

УДК 616.831-005.1-053.32

<https://doi.org/10.52420/umj.24.5.82>

<https://elibrary.ru/UZMSFK>



Современные представления о факторах риска, патогенезе и профилактике внутрижелудочных кровоизлияний

Екатерина Сергеевна Гладких[✉], Владимир Александрович Щерба

Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

[✉] ekaterina.gladkikh96@yandex.ru

Аннотация

Введение. Внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК) на современном этапе развития медицины остается патологией с высоким уровнем летальности и инвалидизации недоношенных новорожденных. В связи с этим выявление факторов риска развития, разработка системы профилактики, диагностики и лечения ВЖК не только медицинская, но и социально-экономическая задача.

Цель работы — анализ и обобщение новых научных данных о факторах риска, патогенезе и профилактике ВЖК у новорожденных детей.

Материалы и методы. Выполнен поиск и анализ научных работ с использованием баз данных PubMed, Cochrane Library, РИНЦ. Подбор статей проведен с использованием терминов: intraventricular hemorrhage, premature newborns, risk factors, pathogenesis, prevention. В обзор включено 78 источников, опубликованных за период с 2014 по 2025 г.

Результаты и обсуждение. В статье представлены обобщенные данные об этиологических и патогенетических механизмах развития ВЖК у недоношенных новорожденных. Последствия перенесенного ВЖК определяют необходимость разработки эффективной и безопасной стратегии профилактики этой патологии в целях снижения частоты тяжелых форм и предотвращения возможных осложнений.

Заключение. ВЖК — это состояние, возникающее вследствие особенностей строения незрелого герминативного матрикса у недоношенных новорожденных. Нетравматическое ВЖК является полиэтиологичным заболеванием, основными факторами риска которого являются внутриутробные инфекции, отслойка плаценты, затяжные роды через естественные родовые пути, асфиксия и гипоксия новорожденного, колебания артериального давления, сопутствующие заболевания новорожденных. При проведении профилактических мероприятий важен мультидисциплинарный подход. Профилактика должна быть направлена в первую очередь на уменьшение числа преждевременных родов, а также применение глюкокортикоидов во время беременности. Для предотвращения асфиксии в родах важно своевременное оперативное родоразрешение. После рождения ребенка необходимо соблюдение лечебно-охранительного режима и адекватное назначение респираторной поддержки и лекарственных средств.

Ключевые слова: внутрижелудочковое кровоизлияние, недоношенные новорожденные, факторы риска, патогенез, профилактика

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Для цитирования: Гладких Е. С., Щербак В. А. Современные представления о факторах риска, патогенезе и профилактике внутрижелудочных кровоизлияний // Уральский медицинский журнал. 2025. Т. 24, № 5. С. 82–97. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.5.82>. EDN: <https://elibrary.ru/UZMSFK>.

Current Understanding of Risk Factors, Pathogenesis, and Prevention of Intraventricular Hemorrhage in Premature Newborns

Ekaterina S. Gladkikh[✉], Vladimir A. Shcherbak

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

✉ ekaterina.gladkikh96@yandex.ru

Abstract

Introduction. At the current stage of medical development, intraventricular hemorrhage (IVH) remains a pathology with a high mortality rate and disability of premature newborns. Therefore, the identification of risk factors for the development of IVH, the development of therapeutic and preventive measures is an important medical and socio-economic task.

Objective — analysis and generalization of new scientific data on risk factors, pathogenesis and prevention of IVH in newborns.

Materials and methods. A search and analysis of scientific papers was performed using the databases PubMed, Cochrane Library, RSCI. The selection of articles was carried out using the terms: intraventricular hemorrhage, premature newborns, risk factors, pathogenesis, prevention. The review includes 78 sources published from 2014 to 2025.

Results and discussion. The article presents data on the etiological and pathogenetic mechanisms of the development of IVH in newborns. The consequences of IVH determine the need to develop effective prevention of this pathology in order to reduce morbidity and prevent complications.

Conclusion. IVH is a condition that has arisen due to the structural features of the germ matrix in newborns. This is a disease, the risk factors for which are: intrauterine infections, placental abruption, prolonged labor, concomitant diseases of newborns. A multidisciplinary approach is important in prevention. Prevention should be aimed at reducing the number of premature births, the use of glucocorticosteroids during pregnancy. Timely surgical delivery is important to prevent asphyxia. After the birth of a child, it is necessary to follow a medical regime and adequately prescribe respiratory support and medications.

Keywords: intraventricular hemorrhage, premature newborns, risk factors, pathogenesis, prevention

Conflict of interests. The authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest.

For citation: Gladkikh ES, Shcherbak VA. Current understanding of risk factors, pathogenesis, and prevention of intraventricular hemorrhages. *Ural Medical Journal*. 2025;24(5):82–97. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.5.82>. EDN: <https://elibrary.ru/UZMSFK>.

© Гладких Е. С., Щербак В. А., 2025

© Gladkikh E. S., Shherbak V. A., 2025

Введение

В настоящее время внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК) остается одним из основных тяжелых заболеваний среди недоношенных детей. Это связано с тем, что критический момент развития головного мозга приходится на внутриутробный и неонatalный периоды. Очень низкая масса тела при рождении, экстремальные значения гестационного возраста являются независимыми факторами риска тяжелой степени ВЖК, которые, в свою очередь, тесно связаны с высоким риском смертности [1].

Среди геморрагических поражений центральной нервной системы ВЖК является самой часто встречающейся патологией у недоношенных новорожденных [2]. Несмотря на то что повышается выживаемость экстремально недоношенных детей благодаря новым достижениям в области интенсивной терапии, относительная заболеваемость ВЖК остается высокой во многих странах Европы (Бельгии, Швейцарии, Финляндии, Италии, Германии), Северной Америки (США, Канаде), Азии (Японии, Китае, Республике Кореи, Омане, Сингапуре), Океании (Австралии) и др. [3]. Последствия перенесенного ВЖК в неонatalном периоде могут сказываться на протяжении всей последующей жизни выжившего ребенка. Неврологические нарушения, такие как детский церебральный паралич, эпилепсия, пост-

геморрагическая гидроцефалия, когнитивные нарушения, снижение слуха и зрения, различные психические расстройства могут развиваться у детей, перенесших ВЖК в младенчестве [4–6]. При тяжелой степени ВЖК ухудшается неврологический исход — повышается риск инвалидизации и смертности. Это значит, что необходима разработка комплекса мер для снижения неблагоприятных исходов [7, 8]. Однако даже легкая степень ВЖК негативно воздействует на развитие нервной системы у детей с экстремально низкой массой при рождении. При этом наблюдаются нарушения нервно-психического развития, задержки двигательного развития и развития речи, нарушение развития слуха, различные поведенческие атипии [9]. Реабилитационный потенциал хуже у детей, перенесших ВЖК в неонатальном периоде, чем у недоношенных без перенесенного ВЖК [10]. Тем не менее важно как можно раньше начинать реабилитационные мероприятия, которые могут улучшить неврологические исходы и качество жизни у младенцев с ВЖК.

На современном этапе развития медицины ВЖК остается патологией с высоким уровнем летальности и инвалидизации недоношенных новорожденных во всем мире. По этой причине выявление факторов риска развития, разработка системы профилактики, диагностики и лечения ВЖК не только медицинская, но и социально-экономическая задача.

Цель работы — анализ и обобщение новых научных данных о факторах риска, патогенезе и профилактике ВЖК у новорожденных детей.

Материалы и методы

Выполнен поиск, анализ и обобщение современных данных о ВЖК у недоношенных новорожденных детей путем рассмотрения отечественных и зарубежных научных публикаций. Проведен библиографический обзор по таким информационным базам данных, как PubMed, Cochrane Library, Российский индекс научного цитирования. Для подбора статей использовались термины: *intraventricular hemorrhages, premature newborns, risk factors, pathogenesis, prevention*. Всего найдено 1 067 научных трудов, опубликованных за период с 2014 по 2025 г. Критерии включения: наличие информации о факторах риска, патогенезе и профилактике ВЖК у недоношенных новорожденных; полный текст в свободном доступе; публикация на английском или русском языках. В результате анализа полученного материала отобрано 78 источников, отвечающих цели работы. Часть статей исключена из обзора по причине содержания информации дублирующего характера или несоответствия заданным критериям включения.

Результаты и обсуждение

Антепатальные и постнатальные факторы риска развития ВЖК у недоношенных новорожденных

Важно проводить оценку связи между факторами, влияющими на организм женщин во время течения беременности и новорожденных детей с ВЖК, для того чтобы была возможность разрабатывать профилактические мероприятия по предотвращению этой серьезной патологии. М. Данбар и др. (англ. M. Dunbar et al.) говорят о том, что ВЖК могут возникать еще внутриутробно у плода. Такие геморрагические поражения могут встречаться при обычном течении беременности без связи с факторами, присутствующими при преждевременном родоразрешении, что определяет необходимость проведения исследований для выявления этиологии и условий риска развития этой патологии [11].

Внутриутробные инфекции — хориоамнионит, уреаплазменная инфекция — являются предикторами возникновения геморрагического поражения головного мозга у недоношен-

ных новорожденных [12]. Цз. Мяо и др. (англ. J. Miao et al.) установили, что гистологический хориоамнионит представляет собой независимый фактор риска развития ВЖК у недоношенных младенцев. Помимо этого, новорожденные, у матерей которых диагностирован амнионит, имели более низкую массу тела по сравнению с группой без воспаления ($(1,93 \pm 0,64)$ кг против $(2,26 \pm 0,58)$ кг), а также более ранний срок гестации ($(32,00 \pm 2,71)$ недели против $(34,14 \pm 2,06)$ недели). Во время течения хориоамнионита запускается реакция высвобождения воспалительных цитокинов, которые влияют на сосудистую стенку и вызывают адгезию клеток, повышение коагуляции и тромбоз. При этом у новорожденного с гемодинамическими изменениями и повреждением эндотелия сосудов головного мозга развивающийся синдром позднего воспалительного ответа приводит к возникновению ВЖК [13].

М. Фаргали и др. (англ. M. Farghaly et al.) обнаружили, что дети с очень низкой массой тела и тяжелыми формами ВЖК чаще рождались у матерей с отслойкой плаценты в анамнезе. Кровотечение, возникающее при отслойке плаценты, запускает процессы высвобождения тканевого фактора, тромбина, воспалительных цитокинов, что ведет к сосудистым нарушениям, а также перераспределению мозгового кровотока у плода. Помимо этого, отслойка плаценты приводит к нарушению плодово-плацентарного кровотока, развитию гипоксии, ацидемии, что повышает риск развития ВЖК [14].

Способ родоразрешения играет немаловажную роль в развитии нетравматических геморрагических поражений головного мозга. Так, затяжные вагинальные роды повышают риск развития гипоксии и резкого колебания мозгового кровотока, которые, в свою очередь, увеличивают риск развития ВЖК [15]. И. Гамальедин и др. (англ. I. Gamaleldin et al.) в многоцентровом ретроспективном исследовании установили, что новорожденные, родившиеся естественным путем, с высокой вероятностью имели тяжелое ВЖК ($p < 0,001$), чаще умирали до выписки ($p < 0,001$), дольше находились на кислородной терапии ($p = 0,010$) и нуждались в длительном пребывании в стационаре ($p = 0,006$) в сравнении с детьми, рожденными с помощью кесарева сечение [16]. Тогда как плановое оперативное родоразрешение, напротив, снижает риск развития ВЖК у детей с очень низкой массой тела, рожденных раньше срока [17]. Тем не менее существуют исследования с противоположными выводами и результатами. Так, в Пакистане при обследовании недоношенных младенцев, рожденных преждевременно путем кесарева сечения на сроке гестации с 27 по 34 неделю, не выявлено статистически значимого снижения частоты встречаемости ВЖК [18].

К постнатальным факторам риска развития ВЖК относятся сопутствующие состояния, такие как респираторный дистресс-синдром, легочное кровотечение, пневмоторакс, асфиксия при рождении, сепсис, а также проведение респираторной поддержки методом искусственной вентиляции легких, нестабильные гемодинамические показатели с потребностью в назначении кардиотонической и вазопрессорной терапии, низкое диастолическое артериальное давление [19, 20]. При асфиксии и гипоксии у новорожденных происходит артериальная гипотония, ишемия головного мозга, что повышает риск нарушения целостности незрелых сосудов зародышевого матрикса с последующим возникновением кровоизлияния. Инвазивная искусственная вентиляция легких приводит к церебральной гемодинамической нестабильности, а также локальной воспалительной реакции в головном мозге. Эти факторы являются предрасполагающими для развития ВЖК [21].

А. В. Андреев и др. в ходе проспективного контролируемого сравнительного исследования выявили факторы риска возникновения ВЖК у глубоконедоношенных детей, рожденных на сроке гестации до 32 недель с респираторным дистресс-синдромом. Такими

значимыми клиническими факторами оказались потребность в осуществлении интубации трахеи в родовом зале, проведение новорожденным искусственной вентиляции легких в течение первых суток жизни и принудительные режимы процедуры, отсутствие профилактического применения глюкокортикоидов на антенатальном этапе, большое количество (более 20) болезненных манипуляций, выполненных в первые сутки жизни. У новорожденных с респираторным дистресс-синдромом при вентиляции легких риск возникновения ВЖК связан с отсутствием синхронности между попытками совершения ребенком дыхательных движений с принудительными аппаратными вдохами. Этот фактор служит причиной флюктуации давления в артериях и венах, что может привести к разрыву сосудов зоны зародышевого матрикса и кровоизлиянию в желудочки мозга. Для глубоконедоношенного ребенка многие манипуляции, выполняемые в отделении реанимации и интенсивной терапии, сопровождаются болевыми ощущениями. При возникновении боли выделяется большое количество гормонов катехоламинов, кортизола, а также снижается выработка инсулина. Все это ведет к перераспределению внутримозгового кровотока и повышению внутричерепного давления, что также увеличивает риск реализации ВЖК. А. В. Андреев и др. установили также факторы, которые снижают вероятность развития ВЖК: введение сурфактанта по методике LISA¹ (предусматривает менее болезненное введение препарата в трахею через тонкий катетер под контролем ларингоскопии и отсутствие повреждающего воздействия инвазивной респираторной поддержки), искусственная вентиляция легких с двойным управлением вдоха по давлению, а также антенатальное применение полного курса глюкокортикоидов для профилактики респираторного дистресс-синдрома [22].

В ретроспективном когортном исследовании А. Р. Киртбая и др. обнаружили, что фактором риска ВЖК является геморрагический синдром внечерепной локализации в совокупности с гипокоагуляционными изменениями по данным коагулограммы. Так, при выявлении тяжелого ВЖК у недоношенных детей во всех случаях зарегистрирован сопутствующий геморрагический синдром, а именно легочное, желудочно-кишечное кровотечение или их комбинация. К изменениям в показателях коагулограммы, ассоциированным с развитием ВЖК, относились снижение уровня фибриногена, протромбина по Квику, а также повышение международного нормализованного отношения. Однако введение свежезамороженной плазмы при вышеперечисленных изменениях не предотвращало прогрессирование ВЖК [23]. Полученные данные подтверждаются в других исследованиях. Так, в систематическом обзоре П. Дэвенпорт и М. Сола-Виснер (англ. P. Davenport et M. Sola-Visner) обобщили ключевые особенности системы гемостаза у новорожденных детей. К ним относятся низкая (по сравнению со взрослым человеком) реактивность тромбоцитов и сниженный уровень факторов свертывания крови, что приводит к увеличению времени свертывания. Эти свойства нивелируются такими компенсаторными факторами в крови новорожденных, которые способствуют адекватному гемостазу: повышением фактора фон Виллебранда, гематокрита и среднего объема эритроцитов, снижением количества естественных антикоагулянтов. Все это необходимо для формирования сбалансированной гемостатической системы новорожденных, поэтому введение препаратов крови (таких как тромбоциты или свежезамороженной плазмы) не только не уменьшает кровотечение, но и способствует прогрессированию кровотечения у новорожденных и повышению смертности в случае введения тромбоцитов [24].

З. Везулис и др. (англ. Z. Vesoulis et al.) проанализировали связь значения артериального давления с развитием тяжелых ВЖК у недоношенных новорожденных сроком гестации

¹ LISA — малоинвазивное введение сурфактанта (англ. less invasive surfactant administration).

до 30 недель. На протяжении 5 лет проводилось исследование, которое включало в себя непрерывное мониторирование среднего артериального давления в течение не менее 7 дней жизни у новорожденных с последующей обработкой полученных данных. В своей работе американские ученые выявили, что у детей с тяжелым ВЖК более продолжительное время регистрировались экстремальные изменения среднего артериального давления (<23 мм рт. ст. или >46 мм рт. ст.) в сравнении с детьми без ВЖК. Отмечалось, что за длительным периодом низкого артериального давления у исследуемых детей выявлялась тенденция в сторону повышения среднего давления (без применения инотропных препаратов) с последующей нестабильностью. Однако остается неясным, в какой именно момент возникает ВЖК, что связано с особенностями диагностики, ультразвуковое исследование проводилось детям не каждый день, что, соответственно, не позволяло установить точное время возникновения кровоизлияния [25]. Р. Лампе и др. (англ. R. Lampe et al.) также приводят данные о влиянии пониженного среднего артериального давления и колебания мозгового кровотока на повышение частоты возникновения ВЖК. Помимо перечисленных факторов, повреждающих хрупкие сосуды зародышевого матрикса, выделяют еще и гиперкапнию [26]. Ю. Цай и др. (англ. Y. Cai et al.) установили, что резкие колебания церебрального кровотока, возникающие при применении у детей вазоактивных препаратов, связаны с повышением риска ВЖК. Помимо этого, в указанной работе инвазивная вентиляция легких обозначена как фактор, повышающий частоту развития ВЖК. Авторы предполагают, что инвазивная респираторная поддержка может приводить к колебаниям газового состава крови и давления в легочной артерии с возникновением нестабильности мозгового кровотока, разрывом церебральных сосудов и кровоизлиянием [27].

Еще одним постнатальным фактором риска развития ВЖК, по данным И. Ханафера-Ларока и др. (англ. I. Khanafer-Larocque et al.), может служить клинически значимый открытый артериальный проток, требующий применения медикаментозной терапии. При этом назначение индометацина в ранние сроки (первые 72 ч. жизни) снижает частоту возникновения ВЖК [28].

Немаловажным является то, что степень тяжести ВЖК может прогрессировать с течением времени [29]. Исходя из этого, важно отслеживать и предотвращать не только факторы риска возникновения ВЖК, но и условия, ухудшающие состояние детей. К клиническим данным, которые не только утяжеляют состояние новорожденного с ВЖК, но и повышают летальность относятся развитие судорог, шока в первые сутки жизни, полиорганные нарушения, а также легочная гипертензия [30].

Генетические факторы риска

В последние годы становится актуальным изучение влияния генетических факторов на возникновение ВЖК. Полиморфизмы некоторых генов, ответственных за воспаление, свертывание крови, развитие сосудов, оказывают действие не только на частоту развития ВЖК, но и степень их тяжести. Однонуклеотидные полиморфизмы генов, определяющие развитие головного мозга и церебральных сосудов, повышают распространенность тяжелого ВЖК у недоношенных детей — к таким выводам пришли К. Торнбург и др. (англ. C. Thornburg et al.) [31]. Существует ряд научных трудов, в которых показана роль взаимосвязи различных вариантов полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы (англ. methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR) с возникновением ВЖК у новорожденных. Л. Мент и др. (англ. L. Ment et al.) выявлена связь перенесенной перинатальной асфиксии с некоторыми полиморфизмами гена MTHFR с увеличением риска реализации

геморрагического поражения мозга. При наличии полиморфизма гена *MTHFR* 677C>T в сочетании с низким баллом по шкале Апгар к 5 мин. жизни повышается риск возникновения ВЖК [32]. Д. Шпехт и др. (англ. D. Szpecht et al.) установили высокую распространенность ВЖК у недоношенных новорожденных с генотипом CC гена *MTHFR* 1298A>C [33]. Ф. Ван и др. (англ. F. Wang et al.) пришли к выводам, что мутация в аллели гена *MTHFR* rs1801131 приводит к гипергомоцистеинемии и, как следствие, увеличивает риск сосудистых заболеваний, а именно ВЖК. Недостатком представленной работы является отсутствие учета данных о возрасте, поле и сопутствующих заболеваний у испытуемых [34].

М. Дзетко и др. (англ. M. Dzietko et al.) в крупном проспективном многоцентровом когортном анализе установлено, что полиморфизмы гена аполипопротеина Е (англ. apolipoprotein E, ApoE) — *APOE2* и *APOE4* — являются статистически значимыми факторами, приводящими к росту встречаемости ВЖК среди недоношенных новорожденных [35]. В исследовании, проведенном в Польше, показано, что полиморфизм гена фибронектина (англ. fibronectin, FN) может увеличивать вероятность реализации ВЖК у недоношенных детей. FN — это важнейший компонент, отвечающий за прочность стенок сосудов головного мозга. Установлено, что при полиморфизме гена TT *FN1* rs10202709 семикратно повышается риск ВЖК у детей, рожденных до 32 недели гестации [36].

К. Косик и др. (англ. K. Kosik et al.) выявили, что у недоношенных новорожденных с аллелью G рецептора инсулиноподобного фактора роста-1 (англ. insulin-like growth factor 1 receptor, IGF-1R) (*IGF-1R* 3174G>A) ВЖК встречалось на 50 % реже [37]. IGF-1 принимает участие в развитии, созревании, дифференцировке нейронов головного мозга у недоношенных детей. Уровень этого фактора ниже у глубоконедоношенных детей, чем у плода аналогичного гестационного возраста. Дефицит IGF-1 нарушает целостность, плотность, а также ауторегуляцию сосудов головного мозга, что является важным фактором развития ВЖК. В ряде исследований показано снижение частоты встречаемости и прогрессии ВЖК у детей, которые получали препараты рекомбинантного человеческого IGF-1 и IGF-связывающий белок-3 [38, 39].

А. В. Будалова и др. изучали влияние полиморфизма генов системы гемостаза матери на развитие геморрагических поражений у новорожденных детей. Установлено, что генотип женщин статистически значимо не отличался по выявлению негативных полиморфных вариантов генов от генотипа матерей, у детей которых не регистрировались геморрагические нарушения. Таким образом, ученые пришли к выводу о том, что необходимо определять генотип непосредственно у новорожденных детей для выявления молекулярно-генетических факторов риска ВЖК [40].

Генетические факторы, влияющие на развитие ВЖК продолжают изучаться, — их анализ способствует выявлению группы новорожденных, подверженных высокому риску ВЖК еще в перинатальном периоде, что дает возможность для разработки индивидуальных программ профилактики и потенциально может снизить частоту встречаемости и тяжесть этой серьезной патологии. Дальнейшее изучение широкой вариабельности полиморфизмов генов является перспективным направлением для новых исследований.

Патогенез повреждения зародышевого (герминативного) матрикса

Патогенез ВЖК сложен и многогранен, его главным звеном является повреждение в зоне герминативного матрикса. Герминативный, или зародышевый, матрикс — это скопление нейроглиальных клеток-предшественников, имеющих интенсивную капиллярную сеть. За счет необходимости быстрого ангиогенеза капилляры матрикса обладают особен-

ным строением сосудистой стенки, а также высоким уровнем метаболических процессов. Особенность сосудов зародышевого матрикса заключается в том, что они очень тонкостенные, не имеют мышечного слоя, содержат малое количество перицитов, незрелые базальные мембранные, дефицит фибриллярного кислого белка. Субэндомимальный матрикс занимает промежуточное положение и располагается между мелкими артериями головного мозга и глубокой мозговой веной. За счет такого расположения герминативный матрикс очень восприимчив к нестабильности гемодинамики, которая встречается у недоношенных детей вследствие недостаточной церебральной ауторегуляции, и чувствителен к недостатку кислорода. Ишемия у новорожденных может возникнуть из-за низкого сердечного выброса. В течение первых дней жизни ребенка при улучшении функции желудочков сердца возникает реперфузия. Такие резкие изменения смены ишемии реперфузией повышают нагрузку на очень хрупкие сосуды герминативного матрикса. При увеличении объема кровотечения из зародышевого матрикса нижерасположенный эндомимальный слой разрывается, приводя к излитию крови внутрь желудочка [41]. Л. Виссен и др. (англ. L. Thewissen et al.) также отмечают, что недоношенные новорожденные, у которых есть артериальная гипотензия, склонны к длительным периодам гипоксии и нарушению саморегуляции в центральной нервной системе, что связано с возникновением ВЖК или даже смерти в раннем неонатальном периоде [42].

Патогенез поражения белого и серого вещества головного мозга

По данным В. Шах и др. (англ. V. Shah et al.), у детей с легкими формами ВЖК (1–2-й степеней) возникают патологии развития нервной системы [43]. П. Баллабх и Л. де Ври (англ. P. Ballabh et L. de Vries). П. Дохаре и др. (англ. P. Dohare et al.) подтверждают, что даже легкая степень ВЖК приводит к нарушению формирования коры головного мозга. В процессе внутриутробного роста плода область герминативного матрикса является источником нейрональных и глиальных клеток-предшественников. Эти клетки мигрируют в корковый слой к моменту рождения экстремально недоношенных детей. При возникновении ВЖК у новорожденных нарушается миграция этих клеток, как следствие, возникает нарушение функции олигодендроцитов, отсутствие возможности миелинизации астроцитарных клеток-предшественников, которые выполняют важнейшую функцию на этапе развития коры головного мозга [44, 45].

М. Аргиропулу и др. (англ. M. Argyropoulou et al.) проанализировали структурное и функциональное состояния коры и структуры белого вещества головного мозга по данным проведения магнитно-резонансной томографии в двух группах глубоконедоношенных детей: с ВЖК легкой формы (1-й и 2-й степеней) и без ВЖК. Выявлено, что у детей с ВЖК отмечались недоразвитие коры в соматосенсорных областях, снижение площади и объема коры в некоторых зонах, а также нарушения функциональной активности в основных трактах белого вещества головного мозга [46]. В. Юань и др. (англ. W. Yuan et al.) также свидетельствуют о микроструктурных повреждениях белого вещества у детей с ВЖК как легкой, так и тяжелой степени [47]. Д. Тортора и др. (англ. D. Tortora et al.) оценили уровень кровотока различных зон головного мозга при помощи проведения магнитно-резонансной томографии. Установлено, что в группе недоношенных новорожденных с легкой степенью тяжести ВЖК была снижена перфузия многих областей серого вещества, в т. ч. височной, затылочной коры, таламуса и хвостатого ядра, в сравнении с недоношенными детьми, которые не имели ВЖК. Исходя из полученных данных, можно сделать вывод о том, что метаболизм в сером веществе головного мозга снижается при возникновении ВЖК, что

в дальнейшем может приводить к патологии процессов роста и развития головного мозга с нарушением формирования его борозд [48].

Повреждению серого вещества также способствует постгеморрагическая гидроцефалия в совокупности со сниженным кровотоком в головном мозге. Начинаются процессы метаболизма в условиях гипоксии, приводящие к окислительному стрессу, повышению перекисного окисления липидов, выработке провоспалительных цитокинов, активации протеолитических ферментов. Дилатация желудочков приводит к механическому повреждению серого вещества за счет сдавления клеток, что усугубляет накопление метаболитов в мозговой ткани, нарушая развитие серого вещества головного мозга. В результате изменения структуры серого вещества у детей с ВЖК возникают когнитивные и психические расстройства [49].

Патогенез последствий тяжелой степени ВЖК

Кровоизлияние сопровождается последующим заполнением желудочков мозга сгустками крови. При большом количестве крови (тяжелая степень ВЖК) может развиваться перивентрикулярный геморрагический инфаркт, гидроцефалия — расширение желудочков мозга. При легкой степени ВЖК с течением времени (несколько недель) небольшие сгустки крови рассасываются, а на их месте возникают мелкие кисты. При обширном кровоизлиянии происходит сдавление сгустками крови терминальной вены и ее притоков, возникает поражение белого вещества и зоны герминативного матрикса — перивентрикулярный геморрагический инфаркт. В последствии на месте некротических участков образуются порэнцефалические кисты. Развитие гидроцефалии связано с повышенной выработкой ликвора и (или) нарушением его оттока. Оба этих процесса связаны с воспалительным процессом, возникающим вследствие кровоизлияния. Нарушению оттока способствуют облитерирующий арахноидит, повреждение лимфатических сосудов. Воспаление также способствует гиперсекреции спинномозговой жидкости. Реже может возникать обструктивная гидроцефалия, когда сгустки крови блокируют Сильвиев водопровод, выходы из 4-го желудочка [50]. Многие исследователи в своих работах отмечают, что в процессе развития ВЖК возникает асептическое воспаление, сопровождающееся повышением уровня провоспалительных цитокинов, гемоглобина, свободного гема, молекул клеточной адгезии в субарахноидальном пространстве. Разрушение эритроцитов, приводящее к высвобождению гема и окислению гемоглобина, является одним из патогенетических звеньев ВЖК. Гем связан с развитием иммунных реакций за счет взаимодействия с толл-подобными рецепторами. При гемолизе гем принимает участие в процессе образования активных форм кислорода и вызывает стресс эндоплазматического ретикулума. Гемоглобин увеличивает межклеточные промежутки эндотелия, при этом усиливается адгезия моноцитов. Эти факторы могут приводить к отсроченным осложнениям ВЖК. В ряде исследований, проведенных в Венгрии, США и др., ученые склоняются к предположению, что для ограничения нейровоспалительной реакции при ВЖК необходимо прилагать медикаментозное воздействие на гем и гемоглобин, однако требуется подробное изучение этого вопроса [51–55].

Понимание патогенетических процессов, лежащих в основе развития ВЖК, важно для разработки новых методов лечения и профилактики этой патологии для улучшения неврологических исходов.

Современные сведения о профилактике ВЖК

Причины возникновения ВЖК полигенетичны. Множественные факторы риска развития ВЖК уже определены и продолжают выявляться, что очень важно для проведе-

ния профилактики. В настоящее время не разработаны стандартизованные методы лечения, которые могли бы уменьшить последствия ВЖК у недоношенных детей. В связи с этим так важна разработка мер профилактики для предотвращения развития рассматриваемого заболевания. Исходя из этого, при профилактических мероприятиях должен применяться комплексный подход, направленный на устранение воздействия факторов риска при беременности, родоразрешении и в постнатальном периоде при лечении новорожденных в отделении реанимации [56–58]. Важно отметить, что ВЖК может прогрессировать от легкой степени к тяжелой с течением времени, чаще в первые 7 дней жизни ребенка, поэтому важно выявлять не только факторы риска, но и факторы прогрессии для возможности своевременного проведения профилактических мероприятий [59].

Самым эффективным способом профилактики ВЖК является комплекс мер, направленный на предотвращение возникновения преждевременных родов [60]. Общепризнанным фактом является то, что применение глюкокортикоидов во время беременности снижает частоту развития ВЖК у недоношенных новорожденных. Это может быть связано с сосудосуживающим эффектом таких препаратов, т. к. гиперкапния с одновременным расширением кровеносных сосудов повышает риск кровоизлияния в желудочки мозга. Кроме того, стероиды стабилизируют капилляры в головном мозге, а также нормализуют центральную гемодинамику, что очень важно при течении ВЖК у недоношенных детей [61–64]. Установлено, что введение пренатальных стероидов за 24–72 ч. до начала родов оказывается эффективным для снижения вероятности возникновения ВЖК у недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела при рождении [65].

Профилактика ВЖК после рождения

Если преждевременные роды все-таки произошли, профилактика возникновения ВЖК должна начинаться с первых минут жизни новорожденного. В отделении реанимации и интенсивной терапии необходимо соблюдать правила ухода. К. де Бийл-Маркус и др. (англ. K. de Bijl-Marcus et al.) в ходе проведения исследования доказали, что система мер, проводимых в первые 72 ч. жизни у недоношенных новорожденных, снижает риск возникновения ВЖК, кистозной перивентрикулярной лейкомалии а также частоту летального исхода. Комплекс мероприятий включает в себя поддержание головы на средней линии; положение головного конца, не допускающее как обильный приток крови к головному мозгу, так и резкий отток; исключение резкого подъема ног [66]. Данные исследований, проведенных в Канаде, США, согласуются со сведениями о том, что поза пациента, а именно удержание головы недоношенного ребенка по средней линии в приподнятом положении, снижает частоту возникновения ВЖК [67, 68]. Однако М. Гросс и др. (англ. M. Gross et al.) в ходе своего исследования пришли к выводам, что позиционирование недоношенного пациента не имеет связи со снижением частоты возникновения ВЖК [69]. Улучшение неврологических исходов, положительное влияние на развитие структуры мозга, повышение качества когнитивных и поведенческих показателей отмечались у детей с определенными мерами по уходу начиная с первых дней жизни ребенка на этапах отделения реанимации и интенсивной терапии. К таким мерам относятся профилактика гипотермии [70], поддержание контакта «кожа к коже» с родителями (метод кенгуру), усиление положительной слуховой стимуляции (разговор родителей со своими малышами, музыкотерапия), снижение шумовой и световой нагрузки, раннее начало оральной стимуляции (сосание, не содержащее питательных веществ) и мероприятия по поддержке грудного вскармливания [71].

Существует ряд исследований, в которых отмечается положительное влияние препаратов эритропоэтина на развитие нервной системы у детей с ВЖК. Это связано с такими нейропротективными действиями эритропоэтина, как противовоспалительный, антиоксидантный, антиапоптотический эффекты на клетки головного мозга, олигодендроциты. Восстановление нейрогенеза и ангиогенеза — еще одна из важнейших функций эритропоэтина при повреждениях, возникающих при ВЖК и других патологиях центральной нервной системы в периоде новорожденности. Положительную роль может играть эритропоэтин, влияя на механизмы вторичного повреждения при ВЖК, вызванные действием свободного железа и внеклеточного гемоглобина. Эритропоэтин способствует лучшему усвоению железа и снижает токсичность свободного железа, тем самым уменьшая повреждающий эффект на головной мозг. Однако данные о нарушении развития нервной системы у детей с ВЖК при применении препаратов эритропоэтина остаются спорными [72, 73]. В доклинической модели К. Иерро-Бухалансе и др. (англ. C. Hierro-Bujalance et al.) обнаружено положительное влияние эритропоэтина на неврологические исходы (как краткосрочные, так и долгосрочные) при наличии ВЖК [74]. По данным С. Юул и др. (англ. S. Juul et al.), не выявлены различия по частоте развития ВЖК у недоношенных детей, получавших высокие дозы эритропоэтина (1 000 МЕ на кг массы тела каждые 48 ч. внутривенно с последующим переходом на поддерживающую дозу 400 МЕ на кг массы тела 3 раза в неделю подкожно), в сравнении со второй группой, получавших плацебо (физиологический раствор). У детей не обнаружены значимые различия в неблагоприятных исходах (смерть или тяжелые неврологические нарушения в возрасте 2 лет). Частота встречаемости ВЖК была одинаковой в обеих группах исследования [75]. К противоположным выводам пришли Ю. Сонг и др. (англ. J. Song et al.). Они выявили положительные эффекты от введения человеческого рекомбинантного эритропоэтина у недоношенных новорожденных с ВЖК. Новорожденные получали эритропоэтин в дозе 500 МЕ на кг массы тела внутривенно через день в течение 2 недель, младенцам из второй группы назначали плацебо (физиологический раствор). Зафиксировано снижение частоты неблагоприятных исходов (инвалидности и смерти) у детей в возрасте 18 мес. перенесших ВЖК из группы, получавших эритропоэтин [76]. В другом научном труде также показано, что нейропротекторный эффект рекомбинантного человеческого эритропоэтина, вводимого в низких дозах (400 МЕ на кг 3 раза в неделю начиная с первого дня жизни и до 32-недельного корректированного гестационного возраста), оказывает положительное влияние на снижение частоты развития ВЖК у недоношенных младенцев [77].

Х. Боскабади и др. (англ. H. Boskabadi et al.) провели исследование, в котором сравнивался уровень сывороточного витамина D у недоношенных новорожденных с гестационным возрастом менее 37 недель. В научную работу включено 180 младенцев, разделенных на 2 группы: 97 новорожденных без ВЖК и 83 с ВЖК. Установлено, что у 93 % исследуемых детей с ВЖК уровень витамина D в сыворотке крови ниже 30 нг/мл, тогда как у исследуемых новорожденных без ВЖК низкие значения уровня витамина D отмечались в 67 % случаев. Учитывая полученные данные, а также тот факт, что витамин D играет роль в поддержании стабильности кровеносных сосудов, научные сотрудники пришли к выводу о том, что назначение препарата витамина D у недоношенных новорожденных может быть эффективным для профилактики такого патологического состояния, как ВЖК [78]. Необходимо проведение дальнейших, более глубоких исследований для изучения влияния витамина D на структурно-функциональное развитие центральной нервной системы у недоношенных новорожденных детей для разработки возможных мер по профилактике рассматриваемого заболевания.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что для профилактики развития ВЖК у новорожденных важен мультидисциплинарный подход. Профилактические мероприятия должны начинаться еще задолго до рождения ребенка и продолжаться с первых минут жизни младенца. Медикаментозное воздействие эритропоэтина и витамина D на новорожденных с ВЖК остается недостаточно изученным и спорным в настоящее время, а значит, требует проведения дальнейших исследований.

Заключение

ВЖК — это заболевание, характерное для недоношенных новорожденных, возникающее вследствие особенностей строения незрелого герминативного матрикса. Даже легкая степень ВЖК вызывает нарушения структур головного мозга. Последствиями ВЖК являются различные неврологические и психические заболевания. В связи с этим так важно выявлять факторы риска и звенья патогенеза для разработки методов профилактики развития ВЖК. Однако полиэтиологичность, сложность патогенетических звеньев кровоизлияния в желудочки определяет трудность разработки мер профилактики. Основными предикторами развития ВЖК являются внутриутробные инфекции, отслойка плаценты, затяжные роды через естественные родовые пути, асфиксия и гипоксия новорожденного, колебания артериального давления, сопутствующие заболевания новорожденных. Перспективным направлением является изучение генетических факторов риска развития ВЖК. По этой причине при проведении профилактических мероприятий важен мультидисциплинарный подход. Профилактика должна быть направлена в первую очередь на уменьшение числа преждевременных родов, а также применение глюкокортикоидов во время беременности. Для предотвращения асфиксии в родах важно проведение своевременного оперативного родоразрешения. После рождения ребенка необходимо соблюдение лечебно-охранительного режима и адекватное назначение респираторной поддержки и лекарственных средств.

Список источников | References

1. Piccolo B, Marchignoli M, Pisani F. Intraventricular hemorrhage in preterm newborn: Predictors of mortality. *Acta Biomedica*. 2022;93(2):e2022041. DOI: <https://doi.org/10.23750/abm.v93i2.11187>.
2. Bykova YK, Ushakova LV, Filippova EA, Sugak AB, Kirtbaya AR, Vatolin KV, et al. Hemorrhagic brain injury in premature infants: Pathogenesis and ultrasound diagnostics. *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2024;12(1):47–57. (In Russ). DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2024-12-1-47-57>.
3. Siffel C, Kistler KD, Sarda SP. Global incidence of intraventricular hemorrhage among extremely preterm infants: A systematic literature review. *Journal of Perinatal Medicine*. 2021;49(9):1017–1026. DOI: <https://doi.org/10.1515/jpm-2020-0331>.
4. Zhou M, Wang S, Zhang T, Duan S, Wang H. Neurodevelopmental outcomes in preterm or low birth weight infants with germinal matrix-intraventricular hemorrhage: A meta-analysis. *Pediatric Research*. 2024;95(3):625–633. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41390-023-02877-8>.
5. Tu YF, Wang ST, Shih HI, Wu PM, Yu WH, Huang CC. Epilepsy occurrence after neonatal morbidities in very preterm infants. *Epilepsia*. 2019;60(10):2086–2094. DOI: <https://doi.org/10.1111/epi.16340>.
6. Hollebrandse NL, Spittle AJ, Burnett AC, Anderson PJ, Roberts G, Doyle LW, et al. School-age outcomes following intraventricular haemorrhage in infants born extremely preterm. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*. 2021;106(1):4–8. DOI: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-318989>.
7. McCauley KE, Carey EC, Weaver AL, Mara KC, Clark RH, Carey WA, et al. Survival of ventilated extremely premature neonates with severe intraventricular hemorrhage. *Pediatrics*. 2021;147(4):e20201584. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-1584>.
8. Wang Y, Song J, Zhang X, Kang W, Li W, Yue Y, et al. The impact of different degrees of intraventricular hemorrhage on mortality and neurological outcomes in very preterm infants: A prospective cohort study. *Frontiers in Neurology*. 2022;13:853417. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.853417>.

9. Uccella S, Parodi A, Calevo MG, Nobili L, Tortora D, Severino M, et al. Influence of isolated low-grade intracranial haemorrhages on the neurodevelopmental outcome of infants born very low birthweight. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2023;65(10):1366–1378. DOI: <https://doi.org/10.1111/dmcn.15559>.
10. Glukhov BM, Baydarbekova AK. Outcomes and rehabilitation potential in children with intraventricular hemorrhages in the perinatal period. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(4):19–24. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro202112104119>.
11. Dunbar MJ, Woodward K, Leijser LM, Kirton A. Antenatal diagnosis of fetal intraventricular hemorrhage: Systematic review and meta-analysis. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2021;63(2):144–155. DOI: <https://doi.org/10.1111/dmcn.14713>.
12. Huang J, Meng J, Choonara I, Xiong T, Wang Y, Wang H, et al. Antenatal infection and intraventricular hemorrhage in preterm infants: A meta-analysis. *Medicine*. 2019;98(31):e16665. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016665>.
13. Miao J, Ren Z, Rao Y, Xia X, Wang J, Xu F, et al. Pathological staging of chorioamnionitis contributes to complications in preterm infants. *Italian Journal of Pediatrics*. 2020;46(1):127. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13052-020-00895-4>.
14. Farghaly MAA, Aziz HF, Puthuraya S, Abdalla A, Aly H, Mohamed MA. Placental abruption and risk for intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants: The United States national inpatient database. *Journal of Perinatology*. 2024;44(10):1504–1508. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41372-024-02017-y>.
15. Zhao Y, Zhang W, Tian X. Analysis of risk factors of early intraventricular hemorrhage in very-low-birth-weight premature infants: A single center retrospective study. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2022;22(1):890. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12884-022-05245-2>.
16. Gamaleldin I, Harding D, Siassakos D, Draycott T, Odd D. Significant intraventricular hemorrhage is more likely in very preterm infants born by vaginal delivery: A multi-centre retrospective cohort study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2019;32(3):477–482. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1383980>.
17. Costa STB, Costa P, Graça AM, Abrantes M; Portuguese National Registry of very low birth weight infants. Delivery mode and neurological complications in very low birth weight infants. *American Journal of Perinatology*. 2024;41(9):1238–1244. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1815-1842>.
18. Rahman S, Ullah M, Ali A, Afridi N, Bashir H, Amjad Z, et al. Fetal outcomes in preterm cesarean sections. *Cureus*. 2022;14(8):e27607. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.27607>.
19. Kirtbayia AR, Ionov OV, Balashova EN, Sharafutdinova DR, Golubtsova YM, Suvorova DY, et al. Risk factors of intraventricular hemorrhages in premature infants: the results of a single-center study. *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2024;12(2):8–19. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2024-12-2-8-19>.
20. Özak E, Kersin SG. Intraventricular hemorrhage in preterm babies. *Turkish Archives of Pediatrics*. 2020;55(3):215–221. DOI: <https://doi.org/10.14744/TurkPediatriArs.2020.66742>.
21. Cannavò L, Rulli I, Falsaperla R, Corsello G, Gitto E. Ventilation, oxidative stress and risk of brain injury in preterm newborn. *Italian Journal of Pediatrics*. 2020;46(1):100. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13052-020-00852-1>.
22. Andreev AV, Kharlamova NV, Shilova NA, Pesenkina AA. Risk factors for the development of intraventricular hemorrhage in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2021;66(5):49–55. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-5-49-55>.
23. Kirtbayia AR, Ionov OV, Balashova EN, Sharafutdinova DR, Golubtsova YM, Suvorova DY, et al. Coagulation risk factors for the development and progression of intraventricular hemorrhages in premature infants in the early neonatal period. *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2024;12(3):31–39. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2024-12-3-31-39>.
24. Davenport P, Sola-Visner M. Hemostatic challenges in neonates. *Frontiers in Pediatrics*. 2021;9:627715. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2021.627715>.
25. Vesoulis ZA, Flower AA, Zanelli S, Rambhia A, Abubakar M, Whitehead HV, et al. Blood pressure extremes and severe IVH in preterm infants. *Pediatric Research*. 2020;87(1):69–73. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0585-3>.
26. Lampe R, Rieger-Fackeldey E, Sidorenko I, Turova V, Botkin N, Eckardt L, et al. Assessing key clinical parameters before and after intraventricular hemorrhage in very preterm infants. *European Journal of Pediatrics*. 2020;179(6):929–937. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03585-9>.
27. Cai Y, Jiang Y, Wang P, Zhao X, Song Y, Li X. Risk factors for early periventricular intraventricular hemorrhage in extremely low birth weight infants: A retrospective study. *BMC Pediatrics*. 2025;25(1):58. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12887-025-05390-5>.
28. Khanafer-Larocque I, Soraisham A, Stritzke A, Al Awad E, Thomas S, Murthy P, et al. Intraventricular hemorrhage: Risk factors and association with patent ductus arteriosus treatment in extremely preterm neonates. *Frontiers in Pediatrics*. 2019;7:408. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00408>.
29. Maduray T, Mamdooh F, Masekela R. A retrospective study on the prevalence, severity and outcomes of intraventricular haemorrhage in infants with a low birth weight in a quaternary hospital in a low- to mid-

- dle-income country. *South African Journal of Child Health*. 2019;13(2):56–62. Available from: <https://clck.ru/3Pj63X> (accessed 25 May 2025).
- 30. Kocherova VV, Popova NG, Shcherbak VA. Causes of intraventricular hemorrhages in extremely premature newborns and features of their early outcomes. *Acta Biomedica Scientifica*. 2024;9(3):179–187. (In Russ). DOI: <https://doi.org/10.29413/ABS.2024-9.3.18>.
 - 31. Thornburg CD, Erickson SW, Page GP, Clark EAS, DeAngelis MM, Hartnett ME, et al. Genetic predictors of severe intraventricular hemorrhage in extremely low-birthweight infants. *Journal of Perinatology*. 2021; 41(2):286–294. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41372-020-00821-w>.
 - 32. Ment LR, Adén U, Lin A, Kwon SH, Choi M, Hallman M, et al. Gene-environment interactions in severe intraventricular hemorrhage of preterm neonates. *Pediatric Research*. 2014;75(1–2):241–250. DOI: <https://doi.org/10.1038/pr.2013.195>.
 - 33. Szpecht D, Gadzinowski J, Seremak-Mrozikiewicz A, Kurzawińska G, Drews K, Szymankiewicz M. The role of FV 1691G>A, FII 20210G>A mutations and MTHFR 677C>T; 1298A>C and 103G>T FXIII gene polymorphisms in pathogenesis of intraventricular hemorrhage in infants born before 32 weeks of gestation. *Child's Nervous System*. 2017;33(7):1201–1208. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00381-017-3460-8>.
 - 34. Wang F, Xu Z, Jiao H, Wang A, Jing Y. Associations between MTHFR gene polymorphisms and the risk of intracranial hemorrhage: Evidence from a meta-analysis. *Brain and Behavior*. 2021;11(1):e01840. DOI: <https://doi.org/10.1002/brb3.1840>.
 - 35. Dzietko M, Schulz S, Preuss M, Haertel C, Stein A, Felderhoff-Mueser U, et al. Apolipoprotein E gene polymorphisms and intraventricular haemorrhage in infants born preterm: A large prospective multicentre cohort study. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2019;61(3):337–342. DOI: <https://doi.org/10.1111/dmcn.13987>.
 - 36. Szpecht D, Al-Saad SR, Karbowski LM, Kosik K, Kurzawińska G, Szymankiewicz M, et al. Role of Fibronectin-1 polymorphism genes with the pathogenesis of intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Child's Nervous System*. 2020;36(8):1729–1736. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00381-020-04598-3>.
 - 37. Kosik K, Szpecht D, Karbowski Ł, Al-Saad SR, Chmielarz-Czarnocińska A, Minta M, et al. Hemangioma-related gene polymorphisms in the pathogenesis of intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Child's Nervous System*. 2023;39(6):1589–1594. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00381-023-05824-4>.
 - 38. Horsch S, Parodi A, Hallberg B, Malova M, Björkman-Burtscher IM, Hansen-Pupp I, et al. Randomized control trial of postnatal rhIGF-1/rhIGFBP-3 replacement in preterm infants: Post-hoc analysis of its effect on brain injury. *Frontiers in Pediatrics*. 2020;8:517207. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2020.517207>.
 - 39. Ley D, Hallberg B, Hansen-Pupp I, Dani C, Ramenghi LA, Marlow N, et al. rhIGF-1/rhIGFBP-3 in preterm infants: A phase 2 randomized controlled trial. *The Journal of Pediatrics*. 2019;206:56–65.e8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.10.033>.
 - 40. Budalova AV, Harlamova NV, Fetisova IN, Rokotyanskaya EA, Nazarova AO, Popova IG, et al. Risk factors and features of polymorphisms of genes of the maternal hemostasis system, for predicting the development of hemorrhagic disorders in premature newborns. *Modern Problems of Science and Education*. 2020;(3):116. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17513/spno.29838>.
 - 41. Deger J, Goethe EA, LoPresti MA, Lam S. Intraventricular hemorrhage in premature infants: A historical review. *World Neurosurgery*. 2021;153:21–25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2021.06.043>.
 - 42. Thewissen L, Naulaers G, Hendrikx D, Caicedo A, Barrington K, Boylan G, et al. Cerebral oxygen saturation and autoregulation during hypotension in extremely preterm infants. *Pediatric Research*. 2021;90(2):373–380. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01483-w>.
 - 43. Shah V, Musrap N, Maharaj K, Afifi J, El-Naggar W, Kelly E, et al. Grading of intraventricular hemorrhage and neurodevelopment in preterm <29 weeks' GA in Canada. *Children*. 2022;9(12):1948. DOI: <https://doi.org/10.3390/children9121948>.
 - 44. Ballabh P, de Vries LS. White matter injury in infants with intraventricular haemorrhage: Mechanisms and therapies. *Nature Reviews Neurology*. 2021;17(4):199–214. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41582-020-00447-8>.
 - 45. Dohare P, Kidwai A, Kaur J, Singla P, Krishna S, Klebe D, et al. GSK3 β inhibition restores impaired neurogenesis in preterm neonates with intraventricular hemorrhage. *Cerebral Cortex*. 2019;29(8):3482–3495. DOI: <https://doi.org/10.1093/cercor/bhy217>.
 - 46. Argyropoulou MI, Astrakas LG, Xydis VG, Drougia A, Mouka V, Goel I, et al. Is low-grade intraventricular hemorrhage in very preterm infants an innocent condition? Structural and functional evaluation of the brain reveals regional neurodevelopmental abnormalities. *American Journal of Neuroradiology*. 2020;41(3):542–547. DOI: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6438>.
 - 47. Yuan W, Tamm L, Harpster K, Altaye M, Illapani VSP, Parikh NA. Effects of intraventricular hemorrhage on white matter microstructural changes at term and early developmental outcomes in infants born very preterm. *Neuroradiology*. 2021;63(9):1549–1561. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00234-021-02708-9>.
 - 48. Tortora D, Lo Russo FM, Severino M, Parodi A, Massirio P, Ramenghi LA, et al. Regional impairment of cortical and deep gray matter perfusion in preterm neonates with low-grade germinal matrix-intraventricular

- hemorrhage: An ASL study. *Neuroradiology*. 2020;62(12):1689–1699. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00234-020-02514-9>.
- 49. Sharma DR, Agyemang A, Ballabh P. Cerebral gray matter injuries in infants with intraventricular hemorrhage. *Seminars in Perinatology*. 2022;46(5):151595. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semperi.2022.151595>.
 - 50. Cheng B, Ballabh P. Recovery of the brain after intraventricular hemorrhage. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2022;27(1):101224. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2021.101224>.
 - 51. Erdei J, Tóth A, Nagy A, Nyakundi BB, Fejes Z, Nagy B Jr, et al. The role of hemoglobin oxidation products in triggering inflammatory response upon intraventricular hemorrhage in premature infants. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:228. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00228>.
 - 52. Fejes Z, Pócsi M, Takai J, Erdei J, Tóth A, Balogh E, et al. Preterm intraventricular hemorrhage-induced inflammatory response in human choroid plexus epithelial cells. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(16):8648. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22168648>.
 - 53. Posta N, Csósz É, Oros M, Pethő D, Potor L, Kalló G, et al. Hemoglobin oxidation generates globin-derived peptides in atherosclerotic lesions and intraventricular hemorrhage of the brain, provoking endothelial dysfunction. *Laboratory Investigation*. 2020;100(7):986–1002. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41374-020-0403-x>.
 - 54. Canesin G, Hejazi SM, Swanson KD, Wegiel B. *Heme-derived metabolic signals dictate immune responses*. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:66. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00066>.
 - 55. Pethő D, Hendrik Z, Nagy A, Beke L, Patsalos A, Nagy L, et al. Heme cytotoxicity is the consequence of endoplasmic reticulum stress in atherosclerotic plaque progression. *Scientific Reports*. 2021;11:10435. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89713-3>.
 - 56. Leijser LM, de Vries LS. Preterm brain injury: Germinal matrix-intraventricular hemorrhage and post-hemorrhagic ventricular dilatation. *Handbook of Clinical Neurology*. 2019;162:173–199. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64029-1.00008-4>.
 - 57. Handley SC, Passarella M, Lee HC, Lorch SA. Incidence trends and risk factor variation in severe intraventricular hemorrhage across a population based cohort. *The Journal of Pediatrics*. 2018;200:24–29.e3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.04.020>.
 - 58. Sandoval PV, Rosales PH, Hernández DGQ, Naranjo EAC, Navarro VG. Intraventricular hemorrhage and posthemorrhagic hydrocephalus in preterm infants: Diagnosis, classification, and treatment options. *Child's Nervous System*. 2019;35:917–927. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00381-019-04127-x>.
 - 59. Wu T, Wang Y, Xiong T, Huang S, Tian T, Tang J, et al. Risk factors for the deterioration of periventricular-intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Scientific Reports*. 2020;10(1):13609. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70603-z>.
 - 60. Lim J, Hagen E. Reducing germinal matrix-intraventricular hemorrhage: Perinatal and delivery room factors. *Neoreviews*. 2019;20(8):e452–e463. DOI: <https://doi.org/10.1542/neo.20-8-e452>.
 - 61. Howes A, Hilditch C, Keir A. What clinical practice strategies have been shown to decrease incidence rates of intraventricular haemorrhage in preterm infants? *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2019;55(10):1269–1278. DOI: <https://doi.org/10.1111/jpc.14613>.
 - 62. Jashni Motlagh A, Elsagh A, Sedighipoor E, Qorbani M. Risk factors and short-term complications of high-grade intraventricular hemorrhages in preterm neonates in training hospitals of Alborz. *Iranian Journal of Child Neurology*. 2021;15(1):47–55. DOI: <https://doi.org/10.22037/ijcn.v15i1.20346>.
 - 63. Lee HS, Kim SY. Histological chorioamnionitis, antenatal steroids, and neonatal outcomes in very low birth weight infants: A nationwide study. *PLoS One*. 2019;14(10): e0224450. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224450>.
 - 64. Denicol MM, Leotti VB, Soares CRS, Hilgert JB. Early-onset neonatal sepsis as a risk factor for peri-intraventricular hemorrhage in premature infants. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2024;27:e240013. DOI: <https://doi.org/10.1590/1980-549720240013>.
 - 65. Fortmann I, Mertens L, Boeckel H, Grüttner B, Humberg A, Astiz M, et al. A timely administration of antenatal steroids is highly protective against intraventricular hemorrhage: An observational multicenter cohort study of very low birth weight infants. *Frontiers in Pediatrics*. 2022;10:721355. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.721355>.
 - 66. de Bijl-Marcus K, Brouwer AJ, De Vries LS, Groenendaal F, Wezel-Meijler GV. Neonatal care bundles are associated with a reduction in the incidence of intraventricular haemorrhage in preterm infants: A multicentre cohort study. *Archives of Disease in Childhood — Fetal and Neonatal Edition*. 2020;105(4):419–424. DOI: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-316692>.
 - 67. Murthy P, Zein H, Thomas S, Scott JN, Mehrem AA, Esser MJ, et al. Neuroprotection care bundle implementation to decrease acute brain injury in preterm infants. *Pediatric Neurology*. 2020;110:42–48. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2020.04.016>.
 - 68. Kochan M, Leonardi B, Firestone A, McPadden J, Cobb D, Shah TA, et al. Elevated midline head positioning of extremely low birth weight infants: Effects on cardiopulmonary function and the incidence of pe-

- riventricular-intraventricular hemorrhage. *Journal of Perinatology*. 2019;39(1):54–62. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41372-018-0261-1>.
69. Gross M, Engel C, Trotter A. Evaluating the effect of a neonatal care bundle for the prevention of intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Children*. 2021;8(4):257. DOI: <https://doi.org/10.3390/children8040257>.
70. Chiu WT, Lu YH, Chen YT, Tan YL, Lin YC, Chen YL, et al. Reducing intraventricular hemorrhage following the implementation of a prevention bundle for neonatal hypothermia. *PLoS One*. 2022;17(9): e0273946. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0273946>.
71. Soleimani F, Azari N, Ghiasvand H, Shahrokhi A, Rahmani N, Fatollahierad S. Do NICU developmental care improve cognitive and motor outcomes for preterm infants? A systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatrics*. 2020;20(1):67. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12887-020-1953-1>.
72. Ohlsson A, Aher SM. Early erythropoiesis-stimulating agents in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020;(2):CD004863. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004863.pub6>.
73. Wang Y, Wu Y, Li T, Wang X, Zhu C. Iron metabolism and brain development in premature infants. *Frontiers in Physiology*. 2019;10:463. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00463>.
74. Hierro-Bujalance C, Infante-Garcia C, Sanchez-Sotano D, Del Marco A, Casado-Revuelta A, Mengual-Gonzalez CM, et al. Erythropoietin improves atrophy, bleeding and cognition in the newborn intraventricular hemorrhage. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2020;8:571258. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.571258>.
75. Juul SE, Comstock BA, Wadhawan R, Mayock DE, Courtney SE, Robinson T, et al. A randomized trial of erythropoietin for neuroprotection in preterm infants. *The New England Journal of Medicine*. 2020;382(3):233–243. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1907423>.
76. Song J, Wang Y, Xu F, Sun H, Zhang X, Xia L, et al. Erythropoietin improves poor outcomes in preterm infants with intraventricular hemorrhage. *CNS Drugs*. 2021;35(6):681–690. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00817-w>.
77. Arias Fernández DA, Romero Diaz HA, Figueroa Garnica AD, Iturri-Soliz P, Arias-Reyes C, Schneider Gasser EM, et al. Low and sustained doses of erythropoietin prevent preterm infants from intraventricular hemorrhage. *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 2025;331:104363. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.resp.2024.104363>.
78. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Faramarzi R. The vitamin D level in umbilical cord blood in premature infants with or without intra-ventricular hemorrhage: A cross-sectional study. *International Journal of Reproductive BioMedicine*. 2018;16(7):429–434. DOI: <https://doi.org/10.29252/ijrm.16.7.429>.

Информация об авторах

Екатерина Сергеевна Гладких — аспирант кафедры педиатрии факультета дополнительного профессионального образования, Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия.

E-mail: ekaterina.gladkikh96@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4268-416X>

Владимир Александрович Щербак — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии факультета дополнительного профессионального образования, Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия.

E-mail: shcherbak2001@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2032-7612>

Information about the authors

Ekaterina S. Gladkikh — Postgraduate Student of the Department of Pediatrics, Faculty of Continuing Professional Education, Chita State Medical Academy, Chita, Russia.

E-mail: ekaterina.gladkikh96@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4268-416X>

Vladimir A. Shcherbak — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Pediatrics, Faculty of Continuing Professional Education, Chita State Medical Academy, Chita, Russia.

E-mail: shcherbak2001@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2032-7612>

Рукопись получена: 11 июня 2025. Одобрена после рецензирования: 11 июля 2025. Принята к публикации: 13 октября 2025.

Received: 11 June 2025. Revised: 11 July 2025. Accepted: 13 October 2025.