

# Клиническое значение перивентрикулярной лейкомалии в формировании детского церебрального паралича

О. К. Кириллов<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2821-7896>, kirilochevoleg@gmail.com

З. Г. Тарасова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2480-6407>, zoya\_isenaliyeva@mail.ru

А. С. Эйберман<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5663-9220>, aberman@bk.ru

Л. Г. Бочкова<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4634-3696>, Lu\_lg@mail.ru

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Астраханский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации; 410000, Россия, Саратов, ул. Большая Садовая, 137

## Резюме

**Введение.** Детский церебральный паралич – одна из главных причин детской инвалидности. При этом основная форма повреждения головного мозга – перивентрикулярная лейкомалия, предпочтительным методом диагностики которой является ультразвуковое исследование.

**Цель работы.** Изучить особенности течения, характер структурных изменений и клиническое значение перивентрикулярной лейкомалии в формировании детского церебрального паралича. Дизайн исследования – проспективное, обсервационное, одноцентровое. Все пациенты изначально находились в отделении реанимации и интенсивной терапии вследствие наличия у них полиорганной недостаточности. Критерии включения: новорожденные с перинатальными поражениями центральной нервной системы в сочетании со структурными изменениями головного мозга по данным ультразвукового исследования. Критерии исключения: новорожденные с перинатальными поражениями центральной нервной системы с отсутствием структурных изменений головного мозга по данным ультразвукового исследования. Клиническое наблюдение за пациентами начиналось в неонатальном периоде. В дальнейшем проводилось динамическое наблюдение с оценкой состояния нервной системы до 4 лет. Для объективной оценки психомоторного развития детей на первом году жизни ежемесячно использовался метод количественной оценки возрастного развития ребенка по шкале Л. Т. Журбы и Е. А. Мастиюковой.

**Результаты.** Под наблюдением находились 115 пациентов (доношенные – 31, недоношенные – 84). Формирующийся и сформированный детский церебральный паралич был диагностирован у 20 пациентов. Ведущей нозологической формой поражения центральной нервной системы в неонатальном периоде была церебральная ишемия (95%). У 80% пациентов структурные изменения в головном мозге по данным ультразвукового исследования были в виде перивентрикулярной лейкомалии. Выявлялись как некистозные (10 детей), так и кистозные формы (6). Уровень психомоторного развития по Л. Т. Журбе и Е. А. Мастиюковой в возрасте 3 месяцев составлял  $6,8 \pm 0,65$  балла; в 6 месяцев –  $8,9 \pm 0,77$  балла; в 1 год –  $12,2 \pm 0,78$ , что свидетельствовало о тотальной грубой задержке психомоторного развития на первом году жизни. У больных детским церебральным параличом в возрасте одного года регистрировалась атрофическая водянка головного мозга с наличием патогномоничного признака – расширения третьего желудочка пропорционально боковым желудочкам мозга, что связано с дефицитом олигодендроглии и миелина при перивентрикулярной лейкомалии. У 16 выживших детей сформировались следующие органические поражения центральной нервной системы: детский церебральный паралич, двойная гемиплегия тяжелой степени, симптоматическая эпилепсия (5 детей; 31,3%); детский церебральный паралич, двойная гемиплегия тяжелой степени (5 детей; 31,3%); детский церебральный паралич, спастическая диплегия (6 детей; 37,4%).

**Ключевые слова:** дети, новорожденные, недоношенные, ишемия головного мозга, перивентрикулярные поражения центральной нервной системы, ультразвуковое исследование, перивентрикулярная лейкомалия, атрофическая водянка головного мозга, психомоторное развитие, детский церебральный паралич.

**Для цитирования:** Кириллов О. К., Тарасова З. Г., Эйберман А. С., Бочкова Л. Г. Клиническое значение перивентрикулярной лейкомалии в формировании детского церебрального паралича. Лечщий Врач. 2023; 11 (26): 76-83. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.11.011>

**Конфликт интересов.** Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

# Clinical significance of periventricular leukomalacia in the formation of cerebral palsy

Oleg K. Kirilochev<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2821-7896>, kirilochevoleg@gmail.com

Zoya G. Tarasova<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2480-6407>, zoya\_isenaleeva@mail.ru

Aleksandr S. Eberman<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5663-9220>, aberman@bk.ru

Larisa G. Bochkova<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4634-3696>, Lu\_lg@mail.ru

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 121 Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russia

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation; 137 Bolshaya Sadovaya str., Saratov, 410000, Russia

## Abstract

**Background.** Cerebral palsy is one of the main causes of childhood disability. In this case, the main form of brain damage is periventricular leukomalacia, the preferred diagnostic method for which is ultrasound.

**Objective.** Objective of the study: to study the features of the course, the nature of structural changes and the clinical significance of periventricular leukomalacia in the formation of cerebral palsy. The study design was a prospective, observational, single-center study. All patients were initially in the intensive care unit due to the presence of multiple organ failure. Inclusion criteria: newborns with perinatal lesions of the central nervous system in combination with structural changes in the brain according to ultrasound. Exclusion criteria: newborns with perinatal lesions of the central nervous system with no structural changes in the brain according to ultrasound. Clinical observation of patients began in the neonatal period. Subsequently, dynamic observation was carried out with an assessment of the state of the nervous system up to 4 years. For an objective assessment of the psychomotor development of children in the first year of life, the method of quantitative assessment of the child's age development according to L. T. Zhurba and E. A. Mastyukova.

**Results.** 115 patients were under observation (full-term – 31, premature – 84). Forming and formed cerebral palsy was diagnosed in 20 patients. The leading nosological form of damage to the central nervous system in the neonatal period in patients was cerebral ischemia (95%). In 80% of patients, structural changes in the brain, according to ultrasound, were in the form of periventricular leukomalacia. Both non-cystic forms (10 patients) and cystic forms (6) were identified. The level of psychomotor development according to L. T. Zhurba and E. A. Mastyukova at the age of 3 months was  $6.8 \pm 0.65$  points; at 6 months –  $8.9 \pm 0.77$  points; at 1 year –  $12.2 \pm 0.78$ , which indicated a total gross delay in psychomotor development in the first year of life. In patients with cerebral palsy at the age of 1-year, atrophic dropsy of the brain was recorded with the presence of a pathognomonic sign – expansion of the third ventricle in proportion to the lateral ventricles of the brain, which is associated with a deficiency of oligodendroglia and myelin in periventricular leukomalacia. In 16 surviving children, the following organic lesions of the central nervous system were formed: cerebral palsy, severe double hemiplegia, symptomatic epilepsy (5 children; 31.3%); cerebral palsy, severe double hemiplegia (5 children; 31.3%); cerebral palsy, spastic diplegia (6 children; 37.4%).

**Keywords:** children, newborns, premature infants, cerebral ischemia, periventricular lesions of the central nervous system, ultrasound, periventricular leukomalacia, atrophic dropsy of the brain, psychomotor development, cerebral palsy.

**For citation:** Kirilochev O. K., Tarasova Z. G., Eberman A. S., Bochkova L. G. Clinical significance of periventricular leukomalacia in the formation of cerebral palsy. Lechaschi Vrach. 2023; 11 (26): 76-83. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.11.011>

**Conflict of interests.** Not declared.

**А**етский церебральный паралич (ДЦП) – одна из главных причин детской инвалидности. ДЦП является полиэтиологическим заболеванием, сопровождающимся поражением головного мозга плода и новорожденного. В патофизиологической основе заболевания лежит формирование патологического мышечного тонуса при сохранении позотонических рефлексов и сопутствующем нарушении цепных установочных выпрямительных рефлексов.

ДЦП в большинстве случаев является прерогативой недоношенных, особенно с экстремально низкой массой тела при рождении. По данным Всемирной организации здравоохранения ежегодно в мире рождаются около 15 миллионов недоношенных. При этом показатели рождения недоношенных различаются даже среди стран со значительными ресурсами и варьируют от 5% до 18% [1]. В последние годы достигнут значительный прогресс в интенсивной терапии таких детей, что привело к улучшению выживаемости, однако сохраняется устойчивое увеличение числа выживших недоношенных с неврологическими нарушениями [2].

ДЦП встречается примерно у 10% выживших недоношенных и варьирует от легких до выраженных спастических двигательных нарушений [3, 4]. При этом одной из основных форм повреждения головного мозга у выживших недоношенных является церебральная лейкомалия (Международная классификация болезней 10-го пересмотра – Р91.2), или перивентрикулярная лейкомалия (ПВЛ). Период самого высокого риска формирования ПВЛ составляет 22–32 недели после зачатия. Частота ПВЛ составляет у родившихся до 28-й недели гестации 39,6%, до 32-й недели – 27,4%, до 37-й недели – 7,3% [5]. У недоношенных с очень низкой массой тела ПВЛ может встречаться в 50% случаев [6]. Следует отметить, что у недоношенных может возникать сочетанное ишемически-геморрагическое поражение центральной нервной системы (ЦНС), при котором одновременно с ПВЛ обнаруживаются внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) различной степени.

Несмотря на то, что ПВЛ является прерогативой недоношенных, возможно формирование этой патологии и у доношенных. Принято считать, что головному мозгу доношенного

## Актуальная тема

ребенка в большей степени угрожают гипоксия и ишемия, если внутриутробные поражения совпадают с периодом развития белого вещества головного мозга до начала миелинизации [7, 8]. У недоношенных новорожденных существенную роль могут играть другие механизмы, в особенности кислород и высвобождение цитокинов при воспалительных процессах, в том числе протекающих на существенном удалении от мозга плода и ребенка.

Продолжается дискуссия о влиянии хориоамнионита на формирование ПВЛ и ДЦП. Первый метаанализ (2000 г.) показал, что клинический хориоамнионит тесно связан с кистозной ПВЛ и ДЦП, а гистологический хориоамнионит ассоциировался только с ДЦП. Второй метаанализ, проведенный в 2010 г., показал, что ДЦП связан как с клиническим, так и гистологическим хориоамнионитом [9]. Однако самые последние исследования за последнее десятилетие, основанные на больших когортах, не обнаружили влияние хориоамнионита на неврологические исходы, даже если они имели несколько методологических ограничений [10]. По-видимому, более значительный вклад в формирование ПВЛ у недоношенных вносит сочетание хориоамнионита с системной воспалительной реакцией, сопровождающейся выбросом про- и противовоспалительных цитокинов. Например, в одном из исследований получены данные, свидетельствующие о том, что недоношенные дети, перенесшие тяжелый хориоамнионит, имели повышенный риск повреждения головного мозга. При этом уровни интерлейкина-6, интерлейкина-8, фактора некроза опухоли альфа и гранулоцитарно-колониестимулирующего фактора в пуповинной крови недоношенных с поражением головного мозга были значительно выше, чем у детей без этой патологии [11].

Синдром системной воспалительной реакции (SIRS) у плода характеризуется воспалением пуповины и повышенным уровнем провоспалительных цитокинов. Выжившие новорожденные, особенно глубоко недоношенные, имеют повышенный уровень неонатальной заболеваемости, включая нарушения развития нервной системы. Механизм повреждения головного мозга при SIRS сложен и может включать «множественные удары». Воздействие внутриутробного воспаления инициирует каскад иммунного ответа плода, при котором провоспалительные цитокины могут вызывать прямое повреждение олигодендроцитов и нейронов. Активация микроглии приводит к дальнейшему повреждению уязвимых премиелинизирующих олигодендроцитов и влияет на целостность гематоэнцефалического барьера плода и новорожденного, что приводит к дальнейшей подверженности мозга нарушениям развития.

Новорожденные с SIRS часто подвергаются дополнительным перинатальным и постнатальным повреждениям, которые могут привести к дальнейшему повреждению головного мозга. Будущие направления исследований, посвященных патогенезу ПВЛ, должны включать оценку новых терапевтических вмешательств, направленных на уменьшение повреждения головного мозга за счет подавления SIRS, ингибирования активации микроглии и регенерации незрелых олигодендроцитов [12].

Дополнительной причиной повреждения головного мозга у недоношенных может быть воздействие кислорода. Гипероксия вызывает окислительный стресс и запускает апоптоз олигодендроцитов, что может впоследствии быть

причиной ДЦП [13, 14]. Таким образом, причины ПВЛ весьма разнообразны, что требует дальнейшего изучения этого вопроса.

Повреждение при ПВЛ обычно локализовано в перивентрикулярной области и может протекать с образованием мелких и крупных кист. ПВЛ протекает вначале бессимптомно и диагностируется с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ). Поздним клиническим проявлением является спастический ДЦП, который чаще становится заметным на втором году жизни ребенка. В связи с тем что длинные проводящие пути расположены ближе к боковым желудочкам мозга, чем короткие, при ДЦП чаще поражается ноги, чем руки.

Предпочтительным методом начальной и последовательной нейровизуализации у недоношенных является УЗИ головного мозга [15], которое служит надежным методом диагностики ПВЛ у недоношенных. МРТ превосходит УЗИ в обнаружении более глубоких форм ПВЛ, однако доступ к МРТ часто ограничен, в том числе в связи с тяжестью состояния ребенка, а УЗИ остается «прикроватным» методом диагностики.

ПВЛ при УЗИ определяется как изменение интенсивности сигнала или эхогенности перивентрикулярного белого вещества как в кистозной, так и в некистозной форме. Прогностическое значение гиперэхогенности изменений в перивентрикулярной области, как правило, зависит от того, быстро ли разрешается патологический процесс или же он сохраняется в течение нескольких недель. Сохранение гиперэхогенности перивентрикулярного региона менее 1 недели считается хорошим прогнозом, более длительный процесс чаще связан с неблагоприятным долгосрочным исходом [16, 17]. Представляет интерес исследование неврологических исходов, при которых ПВЛ исчезла при

Таблица 1  
Частота встречаемости нозологических форм перинатальных поражений ЦНС в неонатальном периоде у детей с ДЦП [таблица составлена авторами] /  
The frequency of occurrence of nosological forms of perinatal CNS lesions in the neonatal period in children with cerebral palsy [table compiled by the authors]

Нозологическая форма	Количество пациентов (доношенные/недоношенные)	%
Церебральная ишемия III степени	7 (6/1)	35
Сочетанное ишемическое и геморрагическое (ВЖК I степени) поражение ЦНС (нетравматическое)	4 (0/4)	20
Сочетанное ишемическое и геморрагическое (ВЖК II степени) поражение ЦНС (нетравматическое)	6 (0/6)	30
Гнойный менингит + ВЖК II степени	1 (0/1)	5
Сочетанное ишемическое и геморрагическое (кровоизлияния в области таламуса, базальных ядер, кортикальной поверхности мозга) поражение ЦНС (нетравматическое)	1 (1/0)	5
Билирубиновая энцефалопатия + церебральная ишемия III степени + ВЖК I степени	1 (0/1)	5

нейровизуализации. Из 433 детей со сроком гестации менее 26 недель к 36-й неделе постконцептуального возраста у 18% пациентов определялась «исчезнувшая» кистозная ПВЛ. Однако у них сохранялся повышенный риск неблагоприятного исхода, аналогичный младенцам с сохраняющейся кистозной ПВЛ. При этом неврологические нарушения регистрировались в возрасте 18–26 месяцев [18].

Как правило, на первом году жизни критерием неврологического дефицита является отставание в психомоторном развитии. В дальнейших периодах жизни ребенка неврологические нарушения связаны с формированием ДЦП, нарушением зрения и слуха, низким индексом умственного развития, когнитивными нарушениями. Имеется повышенный риск ДЦП у пациентов с любым типом ПВЛ по сравнению с больными без таких изменений. В некоторых ранних исследованиях [19, 20] считалось, что только кистозные ПВЛ оказывают значительное влияние на функцию мозга. Исследование последних лет показало, что повышенный риск ДЦП связан как с кистозными, так и с некистозными поражениями [21].

При наличии неврологических нарушений у недоношенных, перенесших ПВЛ, с помощью МРТ определялись поражения различных отделов головного мозга. Например,

у детей с ПВЛ возможно уменьшение объема гиппокампа, что сопровождается нарушением когнитивных функций [22]. Следует отметить одно из первых исследований, посвященных последствиям ПВЛ для зрительной функции, где выявлена сильная корреляционная связь между тяжестью поражения головного мозга в таламической области и зрительной функцией [23]. При этом авторы исследования показывают, что нарушения зрительной функции могут быть обусловлены поражением как коры головного мозга, так и подкорковыми повреждениями. По данным I. W. Gotargo с соавт. при сравнении детей с кистозной ПВЛ и детей без ПВЛ обнаружен значительный риск нарушения зрения. При сравнении детей с кистозной ПВЛ и детей без ПВЛ обнаружен повышенный риск нарушения слуха. Для расчета влияния некистозной ПВЛ на нарушение слуха у недоношенных оказалось недостаточно данных, а анализ чувствительности был невозможен из-за небольшого количества исследований [21]. Таким образом, недоношенные, перенесшие ПВЛ, имеют высокий риск развития неблагоприятных неврологических исходов.

**Цель исследования:** изучить особенности течения, характер структурных изменений и клиническое значение ПВЛ в формировании ДЦП.

Таблица 2

**Динамика структурных изменений головного мозга по данным нейросонографии (НСГ) в неонатальном периоде у детей с ДЦП [таблица составлена авторами] / Dynamics of structural changes in the brain according to NSG data in the neonatal period in children with cerebral palsy [table compiled by the authors]**

7 суток	20 суток	30 суток	Количество случаев
Перивентрикулярная ишемия	Перивентрикулярная ишемия	Легкая вентрикулодилатация	1
Перивентрикулярная ишемия + ВЖК I степени	ПВЛ + ВЖК I степени + легкая дилатация боковых желудочков	ПВЛ + умеренная дилатация боковых желудочков, субэпендимальные псевдокисты	4
Перивентрикулярная ишемия + ВЖК I степени	ВЖК I степени в стадии кистозной дегенерации	Умеренная дилатация боковых желудочков, субэпендимальные псевдокисты	1
Перивентрикулярная ишемия + ВЖК II степени, легкая дилатация боковых желудочков	ПВЛ + ВЖК II степени в стадии лизиса + дилатация боковых желудочков (10-11 мм)	ПВЛ + дилатация боковых желудочков (12-14 мм)	6
Диффузная ишемия головного мозга + ВЖК II степени, дилатация тел боковых желудочков (7 мм)	Диффузная ишемия головного мозга + тромбы в передних рогах боковых желудочков, дилатация тел боковых желудочков (14 мм), третий желудочек в виде замочной скважины	ПВЛ кистозная + тромбы в передних рогах тел боковых желудочков, дилатация тел боковых желудочков (15 мм)	1
Легкое увеличение передних рогов боковых желудочков + кровоизлияния в области таламуса, базальных ганглиев	Легкое увеличение боковых желудочков + кровоизлияния в области таламуса, базальных ганглиев	Умеренное увеличение боковых желудочков и субарахноидального пространства (САП) + кровоизлияния в области таламуса, базальных ганглиев	1
Диффузная ишемия головного мозга, ПВЛ кистозная	Диффузная ишемия головного мозга, ПВЛ кистозная + расширение передних рогов боковых желудочков (4 мм), третьего желудочка (6 мм), межполушарной щели (МПЩ) (4 мм)	Умеренное увеличение тел боковых желудочков (7 мм) и МПЩ (5 мм), повышение эхоплотности в области таламуса	2
Диффузная ишемия головного мозга, ПВЛ кистозная, дилатация тел боковых желудочков (8 мм)	Диффузная ишемия головного мозга, повышение эхоплотности в области базальных ганглиев, таламуса, ПВЛ кистозная, дилатация тел боковых желудочков (до 17 мм)	ПВЛ кистозная, дилатация тел боковых желудочков (20 мм), третьего желудочка (11 мм), МПЩ (3 мм)	1
Умеренная диффузная ишемия, легкое увеличение передних рогов боковых желудочков	Умеренная диффузная ишемия, увеличение передних рогов (8 мм) и тел боковых желудочков (6 мм), третьего желудочка (6 мм), МПЩ (5 мм)	Умеренная диффузная ишемия, увеличение передних рогов (11 мм), тел боковых желудочков (9 мм), третьего желудочка (6 мм), МПЩ (6 мм)	1
Отек головного мозга, щелевидные желудочки	Диффузная ишемия головного мозга, дилатация тел боковых желудочков (5 мм), МПЩ (3 мм)	ПВЛ кистозная, дилатация тел боковых желудочков (7-9 мм), третьего желудочка (8 мм), МПЩ (4 мм)	2

Таблица 3

**Нозологические формы последствий перинатальных поражений ЦНС у детей с ДЦП на первом году жизни [таблица составлена авторами] / Nosological forms of the consequences of perinatal CNS lesions in children with cerebral palsy in the first year of life [table compiled by the authors]**

Этиология и патогенетическая основа	Варианты клинического течения	Основные нозологические формы	Количество случаев
Последствия церебральной ишемии III степени (7 детей)	Перинатальное стойкое (органическое) постгипоксическое поражение ЦНС	Двойная гемиплегия	7
		Симптоматическая эпилепсия и эпилептические синдромы раннего детского возраста	6
		Нормотензивная гидроцефалия + микроцефалия	6
Последствия церебральной ишемии и ВЖК I степени (4 ребенка)	Перинатальное стойкое (органическое) постгипоксическое и постгеморрагическое поражение ЦНС	Спастическая диплегия	4
		Нормотензивная гидроцефалия + микроцефалия	1
Последствия церебральной ишемии и ВЖК II степени (6 детей)	Перинатальное стойкое (органическое) постгипоксическое и постгеморрагическое поражение ЦНС	Двойная гемиплегия	4
		Спастическая диплегия	2
		Сообщающаяся нормотензивная гидроцефалия	6
		Симптоматическая эпилепсия и эпилептические синдромы раннего детского возраста	1
Последствия церебральной ишемии и кровоизлияний в область таламуса и базальных ядер (1 ребенок)	Перинатальное стойкое постгипоксическое и постгеморрагическое поражение ЦНС	Двойная гемиплегия	1
		Сообщающаяся нормотензивная гидроцефалия	1
Последствия гнойного менингита + ВЖК II степени (1 ребенок)	Перинатальное (органическое) постинфекционное и постгеморрагическое поражение ЦНС	Двойная гемиплегия	1
		Сообщающаяся нормотензивная гидроцефалия	1
Последствия дисметаболического поражения ЦНС, ПВЛ (1 ребенок)	Билирубиновая энцефалопатия	Задержка моторного и психического развития	1

## Материалы и методы исследования

Исследование осуществлялось на базе Областной детской клинической больницы им. Н. Н. Силищевой в Астрахани. Стационар является учреждением третьего уровня оказания медицинской помощи новорожденным, детям с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, находящимся в критическом состоянии или требующим хирургического лечения.

**Дизайн исследования** – проспективное, обсервационное, одноцентровое. Все пациенты изначально находились в отделении реанимации и интенсивной терапии в связи с полигранной недостаточностью.

**Критерии включения:** новорожденные с перинатальным поражением ЦНС в сочетании со структурными изменениями головного мозга по данным УЗИ. Критерии исключения: новорожденные с перинатальными поражениями ЦНС при отсутствии структурных изменений головного мозга по данным УЗИ. Клиническое наблюдение за пациентами начиналось в неонатальном периоде (с первых по 28-е сутки жизни). После отбора пациентов в дальнейшем проводилось динамическое наблюдение в течение всего периода заболевания. При летальном исходе всем умершим пациентам выполнялось патологоанатомическое исследование. После выписки из стационара проводилось динамическое наблюдение за детьми в отделении катамнеза с оценкой состояния нервной системы до 4 лет. УЗИ головного мозга детям проводилось с помощью аппарата «Aloka SSD 5000» («ALOKA», Япония). Исследование функциональной активности и паттернов созревания головного мозга (ЭЭГ) осуществлялось электроэнцефалографом Neurofax модели EEG – 1100K (Япония). Для объективной

оценки психомоторного развития детей на первом году жизни ежемесячно использовался метод количественной оценки возрастного развития ребенка по шкале Л. Т. Журбы и Е. А. Мастиюковой [24].

При статистической обработке материала проводилось определение среднего арифметического и среднеквадратичного отклонения ( $M \pm m$ ) некоторых показателей.

## Результаты и их обсуждение

В неонатальном периоде под наблюдением находились 115 пациентов (них доношенных – 31, недоношенных – 84).

Благоприятный нервно-психический исход к четвертому году жизни наблюдался в 28 случаях (доношенные – 10, недоношенные – 18). У 37 детей к четвертому году жизни наблюдались негрубые нарушения в виде функциональных расстройств и различных синдромов минимального церебрального дефицита (доношенные – 10, недоношенные – 27). Формирующийся и сформированный ДЦП был диагностирован у 20 пациентов.

Для выявления особенностей течения, характера структурных изменений и клинического значения ПВЛ в формировании детского церебрального паралича нами была тщательно проанализирована группа детей с ДЦП (20 пациентов). Из них недоношенных было 13 (65%) (недоношенность I степени – 2 ребенка; II степени – 6, III степени – 4, IV степени – 1); доношенных – 7 (35%).

В неонатальном периоде у всех детей со сформировавшимся впоследствии ДЦП были диагностированы различные нозологические формы перинатального поражения ЦНС. Варианты и частота встречаемости различных нозологиче-

ских форм перинатальных поражений ЦНС у детей с ДЦП представлены в табл.1.

Как видно из табл. 1, в подавляющем большинстве случаев – у 19 пациентов (95%) нозологической формой поражения ЦНС была церебральная ишемия, которая регистрировалась как изолированно в виде ишемии III степени (7 пациентов), так и в сочетании с другими неблагоприятными повреждающими факторами – внутричерепными кровоизлияниями нетравматического генеза (11), билирубиновой энцефалопатией (1). У одного ребенка причиной возникновения ДЦП был перенесенный гнойный менингит в сочетании с ВЖК II степени.

Всем пациентам на 7-е, 20-е, 30-е сутки жизни проводилось динамическое УЗИ головного мозга (табл. 2).

В неонатальном периоде ПВЛ по данным УЗИ головного мозга была диагностирована в 16 случаях (80%). Манифестация структурных изменений в головном мозге по типу ПВЛ была следующей. На 1-й неделе жизни ПВЛ впервые обнаруживалась у 3 пациентов; на 3-й неделе жизни – у 10 пациентов; на 4-й неделе – у 3 пациентов. При этом некистозные поражения отмечались в 10 случаях, кистозные – в 6 случаях.

Клиническая симптоматика со стороны ЦНС характеризовалась наличием у 11 пациентов (55%) длительного син-

дрома угнетения различной степени выраженности и глубины (церебральная депрессия, сопор, кома), у 9 пациентов (45%) – наличием судорожного синдрома. У всех детей отмечались бульбарные нарушения (отсутствие сосательного и глотательного рефлексов) продолжительностью от 20 суток до 3 месяцев.

В дальнейшем на первом году жизни проводилась оценка уровня психомоторного развития детей по Л. Т. Журбе и Е. А. Мастюковой. В возрасте 3 месяцев оценка составила  $6,8 \pm 0,65$  балла, что свидетельствовало о тотальной грубой задержке психомоторного развития; в 6 месяцев –  $8,9 \pm 0,77$ ; в 1 год –  $12,2 \pm 0,78$ . Задержка моторного развития характеризовалась наличием диплегий и тотальной двойной диплегией. Диапазон задержки психического развития был от обедненного интеллекта до вегетативного состояния. Симптоматическая эпилепсия проявлялась полиморфностью клинической картины, судорожный синдром носил серийный характер. У 16 выживших детей сформировались следующие органические поражения ЦНС: ДЦП, двойная гемиплегия тяжелой степени, симптоматическая эпилепсия (5 детей; 31,3%); ДЦП, двойная гемиплегия тяжелой степени (5 детей; 31,3%); ДЦП, спастическая диплегия (6 детей; 37,4%).

Таблица 4

**Динамика структурных изменений головного мозга у детей с ДЦП на первом году [таблица составлена авторами] / Dynamics of structural changes in the brain in children with cerebral palsy in the first year [table compiled by the authors]**

3 месяца	6 месяцев	12 месяцев	Количество клинических случаев
ПВЛ, легкая дилатация тела боковых желудочков (5-6 мм)	Легкое расширение САП, МПЩ (4-5 мм), легкая дилатация тела боковых желудочков	Структурные изменения не выявляются	2
ПВЛ, дилатация тела боковых желудочков (12-14 мм)	Умеренное расширение САП, МПЩ (7-8,5 мм), вентрикулодилатация тела боковых желудочков (14 мм), третьего желудочка (7 мм)	Расширение САП, МПЩ (9-10 мм), вентрикулодилатация тела боковых желудочков (14 мм), третьего желудочка (8 мм)	1
ПВЛ, дилатация тела боковых желудочков (14-16 мм), третьего желудочка (8 мм)	Нет данных	Нет данных	1
ПВЛ, ВЖК I степени, легкое расширение САП (3-5 мм) с дилатацией тела боковых желудочков (8 мм)	ПВЛ. Умеренное расширение САП (6-8 мм) с дилатацией тела боковых желудочков (12 мм)	Визуализация затруднена, закрытие большого родничка	2
Постгеморрагическая субэпендимальная псевдокиста	Легкое увеличение тела боковых желудочков (6 мм)	Структурные изменения не выявляются	1
Умеренное расширение САП (5-7 мм), вентрикулодилатация тела боковых желудочков (6 мм), передних рогов (8,0 мм)	Расширение САП, МПЩ (9-10 мм), вентрикулодилатация тела боковых желудочков (10 мм), передних рогов (14 мм)	Визуализация затруднена вследствие закрытия большого родничка	3
Легкое САП (3-5 мм) с вентрикулодилатацией тел боковых желудочков (6 мм)	Умеренное расширение САП (5-7 мм), вентрикулодилатация тел боковых желудочков (8 мм), третьего желудочка (5 мм)	Расширение САП (8-10 мм), вентрикулодилатация тел боковых желудочков (7 мм), третьего желудочка (5 мм)	2
ВЖК II степени, дилатация тел боковых желудочков (10 мм)	Нет данных	Нет данных	1
Кистозная энцефаломаляция, вентрикулодилатация тела боковых желудочков (15 мм), третьего желудочка (6, 5 мм)	Кистозная энцефаломаляция, расширение САП, МПЩ (7-8 мм), вентрикулодилатация тела боковых желудочков (18 мм), третьего желудочка (8 мм)	Визуализация затруднена вследствие закрытия большого родничка	5
Кистозная энцефаломаляция, легкое расширение САП (5-6 мм), вентрикулодилатация тела боковых желудочков (18 мм), третий желудочка (8 мм)	Кистозная энцефаломаляция, легкое расширение САП (5-6 мм), вентрикулодилатация тела боковых желудочков (20-23 мм), третьего желудочка (10 мм)	Расширение САП (12-14 мм), вентрикулодилатация тела боковых желудочков (20 мм), третьего желудочка (10 мм)	2

Нозологические формы последствий перинатальных поражений ЦНС у детей с ДЦП на первом году жизни представлены в табл. 3.

В ходе проведенного исследования нам удалось проследить динамику структурных изменений в головном мозге на первом году жизни у детей со сформировавшимся впоследствии ДЦП (табл. 4).

Как видно из табл. 4, в возрасте одного года у 2 детей структурные изменения в головном мозге не были выявлены; в 10 случаях визуализация была затруднена вследствие закрытия большого родничка; в 2 случаях данные о проведении УЗИ отсутствуют. Нормализация ультразвуковой картины паренхимы мозга в возрасте одного года абсолютно не означает исчезновения структурных изменений в мозговой ткани, так как кисты могут быть замещены глиальной тканью и/или рубцовыми изменениями. У остальных пациентов (6 случаев) в возрасте одного года отмечалась атрофическая водянка головного мозга. Поскольку ПВЛ приводит к дефициту олигодендроглии и миелина, возникает преимущественно атрофическая вентрикулодилатация с патогномоничным признаком в виде расширения третьего желудочка пропорционально боковым желудочкам мозга. В целом расширение субарахноидального пространства, межполушарной щели, наличие симметричной вентрикулодилатации являются признаками церебральной атрофии у детей с ДЦП.

При проведении электроэнцефалографии (ЭЭГ) в 8 случаях (40%) было выявлено грубое нарушение коркового электрогенеза, дисфункция стволовых структур в большей степени на диэнцефальном уровне; отсутствие основной биоэлектрической активности мозга в виде плоской кривой с низкоамплитудной полиморфной активностью, отсутствием альфа-ритма; регистрировались одиночные групповые заостренные волны в ритме тета- и дельта-волн без четкой локализации. В 5 случаях (25%) электрическая активность головного мозга была представлена ритмичными колебаниями (частотой 4-5 Гц), на этом фоне происходили билатеральные синхронные вспышки высокоамплитудных тета- и дельта-волн без четкой локализации. В 4 случаях (20%) ЭЭГ характеризовалась ритмичными колебаниями (частотой 2,5-7 Гц, амплитудой 70-141 мкВ); на фоне диффузной дезорганизации регистрировались одиночные и групповые заостренные волны в ритме тета- и дельта-волн без четкой локализации, свидетельствовавшие о неустойчивости функционального состояния нейронов коры. В 3 случаях (15%) отмечалась высокоамплитудная медленно-волновая гиперсинхронизированная биоэлектрическая активность (гипсаритмия) в сочетании с нерегуляторными («хаотичными») спайками, полиспайками и острыми волнами.

В возрасте до одного года умерли 4 ребенка. При патологоанатомическом исследовании практически у всех пациентов диагностировано стойкое органическое перинатальное постгипоксическое поражение ЦНС, сопровождающееся кистозной лейкомалиией, порэнцефалией, диффузной ишемией головного мозга с участками размягчения, иногда в стволовых отделах, варолиевом мосту, атрофической водянкой, рубцовым глиозом вещества головного мозга, глиальной пролиферацией и др.

Таким образом, ПВЛ и ДЦП в большинстве случаев – это прерогатива недоношенных детей (65%). Основной формой

повреждения головного мозга у детей с ДЦП является ПВЛ, которая по данным УЗИ может протекать как в кистозной, так и некистозной форме. Поздним клиническим проявлением ПВЛ является ДЦП, который диагностируется на втором году жизни ребенка.

### Выводы

1. Ведущей нозологической формой поражения ЦНС в неонатальном периоде у детей с ДЦП была церебральная ишемия (95%), которая регистрировалась как изолированно (7 пациентов), так и в сочетании с внутричерепными кровоизлияниями нетравматического генеза (11) и с билирубиновой энцефалопатией (1).

2. У 80% пациентов структурные изменения в головном мозге по данным УЗИ наблюдались в виде ПВЛ, которая впервые обнаруживалась на 1-й неделе жизни у 3 пациентов, на 3-й неделе жизни – у 10 пациентов, на 4-й неделе – у 3 пациентов. Выявлялись как некистозные формы ПВЛ (10 пациентов), так и кистозные формы (6).

3. У пациентов с ДЦП в возрасте одного года регистрировалась атрофическая водянка головного мозга с патогномоничным признаком в виде расширения третьего желудочка пропорционально боковым желудочкам мозга, что связано с дефицитом олигодендроглии и миелина при ПВЛ.

4. Уровень психомоторного развития по Л. Т. Журбе и Е. А. Мастиюковой в возрасте 3 месяцев составлял  $6,8 \pm 0,65$  балла; в 6 месяцев –  $8,9 \pm 0,77$  балла; в 1 год –  $12,2 \pm 0,78$ , что свидетельствовало о тотальной грубой задержке психомоторного развития на первом году жизни. У 16 выживших детей сформировались следующие органические поражения ЦНС: ДЦП, двойная гемиплегия тяжелой степени, симптоматическая эпилепсия (5 детей; 31,3%); ДЦП, двойная гемиплегия тяжелой степени (5 детей; 31,3%); ДЦП, спастическая диплегия (6 детей; 37,4%). ■

### Литература/References

1. Back S. A. White matter injury in the preterm infant: pathology and mechanisms. *Acta Neuropathol.* 2017; 134 (8): 331-349.
2. Wilson-Costello D., Friedman H., Minich N., et al. Improved survival rates with increased neurodevelopmental disability for extremely low birth weight infants in the 1990s. *Pediatrics.* 2005; 115 (4): 997-1003.
3. Beaino G., Khoshnood B., Kaminski M., et al. Predictors of cerebral palsy in very preterm infants: the EPIPAGE prospective population-based cohort study. *Dev Med Child Neurol.* 2010; 52 (6): 119-125.
4. Vinall J., Miller S. P., Chau V., et al. Neonatal pain in relation to postnatal growth in infants born very preterm. *Pain.* 2012; 153 (7): 1374-1381.
5. Romero-Guzman G. J., Lopez-Munoz F. Prevalencia y factores de riesgo de leucomalacia periventricular en recien nacidos prematuros. Revision sistematica [Prevalence and risk factors for periventricular leukomalacia in preterm infants. A systematic review]. *Rev Neurol.* 2017; 65 (2): 57-62.
6. Volpe J. J. Cerebral white matter injury of the premature infant–more common than you think. *Pediatrics.* 2003; 112 (1): 176-180.
7. Lee Y., Morrison B. M., Li Y., et al. Oligodendroglia metabolically supports axons and contribute to neurodegeneration. *Nature.* 2012; 487 (487): 443-448.
8. O'Gorman R. L., Bucher H. U., Held U., et al. Tract-based spatial statistics to assess the neuroprotective effect of early erythropoietin on white matter development in preterm infants. *Brain.* 2015; 138 (Pt 2): 388-397.

9. Shatrov J. G., Birch S. C. M., Lam L. T., et al. Chorioamnionitis and cerebral palsy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010; 116 (2 Pt 1): 387-392.
10. Maisonneuve E., Ancel P. Y., Foix-L'Hélias L., et al. Impact of clinical and/or histological chorioamnionitis on neurodevelopmental outcomes in preterm infants: A literature review. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2017; 46 (4): 307-316.
11. Lu H. Y., Zhang Q., Wang Q. X., et al. Contribution of Histologic Chorioamnionitis and Fetal Inflammatory Response Syndrome to Increased Risk of Brain Injury in Infants With Preterm Premature Rupture of Membranes. *Pediatr Neurol.* 2016; 61: 94-98.
12. Yap V., Perlman J. M. Mechanisms of brain injury in newborn infants associated with the fetal inflammatory response syndrome. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2020; 25 (4):101110.
13. Felderhoff-Mueser U., Bittigau P., Siffringer M., et al. Oxygen causes cell death in the developing brain. *Neurobiol Dis.* 2004; 17 (2): 73-82.
14. Gerstner B., DeSilva T. M., Genz K., et al. Hyperoxia causes maturation-dependent cell death in the developing white matter. *J Neurosci.* 2008; 28 (5): 1236-1245.
15. Agut T., Alarcon A., Cabañas F., et al. Preterm white matter injury: ultrasound diagnosis and classification. *Pediatr Res.* 2020; 87 (Suppl 1): 37-49.
16. Jongmans M., Henderson S., de Vries L., et al. Duration of periventricular densities in preterm infants and neurological outcome at 6 years of age. *Arch Dis Child.* 1993; 69 (1 Spec No): 9-13.
17. Ancel P. Y., Livinec F., Larroque B., et al. Cerebral palsy among very preterm children in relation to gestational age and neonatal ultrasound abnormalities: the EPIPAGE cohort study. *Pediatrics.* 2006; 117 (3): 828-835.
18. Sarkar S., Shankaran S., Barks J., et al. Outcome of Preterm Infants with Transient Cystic Periventricular Leukomalacia on Serial Cranial Imaging Up to Term Equivalent Age. *J Pediatr.* 2018; 195: 59-65.
19. Resić B., Tomasić M., Kuzmanić-Samija R., et al. Neurodevelopmental outcome in children with periventricular leukomalacia. *Coll Antropol.* 2008; 32 Suppl 1: 143-147.
20. Ringelberg J., van de Bor M. Outcome of transient periventricular echodensities in preterm infants. *Neuropediatrics.* 1993; 24 (5): 269-273.
21. Gotardo J. W., Volkmer N. F. V., Stangler G. P., et al. Impact of peri-intraventricular haemorrhage and periventricular leukomalacia in the neurodevelopment of preterms: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2019; 14 (1): e0223427.
22. Strahle J. M., Triplett R. L., Alexopoulos D., et al. Impaired hippocampal development and outcomes in very preterm infants with perinatal brain injury. *Neuroimage Clin.* 2019; 22: 101787.
23. Tinelli F., Guzzetta A., Purpura G., et al. Structural brain damage and visual disorders in children with cerebral palsy due to periventricular leukomalacia. *Neuroimage Clin.* 2020; 28: 102430.
24. Журба Л. Т., Мастюкова Е. М. Нарушение психомоторного развития детей первого года жизни. М.: Медицина, 1981. 272 с.  
[Zhurba L. T., Mastyukova E. M. Violation of psychomotor development of children of the first year of life. Moscow: Medicine, 1981. 272 p.  
(In Russ.)]

**Сведения об авторах:**

**Кирилочев Олег Константинович**, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Астраханский государственный медицинский

университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121; kirilochevoleg@gmail.com

**Тарасова Зоя Германовна**, к.м.н, ассистент кафедры госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Астраханский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121; zoya\_isenaliева@mail.ru

**Эйберман Александр Семёнович**, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации; 410000, Россия, Саратов, ул. Большая Садовая, 137; aberman@bk.ru

**Бочкива Лариса Геннадьевна**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации; 410000, Россия, Саратов, ул. Большая Садовая, 137; Lu\_lg@mail.ru

**Information about the authors:**

**Oleg K. Kirilochev**, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Reanimatology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 121 Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russia; kirilochevoleg@gmail.com

**Zoya G. Tarasova**, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of Hospital Pediatrics with a postgraduate course at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 121 Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russia; zoya\_isenaliева@mail.ru

**Aleksandr S. Eberman**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Pediatrics and Neonatology at the Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation; 137 Bolshaya Sadovaya str., Saratov, 410000, Russia; aberman@bk.ru

**Larisa G. Bochkova**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics and Neonatology at the Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation; 137 Bolshaya Sadovaya str., Saratov, 410000, Lu\_lg@mail.ru

**Поступила/Received** 06.09.2022

**Поступила после рецензирования/Revised** 05.10.2022

**Принята в печать/Accepted** 01.03.2023