

## РОЛЬ ТРОМБОМОДУЛИНА ПРИ РАЗВИТИИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ, РОДИВШИХСЯ У МАТЕРЕЙ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

Попова И.Г.<sup>1</sup>, Назаров С.Б.<sup>1</sup>, Харламова Н.В.<sup>1</sup>, Кузьменко Г.Н.<sup>1</sup>, Клычева М.М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново, e-mail: i\_g\_popova@mail.ru

Целью исследования было выявление особенностей содержания тромбомодулина (ТМ) у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией, при развитии у них дыхательных нарушений в раннем неонатальном периоде. Основную группу составили 70 новорожденных, родившихся от матерей с преэклампсией. Контрольную группу составили 30 детей, родившихся у женщин без преэклампсии (ПЭ). Определение тромбомодулина проводили в пуповинной крови, собранной в течение 30 минут после родоразрешения, иммуноферментным методом. Определено, что у новорожденных от матерей с тяжелой ПЭ уровень ТМ повышен в 1,8 раза,  $p=0,014$ , что свидетельствует о дисбалансе факторов регуляции фибринолиза и более выраженном повреждении эндотелия у этих детей. В общей группе новорожденных от матерей с ПЭ при развитии у них в раннем неонатальном периоде тяжелой дыхательной недостаточности содержание ТМ повышено в 2,8 раза по сравнению с детьми, у которых не развивалась дыхательная недостаточность. Установлено, что при значении ТМ, равном 63,2 нг/мл или более, прогнозируется развитие тяжелой дыхательной недостаточности в раннем неонатальном периоде с точностью 87,2%. Полученные данные позволяют разработать правильную тактику ведения новорожденных детей, родившихся у матерей с преэклампсией, а также своевременно начать проведение профилактических и лечебных мероприятий.

Ключевые слова: новорожденные, преэклампсия, дыхательные нарушения, тромбомодулин, тяжелая дыхательная недостаточность.

## THE ROLE OF THROMBOMODULIN IN THE DEVELOPMENT OF RESPIRATORY DISORDERS IN NEWBORNS BORN TO MOTHERS WITH PREECLAMPSIA

Popova I.G.<sup>1</sup>, Nazarov S.B.<sup>1</sup>, Kharlamova N.V.<sup>1</sup>, Kuzmenko G.N.<sup>1</sup>, Klycheva M.M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood named V.N. Gorodkov, Ivanovo, e-mail: i\_g\_popova@mail.ru

The aim of the study was to identify the features of the content of thrombomodulin (TM) in newborns born to mothers with preeclampsia, with the development of respiratory disorders in their early neonatal period. The main group consisted of 70 newborns born to mothers with preeclampsia. The control group consisted of 30 children born to women without preeclampsia. Thrombomodulin was determined in umbilical cord blood collected within 30 minutes after delivery by the immune enzyme method. It was determined that in newborns from mothers with severe PE, the TM level was increased by 1,8 times,  $p=0.014$ , which indicates an imbalance of fibrinolysis regulation factors and more pronounced endothelial damage in these children. In the general group of newborns from mothers with PE, when they develop severe respiratory insufficiency in the early neonatal period, the content of thrombomodulin increased 2,8 times compared with children who did not develop respiratory insufficiency. It was found that with a thrombomodulin value of 63,2 ng/ml or more, the development of severe respiratory failure in the early neonatal period is predicted with an accuracy of 87,2%. The data obtained will provide a personalized approach to the management of newborn children born to mothers with preeclampsia, as well as the timeliness of the start of preventive and curative measures.

Keywords: newborns, preeclampsia, respiratory disorders, thrombomodulin, severe respiratory failure.

По данным ВОЗ, в 70–80% случаев одной из причин смерти детей в первые дни жизни являются респираторные нарушения различной этиологии [1]. У новорожденных среди респираторных нарушений преобладают такие нозологические формы, как респираторный дистресс-синдром (РДС) и врожденные пневмонии, которые характеризуются тяжелым течением и высокими рисками развития осложнений, а также большими экономическими затратами на лечение данной патологии. Частота встречаемости РДС зависит от

гестационного возраста и проведения антенатальной кортикостероидной профилактики. У детей с гестационным возрастом до 30 недель частота РДС составляет 60–66%, от 30 до 34 недель – от 10% до 25%, более 34 недель – менее 5%. [2]. Частота встречаемости врожденных пневмоний у доношенных новорожденных составляет около 1%, среди недоношенных детей – 10%. Известно, что РДС и врожденная пневмония являются наиболее частыми причинами дыхательной недостаточности (ДН) у новорожденных в первые дни их жизни. Дыхательная недостаточность – клинический синдром ряда заболеваний, в патогенезе которых главная роль принадлежит нарушениям легочного газообмена, при этом развивается неспособность дыхательной системы поддерживать нормальный газовый состав крови за счет крайнего напряжения компенсаторных механизмов. ДН различной степени выраженности развивается преимущественно у недоношенных новорожденных в первые двое суток жизни и обусловлена первичным дефицитом сурфактанта и незрелостью легких. ДН характеризуется следующими клиническими признаками: цианоз, тахипноэ, раздувание крыльев носа, затрудненный выдох, западение податливых мест грудной клетки, ослабление дыхания при аускультации легких. Помимо клинических признаков, дыхательная недостаточность лабораторно проявляется респираторным ацидозом, гипоксемией и гиперкапнией. У недоношенных новорожденных для оценки тяжести дыхательных расстройств используется шкала Сильвермана, доношенных новорожденных оценивают по шкале Даунса. Результат выражается суммой баллов: при 2–3 баллах – легкое расстройство дыхания; 4–6 баллах – расстройство дыхания средней тяжести; более 6 баллов – тяжелое расстройство дыхания [3].

По данным литературы, показан рост числа заболеваний дыхательных путей, таких как респираторный дистресс-синдром и бронхолегочная дисплазия, у детей, матери которых перенесли преэклампсию (ПЭ) [4, 5]. У новорожденных от женщин с умеренной ПЭ респираторные нарушения встречаются с частотой 40,6%, у детей от женщин с тяжелой ПЭ – в 71,1% [6]. Результаты проведенных нами ранее исследований свидетельствуют, что в основе нарушений микроциркуляции у новорожденных при преэклампсии лежит изменение коагуляционного потенциала крови [7]. Особую актуальность приобретают эти нарушения в период новорожденности, когда система гемостаза претерпевает быстрые и значительные сдвиги. Под влиянием различных воздействий и патологических процессов нарушения микроциркуляции могут усугубляться, легко трансформируясь в тяжелые формы патологии [8].

По данным литературы, тромбомодулин (ТМ) – специфический мембранный белок, он связан с мембраной эндотелиоцитов и является компонентом нормального эндотелия. ТМ взаимодействует с тромбином, при этом образуется комплекс тромбин-тромбомодулин,

активирующий антикоагулянтную систему протеина С и тромбин-активируемого ингибитора фибринолиза (ТАFI), который замедляет фибринолиз. В физиологических условиях ТМ практически отсутствует в циркуляции. При повышении концентрации ТМ в крови происходит снижение фибринолитической активности, при этом возникает риск развития тромбообразования в организме [9].

Тромбомодулин используется в качестве маркера оценки активности гемостаза у пациентов, получающих антикоагулянтные препараты, для мониторинга антитромботической терапии [10]. Определение тромбомодулина применяется у новорожденных из группы перинатального риска по развитию гипоксически-ишемических и геморрагических нарушений центральной нервной системы, для диагностики эндотелиальной дисфункции [11], у новорожденных – для оценки тяжести течения сепсиса [12]. Данные об оценке содержания тромбомодулина у новорожденных при развитии дыхательных нарушений в литературе отсутствуют. Раннее прогнозирование тяжести дыхательных нарушений в течение 1-х суток жизни позволит назначить эффективное лечение и тем самым улучшать прогноз заболевания [13]. Поэтому актуальным является поиск информативных критериев для прогнозирования этой патологии.

Цель исследования: выявить особенности содержания тромбомодулина у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией, при развитии дыхательных нарушений в раннем неонатальном периоде.

**Материалы и методы исследований.** Обследованы 100 детей при рождении. Основную группу составили 70 новорожденных, родившихся от матерей с преэклампсией. В зависимости от степени тяжести преэклампсии 45 новорожденных были от матерей с умеренной ПЭ и 25 детей – от матерей с тяжелой ПЭ. Контрольную группу составили 30 детей, родившихся у женщин без преэклампсии.

Пациентки, поступившие в акушерскую клинику ФГБУ «Ив НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, подписывали информированное согласие на обследование, включающее взятие крови у их новорожденных, на что имелось одобрение этического комитета.

Критериями включения в группу женщин с ПЭ были женщины с впервые выявленной артериальной гипертензией после 20-й недели беременности в сочетании с протеинурией. Контрольную группу составили женщины без признаков гипертензивных расстройств и с неосложненным течением беременности на момент обследования.

Критериями невключения для группы беременных женщин были: острые хронические воспалительные заболевания или их обострение, аллергические реакции на момент обследования, злокачественные новообразования различной локализации, системные

заболевания соединительной ткани, хроническая почечная недостаточность. Из обследуемых групп новорожденных не включались в исследование дети с гемолитической болезнью новорожденного, сепсисом, менингитом, врожденными пороками развития, травматическими перинатальными поражениями ЦНС.

По данным клинической характеристики новорожденных отмечено, что в контрольной группе респираторные нарушения были у 14,3% пациентов, в том числе у 4 детей респираторный дистресс-синдром новорожденных (РДСН) в сочетании с врожденной пневмонией и у 2 детей – врожденная пневмония. Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) проводилась 4 новорожденным, средняя ее продолжительность составила  $76,5 \pm 32$  часа. Лишь 19,0% детей сразу после рождения были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии, остальные малыши направлены в отделение новорожденных акушерской клиники. В последующем 15 детей были переведены в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей. Не потребовали последующего наблюдения в условиях стационара и из родильного дома были выписаны домой 64,3% детей.

В группе женщин с умеренной преэклампсией у 40,6% (18) детей диагностированы респираторные нарушения, в том числе РДСН – у 8 детей, РДСН в сочетании с проявлениями врожденной пневмонии – у 7 детей, врожденная пневмония – у 3 новорожденных. 31,5% пациентов потребовалась респираторная поддержка, из них неинвазивная респираторная терапия была у 13 детей, ИВЛ – у 8 детей. Средняя продолжительность ИВЛ составила  $151,3 \pm 57$  ч. После рождения 43,75% малышек были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии, 17 новорожденных были переведены из отделений новорожденных акушерской клиники в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей. Не потребовали последующего наблюдения в условиях стационара и из родильного дома были выписаны домой только 29,7% детей.

В группе женщин с тяжелой преэклампсией респираторные нарушения отсутствовали у 28,9% (7) новорожденных, были диагностированы у 71,1% (18) пациентов, из них РДСН диагностирован у 6 детей, РДСН в сочетании с врожденной пневмонией – у 10 детей, врожденная пневмония определена у 2 детей. Респираторная поддержка потребовалась 8 пациентам (42,2%). Средняя продолжительность ИВЛ составила в этой группе  $220 \pm 60$  ч, что достоверно выше, чем в контрольной группе ( $p=0,049$ ). В отделение реанимации и интенсивной терапии госпитализированы после рождения 19 новорожденных (75,6%), затем эти дети были переведены в отделение выхаживания недоношенных детей. Не потребовали последующего наблюдения в условиях стационара и из родильного дома были выписаны домой только 8,9% малышек.

Исследовали смешанную пуповинную кровь, собранную в течение 30 минут после родоразрешения. В крови определяли содержание тромбомодулина с использованием набора реактивов фирмы Cloud-Clone Corp. (США).

Математическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Statistica 10.0 («StatSoft»). Данные представлены в виде медианы (Me) и квартилей Q1 и Q3 в формате Me [Q1; Q3]. Использовали критерии Манна–Уитни и Колмогорова–Смирнова для определения статистической значимости в случае независимых выборок и критерий Вилкоксона при парных сравнениях. Все результаты статистической обработки считали статистически значимыми при  $p < 0,05$  (95%-ный уровень статистической значимости).

### Результаты исследования и их обсуждение

У всех новорожденных определяли в пуповинной крови содержание тромбомодулина. Данные исследований представлены в таблице 1.

Таблица 1

Содержание тромбомодулина в пуповинной крови у новорожденных от матерей с преэклампсией и без преэклампсии

Показатель	Новорожденные от матерей без ПЭ n=30	Новорожденные от матерей с ПЭ		
		ПЭ n=70	Умеренная ПЭ n=45	Тяжелая ПЭ n=25
ТМ, нг/мл	30,4 [23,2–45,3]	46,9 [22,3–76,9]	38,9 [20,9–59,4]	71,2 [41,68–76,9]
p				0,014

Примечание: p – в сравнении с новорожденными от матерей с умеренной ПЭ

По данным наших исследований, у новорожденных от матерей с преэклампсией содержание тромбомодулина в пуповинной крови достоверно не отличалось от аналогичного показателя в контрольной группе. При анализе исследуемых показателей у новорожденных в зависимости от степени тяжести ПЭ у матери отмечено, что уровень ТМ у новорожденных от матерей с тяжелой ПЭ был повышен в 1,8 раза ( $p=0,014$ ), что свидетельствует о дисбалансе факторов регуляции фибринолиза и более выраженном повреждении эндотелия у этих детей.

Данные исследования тромбомодулина в пуповинной крови при развитии у новорожденных в раннем неонатальном периоде дыхательной недостаточности различной степени тяжести представлены в таблице 2.

Таблица 2

Содержание тромбомодулина в пуповинной крови у новорожденных от матерей с ПЭ по степени тяжести дыхательной недостаточности

Показатель	Новорожденные от матерей с ПЭ, n=70			
	Без дыхательной недостаточности	Дыхательная недостаточность легкой степени	Дыхательная недостаточность средней тяжести	Дыхательная недостаточность тяжелой степени
ТМ, нг/мл	22,6 [17,3–27,4]	30,6 [19,6–41,6]	55,5 [22,3–72,6]	63,2 [44,1–82,3]
p				0,023

Примечание: p – в сравнении с новорожденными без дыхательной недостаточности

Содержание тромбомодулина в пуповинной крови у новорожденных при развитии у них дыхательной недостаточности легкой и средней степени тяжести достоверно не отличалось от аналогичных данных в группе новорожденных, у которых отсутствовала дыхательная недостаточность в раннем неонатальном периоде. При развитии тяжелой дыхательной недостаточности содержание тромбомодулина было повышено в 2,8 раза по сравнению с новорожденными без дыхательной недостаточности (p=0,023).

Анализ данных показал, что у новорожденных с концентрацией ТМ в пуповинной крови 63,2 нг/мл и более оценка по шкале Сильвермана соответствовала 4–6 баллам, что свидетельствует о тяжелой степени дыхательной недостаточности. Новорожденным в родильном зале проводился комплекс первичных реанимационных мероприятий, а именно вводился препарат сурфактанта и была начата неинвазивная искусственная вентиляция легких методом СРАР. Эти дети из родового зала были переведены в отделение реанимации новорожденных с диагнозом: «умеренная асфиксия, врожденная пневмония, дыхательная недостаточность средней степени тяжести». После проведения первичных реанимационных мероприятий у этих детей в раннем неонатальном периоде отмечалось повышение степени выраженности дыхательной недостаточности до тяжелой дыхательной недостаточности. Новорожденным была проведена искусственная вентиляция легких в течение нескольких суток (до 10 суток в зависимости от степени тяжести).

У детей с концентрацией ТМ в пуповинной крови менее 63,2 нг/мл тяжесть дыхательной недостаточности по шкале Сильвермана соответствовала 2 баллам и расценивалась как дыхательные нарушения легкой степени тяжести. Большинство детей из родового зала были переведены в отделение новорожденных с диагнозом: «состояние после умеренной асфиксии». У некоторых детей через 8 часов после рождения было отмечено прогрессирование дыхательных нарушений, оценка по шкале Сильвермана составляла 4 балла, что соответствовало дыхательной недостаточности средней степени тяжести. Эти дети были переведены в отделение реанимации и интенсивной терапии с диагнозом: «наблюдение по врожденной пневмонии, дыхательная недостаточность средней степени тяжести». Была начата неинвазивная респираторная терапия методом СРАР

продолжительностью до 3 суток. На протяжении всего раннего неонатального периода у детей отсутствовали признаки тяжелой дыхательной недостаточности.

На основании полученных данных был разработан «Способ прогнозирования тяжелой дыхательной недостаточности у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией» (патент RU № 2751287 от 12.07.2021). При значении тромбомодулина, равном 63,2 нг/мл или более в пуповинной крови, прогнозируют развитие тяжелой дыхательной недостаточности в раннем неонатальном периоде с точностью 87,2%.

Известно, что при преэклампсии у матери во время беременности происходит нарушение маточно-плацентарного кровообращения, что ведет к развитию у плода эндотелиальной дисфункции (ЭД) [14]. Вероятно, при преэклампсии у матери при развитии ЭД в сосудах пуповины происходит нарушение образования эндотелием тромбомодулина, что сопровождается нарушением регуляции гемостатических функций и снижением фибринолиза в пуповинной крови. Это приводит к повышенному тромбообразованию в крови плода, что вызывает нарушение микроциркуляции и гемодинамические изменения в легких, которые сопровождаются нарушением дыхательной функции у плода. Известно, что при снижении фибринолиза происходит отложение фибрин-мономеров в легочной ткани, это приводит к нарастанию симптомов дыхательной недостаточности. Эти изменения впоследствии приводят к развитию дыхательных нарушений у новорожденных. Тяжесть дыхательных нарушений зависит от степени ЭД в сосудах пуповины [15].

### **Заключение**

Выявлено, что у новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ, при развитии у них в раннем неонатальном периоде тяжелой дыхательной недостаточности содержание тромбомодулина в пуповинной крови было повышено в 2,8 раза по сравнению с детьми при отсутствии дыхательной недостаточности.

Установлено значение тромбомодулина, равное 63,2 нг/мл или более, при котором прогнозируют развитие тяжелой дыхательной недостаточности в раннем неонатальном периоде с точностью 87,2%. Предложенный способ прогнозирования тяжелой дыхательной недостаточности у новорожденных является неинвазивным, прост в исполнении и может использоваться в качестве скринингового. Полученные данные исследования позволят разработать правильную тактику ведения новорожденных детей, родившихся у матерей с преэклампсией, а также своевременно начать проведение профилактических и лечебных мероприятий.

## Список литературы

1. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения / под ред. Ю.Л. Мизерницкого и А.Д. Царегородцева. М.: ИД «МедПрактика-М», 2013. Вып. 13. 256 с.
2. Принципы ведения новорожденных с респираторным дистресс-синдромом: методические рекомендации / под ред. Н.Н. Володина. М.: Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины, 2016. 24 с.
3. Неонатология: национальное руководство. Краткое издание / под ред. Н.Н. Володина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 896 с.
4. Suppo de Souza Rugolo L.M., Bentlin M.R., Trindade C.E. Preeclampsia: early and late neonatal outcomes. *Neoreviews*. 2012. vol. 13. no. 9. P. 532-541.
5. Перфилова В.Н., Михайлова Л.И., Тюренков И.Н. Последствия гестоза (преэклампсии) // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2014. № 2. С. 13-18.
6. Харламова Н.В., Чаша Т.В., Панова И.А. Состояние здоровья новорожденных, родившихся от матерей с гипертензивными расстройствами при беременности // *Вестник ИвГМА*. 2017. № 22 (3). С. 19-23.
7. Кузьменко Г.Н., Назаров С.Б., Попова И.Г., Клычева М.М., Харламова Н.В. Функциональные особенности гемостаза доношенных и недоношенных новорожденных, по данным тромбоэластографии // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013. № 5. С. 14-17.
8. Попова И.Г., Назаров С.Б., Ситникова О.Г., Кузьменко Г.Н., Клычева М.М., Харламова Н.В., Парейшвили В.В. Анализ показателей системы фибринолиза и состояния сосудистой стенки в крови новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией // *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2021. № 1. С. 56-61. DOI: 10.25555/THR.2020.1.0962.
9. Иванов А.В. Нарушение системы гемостаза при беременности: клинико-диагностические аспекты // *Лабораторная медицина*. 2014. № 11 (4). С. 60-63.
10. Папаян Л.П., Головина О.Г., Чечеткин А.В. Алгоритм диагностики гемостаза и мониторинг антитромботической терапии: методические рекомендации. СПб.: Агентство «ВиТ-принт», 2016. 20 с.
11. Тородова А.С., Лукьянова Е.А., Бережанская С.Б., Бабиянц А.Я. Роль тромбомодулина в диагностике эндотелиальной дисфункции у новорожденных из группы перинатального риска // *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. 2013. № 4. С. 48-52.
12. Hao L., Wang N. Changes in plasma thrombomodulin and D-dimer levels and their clinical significance in neonates with sepsis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2013. vol. 15. no. 10. P. 841-844.



13. Перепелица С.А., Смердова Е.Ф. Дифференциальная диагностика врожденной пневмонии у новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела (морфологическое исследование) // Общая реаниматология. 2018. № 14 (4). С. 4-14. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-4-4-14.
14. Попова И.Г., Назаров С.Б., Филькина О.М., Кузьменко Г.Н., Ситникова О.Г. Особенности эндотелиальной функции в период ранней постнатальной адаптации у новорожденных от матерей с гестозом // Мать и дитя в Кузбассе. 2014. № 2 (57). С. 82-86.
15. Кузьменко Г.Н., Назаров С.Б., Малышкина А.И., Попова И.Г. Особенности функции эндотелия у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом // Клиническая лабораторная диагностика. 2016. Т. 61. № 4. С. 214-219.