

УДК 616-053.3:618.33-088.9

## КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ ВЕНТРИКУЛОМЕГАЛИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ

О.В. Халешкая, Н.В. Ремизова, Е.М. Козлова, М.А. Сулова,  
 ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия Росздрава»,  
 МЛГТУ «Детская городская клиническая больница № 1», г. Н. Новгород

На основании клинических и нейросонографических данных, показателей мозговой гемодинамики, биохимических маркеров изучалось формирование и развитие вентрикуломегалии у новорожденных с перинатальной гипоксией в остром периоде заболевания. Основными факторами, ведущими к развитию вентрикуломегалии, являются морфофункциональная незрелость головного мозга, отсутствие компенсаторного снижения ИР передних мозговых артерий, наличие метаболического ацидоза и активация фермента карбангидразы, выражающаяся в увеличении реабсорбции бикарбонатов почками.

On the base of clinic and neurosonographic data, indices of cerebral hemodynamic, biochemical markers the forming and development of ventriculomegalia of new-born kids with perinatal hypoxia in acute period of the disease have been studied. The main factors leading to development of ventriculomegalia are morpho-functional unripeness of cerebrum, absence of compensatory lowering of the index of resistancy of anterior cerebral arteries, presence of metabolic acidosis and activation of the enzyme carbonic anhydrase, being expressed in increase of reabsorption of bicarbonates by kidneys.

**П**остгипоксическое повреждение головного мозга – проблема, долгое время остающаяся в центре внимания исследователей как в нашей стране, так и за рубежом. Это связано с относительно высокой распространенностью заболевания и серьезностью его последствий [1].

Одним из ведущих синдромов перинатального поражения ЦНС гипоксического генеза является гидроцефальный, основным проявлением которого является расширение желудочковой системы, определяемое нейросонографически [4, 6, 9, 10]. Частота развития гидроцефального синдрома по данным разных авторов колеблется от 0,28 до 3 на тысячу родившихся живыми. Несвоевременная диагностика и лечение могут привести к развитию различных психоневрологических расстройств, от минимальной мозговой дисфункции до тяжелых форм детского церебрального паралича [3, 5, 7, 12, 13, 14].

В то же время подходы к лечению должны основываться на четком понимании механизмов развития процесса. Поскольку основным лекарственным препаратом для лечения гидроцефального синдрома остается ингибитор карбангидразы – диакарб, оказывающий непосредственное влияние на кислотно-щелочное состояние крови, ликвора, мочи, показания и противопоказания к его применению у детей нуждаются в дальнейшем уточнении [8, 11].

**Цель исследования** – на основании клинических и нейросонографических данных, показателей мозговой гемодинамики, биохимических маркеров изучить формирование и развитие вентрикуломегалии у новорожденных с перинатальной гипоксией в остром периоде заболевания.

### Материалы и методы

Было проведено проспективное обследование 103 новорожденных, составивших основную группу. Дети перенесли перинатальную гипоксию и поступили на лечение в стационар на первой неделе жизни с диагнозом «гипоксическое поражение центральной нервной системы средней степени тяжести». Перивентрикулярное кровоизлияние 1-ой степени имели 62 ребенка. Дети с кровоизлияниями 2-3-ей степени в исследование не включались. Также критериями исключения служили гипербилирубинемия, превышающая 150 мкмоль/л, срок гестации 34 недели и менее, наличие врожденных пороков развития или манифестных инфекций.

Обследование в основной группе проводилось в динамике на 4-7-ой, 10-14-ый день жизни и в конце неонатального периода (на 21-28-ой день жизни) и включало в себя клинический осмотр, нейросонографическое исследование с доплерографией крупных артерий головного мозга на аппарате «Aloka-ssd 1400» датчиком 5,0 МГц, а также биохимическое

исследование венозной крови и мочи. Подробно анализировались данные акушерско-гинекологического и генеалогического анамнеза.

Контрольную группу составили 15 новорожденных, поступивших на лечение в отделение патологии новорожденных с проявлениями везикулопустулеза, омфалита или острой респираторной вирусной инфекции. Состояние детей расценивалось как среднетяжелое. Акушерско-гинекологический анамнез у детей данной группы отягощен не был, и они не имели клинических и нейросонографических признаков перенесенной гипоксии.

Срок гестации у детей основной группы составил  $38,73 \pm 2,44$  недели, у новорожденных контрольной группы –  $38,8 \pm 0,86$  недели ( $U=0,110$ ;  $p=0,913$ ). Масса тела при рождении у новорожденных основной группы была  $3232 \pm 640$  г, у детей контрольной группы –  $3352 \pm 354$  г ( $U=0,706$ ;  $p=0,913$ ).

В свою очередь, в процессе динамического наблюдения основная группа с учетом размеров желудочковой системы была разделена на две подгруппы: 1-я подгруппа – пациенты с наличием вентрикуломегалии – 30 детей (29%) и 2-я подгруппа – пациенты без вентрикуломегалии – 73 ребенка (71%).

За норму принимали следующие размеры: ширина передних рогов боковых желудочков – 2-4 мм, третьего желудочка – 2-4 мм, задних рогов боковых желудочков – 12-13 мм. Вентрикуломегалия легкой степени диагностировалась при расширении передних рогов боковых желудочков до 5-8 мм при нормальных размерах третьего желудочка, умеренная вентрикуломегалия – при расширении передних рогов до 9 мм, третьего желудочка – до 6 мм, при большем расширении желудочков речь шла о выраженной вентрикуломегалии [2].

Для статистической обработки материала использовались программы Statistica 6,0 и Biostat. Рассчитывались критерий хи-квадрат и точный критерий Фишера (для малых величин), кроме того, применялись однофакторный дисперсионный анализ (критерии Манна-Уитни, Вилкоксона), корреляционный анализ по Спирмену, расчет относительного риска и его доверительных интервалов. Результаты представлены в виде  $M \pm \sigma$ . Достоверными считались различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

Вентрикуломегалия различной степени выраженности была выявлена у 30 детей (28%) из 103. При этом размеры передних рогов боковых желудочков у детей первой подгруппы (с вентрикуломегалией) составили  $5,64 \pm 1,26$  мм по сравнению с  $3,65 \pm 0,64$  мм у детей второй подгруппы ( $U=9,808$ ;  $p=0,0001$ ), размеры задних рогов составили  $15,18 \pm 2,17$  мм и  $11,35 \pm 0,8$  мм для первой и второй групп соответственно ( $U=12,238$ ;  $p=0,0001$ ).

На 4-7-ой день жизни вентрикуломегалию легкой степени имели 19 детей (63,4%), умеренную – 6 новорожденных (20%) и выраженную – 5 детей из 30 (16,4%). Важно отметить, что большинство детей (20 из 30) имело равномерное расширение всех групп желудочков. (Среди них были и все дети с умеренной и выраженной вентрикуломегалией). 10 детей с легкой вентрикуломегалией имели расширение только передних рогов боковых желудочков.

В динамике к концу неонатального периода размеры передних рогов у детей первой подгруппы уменьшились до  $5,29 \pm 2,56$  мм, размеры задних рогов – до  $13,43 \pm 2,51$  мм. Размеры желудочковой системы у детей второй подгруппы к концу неонатального периода остались прежними.

В целом, к концу первого месяца жизни размеры желудочковой системы нормализовались у 12 детей из 30, 15 имели легкую вентрикуломегалию, у двоих оставалось умеренное и у одного ребенка выраженное расширение желудочковой системы. Положительная динамика отмечалась у всех детей.

Далее мы проанализировали клинические и нейросонографические маркеры возможного развития вентрикуломегалии у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию средней степени тяжести.

При изучении неврологического статуса у новорожденных, имеющих нормальные размеры желудочковой системы и вентрикуломегалию различной степени тяжести, мы не обнаружили достоверных различий ни по частоте встречаемости, ни по выраженности основных синдромов. Так, среди детей основной группы синдром угнетения при поступлении был диагностирован у 31 ребенка из 103 (30,1%), синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости – у 33 детей (32%), гипертензионный синдром – у 39 новорожденных (37,9%). Среди пациентов основной группы отсутствовали дети с судорожным синдромом. Синдром вегетовисцеральных нарушений ни в одном случае не являлся основным. Как сопутствующий диагноз он был выставлен 16 новорожденным. Клинических признаков гидроцефального синдрома в виде патологического прироста окружности головы, расхождения швов и родничков, усиления венозной сети не было выявлено ни у одного ребенка.

В динамике, к концу неонатального периода, картина несколько изменилась.

Судорожный синдром по-прежнему не был отмечен ни у одного ребенка. На первое место вышел синдром двигательных нарушений. Его имели 68 детей основной группы (66,2%). Синдром вегетовисцеральных нарушений стал ведущим у 12 детей (11,8%) (все они имели вегетативные расстройства и при поступлении). И, наконец, гипертензионный синдром оставался основным у 19 детей (18,6%). Синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости выставлялся лишь четырем детям (3,2%).

Корреляции между размерами желудочков и выраженностью признаков внутричерепной гипертензии у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию средней степени тяжести, выявлено не было.

Среди нейросонографических маркеров наиболее достоверными были сопутствующие признаки незрелости. Визуализация латеральной борозды в виде треугольника отмечалась у 11 из 30 (36,6%) новорожденных первой группы и у 12 из 73 (16,4%) второй ( $\chi^2=5,816$ ;  $p=0,016$ ), незначительная асимметрия передних и задних рогов боковых желудочков ( $\chi^2=20,469$ ;  $p=0,0001$ ), неправильные контуры сосудистых сплетений

( $\chi^2=7,987$ ,  $p=0,005$ ). Данные признаки достоверно чаще встречались у новорожденных первой подгруппы. У них же отмечались и отдельные морфологические проявления незрелости – лануго, мягкие ушные раковины, строение гениталий – хотя при оценке по шкале Bollard все дети соответствовали гестационному возрасту и различий по срокам гестации между детьми первой и второй подгрупп отмечено не было.

При изучении показателей мозгового кровотока были выявлены следующие закономерности: индекс резистентности (ИР) во всех трех изучаемых артериях на 4-7-ые сутки жизни был несколько ниже у детей основной группы по сравнению с контрольной, оставаясь в пределах возрастной нормы. Наибольшие различия отмечались по индексу резистентности в передней мозговой артерии (ИР ПМА), который составил  $0,644 \pm 0,075$  и  $0,593 \pm 0,076$  для основной и контрольной групп соответственно ( $U=2,369$ ;  $p=0,020$ ). Мы объясняем это компенсаторной гиперперфузией головного мозга у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию, за счет активной регуляции сосудистого тонуса. Это подтверждается тем, что снижение ИР происходило, в основном, за счет увеличения диастолической скорости кровотока, характеризующей сопротивление току крови дистальнее места измерения.

В то же время были получены и различия по показателям мозгового кровотока между детьми первой и второй подгрупп. Наиболее выраженными они были в передних мозговых артериях (таблица 1).

**Таблица 1. Динамика ИР в передних мозговых артериях у детей основной группы**

ИР	4-7 день жизни	10-14 день жизни	21-28 день жизни
Первая подгруппа	$0,636 \pm 0,064$	$0,659 \pm 0,068$	$0,703 \pm 0,116$
Вторая подгруппа	$0,580 \pm 0,075$	$0,624 \pm 0,072$	$0,617 \pm 0,081$
Статистика	$U=3,214$ $p=0,002$	$U=1,864$ $p=0,069$	$U=1,907$ $p=0,074$

У детей с вентрикуломегалией ИР был достоверно выше, чем у детей с нормальными размерами желудочковой системы:  $0,636 \pm 0,064$  и  $0,58 \pm 0,075$  для первой и второй подгрупп на 4-7-ые сутки соответственно ( $U=3,124$ ;  $p=0,002$ ). Основной причиной снижения ИР у детей основной группы служило увеличение диастолической скорости кровотока. В то же время показатели у детей первой группы были ближе к таковым у пациентов контрольной группы. Так, в контрольной группе ИР в передней мозговой артерии на 4-7-ой день жизни составил  $0,644 \pm 0,075$ , в основной –  $0,593 \pm 0,076$  ( $U=2,369$ ;  $p=0,020$ ). Можно предположить, что у детей первой подгруппы недостаточными являются механизмы регуляции сосудистого тонуса и соответственно мозгового кровотока, которые способствуют увеличению диастолического кровотока и снижению индекса резистентности у новорожденных второй подгруппы в ответ на перенесенную гипоксию.

Различия показателей кровотока во внутренних сонных и средних мозговых артериях выражены меньше.

Таким образом, для детей, перенесших перинатальную гипоксию, характерно компенсаторное снижение индекса

резистентности и соответствующее увеличение мозгового кровотока. Эта реакция отсутствует у новорожденных с вентрикуломегалией, что может быть связано с их относительной морфофункциональной незрелостью. Раньше других появляются, более выражены и дольше других сохраняются изменения кровотока в передних мозговых артериях, что может быть связано с диаметром сосудов и особенностями бассейна кровоснабжения.

Существование взаимосвязи мозгового кровотока и развития вентрикуломегалии несомненно. В то же время показатели мозгового кровотока непосредственно связаны с биохимическими изменениями, наблюдающимися при гипоксии. В первую очередь, это касается показателей, характеризующих кислотно-основное состояние крови: pH крови, газы крови и значение буферных оснований (в частности, бикарбонатный буфер).

Исследование кислотно-основного состояния проводилось в венозной крови, которая более корректно отражает метаболические расстройства (таблица 2). У детей контрольной группы забор крови не проводили, так как возрастные нормы КОС разработаны детально.

У детей, перенесших гипоксию средней степени тяжести, декомпенсированного ацидоза не отмечалось. Тем не менее, различия между подгруппами по уровню бикарбонатов венозной крови были достоверными. В первой подгруппе данный показатель составил  $20,65 \pm 4,22$  ммоль/л, во второй –  $22,84 \pm 4,10$  ммоль/л ( $U=2,441$ ;  $p=0,016$ ). Особенно низкие показатели (менее 19 ммоль/л) отмечались у детей с сохранявшимся в течение всего неонатального периода расширением желудочковой системы. Низкие показатели бикарбонатов крови могут сопровождаться снижением pH ликвора, что приводит к активации карбангидразы, повышению секреции спинномозговой жидкости и соответственно развитию компенсаторной вентрикуломегалии.

В динамике различия по уровню бикарбонатов становятся недостоверными ( $p>0,1$ ), хотя существующая тенденция к их снижению у детей с вентрикуломегалией ( $22,45 \pm 2,6$  ммоль/л по сравнению с  $24,1 \pm 2,0$  ммоль/л) остается до конца неонатального периода.

По нашему мнению, перспективным является также исследование бикарбонатов мочи, так как сходными являются механизмы реабсорбции бикарбонатов почками и секреции их сосудистыми сплетениями головного мозга с участием фермента карбангидразы. Итогом активации данного фермента является некоторое снижение диуреза и увеличение продукции ликвора. Кроме того, одним из препаратов, наиболее широко используемых в терапии гидроцефального синдрома, является Диакарб – ингибитор карбангидразы, влияющий на активность фермента как в почечных канальцах, так и в сосудистых сплетениях головного мозга, оказывающий тем самым мочегонный и снижающий ликворопродукцию эффект.

Однако сохранение регуляторных механизмов кислотно-основного гомеостаза возможно лишь в условиях неизменных функций почек, которые могут нарушаться при перенесенной

гипоксии. Исходя из сходства морфологических и функциональных особенностей клеток тубулярного эпителия и сосудистых сплетений (на чем и основывается высокий клинический эффект применения Диакарба при гидроцефалии), можно предполагать и общность механизмов повреждения этих клеток, особенно поврежденных токсических.

При исследовании функций почек была выявлена их полная сохранность. Не было получено достоверных различий ни по активности гамма-глутамил трансферазы – маркера канальцевых нарушений, псевдохолинэстеразы, свидетельствующей о нарушении проницаемости клубочков, ни по уровню выведения натрия и кальция ( $p < 0,05$ ). Таким образом, уровень выведения почками ионов бикарбонатов должен отражать процессы регуляции кислотно-основного состава. Показательно, что исходно уровень экскреции бикарбонатов детьми первой подгруппы был несколько ниже у детей первой подгруппы:  $3,69 \pm 5,82$  ммоль/ммоль креатинина и  $8,09 \pm 17,95$  ммоль/ммоль креатинина для первой и второй подгрупп соответственно ( $p < 0,05$ ).

В динамике уровень бикарбонатов в моче у детей с вентрикуломегалией становится достоверно выше, чем у детей второй подгруппы, причем различия постепенно нарастают. На 4-7-ой день жизни  $U=1,312$ ;  $p=0,193$ ; на 10-14-ый –  $U=1,626$ ;  $p=0,107$  и, наконец, на 21-28-ой –  $U=4,178$ ;  $p=0,0001$  (рис.2).

**Таблица 2. Показатели кислотно-основного состояния крови у детей основной группы на 4-7-ой день жизни**

	pH	НСО <sub>3</sub> (ммоль/л)	pCO <sub>2</sub> (мм рт. ст.)	pO <sub>2</sub> (мм рт. ст.)
Первая подгруппа	7,35±0,06	20,65±4,22	40,80±5,99	40,30±14,02
Вторая подгруппа	7,37±0,05	22,84±4,10	38,49±6,71	42,84±12,62
Статистика	U=1,724; p=0,088	U=2,441; p=0,016	U=1,638; p=0,105	U=0,898; p=0,371

Такое повышение могло объясняться несколькими причинами: «срывом» компенсаторных механизмов в условиях сохраняющейся тканевой гипоксии и метаболического ацидоза, нарушением функций почек вследствие их гипоксического или токсического поражения и, наконец, воздействием лекарственных препаратов. Практически все дети из группы с вентрикуломегалией (в отличие от группы без вентрикуломегалии получали терапию мочегонными средствами (Диакарб), которая не могла не сказаться на функциональных показателях.

Исследование влияния проводимой мочегонной терапии показало следующие результаты.

На фоне терапии Диакарбом размеры желудочковой системы уменьшались быстро и значительно: с  $4,18 \pm 1,4$  до  $3,64 \pm 0,93$  мм для передних рогов боковых желудочков и с  $12,63 \pm 2,29$  до  $11,05 \pm 1,96$  мм для задних рогов боковых желудочков ( $p < 0,05$  в обоих случаях). Такого же выраженного клинического эффекта у детей, не получавших Диакарб, не наблюдалось, однако положительная динамика наблюдалась у всех пациентов. Компенсация состояния наступала к концу неонатального периода.

В то же время было выявлено негативное влияние Диакарба на процессы компенсации метаболических расстройств у детей основной группы. Так, он достоверно повышал ИР в

передней мозговой артерии, устраняя таким образом компенсаторную гиперперфузию головного мозга. Кроме того, на фоне приема Диакарба активность ГТТ, отражающей повреждение канальцевого эпителия, возростала до  $128,55$  ЕД/мг креатинина, что можно объяснить нефротоксическим влиянием Диакарба. У детей, получавших Диакарб, закономерным осложнением терапии являлся метаболический ацидоз.

Таким образом, основными факторами, ведущими к развитию вентрикуломегалии, являются морфофункциональная незрелость головного мозга, отсутствие компенсаторного снижения ИР передних мозговых артерий, наличие метаболического ацидоза и активация фермента карбангидразы, выражающаяся в увеличении реабсорбции бикарбонатов почками (таблица 3).

**Таблица 3. Факторы риска развития вентрикуломегалии**

Показатель	Относительный риск	Доверительные интервалы
Наличие 2 и более нейросонографических признаков незрелости на 4-7-ые сутки жизни	1,70	1,16–2,45
ИР ПМА более 0,6 на 4-7-ые сутки жизни	3,03	2,11–4,31
Уровень бикарбонатов венозной крови менее 21 ммоль/л на 4-7-ые сутки жизни	2,90	1,66–5,02
Концентрация бикарбонатов мочи менее 5 ммоль/ммоль креатинина на 4-7-ые сутки жизни	3,81	2,87–5,02

**Выводы:**

- Вентрикуломегалия развивается примерно у 28% детей, перенесших гипоксию средней степени тяжести, сохраняясь к концу неонатального периода у 15% детей. При этом 63,5% детей имеют умеренное и выраженное расширение желудочковой системы, 36,5% – легкое расширение передних рогов боковых желудочков.

- Для детей с вентрикуломегалией, в отличие от новорожденных с нормальными размерами желудочковой системы, характерно отсутствие компенсаторной постгипоксической гиперперфузии головного мозга, проявляющейся снижением индекса резистентности крупных мозговых артерий (особенно передних мозговых артерий), что может быть связано с их относительной морфофункциональной незрелостью или истощением механизмов компенсации на фоне пролонгированного метаболического ацидоза.

- Снижение уровня бикарбонатов венозной крови может служить маркером развития и длительного сохранения вентрикуломегалии у новорожденных, перенесших гипоксию средней степени тяжести. Снижение выведения бикарбонатов с мочой до начала медикаментозной терапии отражает компенсаторное повышение активности карбангидразы почечных канальцев в ответ на гипоксию.

- Уменьшение размеров желудочков в динамике идет параллельно с компенсацией клинической симптоматики, постепенным повышением индекса резистентности с увеличением систоло-диастолической разницы скоростей кровотока в

крупных мозговых артериях и нормализацией уровня бикарбонатов венозной крови. Нормализация данных показателей происходит к концу неонатального периода.

- Применение Диакарба у новорожденных с вентрикуломегалией, перенесших гипоксию средней степени тяжести, показано лишь в случае нарушения компенсаторных реакций организма.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Володин Н.Н. Перинатальная энцефалопатия и ее последствия – дискуссионные вопросы семиотики и терапии/ Н.Н. Володин, М.И. Медведев, С.О. Рогаткин. Российский педиатрический журнал 2001; 1: 4-8.
2. Зубарева Е.А. Нейросонография у детей раннего возраста/ Е.А. Зубарева, Е.А. Улезко. 2004.
3. Пронина И.И. Диагностика, прогноз и коррекция гипертензионно-гидроцефального синдрома у новорожденных и детей первого года жизни, перенесших перинатальную гипоксию: автореф. дис. канд. мед. наук. Иваново; 2001.
4. Савельев В.Г. Гидроцефалия. Российский медицинский журнал 2002; 3-4: 36-37.
5. Arora A. Outcome and clinical course of prenatally diagnosed cerebral ventriculomegaly/ A. Arora, C.M. Bannister, S. Russell. Eur J Pediatr Surg. 2004; 8: 34.
6. Bannister C.M. Prenatal ventriculomegaly and hydrocephalus/ C.M. Bannister, S.A. Russell. Neurol Res 2002; 22: 25.
7. Bromley B. Mild fetal lateral ventriculomegaly; clinical course and outcome/ B. Bromley, F.D. Frigolito. Am J Obstet Gynecol; 2003. 164.
8. Carrion E. Use of acetazolamide to decrease cerebrospinal fluid production in chronical ventilated patients with ventriculopleural shunts/ E. Carrion, J.H. Hertzog. Arch Dis Child 2001; Jan, 84 (1): 68-71.
9. Grasby D.C. Ultrasound grading of cerebral ventricular dilatation in preterm neonates/ D.C. Grasby, A. Esterman. J Paediatr Child Health 2003; 3: 6-12.
10. Hydrocephalus – what, s new? Leading article// Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2004; 89: 9-13.
11. Kennedy C.R. Randomized, controlled trial of acetazolamide and furosemide in posthemorrhagic ventricular dilation in infancy; follow-up at 1 year/ C.R. Kennedy, S. Ayers. Pediatrics 2001; Sep, 108 (3): 597-607.
12. Sgouros S. Long term complications of hydrocephalus/ S. Sgouros, C. Malluci. Pediatr Neurosurg 2003. 32.
13. Twining P. The outcome of fetal ventriculomegaly/ P. Twining. Br J Radial. 2003. 67.
14. Wylde M. Isolated mild fetal ventriculomegaly/ M. Wylde, M. Watkinson. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2004; 89: 9-13.