© Коллектив авторов, 2005

В.А. Таболин, А.Я. Ильина, А.Д. Макацария, Л.Н. Якунина, Л.А. Анастасевич, В.Б. Немировский, Е.А. Матюнина, Л.П. Хан, Л.Ш. Цицилашвили, Н.М. Азарова

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОСТАЗА В ГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ НОВОРОЖДЕННЫХ РАННЕГО НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА, РОДИВШИХСЯ У ЖЕНЩИН С КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Кафедра детских болезней №2 с курсом диетологии и нутрициологии ФУВ
(зав. акад. РАМН В.А. Таболин) РГМУ,
кафедра акушерства и гинекологии МПФ ММА им. И.М. Сеченова
(зав. проф. А.Д. Макацария), Москва

Авторы изучали показатели плазменного, тромбоцитарного и антикоагулянтного звеньев системы гемостаза у 69 новорожденных от матерей с различной кардиоваскулярной патологией на 3-и сутки жизни. Три варианта состояния гемостаза выявлялись практически с одинаковой частотой — гипер-, гипо- и нормокоагуляция. Изменения плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза в значительной мере компенсировались соответствующими сдвигами антикоагулянтной и фибринолитической систем. Различные изменения гемостаза у детей ассоциировались с различными клиническими проявлениями.

Authors studied parameters of plasma, platelet and anti- clotting links of clotting system in 69 neonates born by mothers with different cardiovascular pathology. Three different state of clotting system were diagnosed with practically similar incidence — hyper-, hypo- and normocoagulation. Disorders in plasma and platelet links were compensated to a great extent by appropriate changes in anticoagulant and fibrinolythic system. Different hemostatic changes in children were associated with certain clinical presentations.

Известно, что состояние гемостаза у женщин с кардиоваскулярной патологией (КВП) достаточно глубоко изучена, а также разработаны различные методы лечения, в том числе применение низкомолекулярных гепаринов в многочисленных работах А.Д. Макацария и других авторов [1—11]. При этом практически отсутствуют исследования состояния здоровья новорожденных, родившихся у женщин с различной КВП, и исследования, посвященные изучению гемостаза у детей [12, 13].

Материалы и методы исследования

Нами у 69 новорожденных от матерей с различной КВП на 3-и сутки жизни было проведено исследование плазменного, тромбоцитарного и антикоагулянтного звеньев системы гемостаза.

Исследовали следующие показатели системы гемостаза стандартными методами: 1) параметры плазменного звена — время рекальцификации, II, VIII и IX факторы, фибриноген, фактор Виллебранда, X активированный фактор, тромбин, калликреин; 2) тромбоцитарное звено — 3-й фактор тромбоцитов, агрегация тромбоцитов АДФ, ристомицином, ретракция кровяного сгустка, мембранная активация свертывания крови (МАСК); 3) антикоагулянтное и фибринолитическое звенья трипсин, антитромбин III, свободный гепарин, урокиназа, плазмин, фибринолитическая активность плазмы.

Результаты и их обсуждение

1-ю группу составили 21 новорожденный с явлениями гиперкоагуляции (30,4%), 2-ю группу — 27 детей с гипокоагуляцией (39,2%) и 3-ю группу — 21 новорожденный с нормокоагуляцией (30,4%).

Таким образом, комплексное исследование гемостаза у новорожденных 3-х суток жизни, родившихся у женщин с КВП, показало, что почти в равных частях наблюдаются три варианта состояния гемостаза.

Нами изучены показатели плазменного звена гемостаза в этих трех группах новорожденных раннего неонатального периода (табл. 1).

Как видно из табл. 1, для 1-й группы новорожденных было характерно достоверно значимое удлинение времени рекальцификации при снижении уровней VIII, IX, Ха факторов и повышение уровня тромбина и фактора Виллебранда при статистически недостоверном снижении II фактора.

Указанные изменения, выявленные у детей в возрасте 3-х суток жизни, для которых характерна физиологическая гипокоагуляция раннего неонатального периода, свидетельствуют о выраженной гиперкоагуляции несмотря на снижение уровня витамин-К-зависимых факторов, что можно связать с активацией свертывания даже в ус-

Таблица 1

Показатели плазменного звена гемостаза у наблюдаемых новорожденных

Показатели	Нормальные показатели для детей 3—8-го дня жизни*	1-я группа (гиперкоагуляция) (n=21)	2-я группа (гипокоагуляция) (n=27)	3-я группа (нормокоагуляция) (n=21)
Время рекальцификации, с	110±3,9	187,43±20,68 [1)]	188,89±23,18 [1)]	127,57±10,14
VIII фактор, %	105±8,4	79±3,53 [2)]	90,89±8,09	88,14±4,23
IX фактор, %	74±2,9	56,86±3,04 [1)]	65,78±8,08	57,28±1,77 [1)]
II фактор, %	78,1±11,4	52,14±1,73	49,03±7,31	48±0,96 [2)]
Фибриноген, г/л	1,26±0,2	1,22±0,08	1,18±0,06	1,66±0,29
Фактор Виллебранда, %	58,1±7,8	112,14±7,55 [1)]	109,44±9,98 [1)]	95,43±5,8 [1)]
X активированный фактор, ДЕ	0,1±0,001	0,007±0,001 [1)]	0,04±0,009 [1)]	0,014±0,003 [1)]
Тромбин, ДЕ	0,01±0,001	0,46±0,06 [1)]	0,45±0,006 [1)]	0,45±0,1[1)]
Калликреин, ДЕ	0,01±0,001	0,009±0,004	0,008±0,0003	0,007±0,0001 [2)]

Здесь и в табл. 2 и 3: * по данным Л.Н. Якуниной (НИИ детской гемоталогии МЗ РФ, отделение геморрагических болезней с лабораторией гемостаза) [14]; достоверность различия показателей измеряется сравнением с нормой: [1)] $p < 0,01$; [2)] $p < 0,05$.

ловиях дефицита синтеза витамин-К-зависимых факторов свертывания крови, свойственного этому периоду жизни ребенка. Характерно, что тенденция к гиперкоагуляции не сопровождалась сколько-нибудь значимыми клиническими проявлениями нарушения гемостаза (кровоточивость, тромбозы).

Плазменное звено гемостаза у новорожденных 2-й группы характеризовалось также как и у детей 1-й группы, достоверно значимым удлинением времени рекальцификации плазмы, снижением уровня Ха фактора и повышением уровней фактора Виллебранда и тромбина при статистически недостоверном снижении уровней VII, IX и II факторов. В целом, показатели гемостаза этой группы детей соответствовали гипокоагуляции, что свойственно этому периоду ранней неонатальной адаптации, но у небольшой части новорожденных (22%) тем не менее был выявлен геморрагический синдром в виде петехиальных высыпаний.

Для 3-й группы новорожденных были характерны показатели, близкие к нормокоагуляции, при этом отмечалось статистически достоверное снижение уровней II, IX и Ха (витамин-К-зависимых) факторов при нормальном времени рекальцификации, уровней VIII фактора и фибриногена. У новорожденных 3-й группы не было выявлено клинических проявлений нарушения гемостаза.

Характерной чертой изменения плазменного звена гемостаза у новорожденных, родившихся у женщин с КВП, является повышение концентрации тромбина независимо от вида нарушения гемокоагуляции. В целом данное обстоятельство свидетельствует о тенденции к тромбофилии у данного контингента детей, что выявлено в исследованиях ряда других авторов [14,15]. Установлено, что анализ содержания калликреина у детей в трех наблюдаемых группах констатирует снижение данного показателя, что также указывает на тенденцию к тромбофилии [12,13].

Весьма важными для оценки нарушений системы гемостаза являются результаты исследования тромбоцитарного звена гемостаза в трех группах новорожденных, родившихся у женщин с КВП (табл. 2).

Как видно из табл. 2, у новорожденных 1-й группы изменения тромбоцитарного звена гемостаза свидетельствовали о выраженной тенденции к гиперкоагуляции. У них отмечалось достоверно значимое повышение уровня 3-го фактора тромбоцитов, участвующего в первой фазе свертывания крови, и повышение фактора Виллебранда и МАСК. Наряду с этим отмечалось снижение агрегационной способности тромбоцитов на АДФ и ристомицин, что является отражением физиологической тромбастении новорожденных.

Во 2-й группе новорожденных существенных отличий показателей тромбоцитарного звена гемостаза от показателей у новорожденных 1-й группы выявлено не было, за исключением более низкой агрегации тромбоцитов на АДФ и достоверно повышенной МАСК (более чем в 2 раза).

Таким образом, создается впечатление, что на плазменную гипокоагуляцию тромбоцитарное звено гемостаза у детей 2-й группы реагировало так же, как и у детей 1-й группы.

Таблица 2

Показатели тромбоцитарного звена гемостаза у наблюдаемых новорожденных

Показатели	Нормальные показатели для детей 3—8-го дня жизни*	1-я группа (гиперкоагуляция) (n=21)	2-я группа (гипокоагуляция) (n=27)	3-я группа (нормокоагуляция) (n=21)
Время рекальцификации, с	110±3,9	187,43±20,68 [1)]	188,89±23,18 [1)]	127,57±10,14
3-й фактор тромбоцитов, с	40±5,0	64,29±2,45 [1)]	62±4,66 [1)]	48,57±1,85
Агрегация тромбоцитов АДФ, с	24,7±2,4	18,33±0,91 [2)]	39,4±5,47 [2)]	23±1,7
Агрегация тромбоцитов ристомицином, с	37,1±2,4	20,14±1,94 [1)]	20,89±2,02 [1)]	22,57±1,51 [1)]
Фактор Виллебранда, %	58,1±7,8	112,14±7,55 [1)]	109,44±9,98 [1)]	95,43±5,8 [1)]
Ретракция кровяного сгустка, с	0,2±0,01	0,26±0,02 [2)]	0,22±0,02	0,33±0,01 [1)]
МАСК, %	127,6±4,5	239,75±16,39 [1)]	273,27±29,19 [1)]	152,62±4,95 [1)]

Для новорожденных 3-й группы были характерны умеренные сдвиги в тромбоцитарном звене гемостаза, которые касались, главным образом, достоверно значимого повышения фактора Виллебранда и некоторого повышения агрегационной способности тромбоцитов на ристомицин, а также повышения ретракции кровяного сгустка.

Повышение МАСК по сравнению с нормой у детей с гиперкоагуляцией и у детей с гипокоагуляцией свидетельствует о развитии тромбинемии и различных форм внутрисосудистого свертывания крови, что является критерием для своевременного назначения дифференцированной антитромботической терапии данному контингенту детей [15—19].

Нами проведено исследование показателей антикоагулянтного и фибринолитического звеньев гемостаза у новорожденных, родившихся у женщин с КВП (табл. 3).

Как видно из табл. 3, в 1-й группе новорожденных, для которых, как отмечено выше, характерна активация свертывания тромбоцитарного звена гемостаза, отмечалось снижение антикоагулянтной активности, о чем свидетельствовало достоверное снижение свободного гепарина при неизмененном уровне антитромбина III (АТ III). Одновременно наблюдалось достоверно значимое снижение уровня трипсина и урокиназы при повышении фибринолитической активности плазмы и уровня плазминогена.

Таким образом, у новорожденных 1-й группы имело место снижение антикоагулянтной активности наряду с повышением фибринолиза, что можно рассматривать как компенсаторную реакцию на активацию свертывания крови. Учитывая, что у новорожденных и тромботические и геморрагические проявления отсутствовали, можно предположить, что данные лабораторные изменения были адекватны процессу активации свертывания крови. Это свидетельствует о том, что данный контингент новорожденных не нуждается в активной антикоагулянтной терапии (введение гепарина). Нормальный уровень АТ III можно рассматривать как предиктор адекватной реакции антикоагулянтной системы и, по-видимому, нет необходимости в дотации этого фактора.

Для 2-й группы новорожденных с гипокоагуляционной направленностью свертывания и тромбоцитарного звена гемостаза было характерно достоверное снижение уровня трипсина и урокиназы в сочетании с достоверным снижением АТ III и свободного гепарина наряду с депрессией фибринолитической активности плазмы. Таким образом, активность антикоагулянтного и фибринолитического звеньев системы гемостаза у новорожденных в раннем неонатальном периоде, родившихся у женщин с КВП, была отчетливо снижена, что, по-видимому, также является компенсаторной реакцией системы гемостаза в ответ на недостаточную активность свертывания крови.

В 3-й группе детей с нормальными показателями плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза мы также отметили более низкие уровни трипсина и урокиназы, пониженный уровень сво-

Таблица 3

Показатели антиоагулянтного и фибринолитического звеньев гемостаза у наблюдаемых новорожденных

Показатели	Нормальные показатели для детей 3—8-го дня жизни *	1-я группа (гиперкоагуляция) (n=21)	2-я группа (гипокоагуляция) (n=27)	3-я группа (нормокоагуляция) (n=21)
Трипсин, ДЕ	0,17±0,01	0,05±0,01 1)	0,04±0,004 1)	0,04±0,001 1)
Антитромбин III, ДЕ	0,098±0,008	0,08±0,008	0,05±0,008 1)	0,08±0,008
Свободный гепарин, ДЕ	0,2±0,001	0,02±0,008 1)	0,04±0,01 1)	0,03±0,01 1)
Урокиназа, ДЕ	0,018±0,001	0,009±0,002 1)	0,007±0,001 1)	0,005±0,0009 1)
Плазмин, ДЕ	0,006±0,0001	0,02±0,004 1)	0,006±0,0006	0,006±0,0007
Фибрионолитическая активность плазмы, мин	120±4,6	98,5±7,33 2)	156,56±19,69	178,86±21,28 2)

Таблица 4

Чистота выявления различных заболеваний в зависимости от состояния коагуляции у наблюдаемых новорожденных

Заболевания	Частота, %		
	1-я группа (гиперкоагуляция) (n=21)	2-я группа (гипокоагуляция) (n=27)	3-я группа (нормокоагуляция) (n=21)
Синдром возбуждения ЦНС	87,5±7,64	11±6,02	33±10,26
Синдром угнетания ЦНС	14±7,57	88±6,25	16,6±8,12
Синдром дисадаптации сердечно-сосудистой системы	14±7,57	33±9,05	—
ВПС	43±10,8	33±9,05	16,6±8,12
ЗВУР по гипотрофическому типу	—	22,7±7,97	16,6±8,12
СДР I типа	—	11±6,02	—
Общий отечный синдром	43±10,8	44±9,55	16,6±8,12
Конъюгационная желтуха	85,7±7,64	44±9,55	—
Гморрагический синдром	—	22±7,97	—
Морфофункциональная незрелость	28,5±9,85	33±9,05	33±10,26
Без патологии	—	—	50±10,91

бодного гепарина при нормальном содержании АТ III и депрессию фибринолитической активности плазмы. Таким образом, очевидно, что менее выраженные изменения плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза у детей 2-й группы сдерживались умеренными изменениями антикоагулянтной и фибринолитической системы крови.

Нами установлено, что характерной чертой для новорожденных в раннем неонатальном периоде трех наблюдаемых групп являлось отсутствие выраженных клинических тромбофилических и геморрагических состояний за исключением петехиальных высыпаний у новорожденных 2-й группы. Это подтверждает тот факт, что изменения плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза у новорожденных в раннем неонатальном периоде, родившихся у женщин с КВП, компенсируются соответствующими сдвигами антикоагулянтной и фибринолитической систем организма.

Весьма важным для педиатров-неонатологов является патогенетическое значение изменений гемостаза в генезе заболеваний новорожденных

раннего неонатального пепиода, родившихся у женщин с КВП.

По нашим данным (табл. 4), при преобладании гиперкоагуляции у детей достоверно чаще диагностируется синдром возбуждения ЦНС, ВПС, конъюгационная желтуха, в то время как при гипокоагуляционной направленности гемостаза у новорожденных достоверно чаще преобладают синдром угнетения ЦНС, дисадаптации сердечно-сосудистой системы, задержка внутриутробного развития (ЗВУР) по гипотрофическому типу, СДР I типа и геморрагический синдром.

Таким образом, комплексное исследование системы гемостаза у новорожденных 3-х суток жизни, родившихся у женщин с различной кардиоваскулярной патологией, выявило 3 варианта состояния гемостаза — гипер-, гипо- и нормокоагуляция. Различные изменения гемостаза у детей ассоциировались с определенными клиническими проявлениями: гиперкоагуляция — с синдромом возбуждения ЦНС и коньюгационной гипербилирубинемией, гипокоагуляция — с синдромом угнетения ЦНС, геморрагическим синдромом, СДР I типа и синдромом дисадаптации сердечно-сосудистой системы. Наши исследования являются основанием для разработк и посиндромной коррегирующей терапии у новорожденных в раннем неонатальном периоде с учетом характера изменения гемостаза.

ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала http://www.pediatriajournal.ru № 1/2006, приложение № 1.

© *Коллектив авторов, 2005*

А.И. Сергеева[1], А.А. Левина[2], Ю.И. Мамукова[2], Л.А. Горячкина[1], В.А. Родионов[1], Т.В. Казюкова[3]

ПОКАЗАТЕЛИ ФЕРРОКИНЕТИКИ И СОСТОЯНИЯ ЭРИТРОПОЭЗА ПРИ РАННЕЙ АНЕМИИ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

[1] Чувашский Государственный Университет им. И.Н. Ульянова, г. Чебоксары;
[2] ГУ Гематологический научный центр РАМН, [3] ГОУ ВПО РГМУ, Москва

Авторы изучали показатели феррокинетики при ранней анемии недоношенных детей (НД) в зависимости от степени недоношенности. Обследованы 112 НД (I—IV степени недоношенности) и 150 здоровых доношенных детей. На 7—10-й день жизни у НД в сравнении с доношенными резко повышен уровень ферритина сыворотки (ФС), значения ферритина эритроцитов (ФЭ) увеличены, сывороточного железа — в пределах нормы, а значения эритропоэтина — в 2—2,5 раза выше нормы и находятся в обратной корреляционной связи со степенью недоношенности. Исследованные показатели определены у НД в динамике на 29—31-й дни жизни. Показано, что ранняя анемия НД носит дисметаболический характер и может купироваться соответствующими препаратами. Сравнение показателей у НД, получивших трансфузии эритромассы, с показателями НД, которым проведен курс метаболитной терапии, выявило резкое увеличение гиперферритинемии после гемотрансфузий, в то время как при использовании метаболитов наблюдается уменьшение уровней ФС и ФЭ. Вероятно, метаболитная терапия является наиболее адекватным и безопасным видом лечения ранней анемии НД.

Authors studied ferrokinetic parameters in cases of premature neonates (PN) early anemia in dependence on immaturity degree. 112 PN (immaturity of I—IV degree) and 150 healthy mature neonates were examined. PN in the age of 7 days had significantly increased serum ferritin (SF) and erythrocyte ferritin (EF); normal level of serum iron (SI) and 2—2,5 times increased level of erythropoietin (EPO), and these parameters had negative correlation with immaturity degree. All these parameters were studied in dynamic on 29—31 day of life. Authors showed that early PN anemia had dysmetabolic character and could be treated by proper medicaments. Comparison of ferrokinetic parameters in children treated by erythrocytes transfusion and treated by metabolite therapy showed significant increasing of hyperferritinemia after transfusions and normalization of SF and EF level after metabolites usage. Metabolite therapy seems to be most adequate and safe treatment of PN early anemia.

В.А. Таболин, А.Я. Ильина, А.Д. Макацария, Л.Н. Якунина, Л.А. Анастасевич, В.Б. Немировский, Е.А. Матюнина, Л.П. Хан, Л.Ш. Цицилашвили, Н.М. Азарова

1. Макацария А.Д. Патогенез, принципы диагностики и терапии синдрома диссеменированного свертывания крови при некоторых тяжелых формах акушерской паталогии: Автореф. дисс…. докт. мед. наук. — М., 1981. — 36 с.
2. Макацария А.Д. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике.— М., 2001.
3. Макацария А.Д., Беленков Ю.Н., Бейлин А.Л. Беременность и врожденные пороки сердца.— М., 2001.
4. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилические состояния в акушерской практике.— М., 2001.
5. Макацария А.Д., Мищенко А.Л., Бицадзе В.О., Маров С.В. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в акушерской практике.— М., 2002.
6. Макаров О. В., Озолиня Л.А., Пархоменко Т.В., Керчелаева С.Б. // Рос. мед. журнал.- 1998.— № 1.— С. 28-32.
7. Мищенко А.Л. Диагностика нарушений свертывания крови и обоснование противотромботической терапии при ДВС-синдроме в акушерстве: Автореф. дисс…. докт. мед. наук.— М., 2001.
8. Gandra M.J., Fraga M., Saraiva J.P., Andrade J. // 16thCongress on thromb andhaemostr.— Porto, 2000.— A. 58.
9. Huges G.R.V. // 7th international symposium on antiphospholipid antibodies.— New Orleans, 1996.— P. 343-558.
10. Huges G.R.V. // Там же.— P. 345-346.
11. Zurpil N., Bakimer R., Tincani A. et al. // Lupus.—1993.— Vol.2.— P. 233.
12. Анастасевич Л.А. Клинические и гемостазиологические особенности адаптации новорожденных у матерей с кардиоваскулярной патологией: Автореф. дисс…. канд. мед. наук.— М., 2002.
13. Лазарева С.И. Роль эндотоксинемии в возникновении антифосфолипидного синдрома у новорожденных, родившихся от матерей с кардиоваскулярной патологией: Автореф. дисс…. канд. мед. наук.— М., 2003.
14. Якунина Л.Н. Возрастные особенности гемостаза и алгоритм диагностики скрытых и субклинических форм кровоточивости у детей: Автореф. дисс…. докт. мед. наук.— М.1991.
15. Солоха Т.Н. Клиническое значение мембранной активации свертывания крови при нарушениях гемостаза у новорожденных детей: Автореф. дисс…. канд.мед.наук.— Красноярск, 1997.
16. Баркаган З.С. Патология гемостаза. Руководство по гематологии.— М.,1985.— С. 160-180.
17. Шабалов Н.П., Цвелева Ю.В. Основы перинатологии.— М., 2002.
18. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Общая патофизиология.— С-Пб., 2001.— С. 260.
19. Насонов Е.Л. // Тер. архив.— 1989.— № 7.— С. 5—13.