свидетельствовать о более низких компенсаторных возможностях детей, рожденных преждевременно.

Заключение

Результаты наших исследований показали, что у новорожденных наибольшие концентрации серотонина в сыворотке крови отмечаются в конце 1-го месяца жизни, что совпадает с началом критического постнатального периода развития нервной системы, когда происходят запуск дендритного ветвления и активация синаптогенеза [9]. Учитывая выраженное влияние серотонина на процессы нейроонтогенеза, можно предположить, что эта ситуация неслучайна. Дисбаланс серотонина, выявленный нами у новорожденных с ГИП ЦНС при патологическом течении беременности и родов у матерей, может оказать негативное влияние на рост и развитие нервной системы ребенка. При ГИП ЦНС уровень серотонина сыворотки крови отражает общую двигательную активность ребенка, что соотносится с эффектами этого нейромедиатора в ЦНС. Вероятно, физиологические концентрации серотонина имеют особое значение в периоде интенсивно текущих процессов онтогенеза нервной системы новорожденного ребенка, перенесшего перинатальную гипоксию.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Барашнев Ю.И.* Перинатальная неврология. М.: Триада-Х, 2001.
2. *Шабалов Н.П.* Неонатология. Учебное пособие. М.: МЕДпресс-информ, 2004.
3. *Бузников Г.А.* Нейротрансмиттеры в онтогенезе. М.: Наука, 1987.
4. *Чубаков А.Р.* Биогенные амины и развитие мозга. М.: Медицина, 1988.
5. *Отеллин В.А.* Формирование патологий головного мозга в эмбриональный период. Природа. 2003; 9: 23–28.
6. *Маслова М.В., Граф А.В., Соколова Н.А. и др.* Влияние острой прогестационной гипоксии на баланс биогенных аминов в головном мозге у потомства белых крыс и их пептидная коррекция. Бюлл. эксп. биол. и мед. 2003; 136(8): 142–144.
7. *Симоненков А.П., Федоров В.Д.* Общность клинических проявлений синдрома серотониновой недостаточности и интоксикационного синдрома. Бюлл. экспер. биол. 1997; 123 (6): 604–613.
8. *Anderson G.M., Czarkowski K., Ravski N., Epperson C.N.* Platelet serotonin in newborns and infants: ontogeny, heritability and effect of in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors. Pediatric Research. 2004; 56: 418–422.
9. *Скворцов И.А., Ермоленко Н.А.* Развитие нервной системы у детей в норме и патологии. М.: МЕДпресс-информ, 2003.
10. *Николс Дж., Мартин Р.А., Валлас Б., Фукс П.А.* От нейрона к мозгу. М.: Едиториал УРСС, 2003.
11. *Бабкин П.С., Бабкина И.П.* Интранатальная гибернация плода. Воронеж: Изд-во ВГУ, 1987.
12. *Акимова И.К., Артеменко Г.Я., Говоруха И.Т.* Юбилейный сборник научных работ, посвященный 45-летнему юбилею научной, педагогической и лечебной деятельности д.м.н., проф. Новиковой Р.И. Донецк, 2000.
13. *Третьякова М.Б.* Особенности агрегационной активности тромбоцитов в цельной крови и богатой тромбоцитами плазме у новорожденных с задержкой внутриутробного развития. Педиатрия. 2005; 3: 8–11.

© Коллектив авторов, 2007

О.Г. Семенков, А.С. Иова, А.М. Лебедько, Г.О. Рознер

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ

ГУЗ «Областная детская клиническая больница», г. Ульяновск, РФ

В 32 наблюдениях подтверждена высокая клиническая эффективность комплексного лечения тяжелых форм внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных. Поэтапное применение тканевого активатора плазминогена, ликворофильтрации и вентрикулосубгалеального шунтирования позволило существенно сократить показатели летальности, ускорить процесс санации спинно-мозговой жидкости, сократить количество шунтозависимых больных, улучшить качество жизни при катамнестическом наблюдении в течение года.

Authors analyzed 32 cases of severe neonatal intraventicular hemorrhages and proved high clinical efficacy of complex treatment. Stage-by- stage application of tissue plasminogen activator, cerebrospinal fluid filtration and ventriculosubgaleal shunting allowed to decrease mortality, to reduce duration of cerebrospinal fluid sanitation period, to reduce rate of shunting- depended children. One year follow-up showed improvement of patient's life quality.

Патологическое воздействие на головной мозг недоношенного ребенка при тяжелых формах внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) является многофакторным и ведет к изменениям кровоснабжения, ликвородинамики, метаболическим нарушениям, как на молекулярно-клеточном

уровне, так и к изменениям макроморфологии головного мозга [1, 2]. Многообразие патогенетических механизмов повреждения ЦНС у этой категории больных обусловливает необходимость комплексного подхода к лечению с участием различных специалистов. Внутричерепная гипертензия, ишемия, токсические влияния продуктов распада некротизированных тканей и кровяных тромбов, атрофические процессы ведут не только к прямому повреждению мозга, но и гибели условно жизнеспособных нейронов [2–4]. ВЖК III–IV степени являются одной из наиболее частых причин младенческой смертности, гидроцефалии, детского церебрального паралича, эпилепсии, слабоумия и прочих тяжелых заболеваний у детей [3, 5–7].

Арсенал современных методов лечения тяжелых форм ВЖК включает в себя медикаментозное лечение, повторные люмбальные и вентрикулярные пункции (ЛП, ВП), наружное вентрикулярное дренирование (НВД), имплантацию подкожных вентрикулярных резервуар-катетеров; вентрикулосубгалеальное шунтирование (ВСГШ); интравентрикулярное введение фибринолитических препаратов; внутрижелудочковый лаваж искусственным ликвором, ликворофильтрацию (ЛФ) и ликворосорбцию. Эффективность лечения во многом определяется комбинацией многочисленных внутричерепных и внечерепных изменений («факторов риска»). Устранение одного отдельно взятого «фактора риска» не может решить проблему [2, 4]. Следуя логическому подходу, мероприятия, направленные на скорейший лизис внутрижелудочковых тромбов и санацию цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), борьбу с внутричерепной гипертензией, восстановление мозгового кровотока и коррекцию метаболических нарушений при их комплексном применении должны дать наилучший совокупный эффект и благотворно сказаться на состоянии младенцев, улучшая тем самым конечный результат лечения.

Решение проблемы профилактики, диагностики и лечения тяжелых форм ВЖК – не только социальная, но и важная экономическая задача. Оптимизация затрат для современных финансовоемких технологий выхаживания младенцев позволит достигнуть значительного экономического эффекта.

Цель исследования – оценить результаты лечения тяжелых форм ВЖК при комплексном применении тромболитической терапии, ликворофильтрации-сорбции и вентрикулосубгалеального шунтирования.

Материалы и методы исследования

С достаточной степенью условности лечение новорожденных, перенесших ВЖК III–IV степени, мы разделили на этапы. Первый этап характеризуется угрозой повторного кровоизлияния, что делает крайне рискованным применение инвазивных мероприятий. Его продолжительность составляет 5–7 суток. В это время проводили комплекс консервативной терапии согласно стандартным протоколам [3].

Начало второго этапа связано с организацией внутрижелудочкового тромба и возникновением вентрикуломегалии. На этом этапе с тромболитической целью применяли интравентрикулярное введение тканевого человеческого активатора плазминогена (ТАП) – Актилизе. Введение производили путем ВП, проводимых по стандартной методике. Одновременно забирали необходимое количество ЦСЖ (3–5 мл) для ликворологических исследований. Дозировка ТАП составляла 4–6 мг/кг на одно введение. Спустя сутки ребенку проводили сеанс экстракорпоральной ЛФ по разработанной нами методике [8]. Необходимость повторного введения ТАП и ЛФ зависела от степени лизиса внутрижелудочкового тромба, оцениваемого при повторных нейросонографиях (НСГ): отличный результат – полный лизис тромба при отсутствии признаков внутричерепной гипертензии; хороший – уменьшение размеров тромба более чем на $^2/_3$ от исходного при сохранении признаков внутричерепной гипертензии; удовлетворительный – уменьшение размера внутрижелудочкового тромба менее чем на $^1/_3$ от исходного 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 считалось лишь повторное ВЖК.

Лечение на третьем этапе определяет выявление НСГ признаков нарастающей вентрикуломегалии при несанированном ликворе. В этом случае применяли временную операцию с имплантацией вентрикулосубгалеального шунта. На следующем этапе лечения ВЖК тяжелой степени по необходимости производили замену вентрикулосубгалеального шунта на вентрикулоперитонеальный.

С целью оценки качества жизни детей, перенесших ВЖК различной степени тяжести, мы использовали шкалу, предложенную Ю.А. Орловым (2003) и адаптированную Д.Ю. Зиненко и соавт., для детей младшего возраста после ликворошунтирующих операций [9]. Эта шкала включает в себя 5-балльную оценку психоречевого развития, двигательного развития, зрительного и слухового восприятия, наличия эпилепсии и социальной адаптации. При сумме 24–25 баллов состояние оценивается как норма; 16–23 балла – как хорошее; 11–15 баллов – как удовлетворительное; менее 10 баллов – как неудовлетворительное.

По описанной схеме пролечено 32 ребенка, находившихся в отделениях реанимации и патологии новорожденных ОДКБ г. Ульяновск за период 2003–2005 гг. Гестационный возраст пациентов

Таблица 1

НСГ-оценка внутрижелудочкового тромба на 2-е сутки после введения ТАП

Кратность введения ТАП	Отличный результат	Хороший результат	Удовлетворительный результат	Неудовлетворительный результат	Всего наблюдений
Одно	5 (16%)	13 (41%)	8 (25%)	6 (18%)	32
Два	2 (7%)	11 (41%)	9 (33%)	5 (19%)	27
Три	0	4 (21%)	10 (53%)	5 (26%)	19

был от 26 до 36 нед. Масса тела при рождении составила 1217,9±326,3 г. В исследуемой группе ВЖК III степени отмечались у 19 (59 %) и ВЖК IV степени – у 13 (41 %) пациентов. Практически все новорожденные имели ту или иную сопутствующую патологию. Длительность катамнеза составила от 2 до 24 мес. Контрольная группа состояла из 25 больных, получивших лечение в отделениях патологии и реанимации новорожденных в период 2001–2002 гг. по общепринятым стандартам консервативного лечения с использованием повторных разгрузочных ЛП, ВП и наружного вентрикулярного дренирования.

Полученные результаты обрабатывали с использованием программы Statistica 6.0 на персональном компьютере.

Результаты и их обсуждение

НСГ, проводимая как в режиме скрининга, так и при мониторировании состояния, позволила во всех случаях своевременно диагностировать ВЖК, оценить его тяжесть и степень лизиса внутрижелудочковых тромбов. Примененная в 5 наблюдениях КТ головного мозга лишь подтверждала полученный результат. В табл. 1 приведены результаты, полученные при НСГ, выполненной на 2-е сутки после введения ТАП.

Вне зависимости от кратности введения ТАП, количество неудовлетворительных результатов лечения оставалось относительно постоянным. По данным литературы такое положение связывают с высокой концентрацией в ликворе ингибитора активатора плазминогена. Вероятно, в таких случаях показаны индивидуально подобранные дозировки ТАП. Всего имело место 3 случая (9,3%) повторного ВЖК. Рецидивы ВЖК на фоне применения ТАП в наших наблюдениях отмечались только при повторных введениях препарата. Лишь одно из них привело к летальному исходу. Все рецидивы ВЖК произошли в течение первых 6 ч и не превышали исходного (до применения ТАП) объема геморрагии. В контрольной группе частота повторных ВЖК составила 12% (3 случая) с последующим летальным исходом. У 4 (12,5%) пациентов наблюдались кратковременные эпиэквиваленты в виде судорожных подергиваний конечностей без тонического напряжения мышц. Исследуемые показатели свертывающей системы крови достоверно не выявили влияния ТАП на системный фибринолиз. Показатели коагулограммы, определяемые через 3 ч и на 2-е сутки после введения ТАП, оставались на прежнем уровне ($p<0,026$).

Спустя сутки после применения ТАП проводили сеанс ЛФ. Во всех случаях сложностей в осуществлении внутрижелудочкового доступа и функционировании фильтрсорбционной колонки не отмечалось. В 3 наблюдениях имела место обтурация катетера тромбом, что потребовало его промывания стерильным физиологическим раствором. Субъективно отмечалось значительное очищение ЦСЖ в фильтрате по сравнению с забираемой ЦСЖ: полностью восстанавливалась прозрачность, исчезал осадок, менялся цвет от коричневого до янтарно-желтого (табл. 2).

У одного ребенка спустя сутки после интравентрикулярного введения ТАП во время проведения экстракорпоральной ликворофильтрации-сорбции было диагностировано повторное внутрижелудочковое кровотечение в виде появления в ликворе большого количества неизмененных эритроцитов (в экстренном порядке была выполнена микроскопия ЦСЖ). На фоне начатой внутривенной гемостатической терапии процедура была продолжена и закончена по визуально и микроскопически определенной остановке кровотечения. На общем состоянии и динамике ликворологических показателей этот рецидив внутрижелудочкового кровотечения никак не сказался.

Значительное сокращение сроков санации ликвора в наших наблюдениях положительным образом сказалось на общем состоянии больных, показателях летальности, сроках нахождения в стационаре и на «реанимационной койке», длительности ИВЛ (табл. 3). Сократилась также необходимость мероприятий по удалению избыточного ликвора в остром периоде ВЖК: в исследуемой группе она составила 71% (23 наблюдения), а в контрольной – 92% (23 наблюдения). Во всех случаях проводили ВСГШ. Дважды отмечалась обтурация вентрикуло-

Таблица 2

Динамика показателей ЦСЖ в процессе ликворофильтрации-сорбции

Показатели	До ЛФ	Фильтрат	После ЛФ
Цитоз, $\cdot 10^6$ г/л	4989,5 ± 1830,1	1,3±0,3	1321,7±345,8
Белок, г/л	2,98 ± 0,95	1,65±0,7	1,9±0,93
Глюкоза, ммоль/л	1,24 ± 0,32	1,21±0,45	1,22±0,33
Билирубин, мкмоль/л	13,6 ± 0,98	6,5±0,65	7,4±0,91

Таблица 3

Основные результаты лечения тяжелых форм ВЖК у новорожденных

Группы больных	Летальность	Сроки пребывания в стационаре, сут	Сроки нахождения в реанимации, сут	Длительность ИВЛ, сут	Сроки санации ликвора, сут	Частота шунтозависимости, %
Исследуемая (n=32)	6 (19%)	32,5±9,6* (n=26)	14,1±4,6	7,3±3,4	18,1±6,3* (n=26)	69%* (n=26)
Контрольная (n=25)	17 (68%)	60,1±26,8* (n=7)	18,3±5,6	12,2±4,2	38,9±12,4* (n=7)	100%* (n=7)

* у выживших новорожденных.

Таблица 4

Оценка качества жизни у выживших новорожденных

Средняя оценка состояния, баллы	Возраст, мес	Исследуемая группа	Контрольная группа (n=7)
	3	12,58±5,9 (n=26)	14,57±5,7
	12	14,2± 6,06 (n=25)	13,28±5,34
Норма (24–25 баллов)	3	2 (8%) (n=26)	–
	12	3 (12%) (n=25)	–
Хорошая (16–23 балла)	3	7 (27%) (n=26)	3 (42%)
	12	6 (24%) (n=25)	3 (42%)
Удовлетворительная (11–15 баллов)	3	6 (23%) (n=26)	2 (28%)
	12	7 (28%) (n=25)	1 (14%)
Неудовлетворительная (<10 баллов)	3	12 (46%) (n=26)	2 (28%)
	12	8 (32%) (n=25)	3 (42%)

субгалеального катетера, что потребовало его интраоперационной ревизии. Не было зафиксировано ни одного случая развития вентрикулита (в контрольной группе частота вентрикулита, развившегося после повторных ЛП и ВП, НВД, составила 19%). Сравнение такого показателя, как частота шунтозависимости в контрольной и исследуемой группах, показало ее достоверное снижение. Кроме того, уменьшилась степень гидроцефалии на момент установки окончательного вентрикулоперитонеального шунта (индекс тела бокового желудочка <0,4).

Оценку качества жизни у выживших новорожденных, перенесших ВЖК тяжелой степени, проводили в 3-месячном и годовалом возрастах (табл. 4). Одно наблюдение из исследуемой группы было потеряно. Как следует из приведенных в табл. 4 данных, комплексное лечение тяжелых форм ВЖК с применением ТАП, ЛФ, ВСГШ положительным образом сказалось на состоянии детей. Обращает на себя внимание тот факт, что у детей, получавших это лечение, после первого этапа лечения к годовалому возрасту отмечалось улучшение основных по-

казателей качества жизни. В контрольной группе, напротив, имелась тенденция к нарастанию неврологического дефицита на первом году жизни.

Выводы

1. Комплексное лечение тяжелых форм ВЖК у новорожденных с применением тромболитической терапии, ликворофильтрации, вентрикулосубгалеального шунтирования обеспечивает лучшие результаты, значительно снижая показатели летальности и повышая качество жизни у выживших младенцев.

2. Применение интравентрикулярного введения ТАП ведет к быстрому лизису тромба. В сочетании с ликворофильтрацией-сорбцией значительно ускоряется процесс санации ЦСЖ, сокращается время патологического влияния внутрижелудочковых сгустков крови и продуктов их распада на головной мозг.

3. Вентрикулосубгалеальное шунтирование – простой и эффективный метод создания временного оттока ликвора. Использование субгалеального кармана для дренирования позволяет в ряде случаев добиваться радикального эффекта в отношении последующей шунтозависимости.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Whitelaw A.* Intraventricular haemorrhage and posthaemorrhagic hydrocephalus: pathogenesis, prevention and future interventions. Semin. Neonatol. 2001; 6: 135–146.
2. *Volpe J.J.* Neurology of the Newborn. W. B. Saunders Company, Philadelphia; London; Toronto; Monreal; Sydney; Tokio, 2001.
3. *Барашнев Ю.В.* Перинатальная неврология. М.: «Триада-Х», 2001.
4. *Levene M.J.* Textbook of Neonatology. Edinburgh; London; New York; Sydney; Toronto, 1999: 102–104, 106–107.
5. *Шабалов Н.П., Цвелева Ю.В.* Основы перинатологии. М., 2002: 442–452.
6. *Findlay J.M., Kassell N.F., Haley E.C. et al.* A randomized trial of intra-operative, intracisternal tissue plasminogen activator for the prevention of vasospasm. Neurosurgery. 1995; 37: 168–178.
7. *De Vries L.* Correlation between neonatal cranial ultrasound, MRT in infancy and neurodevelopment outcome in infants with a large intraventricular haemorrhage with or without unilateral parenchymal involvement. Neuropediatrics. 1998; 29: 180–188.
8. *Семенков О.Г., Кабаков А.Е., Парфенов Е.В., Фисун Е.В.* Экстракорпоральная санация спинно-мозговой жидкости в остром периоде внутрижелудочковых кровоизлияний тяжелой степени у недоношенных новорожденных. Эфферентная терапия. 2005; 11(2): 48–52.
9. *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: 39–45.

© *Коллектив авторов, 2007*

М.Ю. Чучин, Л.В. Ушакова

ЦЕРЕБРАЛЬНЫЙ ВЕНОЗНЫЙ ТРОМБОЗ ПРИ НЕОНАТАЛЬНОМ ГЕРПЕТИЧЕСКОМ ЭНЦЕФАЛИТЕ

ГОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, ДБ им. Г.Н. Сперанского, Москва

Нейровизуализационная картина (КТ, МРТ) головного мозга в 6 наблюдениях неонатального герпетического энцефалита (НГЭ) как в остром периоде, так и в исходе заболевания полностью соответствует картине распространенного венозного тромбоза. Проведенная в остром периоде одного наблюдения МР-венография подтвердила распространенный церебральный венозный тромбоз. Обсуждается возможная эффективность применения антикоагулянтов в остром периоде НГЭ с целью оптимизации исходов болезни.

Data of brain visualization (CT and MRI) in 6 cases of acute neonatal herpetic encephalitis (NHE) both in acute period and in outcome of disease showed signs of total venous thrombosis. MR-venography performed in 1 case in acute period confirmed total cerebral venous thrombosis. Authors discuss possible efficacy of anticoagulants usage in acute NHE period for optimization of disease outcome.

Частота неонатального герпеса (НГ) составляет 1:2500–1:60 000 новорожденных, до 80% случаев заражение происходит интранатально, клиническая картина заболевания развивается в период новорожденности [1]. Синдром SEM (кожа–глаз–рот) наблюдается у 20–40%, в 20–50% случаев сразу развивается генерализованная форма герпетической инфекции (ГИ) и в 30% отмечается церебральная форма (т.е. неонатальный герпетический энцефалит – НГЭ), хотя мозг также может поражаться при первых двух формах НГ [1].

Клиническая картина НГЭ, его тяжесть и исходы во многом сходны с таковыми в более старшем возрасте. Со времени внедрения в протокол лече-