

© Коллектив авторов, 2009
УДК 616.831.38-005.1-053.31-089

О.Г.Семенов¹, Ю.А.Гармашов², А.С.Иова², Е.Ю.Крюков³, Л.М.Щугарева³

ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВЫЙ ТРОМБОЛИЗИС И ЛИКВОРОФИЛЬТРАЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ НОВОРОЖДЁННЫХ С ТЯЖЕЛЫМИ ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВЫМИ КРОВОИЗЛИЯНИЯМИ

¹ Ульяновская областная детская больница (главврач — А.М.Лебедько), ² кафедра детской невропатологии и нейрохирургии (зав. — проф. А.С.Иова) ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава», ³ Санкт-Петербургская детская городская больница № 1 (главврач — проф. А.В.Каган)

Ключевые слова: внутрижелудочковое кровоизлияние, ликворофильтрация, тканевый активатор плазминогена.

Введение. Развитие геморрагического синдрома является одним из основных факторов, осложняющих течение и исходы при тяжёлых формах внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) у новорожденных [1, 3, 4, 6, 17, 20]. Формирование свёртков в желудочках головного мозга, циркуляция элементов крови в ликворопроводящей системе приводит к полной или частичной блокаде ликворных путей и аппарата адсорбирующего ликвор. Кроме того, большой объём геморрагии обуславливает непосредственную компрессию головного мозга, вызывая ишемию паренхимы [1, 9, 13]. Длительное присутствие крови в ликворе сопровождается частичным её распадом с образованием дериватов, обладающих токсическими свойствами (свободный гемоглобин, билирубин, серотонин, кинины и пр.). Они обладают выраженным вазотропным свойством — вызывают спазм мозговых сосудов, нарушение мозгового кровообращения, усугубляющих течение основного процесса [9, 13, 19, 21]. Поэтому санация ликвора от крови и продуктов её распада в наиболее ранние сроки является важнейшей задачей на этапе интенсивной терапии новорождённого.

Достаточно широко в литературе освещены вопросы применения тромболитических препаратов при ВЖК [7, 11, 12, 15, 16, 18, 21, 22]. Отмечен положительный эффект их применения в отношении ускорения лизиса внутрижелудочковых свёртков у недоношенных новорождённых.

Однако вопрос удаления продуктов лизированной крови из желудочков мозга остаётся открытым. Попытки применения с этой целью повторных люмбальных и вентрикулярных пункций, наружного вентрикулярного дренажа оказались малоэффективными. Использование приточно-отточных систем трудно применимо в широкой практике из-за сложностей в обслуживании и увеличивает риск возникновения ряда осложнений, в том числе и инфекционных [19].

Последние 5–10 лет многие исследователи ведут работы, целью которых является очищение ликвора путём применения ликворофильтрации (ЛФ). Отмечены успехи в лечении субарахноидальных кровоизлияний различного генеза, инфекционных поражений ЦНС [2, 5, 6, 8, 10, 14]. Разработаны и внедрены в практическую медицину различные методики очистки цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Нами была предложена и апробирована методика ЛФ, адаптированная к применению у новорождённых [6].

Следуя логическому подходу, предварительный лизис внутрижелудочковых свёртков крови тканевым активатором плазминогена (ТАП) должен способствовать более полному их удалению при ЛФ, что не может не сказаться на результатах лечения в целом.

Цель работы — оценить клиническую эффективность сочетания тромболитической терапии и экстракорпоральной ликворофильтрации при ВЖК тяжёлой степени у недоношенных новорождённых.

Таблица 1

Распределение пациентов по сопутствующей патологии

Нозология	Частота	
	Абс. число	%
Респираторный дистресс- синдром (РДС)	32	100
Перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ)	28	87
Отёчно-геморрагический синдром	7	22
Внутриутробное инфицирование (ВУИ)	15	47
Язвенно-некротический колит, перфорация кишечника, перитонит	3	9
Врождённый порок сердца	3	9
Ретинопатия новорождённых	11	34

Материал и методы. Всего наблюдалось 32 новорожденных, получивших лечение в отделениях реанимации и патологии новорождённых ОДКБ г. Ульяновска. Гестационный возраст составил от 28 до 34 нед. У всех больных клинически и ультразвукографически (УС) был подтверждён диагноз ВЖК III–IV степени по L.Papile с развитием гидроцефального синдрома (II–III степени вентрикуломегалии). Все пациенты находились в тяжёлом и крайне тяжёлом состоянии с различной степенью нарушения жизненно важных функций органов и систем. Больные имели сопутствующую патологию (табл. 1).

ЛФ проводилась спустя сутки после интравентрикулярного введения 2–4 мг ТАП — «Актилизе». Среднее количество процедур на пациента — 2. Необходимость повторного введения ТАП и ЛФ зависела от степени лизиса внутрижелудочкового тромба, оцениваемом при повторных УС головного мозга: отличный результат — полный лизис тромба при отсутствии признаков внутричерепной гипертензии, хороший — размеры тромбов уменьшились более чем на 60% от исходных при сохранении признаков внутричерепной гипертензии, удовлетворительный — размеры внутрижелудочкового тромба уменьшились менее чем на 30% с прогрессированием вентрикуломегалии, неудовлетворительный — структурное внутричерепное содержимое визуализировалось без изменений или имел место рецидив кровоизлияния. При хорошем, удовлетворительном и неудовлетворительном результате прибегали к повторному

введению препарата на следующие сутки, но не более 3 раз. Противопоказанием считались повторное ВЖК, нарушения свертывающей системы крови, тромбоцитопения.

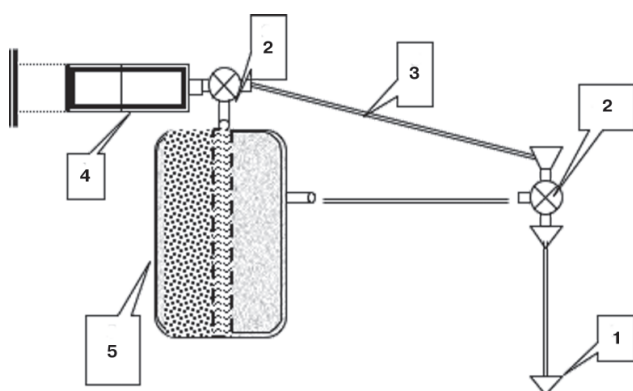
ЛФ проводилась в условиях палаты интенсивной терапии непосредственно в кувезе для новорожденных. В бригаду участвующих специалистов включались: врач-специалист эфферентной терапии (ответственный за монтаж и эксплуатацию фильтрационной системы), нейрохирург, владеющий УС головного мозга (осуществляющий необходимый внутрижелудочковый доступ и ультразвукографический мониторинг в режиме реального времени структурного внутричерепного состояния), анестезиолог-реаниматолог (обеспечивающий адекватное обезболивание и мониторирование клинического состояния пациента), медицинская сестра.

Фильтрационная система представляла собой смонтированную на переносной металлической стойке систему, включающую (рисунок): 1) иглу-катетер; 2) трехходовые краны; 3) магистраль; 4) шприц 20 мл; 5) фильтр ПФМ-СБ, АО «Оптика», Санкт-Петербург. Таким образом, формировался одноигольный перфузионный контур. Производили забор вентрикулярного ликвора в шприц, и далее последовательно через систему магистралей и трехходовых кранов и фильтр цереброспинальная жидкость возвращалась. Скорость забора и возврата составляет 3–5 мл/мин. Суммарный объём отфильтрованного ликвора составлял 200–300 мл.

Ребёнок находился в положении лежа на боку. После обработки операционного поля по стандартной методике проводилась вентрикулярная пункция затылочного рога (или переднего рога) бокового желудочка иглой-катетером (№ 18). При получении ликвора игла удалялась, оставшийся в полости желудочка мягкий катетер соединялся с магистралью фильтрационной системы. Непрерывно осуществлялся УС-мониторинг положения вентрикулярного катетера и структурного внутричерепного состояния. Количество одномоментно забираемого ликвора определяется динамикой изменения размеров боковых желудочков в плоскости F3 ультразвукографического сканирования.

Наряду с непрерывным мониторированием состояния ребёнка, проводилось адекватное обезболивание путём внутривенного наркоза. Противопоказаниями к проведению ЛФ считали: 1) угрозу повторного кровотечения; 2) I степень вентрикуломегалии, из-за недостаточного количества ликвора для заполнения фильтрационной системы; 3) нестабильное состояние жизненно важных функций организма; 4) гнойничковые поражения кожи головы.

Эффективность лечения оценивали по результатам основных ликворологических показателей (цитоз,



Система для экстракорпоральной ликворофильтрации.

1 — коннектор соединения с вентрикулярным катетером; 2 — трехходовой кран; 3 — ликворопроводящая магистраль; 4 — шприц; 5 — плазмодифильтер.

уровень содержания белка, сахара, свободного гемоглобина, билирубина), а также скорости санации ликвора и динамике неврологического статуса ребёнка. Подсчёт количества клеток и определение содержания белка в ЦСЖ проводили стандартными методами. Биохимические анализы выполняли на многофункциональном биохимическом анализаторе «Hitachi», Япония. Кроме того, оценивали динамику структурного внутричерепного состояния по данным УС-мониторинга. Контрольная группа набрана путем случайной выборки 20 историй болезни из совокупности больных, ранее находившихся на лечении в отделениях реанимации и патологии новорожденных ОДКБ г. Ульяновска с аналогичным диагнозом.

Статистическую оценку средних величин проводили с применением t-критерия Стьюдента и критерия Фишера.

Результаты и обсуждение. В табл. 2 приведены результаты, полученные по данным УС головного мозга, выполненного на 2-е сутки после введения ТАП.

Таблица 2

УС-оценка структурного внутричерепного состояния на 2-е сутки после введения ТАП

Кратность введения	Результат				Всего
	отличный	хороший	удовлетворительный	неудовлетворительный	
1	5 (16%)	13 (41%)	8 (25%)	6 (18%)	32
2	2 (7%)	11 (41%)	9 (33%)	5 (19%)	27
3	0	4 (21%)	10 (53%)	5 (26%)	19

Как следует из приведённых данных, вне зависимости от кратности введения количество неудовлетворительных результатов оставалось относительно постоянным. По литературным источникам такое положение связывают с высокой концентрацией в ликворе ингибитора активатора плазминогена. Вероятно, в таких случаях показаны индивидуально подобранные дозировки ТАП. Рецидивы ВЖК были отмечены у 3 (9,3%) новорожденных, а в контрольной группе частота повторных геморрагий составила 4 (12%). У 4 (12,5%) пациентов наблюдались кратковременные эпизоды эквиваленты в виде судорожных подёргиваний конечностей без тонического напряжения мышц, легко купируемые медикаментозно.

Во всех наблюдениях сложностей в осуществлении внутрижелудочкового доступа и функционировании фильтрационной колонки не отмечали. В 3 наблюдениях имела место обтурация катетера кровяным тромбом, что потребовало его промывания стерильным физиологическим раствором или замену. Субъективно отмечалось значительное очищение ЦСЖ в фильтрате по сравнению с забираемой ЦСЖ: полностью вос-

становливалась прозрачность, исчезал осадок, менялся цвет от тёмно-коричневого до янтарно-желтого.

У одного ребенка, спустя сутки после интравентрикулярного введения ТАП, во время проведения экстракорпоральной ЛФ было диагностировано повторное внутрижелудочковое кровотечение в виде появления в ликворе большого количества неизменённых эритроцитов (в экстренном порядке была проведена микроскопия цереброспинальной жидкости). На фоне начатой внутривенной гемостатической терапии процедура была продолжена и закончена по визуальным и микроскопическим критериям остановки кровотечения. На общем состоянии, динамике ликворологических показателей этот рецидив внутрижелудочкового кровотечения никак не сказался.

Таблица 3

Показатели ЦСЖ в процессе ликворофильтрации (Mean±SD)

Показатели	До ЛФ	Фильтрат	После ЛФ
Цитоз, $\times 10^6$ г/л	3849,5±1509,1	1,4±0,33	1221,3±348,8
Белок, г/л	2,92±1,05	1,39±0,7	1,7±0,97
Глюкоза, ммоль/л	1,34±0,42	1,21±0,55	1,3±0,44
Билирубин, мкмоль/л	14,6±0,78	6,75±0,55	10,4±0,90

Как видно из табл. 3, во всех наблюдениях удавалось добиться значительного снижения основных патологически изменённых ликворологических показателей. Цитоз, уровень содержания в цереброспинальной жидкости белка, билирубина, достоверно снижался уже после первой процедуры, ускоряя тем самым сроки окончательной санации.

Таблица 4

Основные результаты лечения тяжёлых форм ВЖК у новорождённых

Группы	Летальность, %	Срок стационарного лечения, койко-день	Санация ликвора, сут	Шунтозависимость, %
Исследуемая	20	35,4±2,6	18,3±0,91	68
Контрольная	44	63,2±3,5	48,1±11,7	81

Значительное сокращение сроков санации ликвора в наших наблюдениях (табл. 4) положительным образом сказалось на общем состоянии больных, показателях летальности, сроках нахождения в стационаре. Сократилась также необходимость мероприятий по удалению

избыточного ликвора в остром периоде ВЖК: в исследуемой группе она составила 71% (23 наблюдения), а в контрольной — 95% (19 наблюдений). Нами был также достигнут благоприятный эффект в отношении последующей шунтозависимости у этой категории больных — 68%.

Выводы. 1. Сочетание интравентрикулярного введения тканевого активатора плазминогена и ликворофильтрации при ВЖК тяжёлой степени у недоношенных новорождённых позволяет ускорить лизис внутрижелудочкового тромба, темпы санации ликвора.

2. При использовании этой методики лечения в более ранние сроки нормализуются нейро- и ликвородинамика, показатели мозгового кровотока, снижается вероятность возникновения и развития постгеморрагической гидроцефалии.

3. Ликворофильтрация является эффективным методом очистки ЦСЖ от клеточных элементов, фибрина, мозгового детрита, а также крупнодисперсных белковых фракций.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Барашнев Ю.В. Перинатальная неврология.—М.: Триада-Х, 2001.—638 с.
2. Горбачёв В.И., Горбачёва С.М. Некоторые особенности проведения операций экстракорпоральной детоксикации спинномозговой жидкости при ургентной патологии центральной нервной системы // Эфферентная тер.—2000.—№ 3.—С. 13–19.
3. Иова А.С., Гармашов Ю.А., Андрющенко Н.В. и др. Ультрасонография в нейроредиапии (новые возможности и перспективы).—СПб.: Петроградский и К, 1997.—160 с.
4. Пирогов В.Н., Соловьев О.И. Экстракорпоральная санация спинномозговой жидкости при геморрагическом инсульте // VIII Всесоюзный съезд невропатологов, психиатров и наркологов. Тезисы.—Т. II.—М., 1988.—С. 105–107.
5. Рачков Б.М., Левит Р.М. Ликворотрансфузия и ликворосорбция.—СПб., 1997.—86 с.
6. Семенов О.Г., Кабаков А.Е., Парфенов Е.В. и др. Экстракорпоральная санация ликвора в остром периоде ВЖК у недоношенных новорождённых // Эфферентная тер.—2005.—№ 2.—С. 53–60.
7. Семенов О.Г., Иова А.С. Использование тканевого активатора плазминогена в лечении тяжёлых форм ВЖК у новорождённых // Росс. вестн. перинатол. и педиатр.—2007.—№ 1.—С. 16–20.
8. Тарабрин В.И., Ковальков К.А. К вопросу о хирургическом лечении постгеморрагической гидроцефалии у новорождённых // Первая Всероссийская конференция по детской нейрохирургии.—М., 2003.—С. 83–84.
9. Шабалов Н.П. Перинатальная невропатология.—М.: Мед пресс. Инфо, 2006.—607 с.
10. Brizzi M., Thoren A., Hindfelt B. Cerebrospinal fluid filtration in a case of severe pneumococcal meningitis // Scand. J. Infect. Dis.—1996.—Vol. 28.—P. 455–458.
11. Hansen A.R. Cerebrospinal fluid plasminogen activator inhibitor-1: a prognostic factor in posthaemorrhagic hydrocephalus // Acta Paediatr.—1997.—Vol. 86, № 9.—P. 995–998.
12. Hansen A.R. CNS fibrinolysis a review of the literature with a pediatric emphasis // Paediatr. neurology.—1998.—Vol. 18, № 1.—P. 15–21.
13. Kalischewski P., Schneider D., Kuhn H.J. et al. Continuous Filtration of Cerebrospinal Fluid (CSF-Filtration) in Fulminant Bacterial Meningitis — A New adjuvant Therapeutic Strategy? // Anesthesia, Pain, Intensive Care and Emergency Medicine.—Trieste: Foliozza Editore, 1996.—P. 627–638.
14. Levene M.J., De Vries L. Textbook of Pediatrics.—Edinburgh, London, New York, Sydney, Toronto, 1998.—249 p.
15. Mayfrank L., Kissler J., Raoofi R. et al. Ventricular dilatation in experimental intraventricular hemorrhage in pigs. Characterization of cerebrospinal fluid dynamics and the effects of fibrinolytic treatment // Stroke.—1997.—Vol. 28, № 1.—P. 141–148.
16. Saliba E., Fellman V., Mowinckel M.C. et al. Phase I study of intraventricular recombinant tissue plasminogen activator for treatment of posthaemorrhagic hydrocephalus // Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.—1996.—Vol. 75, № 1.—P. 20–26.
17. Volpe J.J., Saunders W.B. Neurology of the Newborn.—2001.—912 p.
18. Watt T.J. Intraventricular hemorrhage in the premature infant // Nebr. Med. J.—1994.—Vol. 79, № 9.—P. 322–325.
19. Wildrick D. Intraventricular hemorrhage and long-term outcome in the premature infant // J. Neurosci. Nurs.—1997.—Vol. 29, № 5.—P. 281–289.
20. Whitelaw A. Ventriculomegaly Trial Group. Randomized trial of early tapping in neonatal posthaemorrhagic ventricular dilatation // Arch. Dis. Child.—2000.—Vol. 65.—P. 3–10.
21. Whitelaw A. Randomized clinical trial of prevention of hydrocephalus after intraventricular hemorrhage in preterm infants. Brainwashing versus tapping fluid // Pediatrics.—2007.—Vol. 119.—P. 1071–1078.
22. Whitelaw A., Pople I., Cherian S. et al. Phase 1 trial of prevention of hydrocephalus after intraventricular hemorrhage in newborn infants by drainage, irrigation and fibrinolytic therapy // Pediatrics.—2003.—Vol. 111, № 4.—P. 759–765.

Поступила в редакцию 27.01.2009 г.

O.G.Semenkov, Yu.A.Garmashov, A.S.Iova,
E.Yu.Kryukov, L.M.Shchugareva

INTRAVENTRICULAR THROMBOLYSIS AND LIQUOR FILTRATION IN TREATMENT OF NEWBORNS WITH SEVERE INTRAVENTRICULAR HEMORRHAGES

The authors have analyzed 32 cases of complex treatment of severe forms of neonatal intraventricular hemorrhages and proved high clinical efficiency of complex treatment. The stage-by-stage application of tissue plasminogen activator and operation of extracorporeal cerebrospinal fluid filtration resulted in decreased mortality, reduced duration of the cerebrospinal fluid sanitation period, reduced number of shunting-dependent children. One year follow-up showed an improvement of the patients' quality of life.