

Перивентрикулярные повреждения головного мозга у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела

О.В.Лебедева¹, В.В.Белопасов¹, С.И.Ажкамалов²

¹Астраханская государственная медицинская академия;

²Детская городская клиническая больница №1 для новорожденных, Астрахань

Обследовано 144 новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Изучена динамика, исходы и факторы риска перивентрикулярных повреждений головного мозга. Установлено, что в первые сутки жизни на нейросонограммах головного мозга чаще всего встречаются перивентрикулярный отек и/или перивентрикулярная ишемия. На 5–7-е сутки жизни у части новорожденных происходит регресс патологических изменений; у большинства детей сохраняются сочетанные ишемически-геморрагические повреждения с преобладанием и большей выраженностью ишемических форм. К концу 1-го месяца жизни неблагоприятные исходы перивентрикулярной ишемии (тяжелые необратимые ишемически-геморрагические изменения – кистозная энцефаломалация, прогрессирующая гидроцефалия) имели место у 20% пациентов. По данным перинатального анамнеза, статистически достоверными факторами риска развития перивентрикулярной лейкомаляции являются хориоамнионит, оценка состояния новорожденного по шкале Апгар менее 4 баллов и потребность пациента в длительной искусственной вентиляции легких.

Ключевые слова: очень низкая масса тела, экстремально низкая масса тела, перивентрикулярные повреждения, перивентрикулярная лейкомаляция, внутрижелудочковые кровоизлияния

Periventricular damages of the brain in the neonate with very low and extremely low body weight

O.V.Lebedeva¹, V.V.Belopasov¹, S.I.Azhkamalov²

¹Astrakhan State Medical Academy;

²Pediatric Municipal Clinical Hospital No 1 for Neonate, Astrakhan

The examination embraced 144 neonate with very low and extremely low body weight. The dynamics, outcomes and risk factors for periventricular damages of the brain were studied. As was found, at the first 24h of life on brain ultrasound images most often periventricular edema and/or periventricular ischemia were found. At 5–7th day of life in a part of the neonate the pathological changes regressed; in the majority of infants combined ischemic-hemorrhagic injuries persisted with predominance and more severity of ischemic forms. By the end of the 1st month of life, unfavorable outcomes of periventricular ischemia (severe irreversible ischemic-hemorrhagic changes – cystic encephalomalacia, progressive hydrocephalus) were detected in 20% of patients. According to perinatal histories, statistically relevant risk factors for development of periventricular leukomalacia are chorioamnionitis, neonate's Apgar scores below 4 and a patient's need for prolonged artificial lung ventilation.

Key words: very low body weight, extremely low body weight, periventricular damages, periventricular leukomalacia, intraventricular hemorrhages

Церебральные расстройства у глубоконедоношенных новорожденных представляют одну из актуальных проблем перинатальной неврологии, поскольку являются одной из самых частых причин детской инвалидности [1–7]. Большинство тяжелых неврологических осложнений возникают в первые часы и сутки жизни. Наиболее чувствительны к действию повреждающих факторов перивентрикулярные зоны, являющиеся к моменту рождения у недоношенных

детей наиболее зрелыми и, соответственно, более чувствительными. Кровоток в этих участках мозга лишен механизмов ауторегуляции и напрямую зависит от состояния системной гемодинамики, нарушения которой могут быть причиной как гипоперфузии и ишемии белого вещества, вплоть до развития некрозов, так и внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) [2, 4, 8].

Динамика патологического процесса может быть самой разнообразной – от полного регресса до развития необратимых кистозно-дегенеративных изменений [4, 9, 10]. Учитывая крайне скудную и неспецифическую клиническую картину (симптомы общего угнетения), при стандартном обследовании довольно сложно определить степень повреждения мозга, особенно в первые дни после рождения.

Для корреспонденции:

Лебедева Оксана Вячеславовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неонатологии с курсом общего ухода за детьми Астраханской государственной медицинской академии

Адрес: 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121

Телефон: (8512) 34-5754

Статья поступила 16.09.2009 г., принята к печати 23.07.2010 г.

В настоящее время основным методом диагностики церебральных нарушений у глубоко недоношенного ребенка, определения степени их тяжести, наблюдения за динамикой процесса и возможного прогноза остается нейросонография (НСГ) [2, 4, 6].

В связи с этим динамическое ультразвуковое исследование головного мозга, а также анализ факторов риска возникновения перивентрикулярных повреждений имеют существенное практическое значение для профилактики тяжелых неврологических последствий.

Цель исследования – изучение перивентрикулярных повреждений головного мозга у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела, их динамики и исходов, а также факторов риска их развития.

Пациенты и методы

В течение 2007–2009 гг. было проведено ретроспективно-проспективное исследование 144 младенцев с массой тела при рождении менее 1500 г, переживших перинатальный период и находившихся на лечении в детской городской клинической больнице №1 (для новорожденных) Астрахани.

Из них у 114 детей (1-я группа) масса тела была очень низкой (от 1000 до 1500 г), у 30 (2-я группа) – экстремально низкой (до 1000 г). Отдельно была выделена группа (3-я) из 23 (16%) новорожденных, масса тела которых не соответствовала гестационному возрасту, то есть имела место задержка внутриутробного развития (ЗВУР).

В исследование не были включены дети с врожденными аномалиями развития головного мозга, генетическими и хромосомными заболеваниями.

Всем пациентам, находившимся в отделении реанимации и интенсивной терапии, проводили постоянный мониторинг с регистрацией частоты сердечных сокращений и сатурации кислорода (SaO₂).

Всем новорожденным проводили ультраНСГ головного мозга на 1–2-е, 5–7-е сут и на 3–4-й нед жизни. Статистическую обработку материалов проводили с помощью пакета программ Statistica 6.1; различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты НСГ на 1–2-е сут жизни свидетельствовали о наличии признаков перивентрикулярной ишемии головного мозга у большинства новорожденных (табл. 1).

Как видно из таблицы, преобладала перивентрикулярная ишемия; ее сочетание с ВЖК 1-й степени встречалось значительно реже, причем у пациентов 1-й и 2-й групп примерно в одинаковом количестве случаев. Сочетание перивентрикулярной ишемии с ВЖК 2-й степени более чем в 2 раза чаще встречалось у новорожденных с экстремально низкой массой тела (2-я группа).

Известно, что одной из основных причин смерти этой группы новорожденных являются тяжелые ВЖК [11–14]. Так как в исследование не были включены дети, умершие в первые дни жизни, мы зарегистрировали только 2 случая ВЖК 3-й степени.

Таблица 1. Результаты нейросонографии у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела на 1–2-е сут жизни

Перивентрикулярные повреждения	Группы пациентов, абс. (%)		
	1-я (n = 114)	2-я (n = 30)	3-я (n = 23)
Ишемия	74 (64,9)	19 (63,3)	11 (47,8)
Ишемия + внутримозговые кровоизлияния 1-й степени	30 (26,3)	8 (26,6)	11 (47,8)
Ишемия + внутримозговые кровоизлияния 2-й степени	6 (5,2)	5 (16,6)	0
Ишемия + внутримозговые кровоизлияния 3-й степени	2 (1,7)	0	0

Следует также отметить, что у детей с признаками ЗВУР с одинаковой частотой встречались как признаки изолированной перивентрикулярной ишемии, так и ее сочетание с ВЖК 1-й степени, а ВЖК 2–3-й степени отсутствовали. Это еще раз подтверждает существующие современные патогенетические теории о возникновении тяжелых геморрагических повреждений головного мозга у недоношенных, в основе которых, в первую очередь, лежит глубокая гестационная незрелость, а масса тела имеет уже опосредованное значение.

Таким образом, скрининговая НСГ на 1–2-е сут жизни у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела главным образом направлена на выявление сопутствующих массивных ВЖК.

При повторной НСГ (на 5–7-е сут жизни) было возможно определить уже не только степень внутримозговых геморрагий, но и выраженность ишемических повреждений. В целом имела место тенденция к уменьшению частоты и регрессу изолированной перивентрикулярной ишемии и возрастанию роли сочетанных ишемически-геморрагических повреждений за счет ВЖК 1-й степени (табл. 2).

Увеличение числа ВЖК 1-й степени к концу первой недели жизни пациентов может быть связано с затрудненной их визуализацией сразу после рождения за счет возможного перивентрикулярного отека, трактуемого как ишемия, вследствие однотипности ультразвуковой картины.

Таблица 2. Результаты нейросонографии у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела на 5–7-е сут жизни

Варианты патологических изменений	Группы пациентов, абс. (%)		
	1-я (n = 114)	2-я (n = 30)	3-я (n = 23)
Перивентрикулярная ишемия	42 (36,8)	11 (36,6)	6 (26)
Перивентрикулярная лейкомаляция	6 (4,1)	1 (3,3)	4 (17,4)
Перивентрикулярная ишемия + внутримозговые кровоизлияния 1-й степени	40 (35)	13 (43,3)	4 (17,4)
Перивентрикулярная ишемия + внутримозговые кровоизлияния 2–3-й степени	8 (7,0)	5 (16,6)	1 (4,3)
Внутримозговые кровоизлияния 1-й степени и/или субэпендимальные псевдокисты	12 (10,5)	1 (3,3)	8 (34,7)
Без патологических изменений	3 (2,6)	1 (3,3)	3 (13)

Таблица 3. Результаты нейросонографии у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела на 3–4-й нед жизни

Варианты патологических изменений	Группы пациентов, абс. (%)		
	1-я (n = 114)	2-я (n = 30)	3-я (n = 23)
Перивентрикулярная ишемия	7 (6,1)	3 (10,0)	0
Перивентрикулярная лейкомаляция	16 (14,1)	7 (23,3)	4 (17,4)
Перивентрикулярные кисты, кальцификаты	8 (35)	0	0
Внутрижелудочковые кровоизлияния 1-й степени, субэпендимальные псевдокисты	65 (57,0)	17 (56,6)	16 (69,5)
Компенсированная вентрикулодилатация	15 (13,1)	5 (16,6)	0
Прогрессирующая гидроцефалия	2 (1,7)	1 (3,3)	0
Без патологических изменений	23 (2,6)	5 (16,0)	3 (13)

Относительно быстрый регресс перивентрикулярной ишемии был характерен для новорожденных с ЗВУР, что, вероятно, обусловлено более зрелыми механизмами регуляции мозговой гемодинамики.

Таким образом, регресс гиперэхогенности на 5–7-е сут жизни больше свидетельствует в пользу транзиторных изменений (отек, гиперемия), нежели ишемии. Сохранение же усиления эхогенности перивентрикулярных зон может говорить о возможном ишемическом повреждении. По результатам исследования, на 5–7-е сут жизни примерно у 40% новорожденных сохранялись различной степени выраженности ишемические изменения, в том числе у 7 детей признаки перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ).

На 3–4-й нед жизни данные НСГ свидетельствовали о самых различных вариантах и степенях перивентрикулярных повреждений (табл. 3).

Как видно из таблицы, частота развития ПВЛ достигала 16% (во 2-й группе – 23%, в 1-й – 14%). У 7% детей сохранялись признаки перивентрикулярной ишемии, что также может являться потенциальным фактором риска формирования ПВЛ [4].

Исходами геморрагических повреждений (ВЖК 2-3-й степени) являлись различные формы гидроцефалии – от компенсированных (13,8%) до прогрессирующих декомпенсированных (2,7%). Кроме этого, более чем у половины новорожденных 1-й и 2-й групп визуализировались субэпендимальные постгеморрагические псевдокисты, а у детей 3-й группы их частота достигала почти 70% (у 16 из 23). Перивентрикулярные кисты и кальцификаты, как косвенный признак внутриутробной инфекции, были выявлены у 8 (5,5%) пациентов.

Нельзя также не отметить, что почти у 20% новорожденных (в том числе у 5 (16%) детей 2-й группы) к концу первого месяца жизни данные НСГ были в пределах возрастной нормы.

Следующим этапом исследования было изучение перинатального анамнеза у детей с тяжелыми церебральными повреждениями. У 23 (16%) детей исходом перивентрикулярной ишемии была ПВЛ; в этой группе гестационный возраст менее 27 нед был отмечен в 3 раза чаще, чем у остальных 121 пациентов – в 13% случаев против 4% (4 и 5 пациентов, соответственно).

Таблица 4. Факторы риска у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела с перивентрикулярной лейкомаляцией (а) и без нее (б)

Факторы риска	Группы больных, абс. (%)	
	а (n = 23)	б (n = 121)
Поздний гестоз	8 (34,7)	53 (43,8)
Соматические заболевания матери	8 (34,7)	42 (34,7)
Урогенитальные инфекции	9 (39,1)	49 (40,4)
Хориоамнионит	5 (21,7)	5 (4,1)*
Отягощенный акушерский анамнез	13 (56,0)	41 (33,8)
Отслойка плаценты	2 (8,0)	12 (9,9)
Оценка состояния новорожденного по шкале Апгар менее 4 баллов	8 (34,7)	14 (11,0)*
Потребность в искусственной вентиляции легких	19 (82,6)	38 (31,4)*

* различия статистически достоверны.

Общеизвестно, что оптимальное состояние плода, в первую очередь, обеспечивает функционирование единой системы «мать–плацента–плод». Нарушение этого взаимодействия является причиной целого ряда патологических состояний у новорожденного [4]. Важными провоцирующими факторами ПВЛ считают инфекцию, артериальную гипотензию и гипокарбию [15].

В нашем исследовании детальное изучение анамнеза матери показало, что статистически достоверными возможными потенциальными факторами риска развития ПВЛ у ребенка являются инфекционные изменения в плаценте, в частности хориоамнионит (табл. 4).

Поздний гестоз и тяжелые соматические заболевания матери (гипертоническая болезнь, эндокринные заболевания, анемия и др.) скорее были причиной хронической внутриутробной гипоксии плода и фоном, на котором могли реализоваться инфекционный процесс и преждевременные роды.

После рождения статистически достоверными факторами риска развития ПВЛ стали низкая оценка состояния новорожденного по шкале Апгар (менее 4 баллов) и потребность в длительной (больше 7 сут) искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Длительная ИВЛ была обусловлена осложненным течением респираторного дистресс-синдрома.

Из сопутствующих заболеваний у новорожденных с ПВЛ преобладали врожденная и неонатальная пневмония (у 10 (43,5%) детей), болезнь гиалиновых мембран (у 6 (26%) детей), сепсис и внутриутробные инфекции из группы TORCH (по 3 (13%) пациента).

В группе пациентов без ПВЛ чаще было зафиксировано неосложненное течение респираторного дистресс-синдрома (рассеянные ателектазы легких – 70%). Гораздо реже были диагностированы пневмония (27,4%), сепсис (3,3%) и внутриутробные инфекции (3,3%).

Выявлено, что сочетание инфекционных заболеваний с тяжелыми респираторными нарушениями и, как следствие, потребность в «жестких» параметрах и большей длительности принудительной ИВЛ являются потенциально опасными для мозговой гемодинамики и возможными факторами риска развития ПВЛ у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела.

Заключение

Таким образом, у подавляющего большинства новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела преобладают сочетанные формы перинатальных повреждений ЦНС.

В первые сутки изменения на НСГ чаще представлены признаками ишемии или перивентрикулярного отека, а исследование направлено на диагностику тяжелых ВЖК.

Клинически и инструментально объективно оценить степень перивентрикулярной ишемии у глубоко недоношенных новорожденных в первые 48 ч после рождения достаточно сложно, в связи с чем приоритетными являются мероприятия, направленные на ее профилактику и коррекцию.

В динамике, на 5–7-е сут жизни у части новорожденных происходит регресс имеющихся перивентрикулярных изменений, однако у большинства детей сохраняется характерное сочетание ишемически-геморрагических форм с преобладанием и большей выраженностью ишемии.

К концу первого месяца жизни тяжелые необратимые ишемически-геморрагические изменения (кистозная энцефаломалиция, прогрессирующая гидроцефалия) имели место у 20% новорожденных, в основном как следствие неблагоприятного исхода перивентрикулярной ишемии.

У половины обследованных перивентрикулярные изменения сохранялись в виде ВЖК 1-й степени, субэпендимальных псевдокист и компенсированной вентрикулодилатации.

Статистически значимыми факторами риска развития ПВЛ у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела являются хориоамнионит, оценка состояния новорожденного по шкале Апгар менее 4 баллов и потребность в длительной ИВЛ. Последняя была обусловлена тяжелыми инфекционными осложнениями и связанными с ними респираторными нарушениями.

Результаты исследования также свидетельствуют о том, что почти у 20% детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела к концу периода новорожденности данные НСГ были в пределах нормы, что еще раз доказывает необходимость поиска эффективных и безопасных мер профилактики и своевременной коррекции выявляемых повреждений.

Литература

1. Барашнев Ю.И., Розанов А.В., Панов В.О., и др. Роль гипоксически-травматических повреждений головного мозга в формировании инвалидности с детства. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2006; 5: 41–6.

2. Володин Н.Н., Медведев М.И., Рогаткин С.О. Перинатальная энцефалопатия и ее последствия – дискуссионные вопросы семиотики, ранней диагностики и терапии. *Российский педиатрический журнал* 2001; 1: 4–8.
3. Дементьева Г.М., Рюмина И.И., Фролова М.И. Выживание глубоко недоношенных детей: современное состояние проблемы. *Педиатрия* 2003; 3: 60–6.
4. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. М.: «МЕДпресс-информ», 2002; 256: ил.
5. Larroque B., et al. Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study. *Lancet* 2008; 371: 813–20.
6. Michael J. Increasing Prevalence of Cerebral Palsy Among Very Preterm Infants: A Population-Based Study. *Pediatrics*. December 2006; 118: 1621–6 (6).
7. Thorngren-Jerneck K., Herbst A. Перинатальные факторы, связанные с развитием церебрального паралича у детей в Швеции. *Obstet Gynecol.* 2006; 108(6): 1499–505.
8. Seri I. Тактика при гипотензии и низком системном кровотоке у новорожденных с экстремально низкой массой тела на первой неделе постнатального возраста. *J Perinatol.* 2006; 26 (Suppl. 1): S8–13; discussion S22–3 (14).
9. Иванова Е.Л., Кешишян Е.С., Белоусова Е.Д. и др. Клинико-электроэнцефалографические критерии прогноза последствий перивентрикулярной лейкомаляции у недоношенных детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2004; 6: 12–6.
10. Малиновская О.Н., Белоусова Е.Д., Кешишян Е.С. Факторы риска формирования и прогноз детского церебрального паралича и эпилептических синдромов у недоношенных детей с перивентрикулярной лейкомаляцией. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2004; 5: 30–5.
11. Michael O'Shea T., et al. Neonatal cranial ultrasound lesions and developmental delays at 2 years of age among extremely low gestational age children. *Pediatrics*. September 2008; 122(3): 662–9.
12. Глуховец Н.И., Белоусова Н.А., Попов Г.Г. Основные причины смерти новорожденных с экстремально низкой массой тела. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2004; 5: 61
13. Kusuda S., et al. Morbidity and Mortality of Infants Weigh Very Low Birth Weight in Japan: Center Variation. *Pediatrics*. October 2006; 118: 1130–8.
14. Callaghan W.M., et al. The Contribution of Preterm Birth to infant Mortality in the United States. *Pediatrics* 2006; 118: 1566–73.
15. Кулаков В.И., Антонов А.Г., Байбарина Е.Н. Проблемы и перспективы выживания детей с экстремально низкой массой тела на современном этапе. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2006; 4: 8–11.

Информация о соавторах:

Белопасов Владимир Викторович, профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой нервных болезней Астраханской государственной медицинской академии

Адрес: 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121

Телефон: (8512) 22-2516

Ажкамалов Станислав Ильнурович, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по лечебной работе Детской городской больницы №1 для новорожденных г. Астрахань

Адрес: 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121

Телефон: (8512) 33-9577