

Внутрижелудочковые кровоизлияния у глубоконедоношенных новорожденных: предикторы развития

О.П. Сарыева, Е.В. Проценко, Л.В. Кулида

ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова»
Минздрава России, Иваново, Россия

Intraventricular hemorrhages in premature newborns: predictors of development

O.P. Saryieva, E.V. Protsenko, L.V. Kulida

Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood, Ivanovo, Russia

Внутрижелудочковое, или интравентрикулярное, кровоизлияние — наиболее распространенный тип повреждения головного мозга у новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела. Основным источником кровоизлияния у глубоконедоношенных служат сосуды вентрикулярной герминативной зоны или зародышевого матрикса. Внутрижелудочковые кровоизлияния обусловлены многими факторами, которые согласно современным взглядам, классифицируются на ante-, intra- и постнатальные. Наиболее важные среди них — внутриутробная инфекция, способная оказывать прямое и опосредованное воздействие на незрелые структуры головного мозга плода, сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы у матери, осложнения беременности и родов (отслойка плаценты, стремительные роды, хроническая плацентарная недостаточность), нарушения коагуляции в сочетании с незрелостью системы гемостаза, а также патология органов сердечно-сосудистой и дыхательной систем новорожденных. Предикторы внутрижелудочкового кровоизлияния у глубоконедоношенных новорожденных (генетические, гемостазиологические, морфологические) требуют дальнейшего углубленного изучения, анализа и оптимизации применения с целью профилактики и снижения заболеваемости.

Ключевые слова: глубоконедоношенные новорожденные, внутрижелудочковое кровоизлияние, предикторы развития, факторы риска.

Для цитирования: Сарыева О.П., Проценко Е.В., Кулида Л.В. Внутрижелудочковые кровоизлияния у глубоконедоношенных новорожденных: предикторы развития. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(3): 11–17. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-3-11-17

Intraventricular hemorrhage is the most common type of brain damage in infants with extremely low and very low body weight. The main source of intraventricular hemorrhages in premature infants are the vessels of the ventricular germinal zone, or germ matrix. Intraventricular hemorrhages are caused by many risk factors. The current concept is that predictors of development are classified into ante-, intra- and postnatal. The most significant among them is intrauterine infection, which can have a direct and indirect effect on the immature structures of the fetal brain. Also of great importance are the concomitant pathology of the cardiovascular system in the mother and complications of pregnancy and childbirth (placental abruption, rapid delivery, chronic placental insufficiency). On the part of the newborn, coagulation disorders in combination with immaturity of the hemostatic system, as well as pathology of the cardiovascular and respiratory systems are important. Predictors of intraventricular hemorrhages in premature infants (genetic, hemostasiological, morphological), require further study, analysis, and optimization of application in order to prevent and reduce the incidence of intraventricular hemorrhages.

Key words: Premature newborns, intraventricular hemorrhage, predictors of development, risk factors.

For citation: Saryieva O.P., Protsenko E.V., Kulida L.V. Intraventricular hemorrhages in premature newborns: predictors of development. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2022; 67:(2): 11–17 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-3-11-17

Новорожденные с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении являются физиологически незрелыми, в связи с чем подвержены повреждению многими, в первую очередь ишемически-гипоксическими факторами. Наибо-

лее распространенный тип повреждения головного мозга у таких детей — нетравматическое внутрижелудочковое, или интравентрикулярное, кровоизлияние (код МКБ-10: P52). Частота возникновения внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных с массой тела <1500 г колеблется от 25 до 45% [1]. Внутрижелудочковое кровоизлияние у глубоконедоношенных может привести к таким серьезным осложнениям, как гидроцефалия, детский церебральный паралич, поведенческие расстройства, умственная отсталость и даже к смертельному исходу. Летальность, по данным Е.А. Christian и соавт. (2016) [2], при тяжелых формах внутрижелудочковых кровоизлияний достигает 40%.

В последние годы постоянно повышающийся уровень медицины способствует увеличению выживаемости глубоконедоношенных детей и появлению тенденции к снижению частоты развития у них внутрижелудочковых кровоизлияний. Однако

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Сарыева Ольга Павловна — к.м.н., науч. сотр. лаборатории патоморфологии и электронной микроскопии Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, врач-патологоанатом, ORCID: 0000-0001-8255-2877
e-mail: saryevaolga@mail.ru

Проценко Елена Васильевна — д.м.н., зав. лабораторией патоморфологии и электронной микроскопии Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0003-0490-5686

Кулида Людмила Викторовна — д.м.н., вед. науч. сотр. лаборатории патоморфологии и электронной микроскопии Ивановского НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0001-8962-9048
153045 Иваново, ул. Победы, д. 20

смертность от тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний существенно не изменилась, а такие осложнения, как детский церебральный паралич, задержка психического развития, нарушения зрения, тугоухость продолжают существовать в долгосрочной перспективе. Вероятно, одним из важнейших факторов, способствующих развитию инвалидизирующих психоневрологических нарушений у новорожденных с внутрижелудочковыми кровоизлияниями, служит нарушение дифференцировки и созревания структур центральной нервной системы [3, 4].

Несмотря на многочисленные научные работы, посвященные данной проблеме, ее актуальность не снижается не только в нашей стране, но и во всем мире, что может быть связано с отсутствием эффективных методов профилактики, лечения и уменьшения неблагоприятных последствий внутрижелудочковых кровоизлияний [5]. Профилактика инвалидизирующих неврологических расстройств, обусловленных внутрижелудочковыми кровоизлияниями, либо уменьшение суммарного бремени таковых у пациентов зависят от того, насколько глубоко изучены этиологические и патогенетические аспекты указанной патологии и в первую очередь предикторы, или факторы риска, анализ которых стал целью написания настоящей обзорной статьи.

Широкое использование ультразвукового исследования головного мозга — нейросонографии — позволило выделить ante-, intra- и постнатальные факторы риска внутрижелудочковых кровоизлияний и уточнить время возникновения очагов повреждения мозговой паренхимы, а применение магнитно-резонансной томографии — детализировать топографию и размеры внутрижелудочковых кровоизлияний, диагностировать сопутствующие изменения вещества головного мозга и ассоциированные мозжечковые кровоизлияния. Все это позволяет разрабатывать новые подходы к дальнейшему снижению заболеваемости внутрижелудочковыми кровоизлияниями.

Среди антенатальных факторов риска реализации внутрижелудочковых кровоизлияний особая роль отведена внутриутробной инфекции. Последняя, по данным А. Фаг (2015) [6], служит одним из предикторов преждевременных родов, обнаруживаясь в 40% таковых. Взаимосвязь внутриутробной инфекции и внутрижелудочкового кровоизлияния подтверждена научными исследованиями: установлено, что воспаление может способствовать возникновению кровоизлияния через повышение уровня потребления кислорода головным мозгом, повреждение гематоэнцефалического барьера и активацию иммунного ответа [7–10]. Обоснованная гистологически и биохимически внутриутробная инфекция повышает риск развития внутрижелудочкового кровоизлияния у глубококондоношенных, особенно в сочетании с постнатальным респираторным дистресс-синдромом [11, 12]. Выявленная корреляция

между хориоамнионитом, повышенной концентрацией воспалительных цитокинов пуповинной крови и нарушениями системной и церебральной гемодинамики у недоношенных подтвердила предположение о том, что цитокиноассоциированные системные нарушения гемодинамики на фоне хориоамнионита predisполагают глубококондоношенных новорожденных к перинатальным повреждениям головного мозга [13]. По данным N. Khosravi (2017) [14], повышенный уровень интерлейкина-6 и эритропоэтина в пуповинной крови служит предиктором внутрижелудочкового кровоизлияния у детей, родившихся до 28 нед гестации. Диагностика системного воспаления позволяет определить потребность в противовоспалительной стратегии для предотвращения церебральной патологии.

Кроме того, предикторами внутрижелудочкового кровоизлияния в антенатальном периоде служат сопутствующие заболевания матери, особенно сердечно-сосудистая и эндокринная патологии (гипертоническая болезнь, ожирение, патология щитовидной железы), а так же осложнения беременности — преэклампсия, угроза прерывания и фетоплацентарная недостаточность. Согласно результатам исследований С.А. Тупиковой (2014) [15] существует корреляция между внутрижелудочковыми кровоизлияниями у глубококондоношенных новорожденных и некоторыми морфологическими особенностями плаценты. К таковым относятся выраженное несоответствие зрелости ворсин хориона гестационному сроку, нарушения кровотока в системе мать—плацента—плод в виде стазов, тромбозов, инфарктов, а также усиленное отложение фибриноида в плаценте с формированием афункциональных зон. Последнее, по мнению авторов, является отображением повышенного выброса фетального фибронектина, предшествующего преждевременным родам в качестве адаптивно-компенсаторного процесса, не достигшего положительного эффекта. К важнейшим интранатальным факторам риска развития внутрижелудочковых кровоизлияний у глубококондоношенных относятся отслойка плаценты и развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови у матери. Согласно результатам исследований Т.С. Подлевских и соавт. (2013) [16] к «материнским» предикторам развития внутрижелудочкового кровоизлияния относят осложнения беременности (угрозу прерывания, преэклампсию, плацентарную недостаточность) и родов (слабость родовой деятельности, стремительные или быстрые роды, предлежание плаценты с ее преждевременной отслойкой).

Противоречивым остается мнение специалистов в отношении профилактической роли оперативного родоразрешения, направленного на снижение риска внутрижелудочкового кровоизлияния. В работе К. Наке и соавт. (2008) [17] показано, что, несмотря на современную тенденцию к родоразрешению бере-

менных с гестационным сроком менее 32 нед путем операции кесарева сечения, не обнаружена связь между оперативным родоразрешением, с одной стороны, и снижением смертности и неврологической инвалидизации глубоконедоношенных новорожденных, с другой. На основании этого был сделан вывод о необходимости выбора способа родоразрешения по материнским показаниям. Однако недавние исследования, проведенные немецкими учеными, показали, что плановое кесарево сечение ассоциируется со значительным снижением риска развития внутривентрикулярного кровоизлияния у глубоконедоношенных по сравнению с вагинальными родами и экстренным кесаревым сечением [18, 19].

Анализ риска реализации внутривентрикулярного кровоизлияния у глубоконедоношенных новорожденных показал наибольшую значимость постнатальных факторов, учитывая, что большинство нетравматических внутривентрикулярных кровоизлияний реализуется именно после рождения. Считается, что нарушения коагуляции, наряду с незрелостью системы гемостаза, служат основными факторами, способствующими развитию внутривентрикулярного кровоизлияния, а ключевыми детерминантами могут быть витамин К-зависимый путь коагуляции и снижение витамин К-зависимой активности протромбина, эффект которых усиливается сосуществующими перинатальными факторами риска [20–22]. И хотя опубликованы результаты исследований, показавшие пользу антенатального введения беременным витамина К с профилактической целью, есть и другие работы, доказывающие, что подобная тактика не оказывает существенного влияния на заболеваемость внутривентрикулярными кровоизлияниями у глубоконедоношенных детей [23, 24]. Кроме того, у новорожденных с экстремально низкой массой тела и внутривентрикулярным кровоизлиянием выявлены низкие функциональные характеристики тромбоцитов: удлинение активированного частичного тромбопластинового времени и снижение агрегационной активности тромбоцитов с АДФ и коллагеном [25].

Рождение ребенка вне перинатального центра с последующей транспортировкой в медучреждение также связано с высокой частотой развития внутривентрикулярных кровоизлияний у глубоконедоношенных, что, вероятно, обусловлено отсрочиванием высокотехнологичной медицинской помощи [26, 27]. Данные литературы о влиянии отсроченного пережатия пуповины на частоту возникновения внутривентрикулярного кровоизлияния у глубоконедоношенных также противоречивы. Впервые положительный эффект этой манипуляции для профилактики внутривентрикулярных кровоизлияний отметил J.S. Mercer (2006) [28], сообщивший, что частота развития внутривентрикулярного кровоизлияния в группе новорожденных с отсроченным пережатием составила 14% против 36% в группе

раннего пережатия. Однако в систематическом обзоре Н. Rabe и соавт. (2008) [29] не представлено статистически значимых межгрупповых различий по младенческой смертности и заболеваемости внутривентрикулярными кровоизлияниями, за исключением внутривентрикулярных кровоизлияний III степени. В отношении последних предполагается, что положительный эффект отсроченного пережатия пупочного канатика обусловлен последующим увеличением потока крови в верхней полой вене. Недавнее исследование, в которое были включены 1566 недоношенных новорожденных с гестационным возрастом менее 30 нед, не выявило различий по риску развития внутривентрикулярного кровоизлияния между ранним (<10 с) и отсроченным (>60 с) пережатием пупочного канатика [30].

В продолжение следует отметить, что оценка кровотока в верхней полой вене в течение первых нескольких часов после рождения информативна в отношении церебральной перфузии [31]. По мнению одних авторов, низкий кровоток в верхней полой вене в течение первых 24 ч после рождения предшествует развитию внутривентрикулярного кровоизлияния; другие исследователи не считают данный параметр независимым фактором риска внутривентрикулярных кровоизлияний [32–34].

Сердечно-легочная реанимация в родовом зале, увеличение количества попыток интубации в родильном отделении, рождение детей между полуночью и 7:00 утра — все это, по данным разных авторов, ведет к увеличению риска тяжелых внутривентрикулярных кровоизлияний [35–37]. Перечисленные факты заставляют задуматься о необходимости оптимизации реанимационных мероприятий в целях профилактики внутривентрикулярных кровоизлияний у глубоконедоношенных новорожденных.

Сердечно-сосудистая патология, диагностированная в раннем неонатальном периоде, также служит фактором риска реализации внутривентрикулярного кровоизлияния. Колебания внутрисосудистого давления способствуют разрыву «незрелой сосудистой сети» вентрикулярной герминативной зоны во время реперфузии после периода гипотонии [38]. По данным К. Faust (2015) [39], гипотензия, требующая инотропной поддержки, повышает риск развития внутривентрикулярного кровоизлияния у крайне недоношенных детей (<28 нед гестации). Установлено, что ответная реакция на допамин в виде повышения среднего артериального давления (>10 мм рт.ст.) связана со снижением риска внутривентрикулярных кровоизлияний, в то время как отсутствие реакции на допамин увеличивает риск их развития [40]. Последние исследования показали, что лечение гипотензии с помощью катехоламинов у новорожденных гестационного возраста менее 32 нед ассоциируется с высокой заболеваемостью внутривентрикулярными кровоизлияниями [19, 26].

Считается, что респираторные факторы, наряду с сердечно-сосудистыми, имеют важное значение в развитии внутрижелудочкового кровоизлияния у глубоко недоношенных в раннем неонатальном периоде. Усовершенствование методов вентиляции с широким применением неинвазивной респираторной поддержки (CPAP — constant positive airway pressure, BiPAP — biphasic positive airway pressure) способствовало снижению частоты развития тяжелых форм внутрижелудочковых кровоизлияний у таких детей. Многоцентровое клиническое исследование, проведенное у новорожденных с экстремально низкой массой тела, по отношению к которым применялась стратегия раннего введения сурфактанта без инвазивной вентиляции легких (LISA — less invasive surfactant application), подтвердило факт уменьшения заболеваемости внутрижелудочковыми кровоизлияниями [41].

Электролитные нарушения, вероятно, также играют роль в реализации внутрижелудочкового кровоизлияния, поскольку высокий уровень натрия часто встречается у крайне недоношенных детей, особенно подверженных риску развития внутрижелудочковых кровоизлияний. Поэтому гипернатриемия (>150 ммоль/л), особенно в сочетании с гипергликемией, определена как предиктор внутрижелудочкового кровоизлияния [42, 43]. Ретроспективное исследование, проведенное на небольшой выборке пациентов, доказало необходимость мониторинга газового состава крови детей с очень низкой массой тела при рождении, поскольку гиперкарбия, способствующая увеличению церебрального кровотока, может привести к формированию внутрижелудочкового кровоизлияния [44]. Другими авторами показана отрицательная роль гипокарбии в развитии перивентрикулярных и внутрижелудочковых кровоизлияний [45]. По данным недавно проведенных исследований, одним из наиболее информативных предикторов внутрижелудочкового кровоизлияния у недоношенных новорожденных служит высокий уровень матриксной металлопротеиназы 9-го типа в плазме пуповинной крови, вероятно, на том основании, что указанный фермент служит ранним маркером повреждения головного мозга [46–48].

В последние годы в литературе большое внимание уделяется изучению роли генетических факторов в развитии внутрижелудочковых кровоизлияний. В ряде работ зарубежных исследователей отмечена роль тромбофилических нарушений у носителей негативных полиморфизмов в генах системы гемостаза и фолатного цикла [49, 50]. Предикторами повышенного тромбогенного риска считаются мутации в генах фактора свертывания крови V (лейденская мутация, *FV* 1691A), протромбина (*FII* 20210A) и фермента 5,10-метилентетрагидрофолат-редуктазы (*MTHFR* 677T). Полиморфизм *FV* 1691G>A определяет повышенную устойчи-

вость фактора V к расщепляющему действию протеина C, что способствует гиперкоагуляции. В литературе есть сведения об ассоциации между наличием в генотипе недоношенного новорожденного лейденской мутации и атипичным временем развития внутрижелудочкового кровоизлияния: в антенатальном либо позднем постнатальном периоде [51]. Полиморфизм *FII* 20210A приводит к повышенной экспрессии гена и, как следствие, избыточной продукции протромбина — одного из главных компонентов свертывающей системы крови. Мутации в генах факторов свертывания II и V наследуются по аутосомно-доминантному типу, в связи с чем имеют негативное проявление и диагностируются, как правило, в гетерозиготном состоянии. Недавние исследования позволили установить, что генотип женщин, имеющих детей с геморрагическими нарушениями, достоверно не отличается по частоте выявления негативных полиморфных вариантов в генах системы гемостаза от такового у матерей, дети которых не имели подобных нарушений [52].

Влияние генетических полиморфных вариантов на развитие внутрижелудочкового кровоизлияния изучено для витамин K-зависимой системы свертывания крови. В небольшом исследовании, проведенном в когорте из 90 глубоко недоношенных детей, изучались полиморфизмы в генах, кодирующих комплекс 1-эпоксидредуктазы витамина K (*VKORC1*–1639G>A), и фактор свертывания 7 (*F7* (–323) Ins10) [53]. Хотя наличие в генотипе варианта *F7* (–323) Ins10 было связано с более низким уровнем фактора VII, он не ассоциировался с индивидуальным риском развития внутрижелудочкового кровоизлияния. Однако проведенный логистический регрессионный анализ подтвердил более высокий риск внутрижелудочковых геморрагий у новорожденных при *VKORC1* — дикий тип по сравнению с носителями аллеля-1639A. Полученные данные подтверждают гипотезу о том, что генетические варианты витамин K-зависимой системы свертывания крови влияют на профиль коагуляции и, следовательно, на риск развития внутрижелудочкового кровоизлияния у недоношенных детей.

Исследования D.R. Harding (2004) [54] показали, что генотип *IL6* (–572) CC в гене интерлейкина-6 увеличивает риск развития тяжелых геморрагических поражений с последующими когнитивными нарушениями у детей. Однако аналогичное исследование, проведенное в значительно большем объеме выборки, не подтвердило это наблюдение [55].

В заключение, опираясь на данные литературы, необходимо отметить, что проблема нетравматических внутрижелудочковых кровоизлияний у глубоко недоношенных новорожденных, несмотря на доступность высокотехнологичной медицинской помощи, не исчерпала своей актуальности, поскольку смертность и инвалидизация таких детей по-прежнему

высоки и не имеют тенденций к снижению. Анализ возможных факторов риска развития внутриматочных кровоизлияний, классифицированных в соответствии с периодами онтогенеза, в которые осуществлялось максимальное патогенное воздействие повреждающих факторов, показал противоречивые результаты, полученные на основании разрозненных исследований небольших групп пациентов. Согласно данным литературы наибольшее значение для прогноза внутриматочного кровоизлияния имеют внутриутробная инфекция, способная оказывать прямое и опосредованное воздействие на незрелые структуры головного мозга, сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы у матери, осложнения

беременности и родов (отслойка плаценты, стремительные роды, хроническая плацентарная недостаточность), нарушения коагуляции в сочетании с незрелостью системы гемостаза у глубоко недоношенных, а также патология органов сердечно-сосудистой и дыхательной систем новорожденных. Некоторые факторы, способствующие реализации внутриматочного кровоизлияния у глубоко недоношенных новорожденных (генетические, гемостазиологические, морфологические), а также адекватные способы снижения заболеваемости внутриматочными кровоизлияниями требуют дальнейшего углубленного изучения, анализа и оптимизации применения с профилактической целью.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Mukerji A., Shah V., Shah P.S. Periventricular/intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes: a meta-analysis. *Pediatrics* 2015; 136(6): 1132–1143. DOI: 10.1542/peds.2015–0944
2. Christian E.A., Jin D.L., Attenello F., Wen T., Cen S., Mack W.J. et al. Trends in hospitalization of preterm infants with intraventricular hemorrhage and hydrocephalus in the United States, 2000–2010. *J Neurosurg Pediatr* 2016; 17(3): 260–269. DOI: 10.3171/2015.7.PEDS15140
3. Проценко Е.В., Васильева М.Е., Перетятко Л.П., Малышкина А.И. Морфологические изменения вентрикулярной герминативной зоны и неокортекса больших полушарий головного мозга у плодов человека и новорожденных с 22-й по 40-ю недели гестации. *Онтогенез* 2014; 5(45): 349–354. [Protchenko E.V., Vasil'eva M.E., Peretyatko L.P., Malysheva A.I. Morphological changes in ventricular germinal zone and neocortex of the cerebral hemispheres in human fetuses and newborns on 22–40 weeks of prenatal development. *Ontogenez* 2014; 5(45): 349–354. (in Russ.)] DOI: 10.7868/S0475145014050073
4. Hinojosa-Rodríguez M., Harmony T., Carrillo-Prado C., Van Horn J.D., Irimia A., Torgerson C. et al. Clinical neuroimaging in the preterm infant: Diagnosis and prognosis. *Neuroimage Clin* 2017; 16: 355–368. DOI: 10.1016/j.nicl.2017.08.015
5. Глухов Б.М., Булекбаева Ш.А., Байдарбекова А.К. Этиопатогенетические характеристики внутриматочных кровоизлияний в структуре перинатальных поражений мозга: обзор литературы и результаты собственных исследований. *Русский журнал детской неврологии* 2017; 12(2): 21–33. [Glukhov B.M., Bulekbaeva S.A., Baidarbekova A.K. Etiopathogenic characteristics of the intraventricular hemorrhages in the structure of perinatal brain injuries: a literature review and the results of own research. *Russkii zhurnal detskoi nevrologii* 2017; 12(2): 21–33. (in Russ.)] DOI: 10.17650/2073–8803–2017–12–2–21–33
6. Farr A., Kiss H., Hagmann K.H., Marschalek M., Husslein P., Petricevic L. Routine use of an antenatal infection screen-and-treat program to prevent preterm birth: long-term experience at a tertiary referral center. *Birth* 2015; 42(2): 173–180. DOI: 10.1111/birt.12154
7. Balegar K.K., Stark M.J., Briggs N., Andersen C.C. Early cerebral oxygen extraction and the risk of death or sonographic brain injury in very preterm infants. *J Pediatr* 2014; 164(3): 475–480. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.10.041
8. Stark M.J., Hodyl N.A., Belegar V.K., Andersen C.C. Intrauterine inflammation, cerebral oxygen consumption and susceptibility to early brain injury in very preterm newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016; 101(2): F137–142. DOI: 10.1136/archdischild-2014–306945
9. Stolp H.B., Ek C.J., Johansson P.A., Dziegielewska K.M., Bethge N., Wheaton B.J. et al. Factors involved in inflammation-induced developmental white matter damage. *Neurosci Lett* 2009; 451(3): 232–236. DOI: 10.1016/j.neulet.2009.01.021
10. Elovitz M.A., Brown A.G., Breen K., Anton L., Maubert M., Burd I. Intrauterine inflammation, insufficient to induce parturition, still evokes fetal and neonatal brain injury. *Int J Dev Neurosci* 2011; 29(6): 663–671. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2011.02.011
11. Lu H., Wang Q., Lu J., Zhang Q., Kumar P. Risk factors for intraventricular hemorrhage in preterm infants born at 34 weeks of gestation or less following preterm premature rupture of membranes. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016; 25(4): 807–812. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.12.011
12. Oh K.J., Park J.Y., Lee J., Hong J.S., Romero R., Yoon B.H. The combined exposure to intra-amniotic inflammation and neonatal respiratory distress syndrome increases the risk of intraventricular hemorrhage in preterm neonates. *J Perinat Med* 2018; 46(1): 9–20. DOI: 10.1515/jpm-2016–0348
13. Yanowitz T.D., Jordan J.A., Gilmour C.H., Towbin R., Bowen A., Roberts J.M. et al. Hemodynamic disturbances in premature infants born after chorioamnionitis: association with cord blood cytokine concentrations. *Pediatr Res* 2002; 51(3): 310–316. DOI: 10.1203/00006450–200203000–00008
14. Khosravi N., Badamchi A., Khalesi N., Tabatabaee A., Naghdalipour M., Asgarian R. Measurement of interleukin-6 (IL-6) and erythropoietin (EPO) in umbilical cords of preterm infants with intraventricular hemorrhage in two hospitals in Tehran. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017; 30(15): 1847–1850. DOI: 10.1080/14767058.2016.1228055
15. Тупикова С.А., Захарова Л.И., Росляков А.В., Разживина А.В. Внутриматочные кровоизлияния у глубоко недоношенных детей в раннем неонатальном периоде и морфология плаценты: корреляционные связи. Сб. материалов международной научной конференции «Клиническая и профилактическая медицина: опыт и новые открытия». Москва, 2014: 146–154. [Tupikova S.A., Zakharova L.I., Roslyakov A.V., Razzhivina A.V. Intraventricular hemorrhage in very preterm infants in the early neonatal period and morphology of the placenta: correlation. Proc. of the international scientific conference «Clinical and preventive medicine: experience and new discoveries». Moscow, 2014: 146–154. (in Russ.)]
16. Подлевских Т.С., Попова И.В., Токарев А.Н., Беляков В.А. Факторы риска внутриматочных кровоизлия-

- ний в неонатальном периоде. Детская больница 2013; 3: 25–29. [Podlevskikh T.S., Popova I.V., Tokarev A.N., Belyakov V.A. Risk factors of intraventricular hemorrhages in the neonatal period. Detskaya bol'nitsa 2013; 3: 25–29. (in Russ.)]
17. Haque K.N., Hayes A.M., Ahmed Z., Wilde R., Fong C.Y. Caesarean or vaginal delivery for preterm very-low-birth weight (< or =1.250 g) infant: experience from a district general hospital in UK. Arch Gynecol Obstet 2008; 277(3): 207–212. DOI: 10.1007/s00404-007-0438-x
 18. Humberg A., Härtel C., Paul P., Hanke K., Bossung V., Hartz A. et al. Delivery mode and intraventricular hemorrhage risk in very-low-birth-weight infants: Observational data of the German Neonatal Network. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2017; 212: 144–149. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2017.03.032
 19. Poryo M., Boeckh J.C., Gortner L., Zemlin M., Duppré P., Ebrahimi-Fakhari D. et al. Ante-, peri- and postnatal factors associated with intraventricular hemorrhage in very premature infants. Early Hum Dev 2018; 116: 1–8. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2017.08.010
 20. Neary E., Okafor I., Al-Awaysheh F., Kirkham C., Sheehan K., Mooney C. et al. Laboratory coagulation parameters in extremely premature infants born earlier than 27 gestational weeks upon admission to a neonatal intensive care unit. Neonatology 2013; 104(3): 222–227. DOI: 10.1159/000353366
 21. Duppré P., Sauer H., Giannopoulou E.Z., Gortner L., Nunold H., Wagenpfeil S. et al. Cellular and humoral coagulation profiles and occurrence of IVH in VLBW and ELWB infants. Early Hum Dev 2015; 91(12): 695–700. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2015.09.008
 22. Poralla C., Traut C., Hertfelder H.J., Oldenburg J., Bartmann P., Heep A. The coagulation system of extremely preterm infants: influence of perinatal risk factors on coagulation. J Perinatol 2012; 32(11): 869–873. DOI: 10.1038/jp.2011.182
 23. El-Ganzoury M.M., El-Farrash R.A., Saad A.A., Ali M.S., El-Bhbiti A.R., Selem A.M. Antenatal administration of vitamin K1: relationship to vitamin K-dependent coagulation factors and incidence rate of periventricular-intraventricular hemorrhage in preterm infants; Egyptian randomized controlled trial. J Matern Fetal Neonatal Med 2014; 27(8): 816–820. DOI: 10.3109/14767058.2013.837880
 24. Crowther C.A., Crosby D.D., Henderson-Smart D.J. Vitamin K prior to preterm birth for preventing neonatal periventricular haemorrhage. Cochrane Database Syst Rev 2010; 2010(1): CD000229. DOI: 10.1002/14651858.CD000229.pub2
 25. Туникова С.А. Ранняя постнатальная дисадаптация глубоководношенных детей с позиции гестационных особенностей некоторых показателей гемостаза и мозгового кровотока. Аспирантский вестник Поволжья 2014; 1–2: 142–148. [Tupikova S.A. Early postnatal disadaptation in very preterm infants with gestational position especially some of hemostasis and cerebral blood flow. Aspirantskii vestnik Povolzh'ya 2014; 1–2: 142–148. (in Russ.)]
 26. Szepecht D., Szymankiewicz M., Nowak I., Gadzinowski J. Intraventricular hemorrhage in neonates born before 32 weeks of gestation-retrospective analysis of risk factors. Childs Nerv Syst 2016; 32(8): 1399–404. DOI: 10.1007/s00381-016-3127-x
 27. Amer R., Moddemann D., Seshia M., Alvaro R., Synnes A., Lee K.S. Neurodevelopmental outcomes of infants born at <29 weeks of gestation admitted to Canadian Neonatal Intensive Care Units based on location of birth. J Pediatr 2018; 196: 31–37. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.11.038
 28. Mercer J.S., Vohr B.R., McGrath M.M., Padbury J.F., Wal-lach M., Oh W. Delayed cord clamping in very preterm infants reduces the incidence of intraventricular hemorrhage and late-onset sepsis: a randomized, controlled trial. Pediatrics 2006; 117(4): 1235–1242. DOI: 10.1542/peds.2005-1706
 29. Rabe H., Reynolds G., Diaz-Rossello J. A systematic review and meta-analysis of a brief delay in clamping the umbilical cord of preterm infants. Neonatology 2008; 93(2): 138–144. DOI: 10.1159/000108764
 30. Tarnow-Mordi W., Morris J., Kirby A., Robledo K., Askie L., Brown R. Delayed versus immediate cord clamping in preterm infants. N Engl J Med 2017; 377(25): 2445–2455. DOI: 10.1056/NEJMoa1711281
 31. Sirc J., Dempsey E.M., Miletin J. Cerebral tissue oxygenation index, cardiac output and superior vena cava flow in infants with birth weight less than 1250 grams in the first 48 hours of life. Early Hum Dev 2013; 89(7): 449–452. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2013.04.004
 32. Noori S., Anderson M., Soleymani S., Seri I. Effect of carbon dioxide on cerebral blood flow velocity in preterm infants during postnatal transition. Acta Paediatr 2014; 103(8): e334–339. DOI: 10.1111/apa.12646
 33. Holberton J.R., Drew S.M., Mori R., König K. The diagnostic value of a single measurement of superior vena cava flow in the first 24 h of life in very preterm infants. Eur J Pediatr 2012; 171(10): 1489–1495. DOI: 10.1007/s00431-012-1755-z
 34. Bates S., Odd D., Luyt K., Mannix P., Wach R., Evans D. et al. Superior vena cava flow and intraventricular haemorrhage in extremely preterm infants. J Matern Fetal Neonatal Med 2016; 29(10): 1581–1587. DOI: 10.3109/14767058.2015.1054805
 35. Arnon S., Dolfin T., Reichman B., Regev R.H., Lerner-Geva L., Boyko V. Delivery room resuscitation and adverse outcomes among very low birth weight preterm infants. J Perinatol 2017; 37(9): 1010–1016. DOI: 10.1038/jp.2017.99
 36. Sauer C.W., Kong J.Y., Vaucher Y.E., Finer N., Proudfoot J.A., Boutin M.A. Intubation attempts increase the risk for severe intraventricular hemorrhage in preterm infants — a retrospective cohort study. J Pediatr 2016; 177: 108–113. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.06.051
 37. Jensen E.A., Lorch S.A. Association between off-peak hour birth and neonatal morbidity and mortality among very low birth weight infants. J Pediatr 2017; 186: 41–48. e4. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.02.007
 38. Проценко Е.В., Перетятко Л.П., Сарыева О.П. Патоморфология вентрикулярной герминативной зоны и неокортекса у новорожденных при постгеморрагической гидроцефалии. Архив патологии 2017; 79(2): 36–40. [Protsenko E.V., Peretyatko L.P., Saryeva O.P. Pathomorphology of the ventricular germinal zone and neocortex in newborns with posthemorrhagic hydrocephalus. Arkhiv patologii 2017; 79(2): 36–40. (in Russ.)] DOI: 10.17116/patol201779236-40
 39. Faust K., Härtel C., Preu M., Rabe H., Roll C., Emeis M. et al.; Neocirculation project and the German Neonatal Network (GNN). Short-term outcome of very-low-birthweight infants with arterial hypotension in the first 24 h of life. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2015; 100(5): F388–392. DOI: 10.1136/archdischild-2014-306483
 40. Vesoulis Z.A., Ters N.E., Foster A., Trivedi S.B., Liao S.M., Mathur A.M. Response to dopamine in prematurity: a biomarker for brain injury? J Perinatol 2016; 36(6): 453–458. DOI: 10.1038/jp.2016.5
 41. Kribs A., Roll C., Göpel W., Wieg C., Groneck P., Laux R. et al.; NINSAPP Trial Investigators. Nonintubated Surfactant Application vs Conventional Therapy in Extremely Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial. JAMA Pediatr 2015; 169(8): 723–730. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2015.0504
 42. Dalton J., Dechert R.E., Sarkar S. Assessment of association between rapid fluctuations in serum sodium and intraventricular hemorrhage in hypernatremic preterm infants. Am J Perinatol 2015; 32(8): 795–802. DOI: 10.1055/s-0034-1396691
 43. Bermick J., Dechert R.E., Sarkar S. Does hyperglycemia in hypernatremic preterm infants increase the risk of intraventricular hemorrhage? J Perinatol 2016; 36(9): 729–732. DOI: 10.1038/jp.2016.86

44. Витушко А.Н., Гнедько Т.В. Газовый состав крови у недоношенных детей с церебральными кровоизлияниями. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа 2013; 5(29): 72–80. [Vitushko A.N., Gnedko T.V. Blood gases parameters in premature infants with intraventricular hemorrhages. Reproductive health. Vostochnaya Evropa 2013; 5(29): 72–80. (in Russ.)]
45. Fabres J., Carlo W.A., Phillips V., Howard G., Ambalavanan N. Both extremes of arterial carbon dioxide pressure and the magnitude of fluctuations in arterial carbon dioxide pressure are associated with severe intraventricular hemorrhage in preterm infants. Pediatrics 2007; 119(2): 299–305. DOI: 10.1542/peds.2006–2434
46. Ремнева О.В., Фадеева Н.И., Кореновский Ю.В., Колядо О.В. Предикторы тяжелой церебральной ишемии у недоношенных новорожденных. Фундаментальная и клиническая медицина 2019; 4(3): 15–21. [Remneva O.V., Fadeeva N.I., Korenovskiy Yu.V., Kolyado O.V. Predictors of severe cerebral ischemia in premature infants. Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina 2019; 4(3): 15–21. (in Russ.)] DOI: 10.23946/2500–0764–2019–4–3–15–21
47. Кореновский Ю.В., Ельчанинова С.А., Шабалина Ю.В. Матриксные металлопротеиназы и тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ при перинатальном поражении центральной нервной системы. Мать и Дитя в Кузбассе 2013; 2(49): 14–17. [Korenovsky Yu.V., Elchani-nova S.A., Shabalina Yu.V. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases in perinatal nervous system lesions. Mat' i ditya v Kuzbasse 2013; 2(49): 14–17. (in Russ.)]
48. Yang S., Sharrocks A., Whitmarsh A. MAP kinase signalling cascades and transcriptional regulation. Gene 2013; 513(1): 1–13. DOI: 10.1016/j.gene.2012.10.033
49. Ment L.R., Adén U., Lin A., Kwon S.H., Choi M., Hallman M. et al. Gene-environment interactions in severe intraventricular hemorrhage of preterm neonates. Pediatr Res 2014; 75(1–2): 241–250. DOI: 10.1038/pr.2013.195
50. Szecht D., Nowak I., Kwiatkowska P., Szymankiewicz M., Gadzinowski J. Intraventricular hemorrhage in neonates born from 23 to 26 weeks of gestation: Retrospective analysis of risk factors. Adv Clin Exp Med 2017; 26(1): 89–94. DOI: 10.17219/acem/65311
51. Harteman J.C., Groenendaal F., van Haastert I.C., Liem K.D., Stroink H., Bierings M.B. et al. Atypical timing and presentation of periventricular haemorrhagic infarction in preterm infants: the role of thrombophilia. Dev Med Child Neurol 2012; 54(2): 140–147. DOI: 10.1111/j.1469–8749.2011.04135.x
52. Будалова А.В., Харламова Н.В., Фетисова И.Н., Рокотьянская Е.А., Назарова А.О., Попова И.Г. и др. Факторы риска и особенности полиморфизмов генов системы гемостаза матери, для прогнозирования развития геморрагических нарушений у недоношенных новорожденных. Современные проблемы науки и образования 2020; 3: 116. [Budalova A.V., Kharlamova N.V., Fetisova I.N., Rokotyanskaya E.A., Nazarova A.O., Popova I.G. et al. Risk factors and features of gene polymorphisms of the maternal hemostasis system for predicting the development of hemorrhagic disorders in premature newborns. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya 2020; 3: 116. (in Russ.)] DOI: 10.17513/spno.29838
53. Schreiner C., Suter S., Watzka M., Hertfelder H.J., Schreiner F., Oldenburg J. et al. Genetic variants of the vitamin K dependent coagulation system and intraventricular hemorrhage in preterm infants. BMC Pediatr 2014; 14: 219. DOI: 10.1186/1471–2431–14–219
54. Harding D.R., Dhamrait S., Whitelaw A., Humphries S.E., Marlow N., Montgomery H.E. Does interleukin-6 genotype influence cerebral injury or developmental progress after preterm birth? Pediatrics 2004; 114(4): 941–947. DOI: 10.1542/peds.2003–0494-F
55. Göpel W., Härtel C., Ahrens P., König I., Kattner E., Kuhls E. et al. Interleukin-6–174-genotype, sepsis and cerebral injury in very low birth weight infants. Genes Immun 2006; 7(1): 65–68. DOI: 10.1038/sj.gene.6364264

Поступила: 15.02.21

Received on: 2021.02.15

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.