

## **ПРИМЕНЕНИЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ЛИКВОРОФИЛЬТРАЦИИ В СОЧЕТАНИИ С ИНТРАВЕНТРИКУЛЯРНЫМ ТРОМБОЛИЗИСОМ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВЫЕ КРОВОИЗЛИЯНИЯ ТЯЖЁЛОЙ СТЕПЕНИ**

**Семенков О.Г.<sup>1</sup>, Ишматов Р.Ф.<sup>2</sup>, Мидленко А.И.<sup>1</sup>, Машин В.В.<sup>1</sup>, Семенков Г.О.<sup>2</sup>, Червонный Д.С.<sup>2</sup>, Белова Л.А.<sup>1</sup>, Мидленко М.А.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, Россия, e-mail: semenkow@rambler.ru;

<sup>2</sup>ГУЗ «Городская клиническая больница №1 (Перинатальный центр)», Ульяновск, Россия

---

На основании данных, полученных в 66 наблюдениях, подтверждена высокая клиническая эффективность экстракорпоральной ликворофильтрации в сочетании с интравентрикулярным тромболизмом при внутрижелудочковых кровоизлияниях тяжёлой степени у недоношенных новорожденных. Применение ликворофильтрации в сочетании с интравентрикулярным введением тканевого активатора плазминогена в комплексном лечении внутрижелудочковых кровоизлияний новорожденных тяжёлой степени позволяет ускорить лизис внутрижелудочкового свёртка крови, темпы санации цереброспинальной жидкости от клеточных элементов, фибрина, мозгового детрита, крупнодисперсных белковых фракций и билирубина, а также максимально сократить время токсического воздействия продуктов распада кровяного тромба на головной мозг. Это делает возможным в более ранние сроки добиться нормализации нейро- и ликвородинамики, показателей мозгового кровотока, что не может не сказываться на результатах лечения в целом.

---

Ключевые слова: внутрижелудочковое кровоизлияние, ликворофильтрация, недоношенные новорожденные, тканевой активатор плазминогена.

## **THE USE OF EXTRACORPORAL LIQUOROFITRATION COMBINED WITH INTRAVENTRICULAR THROMBOLYSIS IN PRETERM INFANTS UNDERGOING SEVERE INTRAVENTRICULAR HEMORRHAGE**

**Semenkov O.G.<sup>1</sup>, Ishmatov R.F.<sup>2</sup>, Midlenko A.I.<sup>1</sup>, Mashin V.V.<sup>1</sup>, Semenov G.O.<sup>2</sup>, Chervovonnyi D.S.<sup>2</sup>, Belova L.A.<sup>1</sup>, Midlenko M.A.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia, e-mail: semenkow@rambler.ru;

<sup>2</sup>City Clinical Hospital №1 (Perinatal Senter), Ulyanovsk, Russia

---

The high clinical efficiency of use the extracorporal liquorofitration in combination with intraventricular thrombolysis in the treatment of severe intraventricular hemorrhages of preterm infants was confirmed in 66 cases. Application liquorofiltration combiend with intraventricular introduction of tissue plasminogen activator in treatment of severe intraventricular hemorrhages of premature newborns leads to accelerated blood cot lysis and reduses duration of cerebrospinal fluid sanitation period, allowing to minimize exposure to toxic decomposition products of blood clot on the brain. This makes it possible at an earlier date to achieve normalization of neuro- and liquorodynamics, indicators of cerebral blood flow, which affects the results of treatment in general.

---

Keywords: extracorporal liquorofiltration, intraventricular hemorrhages, premature newborns, tissue plasminogen activator.

Проблема профилактики, диагностики и лечения внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) у новорожденных до сих пор остаётся во многом неизученной. Более чем в 60 % случаев у недоношенных младенцев возникают ВЖК различной степени тяжести, причём легкие формы кровоизлияний зачастую перерастают в тяжелые [1,6,7,9]. Возникающее при ВЖК тяжёлой степени накопление в ликворосодержащих пространствах излившейся крови, повреждённой мозговой ткани и продуктов распада тромбов вызывает токсическое повреждение ЦНС [4,6,9,]. Патофизиологические механизмы в этой ситуации ведут к

артериальному спазму и усугублению ишемии головного мозга. Кроме того, от этого зависит и степень последующего спаечного процесса в базальных и конвекситальных ликворных пространствах, что ведет к стойким нарушениям ликвородинамики и гидроцефалии [2,5,7]. Рекомендуемые многими авторами серийные пункции с удалением патологически измененной цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) не могут решить эту проблему, а технологии, в основе которых лежат отмывание ликворных пространств, замена ЦСЖ обладают повреждающим действием на клетки мозга [1,6].

Последнее время разработаны и внедрены в практическую медицину как с технической, так и клинической стороны различные эфферентные методы санации ЦСЖ. Отмечены успехи в лечении субарахноидальных кровоизлияний различного генеза, инфекционных поражений ЦНС [2,5]. Однако в доступной нам литературе отсутствуют работы, посвященные проведению этих операций у недоношенных новорожденных, перенесших ВЖК тяжелой степени. Следуя логическому подходу, подобные мероприятия должны значительно улучшать состояние младенцев и положительно влиять на прогноз в отношении неврологического дефицита и последующей шунтозависимости в более отдаленном периоде заболевания.

Проведение методов экстракорпоральной санации ЦСЖ в неонатологии при ВЖК тяжелой степени имеет ряд особенностей: 1) малый объем цереброспинальной жидкости; 2) большой, относительно «взрослых» пациентов, объем кровоизлияния и образовавшегося внутрижелудочкового свёртка, длительный его лизис, что требует многочисленных операций экстракорпоральной санации; 3) тяжёлое состояние на момент проведения операции; 4) высокий риск инфекционных осложнений; 5) возможность осуществления пункционного доступа ко всем отделам желудочковой системы без применения сложных нейрохирургических манипуляций; 6) возможность использования ультрасонографических методов контроля в режиме реального времени за структурным внутричерепным состоянием и ликвородинамикой во время проведения операции.

Положительный опыт применения интравентрикулярного введения тромболитических препаратов с целью скорейшего лизиса внутрижелудочковых свёртков крови позволяет достичь потенциацию эффекта, комбинируя это лечение с методами экстракорпоральной санации ЦСЖ для эвакуации из желудочковой системы продуктов деградации тромбов и крови.

В последнее время проблема ВЖК у новорожденных приобретает особое значение для России в связи с принятием законодательных актов о необходимости выхаживания новорожденных с экстремально низкой (от 500 г) массой тела. Разработка проблемы профилактики, диагностики и лечения тяжелых форм ВЖК не только социальная, но и

важная экономическая задача. Оптимизация затрат для современных финансовоёмких технологий выхаживания младенцев, перенесших ВЖК тяжёлой степени, позволит достигнуть значительного экономического эффекта.

**Цель** – оценить эффективность экстракорпоральной ликворофильтрации в сочетании с интравентрикулярным тромболизом при ВЖК тяжёлой степени у новорожденных.

**Материал и методы.** Нами наблюдалось 66 новорожденных, получивших лечение в отделениях реанимации и патологии новорожденных ОДКБ Ульяновска. Гестационный возраст составил  $30,32 \pm 2,47$  недель. Масса тела при рождении  $1392,2 \pm 318,65$  г. Мальчиков – 37 (56,1 %), девочек – 29 (43,9 %). У всех больных клинически и ультрасонографически (УС) был подтверждён диагноз ВЖК 3 или 4 степени по L.Papile [8]. В тяжёлой степени асфиксии родилось 57 (86,4 %) новорожденных. Средняя оценка по шкале Апгар на первой минуте составила  $5,06 \pm 1,5$  и на пятой -  $5,85 \pm 1,59$  баллов.

Показанием для ликворофильтрации являлся острый период ВЖК тяжёлой степени в условиях нарастающей вентрикуломегалии (индекс тела бокового желудочка  $>0,35$  или 2 степень вентрикуломегалии) и несанированная ЦСЖ. Цель операции заключалась в наиболее полном удалении из ликворных пространств элементов крови, мозгового детрита, а также продуктов их распада. Противопоказаниями к проведению ликворофильтрации считали: 1) угрозу повторного кровотечения (нарушения свертывающей системы крови); 2) низкую степень вентрикуломегалии (индекс тела бокового желудочка  $0,25-0,3$ ) из-за недостаточного количества ликвора для заполнения фильтрационной системы; 3) нестабильное состояние жизненно важных функций организма; 4) гнойничковые поражения кожи головы.

Среднее количество процедур на пациента составило 2,33. Создавался одноигольный перфузионный контур с пункционным доступом в задний рог бокового желудочка. Основным элементом системы являлся фильтр ПФМ-СБ, АО «Оптика». СПб. ТУ 9444-033-01899570-94; с диаметром пор 4 мкм. В 20 наблюдениях фильтрационную систему дополняли сорбционной колонкой, заполненной угольным сорбентом ВНИИТУ. Скорость забора и возврата составляла 2–10 мл в минуту. Суммарный объём отфильтрованной ЦСЖ достигал 400 мл. Важным условием проведения операции был постоянный ультрасонографический мониторинг структурного внутрочерепного состояния в режиме реального времени. Это позволяло контролировать положение вентрикулярного катетера и объём забираемой ЦСЖ по динамике изменения «косых» размеров боковых желудочков в F3 плоскости ультрасонографического сканирования. Операция проводилась непосредственно в инкубаторе для новорожденных с соответствующим анестезиологическим обеспечением.

С целью ускорения лизиса внутрижелудочковых свёртков, во всех наблюдениях ликворофльтрация проводилась спустя сутки после интравентрикулярного введения тканевого активатора плазминогена (ТАП). Принимая во внимание высокий риск повторного внутрижелудочкового кровотечения, тромболитическую терапию начинали с 7 дня после рождения ребенка или с момента происшедшего кровоизлияния. Введение препарата производилось путем вентрикулопункции, проводимой по стандартной методике в область переднего рога бокового желудочка. Одновременно забиралось необходимое количество ЦСЖ (3–5мл) для ликворологических исследований. Дозировка ТАП составляла 2–6 мг/кг на одно введение. Необходимость повторного введения зависела от степени лизиса внутрижелудочкового тромба, оцениваемом нами при повторных УС головного мозга: отличный результат – полный лизис тромба при отсутствии признаков внутричерепной гипертензии; хороший – размеры тромбов уменьшились более чем 2/3 от исходных размеров при сохранении признаков внутричерепной гипертензии; удовлетворительный – размеры внутрижелудочкового тромба уменьшились менее чем на 1/3 с прогрессированием вентрикуломегалии; неудовлетворительный – без какой-либо положительной динамики 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 считалось лишь повторное ВЖК. Эффективность оценивали по динамике клинического состояния и неврологического статуса пациентов, данным стандартной микроскопии ЦСЖ, результатов динамического УС обследования, скорости санации ЦСЖ и лизиса свёртка крови.

Эффективность ликворофльтрации оценивали по результатам основных ликворологических показателей (цитоз, уровень содержания белка, сахара, свободный гемоглобин, билирубин), а также скорости санации ликвора, длительности стационарного лечения и динамики неврологического статуса ребёнка. Для объективизации результатов лечения в остром периоде мы использовали «шкалу комы Глазго/Санкт-Петербург» (ШКГ/СПб) [4]. Отсроченные результаты оценивали (катамнез 1 год), применяя модифицированную шкалу исходов ВЖК, за основу которой была взята шкала качества жизни, предложенная Ю.А. Орловым и адаптированная для новорожденных с ВЖК Д.Ю. Зиненко [3]. Подсчёт количества клеток и определение содержания белка в ЦСЖ проводили стандартными методами. Биохимические анализы выполняли на многофункциональном биохимическом анализаторе «Hitachi» Япония. Оценивалась динамика структурного внутричерепного состояния по данным ультрасонографического мониторинга. Контрольная группа набрана путем случайной выборки 40 историй болезни из совокупности больных,

ранее находившихся на лечении в отделениях реанимации и патологии новорожденных ОДКБ Ульяновска с аналогичным диагнозом.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета программ STATISTICA 6.0, Excel и Access. Достоверность средних различий между параметрами определялась с использованием расчёта стандартного критерия Стьюдента. При оценке качественных альтернирующих показателей применялся критерий Фишера.

**Результаты и их обсуждение.** По морально-этическим соображениям мы пытались максимально минимизировать долю эксперимента в лечении новорожденных, перенесших ВЖК тяжёлой степени. Поэтому в нашем исследовании не были выделены отдельно группы больных, когда применялись тромболитическая терапия и ликворофильтрация. Использование того или иного метода лечения определялось только клинической целесообразностью. Возможность предварительно, путём интравентрикулярного введения тканевого активатора плазминогена разрушить полностью или частично кровяные свёртки, позволяет более эффективно проводить фильтрацию.

При сравнении групп новорожденных, у которых в фильтрующем контуре использовался угольный сорбент и без него, нами не было выявлено различий в результатах лечения. Учитывая, что на заполнение ЦСЖ сорбционной колонки уходит до 5–7 мл, а положительный эффект не прослеживается, в дальнейшем ограничивались только фильтрацией.

При проведении экстракорпоральной ликворофильтрации сложностей в осуществлении внутрижелудочкового доступа и функционировании фильтрационной колонки не отмечалось. У 18 (27,3%) новорожденных выполнялась замена фильтрующего элемента в связи с его обтурацией избыточным количеством отфильтрованных элементов. В 3 (4,5 %) наблюдениях имело место обтурация катетера кровяным сгустком, что потребовало его промывания стерильным физиологическим раствором или замену. У одного ребенка спустя сутки после интравентрикулярного введения тканевого активатора плазминогена во время проведения экстракорпоральной ликворофильтрации было диагностировано повторное ВЖК, но на общем состоянии, динамике ликворологических показателей этот рецидив никак не сказался. Ликворофильтрация производилась непосредственно в инкубаторе для новорожденных, не прерывая проводимое параллельно лечение. Размеры отверстий фильтрующих мембран позволяли полностью удалить из ЦСЖ клетки крови и крупные белковые комплексы соответствующего размера. Это было подтверждено при микроскопическом исследовании фильтрата. Субъективно отмечалось значительное очищение ЦСЖ в фильтрате по сравнению с забираемой: полностью восстанавливалась

прозрачность, исчезал осадок, менялся цвет от тёмно-коричневого до янтарно-желтого (табл. 1).

Таблица 1

Показатели ЦСЖ до и после ликворофильтрации (ЛФ)

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

Необходимо заметить значительный эффект от применения интравентрикулярного введения тканевого активатора плазминогена: отличный результат (полный лизис внутрижелудочковых свёртков), в наших наблюдениях, имел место у 14 (21,2 %) пациентов; хороший (уменьшение размеров внутрижелудочковых свёртков крови на 2/3) у 14 (21,2 %); удовлетворительный (уменьшение размеров внутрижелудочковых свёртков крови на 1/3) у 23 (34,8 %) и неудовлетворительный (отсутствие эффекта) у 15 (22,7 %). Это создавало условия для наибольшей эффективности ликворофильтрации.

Исследуя новорожденных, у которых в лечении применялась тромболитическая терапия, мы получили положительные результаты. Частота повторных внутрижелудочковых геморрагий на фоне применения тканевого активатора плазминогена составила 4 (6,1 %) наблюдения, что не превышает их встречаемость в других группах (при  $p=0,5$ ). Однако в рандомизированном исследовании, проведенном в ряде клиник Европы [10], указывается на неоправданно высокий риск этого мероприятия в отношении возможных рецидивов кровоизлияния. Такое положение связано, прежде всего, с тем, что фибринолитики в этом исследовании использовались сразу по мере диагностики ВЖК и, кроме того, они применялись уже после установления той или иной дренажной системы. Лизис свёртков крови поврежденных в результате хирургической агрессии сосудов многократно повышает возможность кровоизлияния. Эти обстоятельства, по нашему мнению, имели решающее значение в повышении частоты повторных ВЖК.

В табл. 2 представлены полученные нами результаты лечения в основных группах. По основным параметрам, определяющим тяжесть состояния пациентов, выделенные нами группы сопоставимы. Достоверно лучшие показатели определялись в исследуемой группе по таким критериям, как скорость санации ликвора, длительность пребывания в стационаре, оценке структурного внутричерепного состояния при выписке, летальность. Повышение выживаемости у детей, перенесших ВЖК тяжелой степени, ведёт к относительному увеличению количества больных, у которых наблюдались наиболее тяжёлые формы

поражения ЦНС. Это обстоятельство не может не сказываться на отсроченных результатах у пролеченных новорожденных (критерий – исходы лечения у выживших). С другой стороны, по этой же причине возрастает и общая доля благоприятных исходов. Кроме того, нами не был достигнут ожидаемый эффект в отношении последующей шунтозависимости. Несмотря на полученный эффект от применения тромболитической терапии и ликворофильтрации, у 47 (71,2 %) новорожденных продолжал прогрессировать гидроцефальный синдром. У 5 (7,5 %) новорожденных коррекция повышенного внутричерепного давления достигалась на фоне диуретической терапии диакарбом, при использовании разгрузочных вентрикулярных пункций, после чего гидроцефальный синдром удалось стабилизировать. У 71,4 % пациентов впоследствии выполнялись шунтирующие операции по поводу гидроцефалии.

Таблица 2

Результаты лечения в основных группах

Критерий	Контрольная группа (n=40)	Исследуемая группа (n=66)	Достоверность (параметр «p»)
Масса тела (г.)	1434,2±481	1392,2±318,65	0,66
Гестационный возраст (недель)	29,61±2,9	30,32±2,47	0,27
Оценка по шкале Апгар на 1 мин (баллы)	4,65± 1,9	5,6±1,5	0,32
Оценка по шкале Апгар на 5 мин (баллы)	6,08± 1,44	5,9± 1,6	0,5
Первичная оценка по ШКГ/СПб клин. (баллы)	6,38 ±2,6	6,47 ±2,61	0,88
Первичная оценка по ШКГ/СПб УС. (баллы)	7,8±2,26	4,08±3,5	0,74
Оценка при выписке по ШКГ/СПб клин. (баллы).	9,27±2,5	9,78 ±2,8	0,48
Оценка при выписке по ШКГ/СПб УС. (баллы)	2,17±1,28	1,89±1,21	0,038*
Скорость санации ЦСЖ (сут)	81,13±31	30,67±13,6	0,0000*
К/д (выжившие/умершие)	82,1±54/56,5±45	40,6±9/45,9±25	0,00058*/0,54
Летальность (%)	44	15,5	0,0012*
Шунтозависимость (%)	84,5	71,4	0,15
Исходы лечения у выживших (баллы).	14,07± 6,4	14,23± 6,59	0,89

\* – достоверные различия.

Таким образом, ликворофильтрация является эффективным методом очистки ЦСЖ от клеточных элементов, фибрина, мозгового детрита, а также крупнодисперсных белковых фракций и билирубина. Применение ликворофильтрации в сочетании с интравентрикулярным введением тканевого активатора плазминогена в комплексном лечении внутрижелудочковых кровоизлияний новорожденных тяжелой степени позволяет ускорить лизис внутрижелудочкового свёртка крови, темпы санации ЦСЖ и максимально сократить время токсического воздействия продуктов распада кровяного тромба на головной мозг. Это делает возможным в более ранние сроки добиться нормализации нейро- и

ликвородинамики, показателей мозгового кровотока, что не может не сказываться на результатах лечения в целом.

*Представленные результаты получены в рамках выполнения Ульяновским государственным университетом государственного задания Минобрнауки России.*

### Список литературы

1. Барашнев Ю.В. Перинатальная неврология / Ю.В. Барашнев. – М.: Изд-во Триада-Х, 2001. – 638 с.
2. Горбачёв В.И. Осложнения и ошибки при выполнении операций ликворокоррекции / В.И. Горбачёв, Н.Н. Нестеров, С.М. Горбачёва и соавт. // Эфферент. тер. – 2000. – № 2. – С. 20-22.
3. Зиненко Д.Ю., Мытников А.М., Ермолаев Т.П., Владимиров М.Ю. Лечение недоношенных детей с постгеморрагической гидроцефалией // Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2004. – № 3. – С.39-45.
4. Иова А.С. Ультрасонография в нейрорепедиатрии (новые возможности и перспективы) / А.С. Иова, Ю.А. Гармашов, Н.В. Андрущенко и соавт. – СПб., 1997. – 160 с.
5. Селищев А.Г. Ликворофильтрация в комплексном лечении субарахноидальных кровоизлияний различного генеза: дис. ... канд. мед. наук / А.Г.Селищев. – М.,2008. – 140 с.
6. Шабалов Н.П. Перинатальная невропатология / Н.П. Шабалов. – М.: Изд-во «Мед пресс. Инфо», 2006. – 607 с.
7. Levene, M. J. Textbook of Neonatology / M. J. Levene. – Edinburgh; London; New York; Sydney; Toronto, 1999. – P. 418
8. Papile, L. A. Incidence and evolution of subependimal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth wieghts less than 1.500 gm / L. A. Papile, J. Burstein, R. Burstein et al. // J pediater. – 1978. – Vol. 92. – P. 529-534.
9. Volpe, J. J. Neurology of the Newborn / J. J. Volpe. - W. B. Saunders Company; Philadelphia; London; Toronto;Monreal; Sydney; Tokio, 2001. – 912 p
10. Whitelaw, A. Randomized Clinical Trial of Prevention of Hydrocephalus After Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants / A. Whitelaw // Brain-Washing Versus Tapping Fluid. Pediatrics. – 2007. – Vol. 119. – P. 1071-1078.

### Рецензенты:

Белоногов Н.И., д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск;



Мидленко В.И., д.м.н., зав. кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск.