

## ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ГЕМОСТАЗА У НОВОРОЖДЕННЫХ С ПЕРИНАТАЛЬНЫМ ГИПОКСИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ МЕТОДОМ ТРОМБОЭЛАСТОГРАФИИ

Бережанская С.Б., Тодорова А.С., Лукьянова Е.А., Каушанская Е.Я., Черных А.Г.

*ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Министерства здравоохранения РФ (отдел педиатрии), г. Ростов-на-Дону, Россия, 344012, ул. Мечникова, 43, secretary@rniiar.ru*

С целью изучения изменений гемостаза выполнено тромбоэластографическое исследование у 177 новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением центральной нервной системы. В зависимости от неврологического статуса, данных нейросонограммы все дети были разделены на три группы: здоровые дети (I группа); дети со среднетяжелым поражением ЦНС без геморрагических проявлений (II группа); дети с тяжелым поражением ЦНС, с геморрагическими проявлениями (III группа). Показано, что большинство матерей II и III групп имели экстрагенитальную патологию, осложненное течение беременности и родов, с достоверно значимым повышением их у матерей III группы. Анализ показателей тромбоэластограммы у новорожденных II группы в динамике первого месяца жизни свидетельствовал о дисгармоничном соотношении параметров и формировании «коагуляционного синдрома». У новорожденных III группы наряду с гиперкоагуляционной направленностью гемостаза отмечались явления повышенного фибринолиза. Эти изменения нами были расценены как проявления дисфункции эндотелия с последующей дисрегуляцией системы гемостаза. Данные механизмы гемостаза следует расценивать как универсальные патогенетические факторы развития ишемически-геморрагических нарушений, определяющих развитие церебрального дефицита различной степени тяжести.

Ключевые слова: гемостаз, тромбоэластография, перинатальное поражение центральной нервной системы, новорожденные.

## ASSESSMENT OF THE STATE OF HEMOSTASIS IN NEWBORNS WITH PERINATAL HYPOXIC LESIONS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM WITH TROMBOELASTOGRAPHY

Berezhanskaya S.B., Todorova S.S., Lukyanova E.A., Kauchanskaya E.J., Chernykh A.G.

*FSBO «Rostov research Institute of obstetrics and Pediatrics, Ministry of health of Russia (Department of Pediatrics)*

To study the changes of hemostasis was performed tromboelastography study of 177 newborns with hypoxic-ischemic lesions of the central nervous system. Depending on the neurological status, data of neurosonograms, all the children were divided into three groups: healthy children (group I); children with moderate lesions of CNS without hemorrhagic manifestations (group II); children with severe CNS lesions, with haemorrhagic manifestations (group III). It is shown that most of mothers II and III groups had extragenital pathology, complicated of pregnancy and birthing with reliably significant increase in mothers of the III group. Analysis of indicators of tromboelastograms in newborns of II group in the dynamics of the first month of life testified disharmonious ratio of parameters and formation of coagulation syndrome. In newborns III group along with hypercoagulation orientation of hemostasis were observed phenomenon of increased fibrinolysis. These changes were seen as manifestations of endothelial dysfunction with subsequent disregulation of hemostasis system. These mechanisms of hemostasis should be regarded as a universal pathogenetic factors of ischemia-haemorrhagic disorders, determining the development of cerebral deficit of varying severity.

Keywords: hemostasis, tromboelastography, perinatal central nervous system, newborns.

**Введение.** В комплексе патогенетических механизмов перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС существенная роль принадлежит изменениям в системе гемостаза, в числе которых наиболее угрожаемым является синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром), сопровождающийся тромбо-геморрагическими проявлениями смешанного генеза.

У детей из групп высокого перинатального риска исследования в этом направлении могут определить некоторые клиничко-патогенетические аспекты особенностей адаптации сосудов, формирования дисфункции эндотелия, нарушений гемодинамики в зависимости от состояния системы гемостаза, что является обоснованием критериев прогноза состояния здоровья указанного контингента детей [2, 3, 7]. Особо значимы эти изменения для центральной нервной системы, поскольку в условиях хронической гипоксемии, которую испытывает плод при выраженных изменениях плаценты, нарушается морфо-функциональное состояние сосудисто-капиллярной сети мозга, способствующее изменениям нервных клеток [5, 6, 8, 9].

Для определения состояния гемостаза в настоящее время используют «локальные» и «глобальные» тесты гемостаза. Наиболее объективен глобальный коагулологический тест – тромбоэластография [4].

**Цель.** Изучение изменений гемостаза и выбор метода его исследования у новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением центральной нервной системы.

**Материал и методы.** На базе ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Министерства здравоохранения РФ обследовано 177 новорожденных детей, из них – 43 здоровых, родившихся от матерей с физиологическим течением беременности и родов (группа I), 134 ребенка с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС, в их числе 90 новорожденных со среднетяжелым поражением ЦНС без геморрагических проявлений (группа II) и 44 – с тяжелым поражением ЦНС, имевшие геморрагические изменения в различных сочетаниях (группа III).

Детям перечисленных групп исследования крови выполнялись на тромбоэластографе ТЭГ-5000. Для анализа брали стабилизированную цитратом кровь и немедленно (в течение 10–15 минут от момента забора крови до старта теста) проводили исследование. Для интерпретации графической информации, отображенной анализатором ТЭГ-5000, измеряли 6 основных параметров образования сгустка и его лизиса (время реакции образования тромбопластина (R), время образования сгустка (K), угол альфа, который отображает увеличение прочности сгустка; максимальную амплитуду тромбоэластограммы (ma), коагуляционный индекс (CI), указывающий на коагуляционный потенциал крови пациента в целом, показатель лизиса сгустка (Ly30)).

Одновременно всем детям проводилось комплексное обследование, включавшее оценку соматического и неврологического статуса, нейросонографию. Результаты клинического, лабораторного и инструментального обследования анализировались с учетом данных о возрасте, состоянии здоровья матерей, особенностях течения беременности и родов, раннего неонатального периода.

**Результаты исследования.** При изучении состояния здоровья матерей, течения беременности и родов выявлено значительное число факторов, способствовавших неблагоприятному течению антенатального периода. Определено, что более 40 % матерей II и III групп имели экстрагенитальную патологию с достоверно значимым повышением ее у матерей III группы, при этом соматическая патология имела сочетанный характер.

В структуре осложнений беременности наиболее частыми явились анемия (54 %; 86 %), угроза прерывания (37 %; 57 %) и гестозы – ранний (41 %; 63 %) и поздний (44 %; 86 %), что сочеталось с развитием фето-плацентарной недостаточности (39 %; 88 %), преждевременного созревания плаценты (18 %; 41 %), и определило развитие хронической внутриутробной гипоксии плода (32 %; 84 %). Итогом указанных нарушений явились осложнения родов и рождение детей в среднетяжелом и тяжелом состоянии, преимущественно в III группе, с низкими оценками по шкале Апгар.

Исследование физического развития новорожденных проводилось с использованием оценочных таблиц перцентильного типа [1]. Среднестатистические показатели физического развития обследованных новорожденных не имели существенных отличий от группы контроля.

Основные неврологические синдромы (табл. 1) в раннем и позднем неонатальном периодах определялись не только степенью и уровнем поражения ЦНС, но и тяжестью общего состояния, зависевшей от сопутствующей соматической патологии.

Вполне закономерно, что в III группе в раннем неонатальном периоде наиболее часто диагностированы синдром угнетения, вплоть до прекоматозного состояния, судорожный синдром, обусловленные метаболическими нарушениями, связанными с гипоксией и ишемией или деструктивными процессами вследствие ишемических инфарктов и внутричерепных кровоизлияний.

На протяжении первых недель жизни отмечались значительные отличия в структуре неврологических нарушений у обследованных детей, связанные как с естественными механизмами созревания ЦНС, так и с течением восстановительных процессов поврежденной нервной ткани новорожденных. Тем не менее общие тенденции в частоте, степени выраженности и динамике неврологических синдромов были, прежде всего, обусловлены тяжестью перенесенного перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС.

Таблица 1

### **Основные неврологические синдромы у новорожденных II и III групп**

Неврологические синдромы	Группы детей			
	II группа, n=90		III группа, n=44	
	abc	%	abc	%
Синдром угнетения, в т.ч. прекоматозное сост.	16	17,8	26	59,1*
Синдром возбуждения	43	47,8	19	43,2
Судорожный синдром	7	7,8	11	25,0*
Страбизм	42	46,7	20	45,4
Нистагм	27	26,7	17	38,6
Синдром бульбарных и псевдобульбарных расстр.	-	-	14	31,8
Тремор конечностей	40	44,4	14	31,8
Гипертензионно-гидроцефальный синдром	18	20,0	12	27,2
Синдром мышечной гипотонии	33	36,7	26	59,1*
Синдром мышечной гипертонии	47	52,2	18	40,9
Синдром пирамидной недостаточности	51	56,7	34	77,3*
Синдром вегето-висцеральных дисфункций	56	62,2	35	79,5

Примечание: \* – достоверность отличий  $p < 0,05$ .

При анализе нейросонограмм новорожденных II и III групп наблюдалось в большинстве случаев повышение эхогенности паренхимы головного мозга (83 %; 76 %), повышение эхогенности (57 %; 52 %), неровность контуров (40 %; 62 %) сосудистых сплетений желудочков мозга, определялись перивентрикулярные кровоизлияния 1–2 степени в обеих группах (38 %; 39 %), перивентрикулярные кровоизлияния III степени (17 %) и внутрижелудочковые кровоизлияния II и III степени (17 %) у новорожденных с тяжелым поражением ЦНС. Число первичных субарахноидальных кровоизлияний составили 8 % и 14 %, соответственно, в группах детей с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС.

При сопоставлении данных I группы с предложенными в инструкции по эксплуатации тромбоэластографа TEG5000 нормальными показателями у взрослых, обращало на себя внимание укорочение времени свертывания (R), времени образования сгустка (K), увеличение угла  $\alpha$  и максимальной амплитуды (MA), что свидетельствовало в пользу гиперкоагуляционной направленности гемостаза, характерного для данного возрастного периода (табл. 2). Представляет интерес сопоставление данных ТЭГ при рождении у

здоровых детей и детей из групп высокого риска, вошедших во II и III группы. Выявлено, что большинство параметров у новорожденных с церебральной патологией достоверно значимо отличались от соответствующих в группе здоровых, в то же время обращено внимание на неоднозначность отличительных особенностей средних значений в II и III группах новорожденных по сравнению с контрольными показателями.

Таблица 2

**Параметры тромбозластограммы при рождении у новорожденных обследованных групп**

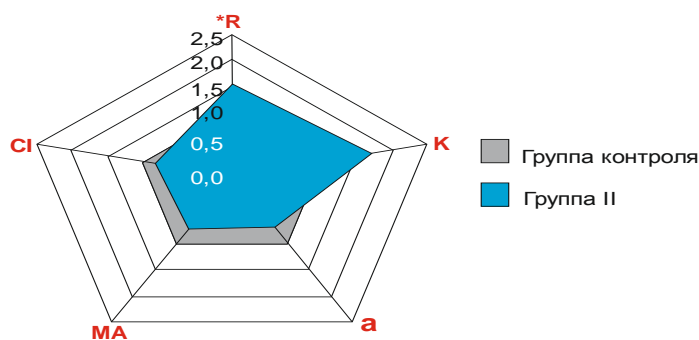
Группы	Показатели					
	R (min)	K (min)	Angle <math>\alpha</math> (°)	MA (mm)	CI	LY30
<b>I</b>	5,6	1,8	63,9	63,2	2,5	0,58
<b>II</b>	8,55*	2,85*	38,75*	41,25*	2,15	1,0*
<b>III</b>	1,8*°	1,4°	72,4*°	70,2*°	5,7*°	6,1*°
<b>Нормы для взрослых<sup>1</sup></b>	9-27	2-9	22-58	44-64	-3+3	0-8

**Примечание:** \* – достоверность отличий с группой I;

° – достоверность отличий между II и III группами;

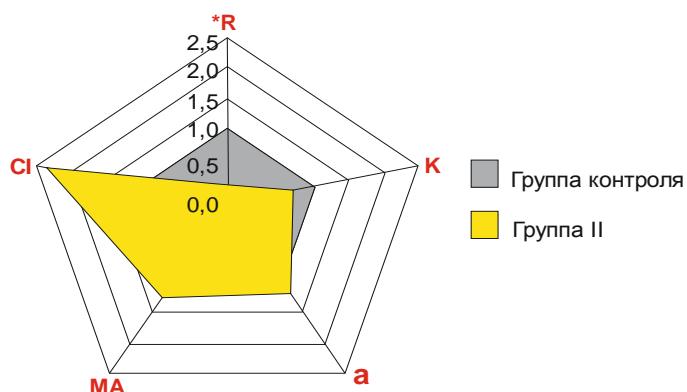
<sup>1</sup> – нормы для взрослых представлены в методике по использованию аппарата ТЭГ 5000.

Если у новорожденных II группы (рис.1) значения таких параметров, как «R» и «K», достоверно значимо повышались, то угол « $\alpha$ » и «MA» соответственно снижались (ситуация, напоминающая таковую при действии антикоагулянтов), что применительно к обсуждаемой ситуации, позволило говорить о пограничном состоянии гемостаза с тенденцией к гипокоагуляционной направленности, несмотря на относительно удовлетворительные параметры Ci и Ly30.



**Рис.1. Параметры тромбозластограммы при рождении у новорожденных II группы**

Напротив, у новорожденных III группы (рис. 2) в пользу выраженного гиперкоагуляционного состояния гемостаза свидетельствовали достоверно значимое укорочение «R» и «K», увеличение угла  $\alpha$  и «MA», следствием чего явилось повышение CI и фибринолитической активности крови.



**Рис. 2. Параметры тромбозластограммы при рождении у новорожденных III группы**

В динамике наблюдения у детей II группы отмечено повышение всех показателей ТЭГ со значительным «скачком» уровня большинства из них. Анализ показателей тромбозластограммы у новорожденных II группы в динамике первого месяца жизни свидетельствовал о дисгармоничном их соотношении и формировании своеобразного «коагуляционного синдрома», характеризовавшегося противоречивостью между достоверно значимым повышением «R» и «K», снижением угла « $\alpha$ » и «MA», на фоне чего имели гиперкоагуляционную направленность значения CI.

На протяжении всего неонатального периода у новорожденных III группы сохранялась четкая гиперкоагуляционная направленность гемостаза, сочетавшаяся с явлениями повышенного фибринолиза. Выявленные у новорожденных III группы выраженные изменения коагуляционного и фибринолитического звеньев, видимо, явились проявлением дисфункции эндотелия и дизрегуляции системы гемостаза, что можно расценивать как

универсальные патогенетические факторы развития ишемически-геморрагических нарушений, определяющих развитие церебрального дефицита различной степени тяжести.

#### **Выводы:**

- тромбоэластография – современный комплексный метод оценки системы гемостаза, который целесообразно использовать у новорожденных детей с перинатальным поражением ЦНС с целью выявления гемостазиологических нарушений;
- у здоровых новорожденных подтверждено наличие физиологической гиперкоагуляции, являющейся отражением состояния гемостаза матери во время беременности;
- у новорожденных с церебральной патологией средней степени тяжести формировалось «пограничное» состояние гемостаза с тенденцией к гипокоагуляционной направленности;
- у новорожденных с тяжелым церебральным поражением установлена выраженная гиперкоагуляционная направленность гемостаза при рождении, сохранявшаяся в неонатальном периоде и сочетавшаяся с тромбоэластографическими показателями повышенного фибринолиза, что расценивалось как ДВС-синдром, подострое течение в фазе гиперкоагуляции, четкие клинические проявления которого отсутствовали при рождении и проявлялись в раннем неонатальном периоде, отсрочено в различных сочетаниях, включая внутричерепные кровоизлияния;
- новорожденные с перинатальным поражением ЦНС средней и тяжелой степени тяжести должны быть отнесены к группе риска по развитию тромбгеморрагических осложнений, в том числе отсроченных, особенно в раннем неонатальном периоде.

#### **Список литературы**

1. Дементьева Г.М. Оценка физического развития новорожденных: пособие для врачей / Г.М. Дементьева. – М., 2000. – 25 с.
2. Кузьменко Г.Н. Клиническое значение нарушений регуляции функции эндотелия в развитии респираторного дистресс-синдрома у недоношенных / Г.Н. Кузьменко, В.В. Чемоданов, С.Б. Назаров // Педиатрия. – 2008. – № 1. – С. 22–27.
3. Кузьменко Г.Н., Назаров С.Б., Васильева Н.В., Попова И.Г., Ситникова О.Г. Особенности коагуляционного гемостаза у недоношенных новорожденных различных сроков гестации // Клиническая лабораторная диагностика. – 2010. – № 9. – С. 6.
4. Серебрянский И.И. «Глобальные» и «локальные» тесты системы гемостаза в диагностике гиперкоагуляционного синдрома / И.И. Серебрянский // Справочник заведующего клинико-диагностической лабораторией. – 2012. – № 12. – С. 27–34.

5. Смирнов И.Е. Эндотелиальная дисфункция при гипоксически-ишемических поражениях мозга у детей / И.Е. Смирнов, Л.Д. Шакина, Ю.В. Ровенская и соавт. // Российский педиатрический журнал. – 2010. – № 4. – С. 32–37.
6. Тоболин В.А. Клиническое значение показателей гемостаза в генезе заболеваний новорожденных раннего неонатального периода, родившихся у женщин с кардиоваскулярной патологией / В.А. Тоболин, А.Я. Ильина, А.Д. Макацария и соавт. // Педиатрия. – 2006. – № 1. – С. 22–26.
7. Шабалов Н.П. Неонатология: т. 2. / Н.П. Шабалов. – М.: МЕД пресс-информ, 2009. – 768 с.
8. Gonzalez E. Coagulation abnormalities in the trauma patient: the role of point-of-care thromboelastography / E. Gonzalez, F.M. Pieracci, E.E. Moore et al. // Semin. Thromb. Hemost. – 2010. – V. 36 (7). – P. 723–37.
9. Poston L. Role of oxidative stress and antioxidant supplementation in pregnancy disorders / L. Poston, N. Igosheva, H.D. Mistry et al. // Am. J. Clin. Nutr. – 2011. – Dec; 94(6 Suppl). – 1980S-1985S. – Epub 2011. – May 25.

**Рецензенты:**

Симованьян Э.Н., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней ГБОУ ВПО Ростовского государственного медицинского университета Минздрава России, г. Ростов-на-Дону.

Летифов Г.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней ФПК и ППС ГБОУ ВПО Ростовского государственного медицинского университета Минздрава России, г. Ростов-на-Дону.