

<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-02-02>

## Внутрижелудочковые кровоизлияния у глубоконедоношенных детей: этиопатогенез, клиника, факторы риска и особенности перинатальной профилактики

О.В. Завьялов<sup>1,2</sup>,

И.Н. Пасечник<sup>2</sup>, доктор медицинских наук, профессор,

И.В. Игнатко<sup>1,3</sup>, член-корреспондент РАН,

доктор медицинских наук, профессор,

А.А. Дементьев<sup>1,4</sup>, кандидат медицинских наук,

Ж.Л. Чабаидзе<sup>1,4</sup>, кандидат медицинских наук,

Д.Н. Смирнов<sup>1,4</sup>, кандидат медицинских наук

<sup>1</sup>Городская клиническая больница им. С.С. Юдина, Москва

<sup>2</sup>Центральная государственная медицинская академия

Управления Делами Президента России, Москва

<sup>3</sup>Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Минздрава России (Сеченовский Университет)

<sup>4</sup>Российская медицинская академия непрерывного

профессионального образования, Москва

E-mail: Oleg.zavyaloo@mail.ru

*Изложены современные представления о этиологии, патогенезе и факторах риска развития внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) у глубоконедоношенных детей в раннем неонатальном периоде. Представлена классификация и эпидемиология ВЖК. Изучена клинико-нейросонографическая картина и роль внутриутробной инфекции. С клинико-патогенетической позиции проведен сравнительный анализ научной литературы по разностороннему влиянию на повышенный риск реализации ВЖК при проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и неинвазивной ИВЛ у глубоконедоношенных детей в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных в раннем неонатальном периоде.*

**Ключевые слова:** неонатология, недоношенные новорожденные, головной мозг, внутрижелудочковые кровоизлияния, искусственная вентиляция легких, отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных.

**Для цитирования:** Завьялов О.В., Пасечник И.Н., Игнатко И.В. и др. Внутрижелудочковые кровоизлияния у глубоконедоношенных детей: этиопатогенез, клиника, факторы риска и особенности перинатальной профилактики. Врач. 2021; 32 (2): 10–16. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-02-02>

В 1974 г. ВОЗ признала жизнеспособными детей, родившихся с массой тела 500 г на сроке не менее 22 нед. Критерии ВОЗ по оценке живорождения и жизнеспособности плода Приказом Минздрава России №1687н от 27.11.2011 внедрены в нашей стране с 2012 г. [1, 2].

Неонатальный период начинается от момента рождения и заканчивается через 28 сут после рождения. Ранний неонатальный период (первые 7 сут жизни) —

наиболее ответственный и критический этап не только в неонатальном периоде жизни новорожденного, но и во многом определяющий дальнейшее состояние его здоровья. Среди глубоконедоношенных детей выделяют новорожденных с очень низкой массой тела (ОНМТ) — <1500 г и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) — <1000 г [3].

Вопросы совершенствования выхаживания недоношенных новорожденных в настоящее время являются ведущими в неонатологии и педиатрии (Харламова Н.В., Чаша Т.В., 2020). Среди патологий, которые усугубляет прогноз для жизни и здоровья глубоконедоношенного новорожденного, выделяют внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК; код по МКБ-10: P52.0-P52.2). ВЖК у новорожденных развиваются в результате гипоксического и травматического повреждения нервной системы и являются одной из основных причин достаточно высокой перинатальной летальности [4, 5]. Несмотря на современные достижения медицины и увеличение выживаемости недоношенных детей, ВЖК продолжают оставаться серьезной проблемой (Tan A., Svrckova P., Cowan F. и соавт., 2019). Систематический обзор и метаанализ сроков ранних ВЖК у недоношенных новорожденных показал, что первые 6 ч жизни у детей с массой тела <1500 г являются самым уязвимым периодом для развития данной патологии: 48% ВЖК происходят в течение первых 6 ч, 38% — после 24 ч жизни (Al-Abdi S.Y., Al-Aamri M.A., 2014) [6, 7].

**Классификация.** Согласно классификации перинатальных поражений нервной системы у новорожденных, разработанной Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины (РАСПМ) и утвержденной VI Конгрессом педиатров России в 2000 г., выделяют [8–10]:

- внутричерепные кровоизлияния гипоксического генеза (нетравматические):
  - ВЖК I степени (субэпендимальное);
  - ВЖК II степени (субэпендимальное + интравентрикулярное);
  - ВЖК III степени (субэпендимальное + интравентрикулярное + перивентрикулярное); первичное субарахноидальное кровоизлияние; паренхиматозное кровоизлияние;
- травматическое повреждения нервной системы (внутричерепная родовая травма): эпидуральное кровоизлияние; субдуральное кровоизлияние (супратенториальное и субтенториальное); ВЖК; паренхиматозное кровоизлияние (геморрагический инфаркт); субарахноидальное кровоизлияние.

**Эпидемиология.** Несмотря на имеющиеся успехи в диагностике и лечении неврологических осложнений у глубоконедоношенных детей, ВЖК по-прежнему являются одной из значимых причин ранней неонатальной летальности, детской заболеваемости и инвалидно-



сти в современной клинической практике. Статистика последних лет показывает, что у каждого десятого новорожденного происходит кровоизлияние в мозг, а у недоношенных детей оно определяется в 8 раз чаще (Зубарев А.Р., Зубарева Е.А. и др., 2018). У новорожденных с массой тела при рождении 501–750 г в 26% случаев возникают массивные кровоизлияния, у новорожденных с массой тела 751–1000 г – в 12% (Lemons J.A., Bauer C.R., Oh W. и соавт., 2001). Так, по данным национального руководства по неонатологии (2013), частота ВЖК I степени зависит от срока гестации: у недоношенных детей 25–29 нед гестации перивентрикулярные кровоизлияния выявляют в 25–30%, при сроке гестации 30–32 нед – в 15–20%, при сроке гестации 32–34 нед – в 10%, при сроке гестации 34–36 нед – <5% случаев. ВЖК II степени развиваются преимущественно (35–65%) у недоношенных детей. Среди всех вариантов ВЖК у новорожденных на долю ВЖК III степени приходится 12–17% случаев [11].

Кровоизлияния, возникающие при повреждениях герминального (зародышевого) матрикса, являются одной из основных причин смертности среди недоношенных детей. По данным разных авторов, связанная с ними частота перинатальных потерь, особенно при ВЖК III–IV степени, составляет от 50–70 до 20–40% [12]. ВЖК сегодня являются одной из актуальных проблем современной неонатальной реаниматологии и перинатологии и имеют большую медико-социальную значимость по причине высокой летальности и инвалидизации недоношенных новорожденных [13].

**Этиопатогенез.** Ранимость «недоношенной» перивентрикулярной области может определяться не только внешними причинами, но и внутренними – собственной неготовностью перивентрикулярной области, как «матричной системы», успешно завершить в преждевременных и аномальных постнатальных условиях те этапы нейроонтогенеза, исполнение которых было предназначено генетической программой для внутриутробного периода. Вынужденная функциональная «некомпетентность» перивентрикулярной области во внеутробных условиях у преждевременно родившихся детей определяет и ее чрезвычайную функциональную и структурную непрочность, незащищенность и легкую подверженность повреждению [14–16].

Особенности мозгового кровотока у недоношенных новорожденных:

- перивентрикулярная зона, расположенная в области стыка конечных ветвей главных мозговых артерий – передней и средней;
- кровоснабжение перивентрикулярной зоны осуществляется за счет незрелых длинных и коротких ветвей основных мозговых артерий;
- несовершенство авторегуляции мозгового кровотока [17].

Развивающийся мозг является гетерогенным образованием по степени зрелости (морфологической

и функциональной) его тканевых и сосудистых компонентов. У недоношенных новорожденных до 35-й недели гестации гипоксемия приводит к повышению кровотока в стволе головного мозга и перивентрикулярных областях белого вещества. При снижении уровня кровотока на 20–30% от нормальных показателей возникает первая реакция в виде торможения белкового синтеза, а снижение кровотока до 50% от нормы сопровождается активацией анаэробного гликолиза, увеличением в плазме крови лактата, развитием лактат-ацидоза (Володин Н.Н. и соавт., 2009).

Важную роль в патогенезе ВЖК играют особенности анатомического строения незрелого мозга – наличие в перивентрикулярных областях зон герминального (зародышевого) матрикса. Рассасывание герминального матрикса и его смена на магистральный тип кровоснабжения обычно происходят на 32-й неделе постконцептуального возраста. В этих областях у 95% детей до 36 нед гестации сохраняются эмбриональные сосуды, имеющие примитивное строение и низкую механическую прочность. Немаловажную роль играют затруднение венозного оттока из перивентрикулярных областей, нарушение гемостаза, реология крови, резкие колебания осмоляльности сыворотки крови (Володин Н.Н. и соавт., 2013).

Недоношенные дети с пониженным АД, отсутствием антенатальных глюкокортикостероидов, низкой 5-минутной оценкой по шкале Апгар, более высокими показаниями  $\text{PaCO}_2$  в течение первых 3 дней жизни, а также недоношенные дети от многоплодной беременности подвержены более высокому риску развития кровоизлияний в герминальный матрикс и ВЖК (Waitz M., Nusser S., Schmid M.B. и соавт., 2016).

**Способ родоразрешения и ВЖК.** Существуют различные мнения относительно связи между способом родоразрешения и последующим развитием ВЖК (Levinton A., Pagano M., Kuban K.C.K. и соавт., 1998). В исследовании R. Deulofeut и соавт. (2005) вагинальный способ родоразрешения был предиктором массивного ВЖК у младенцев, родившихся с массой тела <751 г. В ретроспективном исследовании R. Wadhawan и соавт. (2003), изучавших влияние способа родоразрешения на нервно-психические исходы у новорожденных с ЭНМТ (401–1000 г), рожденных в результате кесарева сечения, было показано, что способ родоразрешения не играет существенной роли в генезе ВЖК. ВЖК реже встречались у глубоконедоношенных детей 23–27 нед гестации, родоразрешенных путем операции кесарева сечения (Gameleldin I., Harding D., Siassakos D. и соавт., 2019) [18–20].

**Реализация внутриутробной инфекции.** Известно, что эндотоксинемия и инфекция центральной нервной системы (ЦНС) провоцируют возникновение фактора некроза опухоли (ФНО) и интерлейкина (ИЛ)-1, который в свою очередь инициирует секрецию ИЛ6. Высокая концентрация ФНО и ИЛ6 может вызывать пораже-



ние мозга из-за своих нейротоксических и миелотоксических качеств. Данные цитокины также вызывают гипотензию. Хориоамнионит известен в акушерстве как предвестник перивентрикулярной лейкомаляции и поздних ВЖК. По данным ряда исследований, антенатальная инфекция увеличивает риск перивентрикулярного кровоизлияния у недоношенных детей (Babnik J., Stucin-Gantar I., Kornhauser-Cerar L. и соавт., 2006; Huang J., Meng J., Choonara I. и соавт., 2019). Кроме того, неонатальная заболеваемость и смертность ассоциируются с повышенной концентрацией в амниотической жидкости ИЛ6 [21].

**Проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ).** На развитие и прогрессирование ВЖК оказывает значительное влияние проведение ИВЛ, которая является одним из основных факторов риска развития ВЖК у недоношенных новорожденных (Xu F.L., Duan J.J., Zhang Y.H. и соавт., 2012). В последнее время взаимосвязь проведения ИВЛ с развитием ВЖК у недоношенных детей интересует многих исследователей. В проведенном ретроспективном когортном исследовании (Sauer C.W., Kong J.Y., Vaucher Y.E. и соавт., 2016) было показано, что даже попытки интубации увеличивают риск развития тяжелого ВЖК у недоношенных новорожденных.

Из курса патофизиологии ИВЛ известно, что внутригрудная гемодинамика во многом зависит от дыхательного цикла. При самостоятельном дыхании во время вдоха давление в плевральных областях снижается до 10 см вод. ст. При этом происходит «присасывание» крови к правому предсердию из полых вен, снижается давление в легочных капиллярах, во время вдоха увеличивается ударный объем правого желудочка. При проведении ИВЛ наблюдается инверсия физиологии дыхания: во время вдувания газовой смеси в трахею внутрилегочное давление повышается до 15–20 см вод. ст., а внутриплевральное – до 5–10 см вод. ст., что приводит к уменьшению притока крови к правому предсердию. Ухудшается приток крови к легким из правого желудочка, в результате снижаются сердечный выброс и АД. Во время искусственного вдоха нарушается координация работы левого и правого отделов сердца [22, 23].

В последние годы применение ИВЛ рассматривается как один из факторов риска развития перивентрикулярного кровоизлияния (ПВК) у недоношенных детей (Xu F.L., Duan J.J., Zhang Y.H. и соавт., 2012). ИВЛ играет важную роль в прогнозировании тяжелой ВЖК. Время начала и продолжительность вентиляции – важные детерминанты тяжелой ВЖК (Aly H., Hammad T.A., Essers J. и соавт., 2012). Самым значительным фактором, увеличивающим риск ВЖК, является инвазивная ИВЛ. Риск еще больше увеличивается, если длительность ИВЛ составляла более 7 дней (Helwich E., Rutkowska M., Vokinies R. и соавт., 2017). Среди перинатальных факторов развития ВЖК особенно выделяют проведение ИВЛ в течение первых 72 ч жизни (отношение шансов – ОШ=2,67), тогда как кесарево сече-

ние рассматривается как защитный фактор (Parodi A., De Angelis L.C., Re M. и соавт., 2020). Было показано, что ранняя экстубация не ассоциируется с ВЖК у недоношенных детей, родившихся ранее 29-й недели гестации [24].

**Клинико-нейросонографическая картина.** Ранняя клиническая и ультразвуковая верификация ВЖК у глубоконедоношенных детей остается одной из актуальных проблем неонатальной реаниматологии и перинатологии. ВЖК возникает у 90% недоношенных детей в первые 72 ч после рождения, из них в 50% случаев – в первый день жизни. Чаще встречается у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом (РДС), требующим проведения ИВЛ [25, 26].

В клинической картине выделяют 3 основных синдрома:

- катастрофическое прогрессирование клинических проявлений (редко). Неврологические нарушения развиваются очень быстро – в течение нескольких минут или часов. Характерны глубокий ступор или кома, дыхательные нарушения (аритмия, гиповентиляция, апноэ), генерализованные тонические судороги, децеребрационная ригидность, фиксированные зрачки, вялый тетрапарез. Возможны выбухание родничка, гипотензия, брадикардия, нарушение терморегуляции, падение гематокрита, метаболический ацидоз, нарушение метаболизма глюкозы и водного обмена. Исход чаще неблагоприятный и зависит от тяжести ВЖК и особенно от протяженности сопутствующего паренхиматозного поражения;
- скачкообразное прогрессирование (чаще). Основные проявления: изменение уровня сознания, снижение спонтанной двигательной активности, гипотония, умеренные глазодвигательные нарушения. Ухудшение состояния происходит скачкообразно с периодами относительной стабилизации и последующим ухудшением состояния через несколько часов. Обычно такое состояние продолжается 5–7 дней; исход чаще благоприятный;
- синдром «клинического молчания» (очень часто). Клинические симптомы могут быть настолько слабыми, что ВЖК остается незамеченным и выявляется только при проведении нейросонографии (НСГ) [27–29].

Считается, что при ВЖК I степени специфические неврологические проявления могут полностью отсутствовать. Диагноз устанавливают на основании данных НСГ. ВЖК II степени характеризуются отчетливыми признаками поражения ЦНС: шок, нарушение дыхания (апноэ), мышечные подергивания, судорожный синдром, напряжение и выпячивание большого родничка. Клинические проявления при ВЖК III степени более выражены: шок, судороги (чаще тонические), глубокое угнетение сознания до комы [30].



НСГ (краниальная ультразвукография, УЗИ головного мозга) является информативной при всех степенях ПИВК, начиная от кровоизлияния в герминальный матрикс и заканчивая ПИВК с вовлечением перивентрикулярного вещества мозга. Физической основой визуализации кровоизлияния служит трансформация сети волокон фибрина в сгусток (Shackelford G.D., Volpe J.J., 1985). Интравентрикулярное кровоизлияние визуализируется как гиперэхогенный субстрат, заполняющий часть или всю полость желудочка; перивентрикулярный геморрагический инфаркт диагностируют как шарообразное, в виде полумесяца, чаще унилатеральное гиперэхогенное образование [31].

Череп новорожденного легкодоступен для НСГ, учитывая его относительно небольшие размеры и многочисленные акустические окна, преимущественно передний родничок. Недоношенным новорожденным с кровоизлиянием в герминальный матрикс и ВЖК данное исследование необходимо выполнять  $\geq 2$  раз на 1-й неделе жизни. От применения градации по степени ВЖК лучше воздержаться и описывать конкретно размеры, локализацию и другие особенности поражения паренхимы мозга [8, 32].

Среди основных особенностей ультразвуковой картины мозга недоношенных детей выделяют:

- более широкую межполушарную щель, субарахноидальное пространство, сильвиевы борозды и боковые желудочки;
- ткань мозга более податлива;
- относительно широкие сосудистые сплетения [33].

Сложность оценки церебральной гемодинамики у детей с массой тела  $< 1000$  г определяется еще и большим количеством сопутствующих патологических изменений, в частности, тяжелой дыхательной недостаточностью и открытыми фетальными коммуникациями в сердце [34].

**Особенности перинатальной профилактики.** В 2012 г. в связи с переходом Российской Федерации на новые критерии живорожденности и внедрением современных реанимационных технологий по лечению и выхаживанию актуальность профилактики ВЖК у глубоконедоношенных детей многократно возросла [35]. Проблема совершенствования эффективности комплексной перинатальной профилактики и лечения ВЖК в группе детей с ОНМТ и особенно с ЭНМТ во многом до настоящего времени остается не до конца решенной [4–7].

Имеется большое количество экспертных мнений относительно показаний для проведения ИВЛ у недоношенных новорожденных, но почти отсутствуют контролируемые исследования (Henderson-Smart D.J., Davis P.G., 2020) [36]. При выборе метода стартовой респираторной терапии, особенно в группе глубоконедоношенных детей с ЭНМТ, подверженных высокому риску по реализации и прогрессированию ВЖК, крайне

важно соблюдать баланс между преимуществами и недостатками каждой из современных инвазивных и неинвазивных респираторных методик [37–39].

В последние годы в неонатальной практике широко используются системы, предназначенные для проведения неинвазивной ИВЛ и респираторной поддержки. В настоящее время продолжается изучение практических аспектов применения неинвазивной респираторной поддержки у недоношенных детей (Nasef N. и соавт., 2020). Неинвазивная ИВЛ является методом респираторной поддержки, при котором соединение респиратора и пациента осуществляется без выполнения интубации трахеи. Основным стимулом для более широкого применения неинвазивной ИВЛ у новорожденных явилось желание избежать возможных осложнений, характерных для инвазивной вентиляции (вентилятор-ассоциированная пневмония, синдром утечки воздуха) [37].

При проведении неинвазивной ИВЛ сохраняется возможность осуществления пациентом спонтанных дыхательных попыток, являющихся более физиологичным для внутригрудной гемодинамики глубоконедоношенного ребенка с ЭНМТ, крайне чувствительного к нивелированию флюктуации системной гемодинамики на фоне отсутствия церебральной ауторегуляции мозгового кровотока.

В настоящее время неинвазивная ИВЛ в комплексной интенсивной и реанимационной педиатрической практике приобретает все большую популярность, поскольку во многих случаях имеет преимущества перед традиционной ИВЛ:

- минимизация риска повреждений и инфицирования дыхательных путей;
- сохранение спонтанного дыхания;
- поддержание тонуса дыхательной мускулатуры;
- уменьшение негативного влияния на гемодинамику;
- сокращение продолжительности респираторной терапии [40].

Показанием для проведения неинвазивной ИВЛ является дыхательная недостаточность легкой и средней степени тяжести: тахипноэ (частота дыхательных движений – ЧДД – выше нормы в  $> 1,5$  раза), участие в дыхании вспомогательной мускулатуры, втяжения уступчивых мест грудной клетки, парадоксальное дыхание, гипоксемия ( $\text{SaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ ), респираторный ацидоз ( $\text{PaCO}_2 > 45$  мм рт. ст.;  $\text{pH} < 7,3$ ). Основные противопоказания к применению неинвазивной ИВЛ: тяжелая гипоксемия ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ ), нарушение ментального статуса (сопор, кома), тяжелые нарушения гемодинамики и шок, повреждения лицевого скелета и пороки развития верхних дыхательных путей [40–42].

Одним из перспективных методов неинвазивной ИВЛ является двухуровневая вентиляция легких с перемежающимся положительным давлением, которая в клинической практике больше известна как режим



ВІРАР (biphasic positive airway pressure). При применении этого метода респираторной поддержки паттерн дыхания представляет собой возможность сочетания самостоятельного дыхания пациента и управляемой по давлению вентиляции. Данный режим позволяет обеспечить поддержку самостоятельного дыхания пациента путем создания положительного давления на выдохе (РЕЕР) и на вдохе (РІР), без риска гипо- и гипервентиляции, что особенно важно для профилактики и снижения риска степени прогрессирования ВЖК.

Оценку эффективности неинвазивной ИВЛ проводят через 30–60 мин после начала. Вентиляция оценивается как неэффективная при наличии хотя бы одного из следующих признаков:

- усиление дыхательного дискомфорта;
- увеличение ЧДД более чем в 2,0–2,5 раза выше возрастной нормы;
- сохраняющаяся гипоксемия ( $SpO_2 < 90\%$ );
- нарастающая гиперкапния ( $PaCO_2 > 50$  мм рт. ст.);
- прогрессирующее снижение рН.

В этом случае необходима интубация трахеи и перевод пациента на инвазивную ИВЛ. При проведении неинвазивной ИВЛ могут возникнуть следующие осложнения: повреждение кожных покровов в области прилегания маски; повреждение слизистой носовых ходов при применении назальных канюль; возможен компартмент-синдром (перерастяжение желудка при недостаточно правильной и плотной фиксации назальных канюль) [43].

**Перинатальные исходы.** В настоящее время не вызывает сомнений, что прогноз развития детей с ВЖК зависит от ряда факторов, в частности, от механизма повреждения мозга, наиболее важными из которых являются первичный гипоксически-ишемический инсульт, постгеморрагическая гидроцефалия и перивентрикулярный геморрагический инфаркт. Тщательная оценка результатов НСГ является важным прогностическим знаком. Краткосрочный прогноз при ВЖК связан с тяжестью кровоизлияния [31].

В отношении прогноза развития младенцев с легкими формами ПИВК существуют противоречивые данные. В одних исследованиях показано, что у детей, рожденных с ЭНМТ и ПИВК I–II степени, исход достоверно хуже и, в частности, ассоциирован с нейросенсорными нарушениями в сравнении с детьми с ЭНМТ без ПИВК (Bolisetty S., Dhawan A. и соавт., 2014). Однако сравнение развития недоношенных детей 24–32 нед гестации с ПИВК I–II степени, по данным НСГ, и детей такого же срока гестации без ПИВК показало отсутствие различий между группами (в частности, детский церебральный паралич (ДЦП) развивался в обеих группах в 9% случаев). Проспективное исследование недоношенных детей с ПИВК III–IV степени разной массы тела при рождении (<1000, 1001–1500 и 1501–2500 г) не выявило различия в развитии ДЦП и психомоторном развитии (Calisici E., Eras Z., Oncel M.Y. и соавт., 2015).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Понимание фундаментальных основ этиопатогенеза развития и прогрессирования ВЖК поможет врачам-неонатологам и реаниматологам неонатальных реанимационных отделений в ежедневной клинической практической деятельности. Своевременная комплексная перинатальная профилактика, включающая проведение полного курса антенальной стероидной профилактики РДС плода, родоразрешение путем операции кесарева сечения, сурфактантная терапия и рациональное стартовое применение неинвазивной ИВЛ могут способствовать минимизированию реализации ВЖК у глубоконедоношенных детей с ЭНМТ в раннем неонатальном периоде, снижению перинатальных потерь и повышению качества жизни преждевременно родившихся новорожденных детей.

\*\*\*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*Исследование не имело спонсорской поддержки.*

## Литература/Reference

1. Володин Н.Н., Чернышов В.Н., Дегтярев Д.Н. и др. Неонатология. Учебное пособие для студентов высших учебных заведений. Под ред. Н.Н. Володиной, В.Н. Чернышова, Д.Н. Дегтярева. М.: Издательский центр «Академия», 2005; 448 с. [Volodin N.N., Chernyshov V.N., Degtyarev D.N. et al. Neonatology. Textbook for students of higher education institutions. Ed. N.N. Volodina, V.N. Chernyshova, D.N. Detyareva. M.: Publishing Center «Academy», 2005; 448 p. (in Russ.).]
2. Руководство участкового и семейного врача-педиатра. В 4 т. Под ред. А.Г. Румянцевой, А.В. Картелишвили. Т.1. М.: Издательский дом «АБВ-пресс», 2020; 1200 с. [Guidelines of the district and family doctor-pediatrician. In 4 vol. Ed. A.G. Romyantseva, A.V. Kartelishvili. Vol. 1. M. Publishing house «ABV-press», 2020; 1200 s. (in Russ.).]
3. Дуденхаузен Й.В. Практическое акушерство. Руководство для врачей. Пер с англ. Под ред. А.Д. Макацария. 21 изд. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агенство», 2019; XVI + 592 с. [Dudenhausen J.W. Practical obstetrics. Aquide for physicians. Transl. From English. Ed. A.D. Macatsaria. 21<sup>st</sup> ed. M.: LLS Publishing House Medical Information Agency, 2019; XVI + 592 pp. (in Russ.).]
4. Volpes neurology of the newborn. 6<sup>th</sup> ed. Elsevier, 2018; 1224 p.
5. Merenstein Gardner's Handbook of neonatal intensive care nursing: an interprofessional approach. 9<sup>th</sup> ed. Elsevier, 2021.
6. Перлман Д. Неврология. Под ред. Р. Полина. Пер с англ. под ред. Н.А. Ермоленко. М.: Логосфера, 2015; 392 с. [Perlman J.M. Neurology: Neonatology Questions and Controversies. Transl. from English ed. N.A. Ermolenko. M.: Logosfera, 2015; 392 p. (in Russ.).]
7. Основы перинатологии. Учебник. 3-е изд. Под ред. Н.П. Шабаловой, Ю.В. Цвелева. М.: МЕДпресс-информ, 2004; 640 с. [Fundamentals of Perinatology. Textbook. 3<sup>rd</sup> ed. Ed. N.P. Shabalova, Yu.V. Tsveleva. M.: MEDpress-inform, 2004; 640 p. (in Russ.).]
8. Пыков М.И., Ватолин К.В., Быкова Ю.К. и др. Детская ультразвуковая диагностика. Учебник. Т.3. Неврология. Сосуды головы и шеи. Под ред М.И. Пыкова. М.: Видар-М, 2015; 368 с. [Pykov M.I., Vatolin K.V., Bykova Yu.K. et al. Pediatric ultrasound diagnostics. Textbook. Vol.3. Neurology. Vessels of the head and neck. Ed. M.I. Pykov. M.: Vidar-M, 2015; 368 p. (in Russ.).]
9. Буркова А.С., Володин Н.Н., Журба Л.Т. и др. Классификация перинатальных поражений нервной системы и их последствий у детей первого года жизни (Методические рекомендации Российской Ассоциации специалистов перинатальной медицины). *Вопросы практической педиатрии*. 2006; 1 (5): 38–70 [Burkova A.S., Volodin N.N., Zhurba L.T. et al. Classification of perinatal damages to the nervous system and their outcomes in first-year infants (Manual of the russian association perinatologists). *Voprosy prakticheskoi pediatrii*. 2006; 1 (5): 38–70 (in Russ.).]



10. Власюк В.В. Патология головного мозга у новорожденных и детей раннего возраста. М.: Логосфера, 2014; 288 с. [Vlasyuk V.V. Brain pathology in newborns and young children. M.: Logosfera, 2014; 218 p. (in Russ.).]
11. Неонатология: национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Н.Н. Володина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014; 896 с. [Neonatology: national guidelines. Short edition. Ed. N.N. Volodin. M.: GEOTAR-Media, 2014; 896 p. (in Russ.).]
12. Шабалов Н.П. и др. Неонатология. Учебное пособие. В 2 т. 7 изд., перераб. и доп. Т.1. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020; 720 с. [Shabalov N.P. et al. Neonatology: tutorial in 2 volumes. 7<sup>th</sup> ed. T.1. M.: GEOTAR-Media, 2020; 720 p. (in Russ.).]
13. Александрович Ю.С., Александрович И.В., Пшениснв К.В. и др. Интенсивная терапия гипоксических поражений ЦНС у новорожденных. Пособие для врачей. 2-е изд., перераб. СПб: ООО «Адмирал», 2016; 55 с. [Alexandrovich Yu.S., Alexandrovich I.V., Pshenisnov K.V. et al. Intensive therapy of hypoxic lesions of the central nervous system in newborns. A guide for doctors. 2<sup>nd</sup> ed., revised. St. Petersburg: ООО «Адмирал», 2016; 55 p. (in Russ.).]
14. Ратнер А.Ю. Неврология новорожденных. 7-е изд. М.: Лаборатория знаний, 2020; 368 с. [Ratner A.Yu. Neurology of newborns. 7<sup>th</sup> ed. M.: Laboratoriya znanii, 2020; 368 p. (in Russ.).]
15. Пальчик А.Б. Лекции по неврологии развития. 5-е изд. доп. и перераб. М.: МЕДпресс-информ, 2021; 472 с. [Palchik A.B. Lectures on developmental neurology. 5<sup>th</sup> ed., additional and revised. M.: MEDpress-Inform, 2021; 472 p. (in Russ.).]
16. Евсюкова И.И., Ковальчук-Ковалевская О.В., Зверева Н.А. и др. Церебральная оксиметрия как метод диагностики перинатального поражения мозга у новорожденных с задержкой внутриутробного развития. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2020; 8 (1): 9–14 [Evsyukova I.I., Kovalchuk-Kovalevskaya O.V., Zvereva N.A. et al. Cerebral oximetry as method of diagnostics of perinatal brain pathology in newborns with intrauterine growth retardation. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obucheniye = Neonatology: News, Opinions, Training*. 2020; 8 (1): 9–14 (in Russ.). DOI: 10.33029/2308-2402-2020-8-1-9-14]
17. Ильенко Л.И. и др. Недоношенные дети. Учебное пособие. М.: РНИМУ им. Н. И. Пирогова, 2020; 136 с. [Ilyenko L.I. et al. Premature baies: textbook. M.: Pirogov National Research Medical University, 2020; 136 p. (in Russ.).]
18. Акушерство: национальное руководство. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. 2-е изд., перераб и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019; 1080 с. [Obstetrics: national guidance. Ed. G.M. Savelieva, G.T. Sukhikh, V.N. Serov, V.E. Radzinsky. 2<sup>nd</sup> ed., Revised and enlarged. M.: GEOTAR-Media, 2019; 1080 s. (in Russ.).]
19. Шабалов Н.П., Шмидт А.А., Гайворонских Д.И. и др. Перинатология. Учебник. СПб: СпецЛит, 2020; 206 с. [Shabalov N.P., Schmidt A.A., GaiVoronovskikh D.I. et al. Perinatology: a textbook for students of medical universities. St. Petersburg: SpetsLit, 2020; 206 p. (in Russ.).]
20. Неонатология: в 2 т. Т.2. Под ред. Т.Л. Гомеллы, М.Д. Канингама и Ф.Г. Эяля. Пер. с англ. под ред. Д.Н. Дегтярева. М.: БИНОМ, Лаборатория знаний, 2015; 864 с. [Neonatology: in 2 v. Vol. 2. Ed. T.L.Gomella, M.D. Kaningam and F.G. Eyal; Transl. from English. Ed. D.N. Degtyareva. M.: BINOM, Laboratoriya znanii, 2015; 864 p. (in Russ.).]
21. Коробков Н.А., Васильев В.В., Лобзин Ю.В. и др. Инфекции в акушерстве. Руководство для врачей. СПб: СпецЛит, 2019; 397 с. [Korobkov N.A., Vasiliev V.V., Lobzin Yu.V. et al. Infections in obstetrics: a guide for doctors. St. Petersburg: SpetsLit, 2019; 397 p. (in Russ.).]
22. Кассиль В.Л., Еременко А.А., Сапичева Ю.Ю. и др. Принципы механической вентиляции легких в интенсивной терапии. М: МЕДпресс-информ, 2017; 488 с. [Kassil V.L., Eremenko A.A., Sapicheva Yu.Yu. et al. The principles of mechanical ventilation in intensive care. M.: MEDpress-Inform, 2017; 488 pp. (in Russ.).]
23. Кассиль В.Л. и др. Вентиляция легких в анестезиологии и интенсивной терапии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016; 720 с. [Kassil V.L. et al. Lung ventilation in anesthesiology and intensive care. M.: GEOTAR-Media, 2016; 720 p. (in Russ.).]
24. Gomella T.L., Eyal F.G., Fayez B.-M. Neonatology. Management, Procedures, On-Call Problems, Diseses, and Druds. 8<sup>th</sup> ed. McGraw Hill Lange, 2020, p. 1474.
25. Ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом 2015. Клинические рекомендации (протоколы) по неонатологии. Ред. Д.О. Иванов. СПб: Информ-Навигатор, 2016; 464 с. [Management of newborns with respiratory distress syndrome 2015. Clinical recommendations (Protocols) on neonatology. Ed. D.O. Ivanov. SPb: Inform-Nawigator, 2016; 464 p. (in Russ.).]
26. Завьялов О.В., Чабайдзе Ж.Л., Дементьев А.А. и др. Респираторный дистресс-синдром новорожденных у глубоко недоношенных детей: эпидемиология, патогенез, клиника и перинатальные факторы риска. *Врач*. 2020; 31 (8): 24–31 [Zavyalov O., Chabaidze Zh., Dementyev A. et al. Neonatal respiratory distress syndrome in extremely premature infants: epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, and perinatal risk factors. *Vrach*. 2020; 31 (8): 24–31 (in Russ.).] <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-08-04>
27. Федеральное руководство по детской неврологии. Под ред. В.И. Гузевой. М.: ООО «МК», 2016; 656 с. [Federal Guide to Pediatrics Neurology. Ed. V.I. Guzeva. M.: LLC «МК», 2016; 656 p. (in Russ.).]
28. Петрухин А.С. Детская неврология. Учебник в 2 т. Т.2. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018; 560 с. [Petrukhin A.S. Pediatric neurology. Textbook in 2 vol. Vol. 2. M.: GEOTAR-Media, 2018; 560 p. (in Russ.).]
29. Гузева В.И., Иванов Д.О., Александрович Ю.С. и др. Неотложная неврология новорожденных и детей раннего возраста. СПб: СпецЛит, 2017; 2015 с. [Guzeva V.I., Ivanov D.O., Aleksandrovich Yu.S. et al. Emergency neurology of newborns and young children. St. Petersburg: SpetsLit, 2017; 2015 p. (in Russ.).]
30. Неонатальная неврология (коллективная монография). Под ред. В.М. Студеникина, Ш.Ш. Шамансурова. М.: Медфорум, 2014; 480 с. [Neonatal neurology (collective monograph). Ed. V.M. Studenikin, Sh.Sh. Shamansurova. M.: Medforum, 2014; 480 p. (in Russ.).]
31. Руководство по перинатологии: в 2 т. Ред. Д.О. Иванов. Т.2. 2-е изд., испр. и доп. СПб.: Информ-Навигатор, 2019; 1592 с. [Guide to perinatology in 2 vol. Ed. D.O. Ivanov. T.2. 2<sup>nd</sup> ed., rev. and add. SPb: Inform-Nawigator, 2019; 1592 p. (in Russ.).]
32. Бек Э., ван Рейн Р.П. Ультразвуковая диагностика у детей. Пер. с англ. под ред. М.И. Пыкова. М.: МЕДпресс-информ, 2020; 728 с. [Beck E., van Rijn R.R. Diagnostic Pediatric Ultrasound. Transl. from English. Ed. M.I. Pykov. M.: MEDpress-Inform, 2020; 728 p. (in Russ.).]
33. Ультразвуковая анатомия здорового ребенка. Под ред. И.В. Дворяковского. 1-е изд. М.: ООО «Фирма СТРОМ», 2009; 384 с. [Ultrasound anatomy of a healthy child. Ed. I.V. Dvoryakovskiy. 1<sup>st</sup> ed. M.: ООО «Firma STROM», 2009; 384 p. (in Russ.).]
34. Ольхова Е.Б. Ультразвуковая диагностика в неотложной неонатологии. I т. Руководство для врачей. М.: ООО «Фирма СТРОМ», 2016; 360 с. [Olkhova E.B. Ultrasound diagnostics in emergency. I vol. A guide for doctors. M.: ООО «Firma STROM», 2016; 360 p. (in Russ.).]
35. Володин Н.Н., Попов В.Е., Лившиц М.И. и др. Комплексный подход в лечении внутрижелудочковых кровоизлияний и постгеморрагической гидроцефалии у недоношенных детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2013; 8 (6): 40–5 [Volodin N.N., Popov V.E., Livshits M.I. et al. A complex approach to treatment of intraventricular haemorrhages and posthaemorrhagic hydrocephalus in premature children. *Voprosy prakticheskoi pediatrii*. 2013; 8 (6): 40–5 (in Russ.).]
36. Майер Р.Ф., Обладен М. Интенсивная терапия новорожденных. Доказательство и опыт. Пер. с нем. М.: МЕДпресс-информ, 2021; 768 с. [Maier R.F., Obladen M. Neugeborenen – intensivmedizin. Evidenz und Erfahrung. Transl. From German. M.: MEDpress-Inform, 2021; 768 s. (in Russ.).]
37. Александрович Ю.С., Пшениснв К.В. Респираторная поддержка при критических состояниях в педиатрии и неонатологии: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020; 272 с. [Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V. Respiratory support for critical conditions in pediatrics and neonatology: a guide for doctors. M.: GEOTAR-Media, 2020; 272 pp. (in Russ.).] DOI: 10.33029/9704-5418-3-IVL-2020-1-272
38. Шурьгин И.А. Искусственная вентиляция легких как медицинская технология. М.: БИНОМ, 2020; 630 с. [Shurygin I.A. Artificial ventilation as a medical technology. M.: BINOM, 2020; 630 p. (in Russ.).]
39. Завьялов О.В. Оценка роли дифференцированного подхода при проведении респираторной терапии у детей с экстремально низкой массой тела в раннем неонатальном периоде. В кн.: Воронцовские чтения. Сб. мат-лов XIII Всероссий.й научно-практ. конф. с междунар. участием. СПб, 2020; с. 15–20 [Zavyalov O.V. Assessing the role of a differentiated approach in respiratory therapy in children with extremely low body weight in the early neonatal period. In the book: Vorontsovskie readings. Collection of materials of the XIII th All-Russian scientific-practical conference with international participation. St. Petersburg, 2020; p. 15–20. (in Russ.).]
40. Анестезиология, реаниматология и интенсивная терапия в педиатрии: учеб пособие. Под ред. В.В. Лазарева, В.А. Гребенникова. М.: Аксиом графикс юнион, 2020; 400 с. [Anesthesiology, reanimatology and intensive care in pediatrics: textbook. Ed. V.V. Lazarev, V.A. Grebennikov. M.: Axiom Griflix Union, 2020; 400 pp. (in Russ.).]



41. Детская анестезиология. Под ред. А.Д. Кэя, Ч.Дж. Фокса, Дж.Х. Диаса. Пер. с англ. под ред. С.М. Степаненко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018; 648 с. [Essentials of Pediatric Anesthesiology. Edited by A.D. Kaye, Ch.J. Fox, J.H. Diaz. Transl. from English ed. S.M. Stepanenko. M.: GEOTAR-Media, 2018; 648 p. (in Russ.)].

42. Lucky J., Gautham K.S. Clinical Guidelines in Neonatology. New York: Mc Graw Hill, 2019; 648 p.

43. Завьялов О.В., Маренков В.В., Деметьев А.А. и др. Лечение респираторного дистресс-синдрома новорожденных у недоношенных детей с экстремально низкой массой тела: выбор респираторной поддержки. *Врач.* 2020; 31 (8): 58–64 [Zavyalov O., Marenkov V., Dementyev A. et al. Treatment for neonatal respiratory distress syndrome in extremely low-birth weight premature infants: selection of respiratory support. *Vrach.* 2020; 31 (8): 58–64 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-08-09>

### INTRAVENTRICULAR HEMORRHAGE IN PREMATURE INFANTS: CLINIC, RISK FACTORS AND PECULIARITIES OF PERINATAL PREVENTION

O. Zavyalov<sup>1,2</sup>; Professor I. Pasechnik<sup>2</sup>, MD; Professor I. Ignatko<sup>1,3</sup>, Corresponding Member of RAS, MD; A. Dementyev<sup>1,4</sup>, Candidate of Medical Sciences; Zh. Chabaidze<sup>1,4</sup>, Candidate of Medical Sciences; D. Smirnov<sup>1,4</sup>, Candidate of Medical Sciences

<sup>1</sup>S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow

<sup>2</sup>Central State Medical Academy, Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow

<sup>3</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

<sup>4</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

The lecture presents modern ideas about the etiology, pathogenesis and risk factors for the development of intraventricular hemorrhage (IVH) in deeply premature infants in the early neonatal period. The classification and epidemiology of IVH are presented. From the clinical and pathogenetic point of view, a comparative analysis of the scientific literature on the versatile effect on the increased risk of IVH realization during mechanical ventilation and non-invasive artificial ventilation in premature infants in the intensive care unit and intensive care of newborns in the early neonatal period was carried out.

**Key words:** neonatology, premature newborns, brain, intraventricular hemorrhage, artificial lung ventilation, intensive care unit and neonatal intensive care unit.

**For citation:** Zavyalov O., Pasechnik I., Ignatko I. et al. Intraventricular hemorrhage in premature infants: clinic, risk factors and peculiarities of perinatal prevention. *Vrach.* 2021; 32 (2): 10–16. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-02-02>  
**Об авторах/About the authors:** Zavyalov O.V. ORCID: 0000-0002-1403-6560; Pasechnik I.N. ORCID: 0000-0002-8121-4160; Ignatko I.V. ORCID: 0000-0002-9945-3848; Dementyev A.A. ORCID: 0000-0002-7640-1172; Chabaidze Zh.L. ORCID: 0000-0002-2192-796x.

<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-02-03>

## Особенности этиологии и патогенеза расщелины губы и нёба челюстно-лицевой области

О.В. Дудник, кандидат медицинских наук,  
А.А. Мамедов, доктор медицинских наук, профессор,  
Д.С. Билле,  
А.С. Чертихина,  
А.Р. Безносик  
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет)  
E-mail: dsaprano@mail.ru

Расщелина губы и нёба (РГН) является одной из самых часто встречающихся патологий развития челюстно-лицевой области. На сегодняшний день большую роль играют знания о различных этиопатогенетических факторах данной патологии и их распространенности, что позволит помочь не только в ранней диагностике и консультации будущих родителей, но и при планировании междисциплинарного подхода в вопросах диагностики и лечения.

**Цель исследования** – выявление этиологических факторов риска и механизма развития РГН, а также анализ частоты встречаемости данной патологии.

По результатам анализа 40 источников отечественной и зарубежной литературы за период 2003–2019 гг. выявлена тесная взаимосвязь между этиологическими факторами риска и частотой рождаемости детей с РГН.

**Ключевые слова:** расщелина губы, расщелина нёба, этиология, патогенез, распространенность.

**Для цитирования:** Дудник О.В., Мамедов А.А., Билле Д.С. и др. Особенности этиологии и патогенеза расщелины губы и нёба челюстно-лицевой области. *Врач.* 2021; 32 (2): 16–22. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-02-03>

Расщелина губы и нёба (РГН) – порок развития, который возникает из-за нарушения морфогенеза плода [1].

Данная патология представляет собой нарушение анатомо-функциональной целостности верхней губы, альвеолярного отростка верхней челюсти, а также твердого и мягкого нёба (рис. 1).

Многочисленные исследования демонстрируют, что РГН относится к группе мультифакторных пороков развития, поскольку сочетает в себе не только наследственную предрасположенность – генные мутации, но и воздействие факторов внешней среды [1, 2].

По данным анализа литературных источников выявлено, что природа возникновения РГН носит разнообразный характер, который включает в себя тератогенные экзогенные и эндогенные факторы, действующие на плод на 4-й, 7-й и 9-й неделях внутриутробно-