140-150. [Mudrov VA. Statistical analysis algorithms of quantitative features in biomedical research using the SPSS software package. *Zabaikalsky Medical Bulletin*. 2020; 1: 140-150. (In Russ.)]. doi: 10.52485/19986173\_2020\_1\_140
21. Витушко А.Н. Лабораторная панель для диагностики тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний и других внутренних кровотечений у глубоко недоношенных детей. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2017; 7(6): 1233-1240. [Vitushko AN. Laboratory panel for the diagnosis of severe intraventricular hemorrhages and other internal bleeding in preterm infants. *Reproductive Health. Eastern Europe*. 2017; 7(6): 1233-1240. (In Russ.)].
22. Тупикова С.А., Захарова Л.И. Обоснование программы прогнозирования риска развития ИВК у глубоко недоношенных детей. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015; 9(2): 297-301. [Tupikova SA, Zakharova LI. Substantiation of the program for predicting the risk of developing IVH in preterm infants. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2015; 9(2): 297-301. (In Russ.)].
23. Egesa WI, Odoch S, Odong RJ, Nakalema G, Asiimwe D, Ekuk E, et al. Germinal matrix-intraventricular hemorrhage: A tale of preterm infants. *Int J Pediatr*. 2021; 2021: 6622598. doi: 10.1155/2021/6622598

#### Сведения об авторах

**Кочерова Виктория Владимировна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии факультета дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: [micropediatr@mail.ru](mailto:micropediatr@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-7720-7339>

**Попова Надежда Григорьевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии факультета дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: popovane@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5062-1644>

**Щербак Владимир Александрович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии факультета дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: shcherbak2001@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2032-7612>

#### Information about the authors

**Viktoria V. Kocherova** – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Pediatrics, Faculty of Continuing Professional Education, Chita State Medical Academy, e-mail: micropediatr@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7720-7339>

**Nadezhda G. Popova** – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Pediatrics, Faculty of Continuing Professional Education, Chita State Medical Academy, e-mail: popovane@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5062-1644>

**Vladimir A. Shcherbak** – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics, Faculty of Continuing Professional Education, Chita State Medical Academy, e-mail: shcherbak2001@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2032-7612>

#### Вклад авторов

Кочерова В.В. – получение и анализ данных; статистическая обработка; написание текста (34 %).

Попова Н.Г. – разработка концепции; работа с источниками литературы; написание текста (33 %).

Щербак В.А. – работа с источниками; написание текста; редактирование текста (33 %).