

КОРЕКЦІЯ ГЕМОРАГІЧНОГО СИНДРОМУ У НОВОНАРОДЖЕНИХ З РИЗИКОМ ВИНИКНЕННЯ ТА НАЯВНИМИ ВНУТРІШНЬОШЛУНОЧКОВИМИ КРОВОВИЛИВАМИ

М.М. Чуйко

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
Львівська комунальна міська дитяча клінічна лікарня, Україна*

КОРРЕКЦИЯ ГЕМОРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА У НОВОРОЖДЕННЫХ С РИСКОМ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И ИМЕЮЩИМИСЯ ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВЫМИ КРОВОИЗЛИЯНИЯМИ

М.М. Чуйко

*Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого
Львовская коммунальная городская детская клиническая больница, Украина*

CORRECTION OF HEMORRHAGIC SYNDROME IN NEONATES WITH INTRAVENTRICULAR HEMORRHAGE OR THOSE AT HIGH RISK OF GETTING IT

M.M. Chuyko

*Lviv National Medical University named Danylo Halytskyi
Lviv City Community Children's Clinical Hospital, Ukraine*

Резюме. Серед 18 недоношених новонароджених з клініко-лабораторними ознаками геморагічного фібринолітичного синдрому визначали результативність внутрішньовенного введення транс-4-(амінометил) циклогексанкарбонної кислоти за умови відсутніх клініко-лабораторних ознак синдрому дисемінованого внутрішньо судинного згортання крові, при якому інгібітори фібринолізу є протипоказані. Середній гестаційний вік дітей, які перебували під спостереженням, не перевищував 35 тиж - $32,05 \pm 2,73$ тиж (тут і далі стандартне відхилення $\pm SD$), середня маса тіла при народженні $1550,54 \pm 244,85$ г. Транс-4-(амінометил) циклогексанкарбонну кислоту вводили в дозі 10 мг/кг кожні 6 годин протягом доби з наступним призначенням препарату кожні 12 год протягом 3-5 днів. З профілактичною метою вводили транс-4-(амінометил) циклогексанкарбонну кислоту двічі за добу протягом трьох діб разом із загальноприйнятими заходами лікування захворювань. Виявили повне зникання клініко-лабораторних ознак геморагій під кінець третьої доби життя. Сонографічно відмічали відсутність прогресування внутрішньошлуночкових крововиливів, зменшення та розсмоктування кров'яного згустку до кінця першого тижня життя. У жодному випадку не розвинулись тромботичні ускладнення та підвищення коагуляційного потенціалу крові. Отримані результати спостереження розширюють можливості використання транс-4-(амінометил) циклогексанкарбонної кислоти.

Ключеві слова: гемостатики, геморагічний синдром, недоношені новонароджені.

Резюме. Среди 18 недоношенных новорожденных с клинико-лабораторными признаками геморагического фибринолитического синдрома определяли результативность введения транс-4-(аминометил) циклогексанкарбонной кислоты, при отсутствующих клинико-лабораторных признаков ДВС-синдрома при котором ингибиторы фибринолиза является противопоказаны. Средний гестационный возраст детей, находившихся под наблюдением не превышал 35 нед - $32,05 \pm 2,73$ нед (здесь и далее стандартное отклонение $\pm SD$), средняя масса тела при рождении $1550,54 \pm 244,85$ г. Транс-4-(аминометил) циклогексанкарбонную кислоту вводили в дозе 10 мг / кг каждые 6 часов в течение суток с последующим назначением препарата каждые 12 ч 3-5 дней. С профилактической целью вводили транс-4-(аминометил) циклогексанкарбонную кислоту дважды в сутки в течение трех суток вместе с общепринятыми мерами лечения заболеваний. Обнаружили полное исчезновение клинико-лабораторных признаков геморагии на исходе третьих суток жизни. Сонографически отмечали отсутствие прогрессирования внутрижелудочковых кровоизлияний, уменьшение и рассасывание кровяного сгустка к концу первой недели жизни. Ни в одном случае не развились тромботические осложнения и повышения коагуляционного потенциала крови. Полученные результаты наблюдения расширяют возможности использования транс-4-(аминометил) циклогексанкарбонной кислоты.

Ключевые слова: гемостатики, геморагический синдром, недоношенные новорожденные.

Summary. The study was examining the results of the intravenous injection of trans-4-(aminomethyl) tsykloheksankarbon acid among the 18 preterm infants with clinical and laboratory evidence of hemorrhagic fibrinolytic syndrome, having no clinical and laboratory signs of the syndrome of disseminated intra vascular coagulation in which fibrinolysis inhibitor is contraindicated. The average gestational age of the children who were under observation did not exceed 35 weeks - $32,05 \pm 2,73$ weeks (hereafter standard deviation $\pm SD$), the average birth weight $1550,54 \pm 244,85$ g. Trans-4-(aminomethyl) tsykloheksankarbon acid was administered at a dose of 10 mg /kg every 6 hours during the day, followed by the administration of the drug every 12 hours during 3-5 days. For prophylaxis trans-4-(aminomethyl) tsykloheksankarbon acid was administered twice a day for three days along with conventional treatment measures. The complete disappearance of clinical and laboratory signs of hemorrhage at the end of the third day of life was seen. According to sonographic exams there was no progression of intraventricular hemorrhage, but reduction and resorption of the blood clot during the first week of life. No cases of thrombotic complications and increased coagulation potential of blood were observed. The author of this study recommends to extend the use of trans-4-(aminomethyl) tsykloheksankarbon acid.

Keywords: hemostatics, hemorrhagic syndrome, premature newborns.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

Частота внутрішньошлуночкових крововиливів (ВШК) у недоношених новонароджених перевищує 15%, незважаючи на застосування сучасних перинатальних технологій, існуючих методів профілактики і лікування даної патології [1, 6, 12].

До патогенетичних чинників виникнення ВШК у передчасно народжених дітей відносять недосконалість системи

гемостазу [8, 11, 13].

Недоношені діти мають ризик гіпокоагуляції, пов'язаний із впливом печінкової незрілості, гіпоксії, респіраторного дистрес синдрому (РДС), низькими концентраціями вітамінів К-залежних факторів, збільшенням інгібіторів згортання під впливом ацидозу, гіпоксії [8, 13]. У недоношених новонароджених підвищена проникність і крихкість судинної стінки, фактора Віллебранда. Рівень тромбомодуліну в плазмі (що

відображає ендотеліальні пошкодження) у недоношених дітей має більш високе значення, ніж у здорових доношених новонароджених. До факторів ризику розвитку геморагічного синдрому у недоношених новонароджених відносяться знижена функціональна активність тромбоцитів, низька спонтанна агрегація тромбоцитів, нижча агрегаційна активність тромбоцитів, стимульована тромбіном, знижений рівень всіх прокоагулянтів, крім XIII. У них також більш низький рівень фібриногену. Найбільше гіпокоагуляційні зрушення у недоношених різного гестаційного віку виявляються в перший день життя, у той же час для передчасно народжених дітей характерні транзиторне підвищення активності фібринолізу в перші години життя з наступним зниженням активності в перші дні життя. Плазміноген характеризується зниженою ензиматичною активністю. Загалом, в ранньому неонатальному періоді діти схильні як до тромбоцитних, так і до геморагічних ускладнень [8, 11].

Результати загальних коагуляційних тестів при дослідженні цільної крові, наприклад тромбоеластограма, вказують на підвищене зсідання крові (вкорочення часу затримки, збільшена максимальна амплітуда утворення згустка крові) цільної крові новонародженого. Незважаючи на низьку концентрацію в плазмі і знижену активацію фетального плазміногену, фібриноліз новонародженого енергійний, про що свідчить як тромбоеластограма цільної крові, так і час лізису згустку еуглобінну і інші показники фібринолізу. Відомо, що постнатальна втрата фібринолітичної активності у недоношених дітей з РДС корелює з тяжкістю захворювання [9, 13].

Транзиторні патологічні показники згортання крові, які не мають клінічних проявів, коригуються неонатологами з урахуванням даних перебігу пологів (травматичні, гіпоксія). Клініко-лабораторними проявами недосконаlosti і порушень у системі гемостазу вважається геморагічний синдром. Його клінічним проявом вважається підвищена кровоточивість [11].

Зважаючи на особливості гемостазу у новонароджених з ризиком або наявними ВШК, патогенетична гемостатична терапія повинна спрямовуватись на його корекцію у новонароджених, особливо перших семи днів життя (найвищий ризик виникнення ВШК). Корекція порушень гемостазу при народженні може попереджати виникнення й прогресування геморагічного синдрому, профілакувати ВШК у недоношених новонароджених.

У неонатологічних відділеннях України профілактика геморагічного синдрому (хвороби) повинна здійснюватись оральною або ін'єкційною формою вітаміну К [Наказ МОЗ України від 04.04.2005 № 152], однак ін'єкційна форма вітаміну К1(фітоменадіон) – «Канавіт» зареєстрована в Україні нещодавно, (реєстраційне свідоцтво № UA/12630/01/01 від 14.12.2012 до 14.12.2017. Наказ № 1048(1) від 14.12.2012), тому неонатологи ще широко використовують менадіону натрію бісульфіт (вікасол). Менадіон називають вітаміном К3, хоча похідні нафтохінону без бокового ланцюга у 3-му положенні не можуть проявляти всі функції вітамінів групи К. Менадіон є попередником вітаміну К2, тому коректніше називати його провітаміном [7].

Існують повідомлення про ефективність фібринолітичної терапії у лікуванні ВШК тяжких ступенів. Фібринолітики вводять по катетеру безпосередньо у бокові шлуночки головного мозку. Однак питання оптимальної дози, частоти уведення, тривалості введення і терміну використання досі залишається нез'ясованим [5, 12].

Широко використовують при геморагічному синдромі у новонароджених етамзилат у тому числі і з метою профілактики кровотеч. Етамзилат зменшує мозкову вазодилатацію, що лежить в основі його профілактичного ефекту, впливає на нормалізацію мозкового кровоплину, збільшує адгезію тромбоцитів (інгібує ефект простагліну) та знижує

його вплив на агрегацію тромбоцитів, ущільнює базальну мембрану капілярів, завдяки збільшення полімеризації гіалуринової кислоти в міжклітинному просторі [1, 7, 13].

Значно більше клінічних ефектів, порівняно з етамзилатом, можна досягти, використовуючи інший гемостатик транс-4-(амінометил) циклогексанкарбонову кислоту (транексамова кислота), який специфічно інгібує активацію профібринолізину (плазміногену) та його перетворення на фібринолізин (плазмін). Має місцеву та системну гемостатичну дію при кровотечах, пов'язаних з підвищенням фібринолізу (патологія тромбоцитів, менорагії). Також транексамова кислота шляхом пригнічення утворення кінінів та інших активних пептидів, що беруть участь в алергічних та запальних реакціях, чинить протиалергічну та протизапальну дію. В експерименті підтверджена власна анальгетична активність транексамової кислоти, а також здатність посилювати знеболювальну дію опіатів [5].

Однією з переваг гемостатично діючої речовини у новонароджених з ризиком виникнення ВШК має бути швидкий початок з корегуючою дією на поліетіологічні гемостатичні відхилення. Різні патологічні процеси, що відбуваються в печінці під дією медикаментів, бактерій, стресу збільшують продукцію активаторів плазміногену або їх концентрацію. У печінці зменшується синтез антиплазмінів, обумовлений первинною активацією плазмінової системи (первинний фібриноліз). Первинна активація плазмінової системи призводить до порушень гемостазу (знижені фібриноген, альфа-2 антиплазмін, підвищені плазміноген, продукти деградації фібриногену і фібрину) і розвивається геморагічний фібринолітичний синдром, який порушує фізіологічний стан гемостазу недоношеної дитини [8]. Первинний фібриноліз коригують антифібринолітичними середниками, представником яких є транс-4-(амінометил) циклогексанкарбонова кислота. Швидкий початок дії транс-4-(амінометил) циклогексанкарбонової кислоти з корегуючим впливом на гемостатичні відхилення надзвичайно важливий у лікуванні новонароджених з ризиком виникнення ВШК при проявах геморагічного синдрому. Транс-4-(амінометил) циклогексанкарбонової кислоті властиві відсутність комплексного впливу на систему зсідання крові, більш тривалий період напіввиведення, порівняно з іншими гемостатиками, подвійний механізм антифібринолітичної дії (конкурентно інгібує активатор плазміногену і зв'язує плазмін), пригнічує надлишковий кініногенез (периферична анальгезія), що сприятиме профілактиці ВШК у новонароджених та їх прогресуванню [5].

Мета дослідження. Оцінити результативність використання транс-4-(амінометил) циклогексанкарбонової кислоти у комплексному лікуванні новонароджених дітей з проявами геморагічного синдрому при ризикі виникнення або наявних ВШК.

Матеріали і методи

Під нашим спостереженням знаходились 18 недоношених новонароджених (10 хлопчиків і 8 дівчаток) Середній гестаційний вік дітей, які перебували під спостереженням, не перевищував 35 тиж - 32,05±2,73 тиж (тут і далі стандартне відхилення ±SD), середня маса тіла при народженні 1550,54±244,85г. Загальний стан дітей після народження був тяжким, проводили реанімаційні заходи необхідні у кожному конкретному випадку. Оцінка за шкалою Апгар на 1-й хв. життя в жодному випадку не була вищою від 5 балів. У всіх новонароджених з перших годин життя спостерігали прояви геморагічного синдрому. Зокрема петехіальний висип, локалізований на обличчі, спостерігали в 12 (66,72%) дітей, 4 (22,24%) мали кровоточивість зі слизових носа, рота, шлунка, у 2 (11,12%) новонароджених у перші 6 год життя виявили сонографічні ознаки ВШК. У 10 (55,6%) дітей виявили гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС, респіраторний дистес син-

дром діагностували у 6 (33,36%) випадках, у 2 (11,12%) дихальні розлади були спричинені вродженою пневмонією.

Усі діти народились від матерів з обтяженим анамнезом чинниками ризику, які потенційно можуть негативно впливати на перебіг перехідних станів, а також бути непрямими факторами ризику виникнення ВШК [4, 6, 12]. Всі вагітні перебували на обліку в жіночій консультації з 12 тиж. вагітності. У всіх випадках вагітність супроводжувалась загрозою переривання, порушенням кровоплину у функціональній системі «мати-плацента-плід» Іа-Іб ступенів [2]. 4 (22%) вагітних перехворіли на гострі респіраторні захворювання, 3 (16,58%) жінок мали підтверджений вагінальний кандидоз, у 3 (16,58%) випадках спостерігалась затримка внутрішньо-утробного розвитку плода. Вагітні поступали у пологове відділення з активною пологовою діяльністю. Пологи проведені через природні родові шляхи. 4 (22,24%) новонароджених народились при аномальному передлежанні, у 8 (44,48%) дітей мало місце обвиття пуповиною довкола ший.

Комплекс медичної допомоги новонародженим відповідав рекомендаціям Наказу МОЗ України № 312 від 08.06.2007 р. «Первинна реанімація і після реанімаційна допомога новонародженим», Наказу МОЗ України від 29.08.2006 № 584 «Протокол медичного догляду за новонародженою дитиною з малою масою тіла при народженні», Наказу МОЗ України від 21.08.2008 № 484 «Клінічний протокол надання допомоги новонародженій дитині з дихальними розладами».

Новонародженим, які знаходились під спостереженням разом із загальноприйнятими заходами лікування захворювань, використовували внутрішньовенне введення транс-4-(амінометил) циклогексанкарбонної кислоти за умови відсутніх клініко-лабораторних ознак ДВЗ-синдрому при якому інгібітори фібринолізу є протипоказані. При лабораторних ознаках первинного геморагічного фібринолітичного синдрому (фібриноген менше 1,5 г/л, плазміноген більше 120%) у новонароджених (транс-4-(амінометил) циклогексанкарбонну кислоту вводили в дозі 10 мг/кг кожні 6 годин протягом доби з наступним призначенням препарату кожні 12 год протягом 3-5 днів. З профілактичною метою вводили транс-4-(амінометил) циклогексанкарбонну кислоту двічі за добу протягом трьох діб.

Статистична обробка отриманих даних проводилась з використанням описової статистики, характеристики частот (програма Statistica, 7,0; США). Статистично вірогідною вважалась різниця показників на рівні значення $p < 0,05$ [3].

Результати та їх обговорення

У результаті профілактично-лікувального використання транс-4-(амінометил) циклогексанкарбонної кислоти у недоношених новонароджених з геморагічним фібринолітичним синдромом спостерігали поступове зникання проявів геморагічного синдрому вже після першого введення транс-4-(амінометил) циклогексанкарбонної кислоти, повним зникненням клініко-лабораторних ознак кровоточивості на кінець третьої доби. При проведенні нейросографії [10] відзначали відсутність прогресування ВШК на фоні терапії, організацію та ознаки розсмоктування кров'яного згустку до кінця першого тижня життя новонароджених.

В жодному випадку не зафіксовано виникнення тромботичних ускладнень та підвищення коагуляційного потенціалу крові.

Висновки

Таким чином, отриманий в ході спостереження, позитивний досвід профілактично-лікувального застосування транс-4-(амінометил) циклогексанкарбонної кислоти у 18 недоношених новонароджених з проявами фібринолітичного геморагічного синдрому дозволяє розширювати її місце серед гемостатиків, які використовують в неонатології.

Перспективи подальших досліджень

Розширювати пошук профілактично-лікувальних складових медичної допомоги у недоношених новонароджених з ризиком і наявними ВШК.

Література

1. Аряев Н.Л. Профилактика и лечение внутрижелудочковых кровоизлияний у недоношенных новорожденных с низкой и очень низкой массой тела с использованием дицинона / Н.Л. Аряев, Н.К. Бределева, Абдул Карим А.А. Тариф // Перинатология и педиатрия. – 2007. – Т.41, №1. – С.6-10.
2. Доплерографическое исследование гемодинамики плода. Пособие для врачей / М.И. Агеева, И. А. Озерская, Е. В. Федорова, В. В. Митьков. - М: РМАПО, 2006. - 64 с.
3. Ланг Т. А. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т. А. Ланг, М. Сесик. – М.: Практическая медицина, 2011. – 480 с.
4. Медведь В. И. Экстрагенитальная патология беременных. О главном: лекция для врачей. - Изд.2-е, испр. – К.: ООО Гидромакс, 2011. – 52 с.
5. Общие принципы лечения кровотечений / Дж. Хопкинс. – Режим доступу до наказу: <http://tranexam.ru/articles>.
6. Пальчик А. Б. Неврология недоношенных детей / А. Б. Пальчик, Л. А. Федорова, А. Е. Понятишин. – М.: Медпресс-информ, 2010. – 352 с.
7. Сидельникова В. М. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок / В.М. Сидельникова, А. Г. Антонов. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 448 с.
8. Стоцкая Г.Е. Особенности гемопоза в раннем неонатальном периоде у детей с экстремально низкой массой тела при рождении / Г. Е. Стоцкая, А. М. Литвинова, Л. А. Пестряева // Педиатрия. – 2010. – Т. 89, №1. – С. 37-40.
9. Назаренко Г. И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований / Г. И. Назаренко, А. А. Кишкун. – М.: Медицина, 2002. – 191с.
10. Ультразвуковое исследование головного мозга у новорожденных детей (нейросография): метод. рекомендации / сост.: И. А. Марквальд, Е. А. Зубарева, А. Р. Зубарев. – Чебоксары, 2006. – 40с.
11. Шабалов Н.П. Неонатология: учебное пособие. В 2 т. - 3^е изд. испр. и доп. / Н. П. Шабалов. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. - Т.1. – 608 с.
12. Kenet G. Neonatal IVH-mechanisms and management / G. Kenet, A. A. Kuperman, T. Strauss // Thromb. Res. – 2011. – V. 127, Suppl 3. – P. 120-122.
13. Fetal and neonatal brain injury. – 4th ed. / Ed. by D. K. Stevenson, E. W. Benits, Philip Sunshine [et al.]. – New York : Cambridge University Press, 2009. – 628 p.

Одержано 21.10.2013 року.