

УДК 616.151-053.31:612.222

ПОСТЕРНАК Г.І., ПИЗИНА К.В.

ДУ «Луганський державний медичний університет»

ГЕМОСТАЗІОПАТІЇ ЯК ПОКАЗНИК ГОСТРОЇ ГІПОКСІЇ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ

Резюме. В Україні в структурі перинатальної захворюваності, смертності та інвалідизації дітей асфіксія новонароджених залишається на першому місці протягом останніх десяти років. Серед пацієнтів, які знаходяться в критичному стані, ризик розвитку гемостазіопатій найбільший у новонароджених. Ці явища обумовлені особливостями стану й функціонування системи гемостазу у новонароджених дітей. У доношених та недоношених новонароджених з інтранатальною асфіксією існує великий ризик розвитку ДВЗ-синдрому з різноманітними проявами як тромбозів, так і кровотеч. Рання діагностика порушень в системі гемостазу дасть можливість попереджувати розвиток не тільки коагулопатій, а й поліорганної недостатності. Вирішуючи дану проблему, можна вплинути на зменшення смертності у новонароджених з інтранатальною асфіксією.

Ключові слова: інтранатальна асфіксія, гемостаз, ДВЗ-синдром, новонароджений.

У розвинених країнах захворюваність на тяжку перинатальну асфіксію становить приблизно 1/1000 живонароджених [19, 22, 31]. В Україні в структурі перинатальної захворюваності, смертності та інвалідизації дітей асфіксія новонароджених залишається на першому місці протягом останніх десяти років [36]. У всьому світі асфіксія є однією з важливих причин смертності та гіпоксичного пошкодження мозку [15, 22]. У країнах з обмеженими ресурсами інтранатальна асфіксія є набагато поширенішим явищем і становить приблизно 5–10/1000 [1, 16, 22, 25].

Клінічний діагноз інтранатальної асфіксії встановлюється за двома критеріями: оцінка новонародженого за шкалою Апгар та наявність ацидемії. Отже, оцінка за шкалою Апгар мусить бути менше 7 балів через 5 хвилин після народження та рН артеріальної крові менше 7 чи присутній надлишок основ більше ніж 12 ммоль/л. Але в більшості випадків оцінка ацидемії неможлива [4, 5, 10, 22].

Патофізіологія інтранатальної асфіксії залежить від ураженого органа та тяжкості травми. Виникає застій, витік рідини з капілярів, набряк, що може призвести до некрозу та загибелі клітин. Застійні явища та крововиливи спостерігаються в плеврі, перикарді, тимусі, серці, надниркових залозах та мозкових оболонках. Унаслідок недостатньої перфузії перивентрикулярної білої речовини може розвиватися перивентрикулярна лейкомаляція. Це явище часто спостерігається у недоношених новонароджених і клінічно проявляється у вигляді спастичної диплегії. У передчасно народжених дітей є схильність до розвитку внутрішньошлуночкових крововиливів і пошкодження базальних гангліїв, з розвитком status marmoratus [1, 5, 19, 25].

У доношених дітей відбуваються місцеві або мультифокальні кіркові інфаркти, що проявляється клінічно у вигляді вогнищевих нападів та геміплегії. У немовлят, які народилися вчасно, може спостерігатися некроз нейронів кори головного мозку з наступним розвитком атрофії кори [1, 5, 19, 25].

У новонароджених розвивається гіперплазія гладких м'язів легеневої артерії та легенева гіпертензія. Патологічні зміни відбуваються в багатьох органах і системах органів, включаючи систему гемостазу [1, 19, 25].

Серед пацієнтів, які знаходяться в критичному стані, ризик розвитку гемостазіопатій найбільший у новонароджених [34, 35]. Ці явища обумовлені особливостями стану і функціонування системи гемостазу у новонароджених дітей.

Гемостаз новонароджених дітей є унікальним та має ряд особливостей у порівнянні з дорослими [2, 26]. У цілому дозрівання окремих прокоагулянтів відбувається наприкінці вагітності, з подальшим зростанням їх рівня протягом першого півріччя життя. Унікальність неонатального гемостазу можна бачити на прикладі існування фетальних форм фібриногену та плазміногену. Рівень білків коагуляції низький, окрім фактора фон Віллебранда (ФВ), VIII, XIII, фібриногену і тромбоцитів, які мають рівень як у дорослих або навіть підвищений [7, 20, 21].

Одразу після народження в дітей присутній тромбогенний напрямок тромбоцитарного гемостазу в поєднанні з низькою адреналін-індукованою агрегацією, низькою прокоагулянтною активністю,

© Постернак Г.І., Пизина К.В., 2014

© «Медицина невідкладних станів», 2014

© Заславський О.Ю., 2014

низьким умістом плазміногену та підвищенням продуктів деградації фібрину, що виступають як антикоагулянт і антиагрегант. Спостерігається гіперкоагуляція з різким підвищенням активності фібринолізу [2, 21, 37].

У першу добу життя спостерігається схильність до тромботичних та геморагічних ускладнень. Різні напрямки плазменного та тромбоцитарного гемостазу поєднуються з підвищенням згортання в цільній крові [21]. На другу-третю добу можна виявити тенденції до гіпокоагуляції та загальну гіпоагрегаційну спрямованість. Відбувається зниження V, VIII факторів, К-залежних прокоагулянтів (II, VII, IX, X факторів) до 30–40 % на 3–6-й день, з поступовим відновленням до рівнів при народженні до 8-ї доби. Генерація тромбіну знижується до 50 %. На 3-тю добу спостерігається максимально низький рівень артеріального тиску (АТ), при цьому підвищується концентрація протеїну С, альфа-2-антитрипсину та С1-інгібітору. Протягом перших 2 дів життя присутній дефіцит фібринолізу, особливо у передчасно народжених дітей. Адгезивно-агрегаційна здатність тромбоцитів з 3–4-ї доби підвищується до рівня як у дорослих [20, 21].

Наприкінці першого — початку другого тижня життя відбувається підвищення факторів II, XI, ФВ, високомолекулярного фібриногену, рівень X фактора залишається стабільним. У цей період продовжує знижуватися рівень V, VIII, XII факторів, АТ, спостерігається тенденція до зменшення кількості протеїну С, С1-інгібітору та продуктів деградації фібрину [20, 21].

Зміни більшості гемостатичних параметрів в ранньому неонатальному періоді є фізіологічним явищем, що допомагає адаптуватися всім системам організму новонародженої дитини до позаутробного життя. За відсутності таких коливань знижуються адаптаційні можливості, що може проявитися клінічними ознаками геморагічного синдрому або тромбозу [37].

Отже, гемостаз являє собою баланс між наявністю кровотечі та згортанням і включає в себе коагуляцію, антикоагуляцію, фібриноліз та взаємодію тромбоцитів. Описано багато відмінностей гемостазу новонароджених у порівнянні з дітьми старшого віку та дорослими, але в нормі гемостаз добре виконує свої функції. Різноманітні клінічні ситуації можуть порушити такий тонкий баланс [6].

Найбільш значущими факторами ризику розвитку порушень у системі гемостазу є запалення, порушення функції печінки, коливання серцевого викиду, вроджені вади серця, а також зовнішні фактори ризику — гіпотермія та наявність центрального венозного або артеріальних катетерів [35]. Діти, особливо новонароджені, є найбільш уразливими до розвитку порушень у системі гемостазу [35].

Асфіксія впливає на систему гемостазу у новонароджених одним з двох способів: стимулює споживання тромбоцитів та факторів згортання, що призводить до зниження рівня тромбоцитів, фібриногену, факторів V і VIII, а також утворення про-

дуктів розпаду фібрину, та викликає різке зниження вітаміну-К-залежних факторів II, VII, IX і X [8].

Етіологія та пускові механізми розвитку синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ-синдрому) у новонароджених дітей відомі. Проте особливості патогенезу та перебігу, гемостазіологічні зміни ДВЗ-синдрому при різній неонатальній патології не вивчені [38].

Одним з найбільш серйозних ускладнень інтранатальних гіпоксично-ішемічних пошкоджень є ДВЗ-синдром. Схильність до ДВЗ-синдрому пов'язана з активацією процесів згортання в пологах і підвищенням фібринолітичної активності [14, 34].

Зміни гемостазу відбуваються шляхом пошкодження ендотелію, виділення тканинного тромбопластину і розвитку ацидозу [15, 34]. Це стимулює надмірну активацію факторів згортання. При гіпоксично-ішемічних пошкодженнях збільшується рівень тромбін-антитромбінового комплексу, D-димеру та продуктів розпаду фібрину [30, 34]. Це приводить до споживання антикоагулянтів, відбувається зниження антитромбіну, протеїну С і протеїну S, все доповнюється розвитком тромбоцитопенії [12, 34].

За деякими дослідженнями загиблих новонароджених з ДВЗ-синдромом при асфіксії в пологах, 50 % на секції мали тромбоемболії [24, 34], а 50 % — внутрішньочерепний крововилив [9, 34].

ДВЗ-синдром часто розглядають як проблему виключно гемостазіологічного характеру. Цей процес включає не тільки активацію й порушення регуляції коагуляції, але й запальні зміни. Клінічно ДВЗ-синдром проявляється кровотечами та тромбоемболіями, унаслідок чого виникають тромбози мікросудин, що сприяє розвитку поліорганних пошкоджень. Тому важлива рання діагностика порушень в системі гемостазу.

Лабораторна діагностика ДВЗ-синдрому базується на зниженні рівня тромбоцитів, подовженні протромбінового часу, активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ), зниженні фібриногену і збільшенні D-димерів. Така картина притаманна дітям старшого віку і дорослим. У новонароджених виражені зміни можуть спостерігатися при блискавичному перебігу ДВЗ-синдрому, а в інших випадках можуть варіювати, що ускладнює діагностику в неонатальному періоді [6, 30, 32, 34].

Тромбоцитопенія може бути ранньою ознакою ДВЗ-синдрому. В опублікованих дослідженнях описують, що зниження тромбоцитів розвивається в 22–35 % новонароджених, які знаходяться на лікуванні у відділеннях інтенсивної терапії [7, 27]. Тромбоцитопенія пов'язана зі збільшенням споживання та недостатністю тромбоцитів унаслідок плацентарної недостатності [7, 23].

Розцінювати наявність тромбоцитопенії у новонароджених слід у таких випадках, коли кількість тромбоцитів знижується понад $150 \cdot 10^9/\text{л}$. У цих ситуаціях спостерігається збільшення співвідношення тромбін/антитромбін III [3, 34].

На початкових етапах коагуляційні зміни можуть бути мінімальними та викликати труднощі в діагностиці у зв'язку зі змінами в системі гемостазу після пологів у доношеної, а особливо у передчасно народженої дитини, коли нормальний віковий та гестаційний результат може трактуватися як аномальний [7].

Протромбіновий час, міжнародне нормалізаційне відношення відображають функціонування факторів згортання VII, X, II, тобто зовнішній механізм згортання. При критичних станах ці показники збільшуються в будь-якому випадку внаслідок відносного дефіциту вітаміну К [28, 34]. АЧТЧ показує функцію внутрішнього ланцюга коагуляції та загальний шлях, тобто діяльність факторів XII, XI, IX, VIII, X, V, II, I. Збільшення показника АЧТЧ може вказувати на порушення коагуляції, коагулопатію споживання, а також на наявність гемофілії. Отже, АЧТЧ не є специфічним для ДВЗ-синдрому [34].

Якщо говорити про поєднання зниження фібриногену та тромбоцитопенії, це може свідчити про наявність ДВЗ-синдрому. Але враховуючи факт, що фібриноген підвищується за наявності запального процесу в організмі, інтерпретувати його потрібно з урахуванням рівнів гострофазових білків (С-реактивний білок та інші). Наприклад, у ситуації, коли кількість фібриногену знаходиться в нормальних діапазонах, а рівень гострофазових білків підвищений, можна говорити про наявність коагулопатії [34].

Для діапазону D-димерів немає надійних меж його базової концентрації та змін, що відбуваються в неонатальному періоді [24, 34]. Рівень D-димеру свідчить про активацію коагуляції і фібринолізу. D-димер підвищується при тромбозі, емболії, пошкодженні тканин під час пологів, а також при інфекціях, злоякісних пухлинах, гіпоксичних станах. Тому цей показник також не є специфічним для ранньої діагностики ДВЗ-синдрому при гіпоксії. Зниження плазмової концентрації рівнів протеїну С і антитромбіну III свідчить про ДВЗ-синдром у дорослих [29, 32, 34]. Але деякі автори висловлюють думку щодо таких самих змін у новонароджених при ДВЗ-синдромі [11, 13, 17, 18, 33, 34].

У доношених та недоношених новонароджених з інтранатальною асфіксією існує великий ризик розвитку ДВЗ-синдрому з різноманітними проявами як тромбозів, так і кровотеч. Рання діагностика порушень у системі гемостазу дасть можливість попереджувати розвиток не тільки коагулопатій, а й поліорганної недостатності. Отже, вирішуючи дану проблему, можна вплинути на зменшення смертності при гіпоксії. Але в неонатальних дослідженнях існують перешкоди. На перше місце можна поставити відсутність специфічних якісних і кількісних методик з визначення гіпоксичного пошкодження взагалі та системи гемостазу зокрема. Існують загальні проблеми при дослідженнях у новонароджених: обмежений обсяг забору крові та плазми, обмежена кількість досліджень в однієї дитини, особливо у тих, які народились передчасно.

Нарешті, інтерпретація діагностичних лабораторних досліджень може вводити в оману. Діагностика коагулопатії (тромбофілії, гіпокоагуляції) повинна базуватися на наявності клінічної картини, даних анамнезу та лабораторних досліджень. Адже гіподіагностика та гіпердіагностика може призвести до призначення неправильного та шкідливого лікування. Тому отримання вірогідних результатів дослідження, вміле їх трактування є надзвичайно важливим для новонароджених з інтранатальною асфіксією.

Список літератури

1. Airedo A.I. Birth asphyxia and hypoxic-ischaemic encephalopathy: incidence and severity // *Ann. Trop. Paediatr.* 1991; 11: 331-335.
2. Andrew M., Paes B., Milner R., Johnston M., Mitchell L., Tollefsen D.M. and Powers P. Development of the Human Coagulation System in the Full-Term // *Blood.* 1987; Vol. 70, № 1 (July): 165-172.
3. Aronis S., Platokouki H., Photopoulos S., Adamtziki E., Xanthou M. Indications of coagulation and/or fibrinolytic system activation in healthy and sick very-low-birth-weight neonates // *Biol. Neonate* 1998; 74(5): 337-344.
4. Badawi N., Kurinczuk J.J., Keogh J.M. et al. Antepartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study // *BMJ* 1998; 317: 1549-1553.
5. Badawi N., Kurinczuk J.J., Keogh J.M. et al. Intrapartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study // *BMJ* 1998; 317: 1554-1558.
6. Bauman M.E., Cheung P.Y., Massicotte M.P. Hemostasis and platelet dysfunction in asphyxiated neonates // *J. Pediatr.* 2011 Feb; 158(2 Suppl.): e35-9.
7. Chalmers E.A. Neonatal coagulation problems // *Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal.* Ed. 2004; 89: F475-F478.
8. Chessells J.M., Wigglesworth J.S. Coagulation Studies in Severe Birth Asphyxia // *Archives of Disease in Childhood* 1971; 46: 253.
9. De Noronha L., Medeiros F., Nones R.B. et al. Brain hypoxic injury of hemorrhagic pattern in newborns: analysis of 1028 autopsies from 1960 to 1995 [in Portuguese] // *Arq. Neuropsiquiatr.* 1999; 57(4): 950-958.
10. Ellis M., Manandhar N., Manandhar D.S. et al. Risk factors for neonatal encephalopathy in Kathmandu, Nepal, a developing country: unmatched case-control study // *BMJ* 2000; 320: 1229-1236.
11. El Beshlawy A., Alaraby I., Abou Hussein H., Abou-Elew H.H., Mohamed Abdel Kader M.S. Study of protein C, protein S, and antithrombin III in newborns with sepsis // *Pediatr. Crit. Care Med.* 2010; 11(1): 52-59.
12. El Beshlawy A., Hussein H.A., Abou-Elew H.H., Abdel Kader M.S. Study of protein C, protein S, and antithrombin III in hypoxic newborns // *Pediatr. Crit. Care Med.* 2004; 5(2): 163-166.
13. Ettingshausen C.E., Veldmann A., Beeg T., Schneider W., Jöger G., Kreuz W. Replacement therapy with protein C concentrate in infants and adolescents with meningococcal sepsis and purpura fulminans // *Semin. Thromb. Hemost.* 1999; 25(6): 537-541.
14. Franzi M., Simioni P., Luni S., Zerbini P., Girolami A., Zanardo V. Effect of delivery modalities on the physiologic inhibition system of coagulation of the neonate // *Thromb. Res.* 2002; 105(1): 15-18.
15. Jacobs S., Hunt R., Tarnow-Mordi W., Inder T., Davis P. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; (4): CD003311.
16. Jones G., Steketee R.W., Black R.E. et al. How many child deaths can we prevent this year? // *Lancet* 2003; 362: 65-71.
17. Kreuz W., Veldmann A., Fischer D., Schlösser R., Volk W.R., Ettingshausen C.E. Neonatal sepsis: a challenge in hemostaseology // *Semin. Thromb. Hemost.* 1999; 25(6): 531-535.
18. Lauterbach R., Pawlik D., Radziszewska R., Woniak J., Rytlewski K. Plasma antithrombin III and protein C levels in early recognition of late-onset sepsis in newborns // *Eur. J. Pediatr.* 2006; 165(9): 585-589.

19. Levene M.L., Kornberg J., Williams T.H. The incidence and severity of post-asphyxial encephalopathy in full-term infants // *Early Hum. Dev.* 1985; 11: 21-26.

20. Marilyn Manco-Johnson and Rachele Nuss. Hemostasis in the Neonate // *Neoreviews* 2000; 1; e191. DOI: 10.1542/neo.1-10-e191.

21. Marilyn J. Manco-Johnson. Hemostasis in the Neonate // *Neoreviews* 2008; 9e; 119. DOI: 10.1542/neo.9-3-e119.

22. McGuire William. Perinatal asphyxia. Search date March 2007 // *Clinical Evidence* 2007; 11: 320.

23. Murray N.A., Roberts I.A.G. Circulating megakaryocytes and their progenitors in early thrombocytopenia in preterm neonates // *Pediatr. Res.* 1996; 40: 112-19.

24. Nowak-Göttl U., von Kries R., Göbel U. Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: two year survey // *Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal. Ed.* 1997; 76(3): F163-F167.

25. Oswyn G., Vince J.D., Friesen H. Perinatal asphyxia at Port Moresby General Hospital: a study of incidence, risk factors and outcome // *PNG Med. J.* 2000; 43: 110-120.

26. Reverdiau-Moalic By P., Delahousse B., Body G., Bardos P., Leroy J., Gruel Y. Evolution of Blood Coagulation Activators and Inhibitors in the Healthy Human Fetus // *Blood* 1996; 88, № 3 (August 1): 900-906.

27. Roberts I., Murray N.A. Neonatal thrombocytopenia: causes and management // *Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal. Ed.* 2003; 88: F359-64.

28. Schmidt B., Vegh P., Johnston M., Andrew M., Weitz J. Do coagulation screening tests detect increased generation of thrombin and plasmin in sick newborn infants? // *Thromb. Haemost.* 1993; 69(5): 418-421.

29. Shorr A.F., Nelson D.R., Wyncoll D.L. et al. Protein C: a potential biomarker in severe sepsis and a possible tool for monitoring

treatment with drotrecogin alfa (activated) // *Crit. Care* 2008; 12(2): R45.

30. Suzuki S., Morishita S. Hypercoagulability and DIC in highrisk infants // *Semin. Thromb. Hemost.* 1998; 24(5): 463-466.

31. Thornberg E., Thiringer K., Odeback A. et al. Birth asphyxia: incidence, clinical course and outcome in a Swedish population // *Acta Paediatr.* 1995; 84: 927-932.

32. Toh C.H., Dennis M. Current clinical practice. DIC 2002: a review of disseminated intravascular coagulation // *Hematology* 2003; 8(2): 65-71.

33. Venkateshan S., Dutta S., Ahluwalia J., Narang A. Low plasma protein C values predict mortality in low birth weight neonates with septicemia // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2007; 26(8): 684-688.

34. Veldman A., Fischer D., Nold M., Wong F. Disseminated Intravascular Coagulation in Term and Preterm Neonates // *Seminars in thrombosis and hemostasis* 2010; 36, № 4: 419-428.

35. Veldman A., Nold M., Michel-Behnke I. Thrombosis in the critically ill neonate: incidence, diagnosis, and management // *Vasc. Health Risk Manag.* 2008 December; 4(6): 1337-1348.

36. Знаменська Т.К., Похилько В.І., Подольський В.В., Ципкун А.Г., Ковальова О.М., Мироненко К.Є., Шевченко Л.І., Костокова К.О. Гіпоксія плода та асфіксія новонародженого. — К., 2011. — С. 13-16.

37. Третьякова О.С. Особенности системы гемостаза в неонатальном периоде // *Дитячий лікар* 2011, февраль; 1: 26-34.

38. Шабалов Н.П., Иванов Д.О., Шабалова Н.Н. Гемостаз в динамике первой недели жизни как отражение механизмов адаптации к внеутробной жизни новорожденного // *Педиатрия* 2000; 3: 84-91.

Отримано 27.05.14 ■

Постернак Г.И., Пызина Е.В.
ГУ «Луганский государственный медицинский университет»

ГЕМОСТАЗИОПАТИИ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ОСТРОЙ ГИПОКСИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Резюме. В Украине в структуре перинатальной заболеваемости, смертности и инвалидизации детей асфиксия новорожденных остается на первом месте в течение последних десяти лет. Среди пациентов, которые находятся в критическом состоянии, риск развития гемостазиопатий наибольший у новорожденных. Данные явления обусловлены особенностями состояния и функционирования системы гемостаза у новорожденных детей. У доношенных и недоношенных новорожденных с интранатальной асфиксией существует большой риск развития ДВС-синдрома с проявлениями как тромбозов, так и кровотечений. Ранняя диагностика нарушений в системе гемостаза позволит предупреждать развитие не только коагулопатий, но и полиорганной недостаточности. Решая данную проблему, можно повлиять на уменьшение смертности у новорожденных с интранатальной асфиксией.

Ключевые слова: интранатальная асфиксия, гемостаз, ДВС-синдром, новорожденный.

Posternak G.I., Pyzina K.V.
State Institution «Lugansk State Medical University», Lugansk, Ukraine

HEMOSTASIOPATHY AS AN INDICATOR OF ACUTE HYPOXIA IN NEWBORNS

Summary. In Ukraine, in the structure of perinatal morbidity, mortality and disability in children, asphyxia remains in first place for the last ten years. Among patients, who are in critical condition, the risk of hemostasiopathy is greatest in neonates. These phenomena are caused by the features of state and functioning of hemostatic system in newborns. In term and preterm neonates with intrapartum asphyxia there is a high risk of DIC with manifestations of both thrombosis and bleedings. Early diagnosis of disturbances in hemostatic system will prevent not only to coagulopathy, but also multiple organ failure. Solving this problem, we can influence the reduction of mortality in infants with intrapartum asphyxia.

Key words: intrapartum asphyxia, hemostasis, DIC, newborn.