УДК 615.828:616.831.38-005.1:303.425
<https://doi.org/10.32885/2220-0975-2020-1-2-158-167>

© Л. К. Каримова, 2020

Внутрижелудочковое кровоизлияние — современные представления о патогенезе, факторах риска, диагностике и лечении (обзор литературы)

Л. К. Каримова

Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан, Казань

Внутрижелудочковое кровоизлияние является частой неврологической патологией у новорожденных детей (в первую очередь, недоношенных) и связано с риском развития таких неврологических осложнений, как детский церебральный паралич, эпилепсия, задержка психомоторного развития и т.д. Степень функциональных нарушений коррелирует со степенью внутрижелудочкового кровоизлияния. В статье подробно описаны эпидемиология, факторы риска, патогенез, диагностика и лечение данной патологии. Показана целесообразность применения остеопатической диагностики и мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению внутрижелудочкового кровоизлияния.

Ключевые слова: внутрижелудочковое кровоизлияние, новорожденные, диагностика

UDC 615.828:616.831.38-005.1:303.425
<https://doi.org/10.32885/2220-0975-2020-1-2-158-167>

© L. K. Karimova, 2020

Intraventricular hemorrhage — modern concepts of pathogenesis, risk factors, diagnostics and treatment (literature review)

L. K. Karimova

Children's Republic Clinical Hospital of the Republic Tatarstan' Health Care Ministry, Kazan, Russia

Intraventricular hemorrhage (IVH) is a frequent neurological pathology among newborn infants (especially premature) and it is associated with development risk of such neurological complications as cerebral palsy, epilepsy, delayed psychomotor development, etc. The level of functional disorders correlates with the IVH level. The article observes in detail the IVH epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnostics and treatment.

Для корреспонденции:

Лейсан Камильевна Каримова, врач-невролог
Адрес: 420138 Казань, Оренбургский тракт, д. 140,
Детская республиканская клиническая больница
E-mail: leysan.karimova.83@mail.ru

For correspondence:

Leysan K. Karimova, neurologist
Address: Children's Republic Clinical Hospital,
bld. 140 Orenburgskiy trakt, Kazan, Russia 420138
E-mail: leysan.karimova.83@mail.ru

Для цитирования: Каримова Л. К. Внутрижелудочковое кровоизлияние — современные представления о патогенезе, факторах риска, диагностике и лечении (обзор литературы). Российский остеопатический журнал. 2020; 1–2 (48–49): 158–167. <https://doi.org/10.32885/2220-0975-2020-1-2-158-167>

For citation: Karimova L. K. Intraventricular hemorrhage — modern concepts of pathogenesis, risk factors, diagnostics and treatment (literature review). Russian Osteopathic Journal. 2020; 1–2 (48–49): 158–167. <https://doi.org/10.32885/2220-0975-2020-1-2-158-167>

There was demonstrated the osteopathic diagnostics expediency and the appropriateness of multidisciplinary approach for the diagnostics and therapy of this pathology.

Key words: *intraventricular hemorrhage, newborns, diagnostics*

Введение

Кровоизлияние в зародышевый матрикс (ЗМ, или ганглионарный бугорок) является одним из самых серьезных неблагоприятных неврологических событий в неонатальном периоде у недоношенных и родившихся с очень низкой массой тела (ОНМТ) новорожденных [1, 2]. Патогенез преимущественно связывают с присущей ЗМ хрупкостью кровеносных сосудов и колебаниями церебрального кровотока (ЦК) [3]. Основной формой кровоизлияния ЗМ является внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК), характеризующееся попаданием крови в пространство желудочков головного мозга [1] с последующим развитием постгеморрагической гидроцефалии в 35 % случаев. ВЖК развивается примерно у 20 % недоношенных и родившихся с ОНМТ новорожденных, но встречаются и случаи развития ВЖК у доношенных детей [4]. Более тяжелая степень кровоизлияния чаще встречается по мере уменьшения массы тела при рождении и степени доношенности [5].

В США ВЖК обнаруживают почти у 25 % недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении (масса тела при рождении менее 1500 г), причем наиболее тяжелые случаи возникают в первые 24 ч после рождения [2]. У 10–15 % таких новорожденных наблюдают кровоизлияние III и IV степени, которое связано с развитием задержки психомоторного развития и детского церебрального паралича с вероятностью более 75 % [2].

Более 50 % кровоизлияний происходит в первые 24 ч после родов, 90 % возникают в течение первой недели после родов [6]. Диагноз устанавливают при нейросонографии, степень тяжести определяют по шкале, предложенной L. A. Papile [7]. ВЖК I степени характеризуется минимальным вовлечением желудочков головного мозга (<10 %) или ограничивается субэпендимальной паренхимой, ВЖК II степени распространяется в желудочек, но не затрагивает более 50 % его объема, ВЖК III степени затрагивает более 50 % объема желудочка и приводит к его расширению [8].

Перивентрикулярный геморрагический инфаркт, ранее считавшийся ВЖК IV степени, представляет собой обширное ВЖК с вовлечением паренхимы головного мозга, вероятно в результате окклюзии терминальных вен, и венозным инфарктом с последующим вторичным кровоизлиянием [9].

Факторы риска внутрижелудочкового кровоизлияния

С 1980-х до конца 1990-х гг. отмечалось значительное снижение частоты ВЖК у недоношенных и родившихся в ОНМТ новорожденных, что преимущественно было связано с внедрением в рутинную практику антенатального применения стероидов [10, 11]. К сожалению, в последние два десятилетия показатель частоты ВЖК остается стабильным [12, 13]. В патогенез и развитие ВЖК вовлечено несколько средовых и медицинских факторов риска, большинство из них связано с изменением церебрального кровотока и артериального давления (АД) в центральной нервной системе [13].

К факторам риска ВЖК относят низкий гестационный возраст при рождении и низкую массу тела при рождении; степень здоровья матери, включая артериальную гипертензию, вызванную беременностью, лихорадку, кровотечения, способ родоразрешения; внутрибольничную транспортировку; низкий балл по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте после рождения; необходимость реанимационных мер, пневмоторакс, коагулопатию, легочное кровотечение, незаращение артериального (боталлова) протока, ацидоз и сепсис [13–15].

Патогенез внутрижелудочкового кровоизлияния

Предполагается, что вклад в развитие ВЖК у недоношенных новорожденных вносят два основных фактора — хрупкость сосудов ЗМ и нарушение циркуляции крови (ЦК) [13]. Риск крово-

излияния из сосудов ЗМ связан с высокой степенью васкуляризации этой ткани и хрупкостью сосудов, вызванной изменением компонентов и стабильности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). В связи с высокой метаболической активностью и потребностью в кислороде, данная область головного мозга находится в состоянии относительной гипоксии [13]. Последняя способствует образованию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), который в сочетании с ангиопоэтином-2 способствует ускорению процесса ангиогенеза в ЗМ. Высокая степень васкуляризации способствует развитию кровоизлияния [16–20]. Кроме того, различия в структуре сосудистого русла ЗМ обеспечивают дополнительную предрасположенность к возникновению кровотечения.

Снижение содержания глиофибрилярного кислого белка (GFAP) в синаптических нервных окончаниях астроцитов влияет на механическую прочность сосудов [18, 19], уменьшение экспрессии фибронектина в базальной мембране приводит к изменению ее структурной стабильности [21], снижение активности сигнала $TGF-\beta 1$ приводит к уменьшению плотности перицитов в сосудах ЗМ [17]. Исследования указывают на то, что антенатальное введение глюкокортикоидов оказывает профилактическое действие в отношении возникновения ВЖК за счет увеличения уровня GFAP и фибронектина [18, 21].

Нарушения ЦК вследствие незрелости сердечно-сосудистой системы в сочетании с нарушением реактивности сосудов головного мозга повышают риск развития кровоизлияния в ЗМ [1, 22]. Ауторегуляция ЦК — физиологический механизм, обеспечивающий поддержание стабильного притока крови к головному мозгу, несмотря на колебания его перфузионного давления [23]. У недоношенных новорожденных ауторегуляция ЦК может быть нарушена, что приводит к пассивному уровню АД в сосудах головного мозга [24], в результате ЦК будет меняться в соответствии с изменениями общего АД. Предполагается, что пассивный уровень АД в церебральных сосудах является фактором риска развития цереброваскулярного повреждения [22, 25]. Гиперкапния также может играть роль в нарушении ауторегуляции мозгового кровотока за счет расширения резистивных артериол головного мозга. В условиях повышения АД и гиперкапнии, гиперкапническая гиперемия будет преобладать над механизмами ауторегуляции и приводить к увеличению ЦК [23]. Исследования показывают более частое возникновение колебаний АД и скорости ЦК у новорожденных, которым требуется искусственная вентиляция легких (ИВЛ) в связи с асинхронией дыхательных движений и аппарата ИВЛ. Применение панкурония в течение первых 24 ч после рождения позволяло устранить попытки совершения дыхательных движений новорожденного при ИВЛ, что обеспечивало уменьшение колебаний скорости ЦК распространенности и степени тяжести ВЖК [26]. Однако этот препарат обнаруживает разнообразное неблагоприятное побочное влияние на сердечно-сосудистую систему и вызывает необходимость повышения давления ИВЛ для поддержания адекватного насыщения крови кислородом [27]. Применение некоторых режимов работы аппарата ИВЛ, например синхронизированной перемежающейся принудительной вентиляции и управления вспомогательной вентиляцией, позволяет уменьшить степень асинхронии пациента и аппарата ИВЛ [13, 27]. Чаще всего у недоношенных новорожденных отмечается гипотензия [28]. Результаты многочисленных исследований демонстрируют прямую взаимосвязь гипотензии и повышенного риска ВЖК [22, 24, 29]. Гипотензия вызывает расширение сосудов головного мозга [22], повышая тем самым риск разрыва сосуда и кровоизлияния. Другие исследователи указывают на взаимосвязь кровоизлияния в ЗМ и гипоперфузии-реперфузии [4, 29, 30].

Роль центрального кровотока и микрососудистого русла зародышего матрикса

ВЖК обычно связывают с изменениями ЦК в микрососудистом русле незрелого ЗМ. В период высокого риска ВЖК эта область головного мозга обильно кровоснабжается через микрососуды, в которых не сформированы базальная мембрана, плотные соединения и глиальные оболочки сосудов, являющиеся компонентами полноценного ГЭБ. В ответ на гипотензию, гипоксемию, гиперкапнию или ацидоз происходит усиление ЦК, приводящее к кровоизлиянию в ЗМ и воз-

можному прорыву крови в желудочки головного мозга. После расширения желудочковой системы из-за острого кровоизлияния отмечается резкое снижение кровотока. Наступает стаз венозной крови в перивентрикулярном белом веществе головного мозга с возможным возникновением паренхиматозного венозного инфаркта. Важными регуляторами ЦК в развивающемся головном мозге выступают система циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и простагландинов [31]. Экспрессию ЦОГ-2 стимулируют гипоксия, гипотензия, действие факторов роста, включая рецептор эпидермального фактора роста, трансформирующий ростовой фактор- β ($TGF-\beta$) и воспалительные медиаторы, включая $IL-6$, $IL-1\beta$, $TNF-\alpha$ и $NF\kappa B$ [32, 33]. Выделяемые в результате простаноиды способствуют образованию и выделению $VEGF$, являющегося мощным ангиогенным фактором [34].

Те же триггерные факторы, что вызывают кровоизлияние в ЗМ, запускают каскад событий, ведущий к разрыву плотных соединений, повышению проницаемости ГЭБ и активации микроглии в развивающемся перивентрикулярном белом веществе головного мозга. Эти события опосредованы действием цитокинов, $VEGF$ и оксида азота. *In vitro*, как эндотелиальные клетки, так и астроциты, выделяют провоспалительные цитокины $IL-1\beta$ и $TNF-\alpha$, которые способствуют миграции лейкоцитов сквозь эндотелий и развивающийся ГЭБ.

Кроме того, исследования указывают, что гипоксия сама по себе способна вызывать изменение белков ГЭБ — ZO-1, окклюдина и ZO-2. Наконец, реактивная микроглия выделяет активные формы кислорода, которые могут не только вносить вклад в повреждение эндотелия, но и приводить к изменению гомеостаза и повышать уровень анаэробного метаболизма [1].

Головной мозг недоношенных новорожденных в большей степени подвержен воздействию активных форм кислорода, чем головной мозг взрослого человека, вследствие незрелости ферментных антиоксидантных систем [35]. Помимо выделения активных форм кислорода активированной микроглией, дополнительным их источником становится активация системы ЦОГ-2 [36]. В связи с их разносторонним влиянием на развивающуюся сосудистую сеть предполагается важная роль активных форм кислорода в возникновении паренхиматозного перивентрикулярного кровоизлияния [37].

Диагностика внутрижелудочкового кровоизлияния

У большинства новорожденных ВЖК протекает бессимптомно и диагноз устанавливают по результатам скрининговой нейросонографии, проводимой в течение первых 48 ч жизни и повторных контрольных исследований, проводимых каждые 5–6 дней в течение первых 4 нед жизни [38]. Кроме того, у некоторых новорожденных отмечают минимальные изменения уровня сознания, двигательной активности, мышечного тонуса, дыхания, движений глаз и в редких случаях выявляются такие серьезные нарушения, как угнетение сознания, раздражимость, кома, судороги и тетрапарез [39].

Клинические проявления ВЖК обычно соответствуют одному из трех типичных вариантов:

- катастрофические нарушения возникают в течение минут и часов и по проявлениям похожи на быстрое нарастание неврологических нарушений у взрослых пациентов с обширными внутричерепными кровоизлияниями (и характеризуются очень неблагоприятным прогнозом);
- скачкообразное течение с развитием неврологических нарушений в течение от нескольких часов до нескольких дней в виде снижения уровня бодрствования и активности, мышечной гипотензии, аномально острого подколennого угла, аномальных движений глаз и нарушений дыхания;
- бессимптомное клиническое течение, возможность которого и диктует необходимость рутинного проведения повторной нейросонографии [40].

Нейросонография является «золотым» стандартом для диагностики ВЖК [41].

Чрезмерное увеличение окружности головы диагностируют при стойком повышении показателей более чем на 2 мм в день. При измерении окружности головы сложно определять еже-

дневные изменения, поэтому проще оценивать суммарные изменения за несколько дней или при наличии дополнительных признаков, свидетельствующих о повышении внутричерепного давления, таких как расхождение швов черепа, напряженный родничок, и эпизодов усиления одышки и брадикардии, летаргии и пищевой непереносимости [8]. В то же время надежность этих клинических признаков в целом невелика. Наиболее надежным клиническим признаком повышенного внутричерепного давления является прогрессирующее расхождение сагиттального шва [1].

Выявление функциональных нарушений (соматических дисфункций) при ВЖК возможно при клинической остеопатической диагностике [42], которая предполагает использование остеопатического пальпаторно-перцептивного мануального «прослушивания» и специфического остеопатического тестирования. Данный метод диагностики практически не имеет противопоказаний (недостаточный уровень профессионализма врача-osteопата, судорожный синдром), однако для его использования именно при подозрении на ВЖК у новорожденных требуется проведение дополнительных исследований.

Лечение

В настоящее время единственным эффективным вмешательством для предотвращения ВЖК, по-видимому, является антенатальное применение стероидов. Многие медицинские вмешательства, предлагавшиеся для контроля и лечения ВЖК, включая постнатальное применение фенobarбитала и профилактическое назначение индометацина, не показали достаточной эффективности. На сегодняшний день оптимальная стратегия лечения ВЖК основывается на ранней диагностике за счет регулярного проведения нейросонографии, контроле расширения желудочков головного мозга с помощью различных инвазивных процедур, обеспечивающих удаление избытка цереброспинальной жидкости из желудочков, и профилактике осложнений, напрямую связанных со степенью расширения желудочков головного мозга и последующего повреждения его паренхимы.

Окончательным вариантом лечения прогрессирующей гидроцефалии в результате ВЖК является установка вентрикулоперитонеального шунта, однако такую процедуру редко проводят в качестве вмешательства первого ряда по нескольким причинам: в связи с риском образования язв кожи у детей с ОНМТ при рождении, высокой распространенностью нарушения функционирования шунта, частой необходимостью в проведении его ревизии и с некоторыми другими осложнениями. Во многих случаях расширение желудочков головного мозга удается контролировать с помощью симптоматических нейрохирургических процедур: пункции спинного мозга, внешнего дренирования желудочков, установки устройств для доступа к желудочкам или вентрикулоподпапневротического шунтирования. Установка вентрикулоперитонеального шунта показана в случаях неэффективности контроля гидроцефалии с помощью вышеуказанных процедур [1, 8].

Ранее отдельными авторами была продемонстрирована высокая эффективность программ мануальных технологий в диагностике и коррекции неблагоприятных функциональных сдвигов при соматических дисфункциях, что обуславливает целесообразность их применения в практике восстановительного лечения детей раннего возраста [43]. Как указывалось выше, важным регулятором ЦК в развивающемся головном мозге выступает система ЦОГ-2, экспрессию которой, в частности, стимулируют гипоксия и воспалительные медиаторы. Исследования показывают, что у недоношенных детей более высокий уровень провоспалительных цитокинов (*IL-2*, *IL-4*, *IL-5*, *IL-10* и др.) по сравнению с рожденными в срок младенцами [44]. Остеопатическая коррекция приводит к уменьшению высвобождения провоспалительных цитокинов [45] и повышению содержания *IL-8*, который ингибирует адгезию нейтрофилов к эндотелиальным клеткам, препятствуя повреждению эндотелия [46, 47].

В то же время серьезных работ, рассматривающих возможность применения остеопатической коррекции в структуре комплексной терапии именно детей с ВЖК, ранее проведено не было. Отдельный интерес представляет структура соматических дисфункций у детей с ВЖК и потенци-

альная взаимосвязь данных функциональных нарушений с другими клиническими проявлениями, а также данными инструментальных методов диагностики.

Влияние внутрижелудочкового кровоизлияния на развитие ребенка

Задержка психомоторного развития, судороги, перевентрикулярная лейкомаляция, повышение внутричерепного давления, гидроцефалия и церебральный паралич обнаруживают у 35–40 % детей с ВЖК [48]. В то же время влияние ВЖК у недоношенных детей на дальнейшее развитие варьирует в широких пределах. Проведены многочисленные клинические исследования, направленные на выявление факторов, определяющих исход. Некоторые авторы указывают на взаимосвязь неблагоприятного исхода со степенью тяжести ВЖК, с наиболее неблагоприятным исходом в случае ВЖК IV степени [49]. Другие авторы утверждают, что применение вентрикулоперитонеального шунта является индикатором неблагоприятного прогноза, а его установка представляет собой дополнительный фактор риска [50, 51]. Недавно проведенные исследования демонстрируют, что повреждение белого вещества головного мозга является фактором, определяющим прогноз [52]. На основании этого предположения различные исследователи предлагают раннее выполнение вмешательств, направленных на контроль расширения желудочков для снижения риска развития повреждения головного мозга, показаны более благоприятные результаты у пациентов, которым было проведено раннее вмешательство [53–55].

По результатам различных исследований можно утверждать, что психомоторное развитие ребенка зависит в наибольшей степени от вовлечения в процесс и повреждения белого вещества головного мозга. Степень тяжести ВЖК, установка шунта и увеличение размеров желудочков головного мозга являются факторами, вносящими вклад в повреждение белого вещества, а не факторами, определяющими возникновение нарушений психомоторного развития в дальнейшем. Разработаны различные шкалы для прогнозирования исхода психомоторного развития у недоношенных детей с ВЖК [13, 15, 55]. На сегодняшний день проведено лишь два исследования по разработке прогностической модели с использованием клинических показателей, определяемых в первые часы жизни [7, 48]. В модели, разработанной Singh и соавт., низкий гестационный возраст, низкая масса тела при рождении, низкий балл по шкале Апгар на 5-й минуте, роды вне стационара и родоразрешение путем кесарева сечения (в отличие от других исследований) были связаны с тяжелым ВЖК, а антенатальное введение стероидов матери оказывало защитный эффект [7, 23]. В соответствии с полученными данными авторы разработали первую прогностическую систему для оценки риска развития тяжелого ВЖК для целенаправленной профилактики индометацином [7]. M. J. Luque и соавт. также разработали прогностическую модель для оценки раннего риска при ВЖК III и IV степени тяжести у детей с ОНМТ при рождении. Гестационный возраст, ИВЛ, мужской пол, более низкий балл по шкале Апгар на 1-й минуте и более низкая масса тела были внесены в модель для определения риска и повышения эффекта от применения индометацина [48]. Эти исследования показывают необходимость тщательной калибровки модели путем сравнения наблюдающегося и ожидаемого риска [7, 48, 56].

В настоящее время имеются данные об эффективности остеопатической коррекции у детей при гипоксически-ишемических поражениях центральной нервной системы (гипертензионно-гидроцефальном синдроме, легкой форме бульбарной дизартрии, псевдобульбарной дизартрии) [43, 57, 58]. У недоношенных детей остеопатическое воздействие уменьшает сроки пребывания в стационаре и стоимость лечения [59–61]. Также есть данные, что остеопатическая коррекция приводит к восстановлению физиологической подвижности позвоночника и других костных структур, нормализации кровоснабжения головного мозга, улучшая таким образом условия для созревания и функционирования центральной нервной системы [57]. Вышесказанное дает возможность предположить, что включение остеопатической коррекции в комплексную терапию детей с ВЖК позволит улучшить клинический прогноз и снизить проявления неврологической симптоматики.

Заключение

Несмотря на успехи в оказании перинатальной и неонатальной медицинской помощи, внутрижелудочковое кровоизлияние остается важной проблемой, оказывающей серьезное влияние на психомоторное развитие недоношенных детей. Данную патологию обнаруживают у 10–20 % недоношенных детей, риск возникновения выше у детей мужского пола. Этиология внутрижелудочкового кровоизлияния представляется многофакторной, ведущими причинами являются незрелость плода на момент родов, нестабильность системы кровообращения и гемостаза. Внутрижелудочковое кровоизлияние — редкая патология со сложным патогенезом и обычно неблагоприятным исходом. Необходимо получение дополнительных доказательств в отношении новых технологий и результатов продолжающихся клинических исследований для создания стандартизированного протокола, который будет способствовать обеспечению наилучших исходов для этих пациентов. Особое внимание следует уделять пациентам с выявленными факторами риска и использовать междисциплинарные диагностические и лечебные подходы. Отдельно стоит рассмотреть возможность тщательно спланированного исследования, обосновывающего возможность включения остеопатической коррекции в программы комплексного лечения и реабилитации детей с внутрижелудочковым кровоизлиянием.

Дополнительная информация

Исследование не финансировалось каким-либо источником.

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Автор статьи признателен за консультации и своевременную помощь во время подготовки данного материала канд. мед. наук Владимиру Олеговичу Белашу (Санкт-Петербург).

Литература/References

1. Robinson S. Neonatal posthemorrhagic hydrocephalus from prematurity: pathophysiology and current treatment concepts. *J. Neurosurg. Pediatr.* 2012; 9 (3): 242–258. <https://doi.org/10.1088/1367-2630/15/1/015008.Fluid>
2. Guo J., Chen Q., Tang J., Zhang J., Tao Y., Li L., Zhu G., Feng H., Chen Z. Minocycline-induced attenuation of iron overload and brain injury after experimental germinal matrix hemorrhage. *Brain Res.* 2015; 1594: 115–124. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.10.046>
3. Ballabh P. Pathogenesis and prevention of intraventricular hemorrhage. *Clin. Perinatol.* 2014; 41 (1): 47–67. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2013.09.007>
4. Черданцева С. Ю., Акарачкова Е. С., Данилина О. М., Новикова Н. Е., Лебедева Д. И., Черданцева Ю. Е., Орлова А. С. Случаи внутримозговых кровоизлияний у доношенных новорожденных (случайные находки). *Фарматека.* 2019; 26 (10): 97–103. <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2019.10.97-103> [Cherdantseva S. Yu., Akarachkova E. S., Danilina O. M., Novikova N. E., Lebedeva D. I., Cherdantseva Yu. E., Orlova A. S. Cases of intracerebral hemorrhage in full-term neonates (incidental findings). *Farmateka.* 2019; 26 (10): 97–103 (in russ.)].
5. Kazan S., Güra A., Uçar T., Korkmaz E., Ongun H., Akyuz M. Hydrocephalus after intraventricular hemorrhage in preterm and low-birth weight infants: analysis of associated risk factors for ventriculoperitoneal shunting. *Surg. Neurol.* 2005; 64: 77–81. <https://doi.org/10.1016/j.surneu.2005.07.035>
6. Ment L.R., Oh W., Philip A.G. S., Ehrenkranz R.A., Duncan C.C., Allan W., Taylor K.J. W., Schneider K., Katz K.H., Makuch R.W. Risk factors for early intraventricular hemorrhage in low birth weight infants. *J. Pediatr.* 1992; 121: 776–783. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(05\)81915-8](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(05)81915-8)
7. Papile L.A., Burstein J., Burstein R., Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J. Pediatr.* 1978; 92 (4): 529–534. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(78\)80282-0](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(78)80282-0)
8. Whitelaw A., Aquilina K. Management of posthaemorrhagic ventricular dilatation. *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal.* Ed. 2012; 97 (3): 229–230. <https://doi.org/10.1136/adc.2010.190173>
9. Christian E.A., Jin D.L., Attenello F., Wen T., Cen S., Mack W.J., Krieger M.D., McComb J.G. 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. <https://doi.org/10.3171/2015.7.PEDS15140>
10. Poryo M., Boeckh J.C., Gortner L., Zemlin M., Duppré P., Ebrahimi-Fakhari D., Wagenpfeil S., Heckmann M., Mildnerberger E., Hilgendorff A., Flemmer A.W., Frey G., Meyer S.; PROGRESS study consortium and NGFN — Nationales Ge-

- nomforschungsnetz Deutschland. Ante-, peri- and postnatal factors associated with intraventricular hemorrhage in very premature infants. *Early Hum. Dev.* 2018; 116: 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2017.08.010>
11. Waitz M., Nusser S., Schmid M.B., Dreyhaupt J., Reister F., Hummler H. Risk factors associated with intraventricular hemorrhage in preterm infants with ≤ 28 weeks gestational age. *Klin. Pediat.* 2016; 228 (5): 245–250. <https://doi.org/10.1055/s-0042-111689>
 12. McCrea H.J., Ment L.R. The diagnosis, management, and postnatal prevention of intraventricular hemorrhage in the preterm neonate. *Clin. Perinatol.* 2008; 35 (4): 777–792. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2008.07.014>
 13. Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. *Pediatr. Res.* 2010; 67 (1): 1–8. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e3181c1b176>
 14. Roze E., Kerstjens J.M., Maathuis C.G., Horst H.J., Bos A.F. Risk factors for adverse outcome in preterm infants with periventricular hemorrhagic infarction. *Pediatrics.* 2008; 122 (1): 46–52. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-3305>
 15. Sarkar S., Bhagat I., Dechert R., Schumacher R.E., Donn S.M. Severe intraventricular hemorrhage in preterm infants: comparison of risk factors and short-term neonatal morbidities between grade 3 and grade 4 intraventricular hemorrhage. *Amer. J. Perinatol.* 2009; 26 (6): 419–424. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1214237>
 16. Ballabh P., Xu H., Hu F., Braun A., Smith K., Rivera A., Lou N., Ungvari Z., Goldman S.A., Csiszar A., Nedergaard M. Angiogenic inhibition reduces germinal matrix hemorrhage. *Nat. Med.* 2007; 13 (4): 477–485. <https://doi.org/10.1038/nm1558>
 17. Braun A., Xu H., Hu F., Kocherlakota P., Siegel D., Chander P., Ungvari Z., Csiszar A., Nedergaard M., Ballabh P. Paucity of pericytes in germinal matrix vasculature of premature infants. *J. Neurosci.* 2007; 27 (44): 12012–12024. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3281-07.2007>
 18. El-Khoury N., Braun A., Hu F., Pandey M., Nedergaard M., Lagamma E.F., Ballabh P. Astrocyte end-feet in germinal matrix, cerebral cortex, and white matter in developing infants. *Pediatr. Res.* 2006; 59 (5): 673–679. <https://doi.org/10.1203/01.pdr.0000214975.85311.9c>
 19. Шушарина Н.Н., Патрушев М.В., Силина Е.В., Ступин В.А., Литвицкий П.Ф., Орлова А.С. Экспрессия генов транспортеров нейромедиаторов в астроцитах разных отделов головного мозга в эксперименте. *Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова.* 2018; 118 (6): 58–64 [Shusharina N.N., Patrushev M.V., Silina E.V., Stupin V.A., Litvitsky P.F., Orlova A.S. Expression of genes for neurotransmitter transporters in astrocytes in different brain regions in experiment. *J. Nevrol S.S. Korsakov.* 2018; 118 (6): 58–64 (in russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro20181186158>
 20. Semenza G.L. Hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) pathway. *Sci STKE.* 2007; 2007(407):8. <https://doi.org/10.1126/stke.4072007cm8>
 21. Xu H., Hu F., Sado Y., Ninomiya Y., Borza D.B., Ungvari Z., LaGamma E.F., Csiszar A., Nedergaard M., Ballabh P. Maturation changes in laminin, fibronectin, collagen IV, and perlecan in germinal matrix, cortex, and white matter and effect of betamethasone. *J. Neurosci. Res.* 2008; 86 (7): 1482–1500. <https://doi.org/10.1002/jnr.21618>
 22. Du Plessis A.J. Cerebrovascular injury in premature infants: current understanding and challenges for future prevention. *Clin. Perinatol.* 2008; 35 (4): 609–641. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2008.07.010>
 23. Kaiser J.R., Gauss C.H., Williams D.K. The effects of hypercapnia on cerebral autoregulation in ventilated very low birth weight infants. *Pediatr. Res.* 2005; 58 (5): 931–935. <https://doi.org/10.1203/01.pdr.0000182180.80645.0c>
 24. Bada H.S., Korones S.B., Perry E.H., Arheart K.L., Ray J.D., Pourcyrous M., Magill H.L., Runyan W. III, Somes G.W., Clark F.C., Tullis K.V. Mean arterial blood pressure changes in premature infants and those at risk for intraventricular hemorrhage. *J. Pediat.* 1990; 117: 607–614. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(05\)80700-0](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(05)80700-0)
 25. Soul J.S., Hammer P.E., Tsuji M., Saul J.P., Bassan H., Limperopoulos C., Disalvo D.N., Moore M., Akins P., Ringer S., Volpe J.J., Trachtenberg F., du Plessis A.J. Fluctuating pressure passivity is common in the cerebral circulation of sick premature infants. *Pediatr. Res.* 2007; 61: 467–473. <https://doi.org/10.1203/pdr.0b013e31803237f6>
 26. Perlman J.M., Goodman S., Kreusser K.L., Volpe J.J. Reduction in intraventricular hemorrhage by elimination of fluctuating cerebral blood-flow velocity in preterm infants with respiratory distress syndrome. *New Engl. J. Med.* 1985; 312: 1353–1357.
 27. Rennie J.M., South M., Morley C.J. Cerebral blood flow velocity variability in infants receiving assisted ventilation. *Arch. Dis. Child.* 1987; 62: 1247–1251. <https://doi.org/10.1136/ad.62.12.1247>
 28. Fanaroff J.M., Fanaroff A.A. Blood pressure disorders in the neonate: hypotension and hypertension. *Neonatal. A Pract. Approach to Neonatal. Dis.* 2012: 585–592. https://doi.org/10.1007/978-88-470-1405-3_78
 29. Miall-Allen V.M., de Vries L.S., Whitelaw A.G. Mean arterial blood pressure and neonatal cerebral lesions. *Arch. Dis. Child.* 1987; 62: 1068–1069. <https://doi.org/10.1542/neo.8-1-e32>
 30. Perlman J.M., McMenamin J.B., Volpe J.J. Fluctuating cerebral blood-flow velocity in respiratory-distress syndrome. Relation to the development of intraventricular hemorrhage. *New Engl. J. Med.* 1983; 309: 204–207. <https://doi.org/10.1056/nejm198307283090402>
 31. Leffler C.W., Busija D.W., Beasley D.G. Effects of Indomethacin on cardiac outcome distribution in normal and asphyxiated piglets. *Prostaglandins.* 1986; 31: 183. [https://doi.org/10.1016/0090-6980\(86\)90045-6](https://doi.org/10.1016/0090-6980(86)90045-6)
 32. Ackerman W.E. IV, Rovin B.H., Kniss D.A. Epidermal growth factor and interleukin-1 (beta) utilize divergent signaling pathways to synergistically upregulate cyclooxygenase-2 gene expression in human amnion-derived WISH cells. *Biol. Reprod.* 2004; 71: 527. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.104.030841>

33. Takada Y., Bhardwaj A., Paotdar P., Aggarwal B. B. Nonsteroidal anti-inflammatory agents differ in their ability to suppress NF-kappaB activation, inhibition of expression cyclooxygenase-2 and cyclin D1, and abrogation of tumor cell proliferation. *Oncogene*. 2004; 23: 9247. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1208169>
34. Kuwano T., Nakao S., Yamamoto H., Tsuneyoshi M., Yamamoto T., Kuwano M., Ono M. Cyclooxygenase 2 is a key enzyme for inflammatory cytokine-induced angiogenesis. *FASEB J*. 2004; 18: 300. <https://doi.org/10.1096/fj.03-0473com>
35. Rezaie P., Dean A., Male D., Ulfing N. Microglia in the cerebral wall of the human telencephalon at second trimester. *Cereb. Cortex*. 2005; 15 (7): 938–949. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhh194>
36. Орлова А. С. Соматические расстройства и свободнорадикальные процессы при цереброваскулярной болезни. *Фундаментальные исследования*. 2012; 8 (1): 220–224. [Orlova A. S. Somatic disorders and free radical reactions in cerebrovascular disease. *Basic Res*. 2012; 8 (1): 220–224 (in russ.)].
37. Akundi R. S., Candelario-Jalil E., Hess S., Hüll M., Lieb K., Gebicke-Haerter P. J., Fiebich B. L. Signal transduction pathways regulating cyclooxygenase-2 in lipopolysaccharide-activated primary rat microglia. *Glia*. 2005; 51 (3): 199–208. <https://doi.org/10.1002/glia.20198>
38. Folkert R. D., Haynes R. L., Borenstein N. S., Belliveau R. A., Trachtenberg F., Rosenberg P. A., Volpe J. J., Kinney H. C. Developmental lag in superoxide dismutases relative to other antioxidant enzymes in premyelinated telencephalic white matter. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2004; 63: 990–999. <https://doi.org/10.1093/jnen/63.9.990>
39. Antoniuk S., Da Silva R. V. Periventricular And Intraventricular hemorrhage in the premature infants. *Rev Neurol*. 2000; 31: 238–243.
40. Robinson S. Neonatal posthemorrhagic hydrocephalus from prematurity: pathophysiology and current treatment concepts. *J. Neurosurg. Pediat.* 2012; 9: 242–258. <https://doi.org/10.3171/2011.12.PEDS11136>
41. Dolfin T., Skidmore M. B., Fong K. W., Hoskins E. M., Shennan A. T. Incidence, severity, and timing of subependymal and intraventricular hemorrhages in preterm infants born in a perinatal unit as detected by serial real-time ultrasound. *Pediatrics*. 1983; 71 (4): 541–546.
42. Мохов Д. Е., Белаш В. О. Методология клинического остеопатического обследования: Учебное пособие. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова; 2019; 80 с. [Mokhov D. E., Belash V. O. Methodology of clinical osteopathic examination: Studyguide. St. Petersburg: Izd-vo SZGMU im. I. I. Mechnikova; 2019; 80 p. (in russ.)].
43. Егорова И. А. Гипертензионно-гидроцефальный синдром у детей первых месяцев жизни (диагностика и реабилитация): Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 2003 [Egorova I. A. Hypertension-hydrocephalic syndrome in children of the first months of life (diagnosis and rehabilitation): Abstract Dis. Cand. Sci. (Med.). SPb., 2003 (in russ.)].
44. Matoba N., Yu Y., Mestan K., Pearson C., Ortiz K., Porta N., Thorsen P., Skogstrand K., Hougaard D. M., Zuckerman B., Wang X. Differential patterns of 27 cord blood immune biomarkers across gestational age. *Pediatrics*. 2009; 123 (5): 1320–1328. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1222>
45. Licciardone J. C., Kearns C. M., Hodge L. M., Bergamini M. V. W. Associations of cytokine concentrations with key osteopathic lesions and clinical outcomes in patients with nonspecific chronic low back pain: results from the osteopathic trial. *J. Amer. Osteopath. Ass.* 2012; 112 (9): 596–605. <https://doi.org/10.7556/jaoa.2012.112.9.596>
46. Meltzer K. R., Standley P. R. Modeled repetitive motion strain and indirect osteopathic manipulative techniques in regulation of human fibroblast proliferation and interleukin secretion. *J. Amer. Osteopath. Ass.* 2007; 107 (12): 527–536.
47. Walkowski S., Singh M., Puertas J., Pate M., Goodrum K., Benencia F. Osteopathic manipulative therapy induces early plasma cytokine release and mobilization of a population of blood dendritic cells. *PLoS One*. 2014; 9 (3): e90132. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090132>
48. Luque M. J., Tapia J. L., Villarroel L., Marshall G., Musante G., Carlo W., Kattan J., Neocosur Neonatal Network. A risk prediction model for severe intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants and the effect of prophylactic indomethacin. *J. Perinatol.* 2014; 34 (1): 43–48. <https://doi.org/10.1038/jp.2013.127>
49. Radic J. A. E., Vincer M., McNeely P. D. Outcomes of intraventricular hemorrhage and posthemorrhagic hydrocephalus in a population-based cohort of very preterm infants born to residents of Nova Scotia from 1993 to 2010. *J. Neurosurg. Pediat.* 2015; 15: 580–588. <https://doi.org/10.3171/2014.11.PEDS14364>
50. Adams-Chapman I., Hansen N. I., Stoll B. J., Higgins R. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants with posthemorrhagic hydrocephalus requiring shunt insertion. *Pediatrics*. 2008; 121: 1167–e1177. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-0423>
51. Sasidharan P., Marquez E., Dizon E., Sridhar C. V. Developmental outcome of infants with severe intracranial intraventricular hemorrhage and hydrocephalus with and without ventriculoperitoneal shunt. *Childs Nerv Syst.* 1986; 2: 149–152. <https://doi.org/10.1007/BF00270845>
52. O'Shea T. M., Allred E. N., Kuban K. C., Hirtz D., Specter B., Durfee S., Paneth N., Leviton A.; ELGAN Study Investigators. Intraventricular hemorrhage and developmental outcomes at 24 months of age in extremely preterm infants. *J. Child. Neurol.* 2012; 27 (1): 22–29. <https://doi.org/10.1177/0883073811424462>
53. Srinivasakumar P., Limbrick D., Munro R., Mercer D., Rao R., Inder T., Mathur A. Posthemorrhagic ventricular dilatation-impact on early neurodevelopmental outcome. *Amer. J. Perinatol.* 2013; 30:207–214. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1323581>

54. De Vries L.S., Liem K.D., van Dijk K., Smit B.J., Sie L., Rademaker K.J., Gavilanes A.W.; Dutch Working Group of Neonatal Neurology. Early versus late treatment of posthaemorrhagic ventricular dilatation: results of a retrospective study from five neonatal intensive care units in The Netherlands. *Acta Paediatr.* 2002; 91 (2): 212–217. <https://doi.org/10.3171/2011.12.PEDS11136>
55. Brouwer A., Groenendaal F., van Haastert I.L., Rademaker K., Hanlo P., De Vries L. Neurodevelopmental outcome of preterm infants with severe intraventricular hemorrhage and therapy for posthemorrhagic ventricular dilatation. *J. Pediatr.* 2008; 152: 648–654. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.10.005>
56. Singh R., Visintainer P.F. Predictive models for severe intraventricular hemorrhage in preterm infants. *J. Perinatol.* 2014; 34 (10): 802. <https://doi.org/10.1038/jp.2014.152>
57. Мохов Д.Е., Трегубова Е.С., Кузьмина Ю.О., Потехина Ю.П. Возможности применения остеопатических методов лечения у детей первого года жизни. *Вопр. практич. педиатрии.* 2018; 13 (5): 91–97 [Mokhov D.E., Tregubova E.S., Kuzmina Yu.O., Potekhina Yu.P. Possibility of using osteopathic methods of treatment in infants of the first year of life. *Clin. Pract. Pediatr.* 2018; 13 (5): 91–97 (in russ.)]. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2018-5-91-97>
58. Дудин А.В., Туева И.Д., Белаш В.О. Оценка эффективности остеопатических методов коррекции в комплексной терапии псевдобульбарной дизартрии у детей дошкольного возраста. *Российский остеопатический журнал.* 2017; 1–2 (36–37): 53–60 [Dudin A.V., Tueva I.D., Belash V.O. Evaluation of the Effectiveness of Osteopathic Methods of Correction in Combined Therapy of Pseudobulbar Dysarthria in Children of Preschool Age. *Russian Osteopathic Journal.* 2017; 1–2 (36–37): 53–60 (in russ.)]. <https://doi.org/10.32885/2220-0975-2017-1-2-53-60>
59. Lanaro D., Ruffini N., Manzotti A., Lista G. Osteopathic manipulative treatment showed reduction of length of stay and costs in preterm infants. A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017. Mar; 96 (12): e6408. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000006408>
60. Cerritelli F., Pizzolorusso G., Ciardelli F., La Mola E., Cozzolino V., Renzetti C. et al. Effect of osteopathic manipulative treatment on length of stay in a population of preterm infants: a randomized controlled trial. *BMC Pediatr.* 2013. Apr 26; 13: 65. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-13-65>
61. Pizzolorusso G., Cerritelli F., Accorsi A., Lucci C., Tubaldi L., Lancellotti J. et al. The effect of optimally timed osteopathic manipulative treatment on length of hospital stay in moderate and late preterm infants: results from a RCT. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014: 1–10. <https://doi.org/10.1155/2014/243539>

Статья поступила 29.01.2020 г.,
принята к печати 26.02.2020 г.

The article was received 29.01.2020,
accepted for publication 26.02.2020