

ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ ДВС СИНДРОМЕ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Д.О. Иванов, Ю.В. Петренко

*ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия*

Дмитрий Олегович Иванов — доктор медицинских наук, директор Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Юрий Валентинович Петренко* — заведующий лабораторией физиологии и патологии новорожденных ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ул. Акkuratова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. Тел.: (812) 7026858. E-mail: doivanov@yandex.ru (Иванов Дмитрий Олегович)

Резюме

Обследовано 214 новорожденных детей, перенесших тяжелую перинатальную патологию (постгипоксический синдром, сепсис, хирургические вмешательства в связи с врожденными пороками развития). Исследовались 27 параметров системы гемостаза. По результатам проведенного исследования, было доказано, что ДВС-синдром у новорожденных имеет различные гемостазиологические паттерны, обусловленные генезом основного заболевания. Установлено, что ДВС-синдром при неонатальном сепсисе имеет два типа суперкомпенсированный и декомпенсированный. Проявления тромбгеморрагических расстройств и их характер зависят от генеза ДВС-синдрома. Наиболее часто тромбгеморрагические расстройства манифестируют при гипербилирубинемиях и инфекционных осложнениях.

Ключевые слова: гемостаз, ДВС-синдром, пневмония, синдром системного воспалительного ответа, гипозергический, гиперэргический вариант сепсиса, гипоксия.

HEMOSTATIC PARAMETERS IN DIC SYNDROME OF VARIOUS ORIGIN IN NEWBORNS

D.O. Ivanov, Y.V. Petrenko

Federal Almazov Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Federal Almazov medical research centre, 2 Akkuratova str., Saint-Petersburg, Russia, 197341. Тел.: (812) 7026858. E-mail: doivanov@yandex.ru (Dmitry O. Ivanov — PhD., director of perinatology and pediatric institute).

Abstract

214 newborn with serious perinatal pathology (posthypoxic syndrome, sepsis, surgical intervention and etc.) were examined in progress, according to 27 parameters which were including coagulative, thrombotic, anticoagulative and fibrinolytic parts of hemostasis system. It was proved, that neonatal DIC-syndrom had different hemostasiological patterns, which were connected with the genesis: sepsis, surgical intervention or posthypoxic syndrome. Clear periods of DIC-syndrom are often absent with newborns. DIC-syndrom with neonatal sepsis has 2 different patterns (supercompensated and decompensated). The manifestation of thrombo-hemorrhagic disorders and their character depend on the genesis of DIC-syndrom (an infections process and hyperbilirubinemia are provide the appearance of hemorrhagic syndrom).

Key words: Hemostasis, DIC-syndrom, pneumonia, SIRS (systemic inflammatory response syndrome), «hyperergic», «hyperergic» variants neonatal sepsis, hypoxia.

Статья поступила в редакцию 12.01.14, принята к печати 23.01.14.

Введение

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) — одна из причин высокой летальности при тяжелых формах неонатальной патологии различной этиологии [1–4]. Роды и ранний постнатальный период жизни представляет собой уникальное сочетание экстремальных воздействий (родового стресса: болевого, травматического, холодового, оксидантного, антигенного), являющихся сами по себе факторами риска развития ДВС. Кроме того, необходимость обеспечения тромбоза пупочных сосудов, то есть активации системы гемостаза с одной стороны, и поддержание жидкого состояния крови в условиях перестройки гемодинамики, микроциркуляции в отдельных регионах, характерного для первых дней внутриутробной жизни повышенного разрушения эритроцитов, лимфоцитов и нейтрофилов, вызывают определенную напряженность гемостатических механизмов [5].

Этиология и триггерные механизмы неонатального ДВС хорошо известны: тяжелая гипоксия, травма, шок любой этиологии, генерализованные инфекции, оперативное вмешательство, однако, конкретный вклад каждого из них в патогенез, особенности течения, гемостазиологическую характеристику ДВС при различных формах неонатальной патологии не изучен. Не достаточно ясна роль, исходной реактивности, асептической операционной травмы, вида возбудителя (в случае септического ДВС) в гемостазиологической и клинической характеристиках данного синдрома, в его прогнозе.

Наши многолетние наблюдения [6–10] за больными отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных подтвердили точку зрения, что ДВС-синдром чаще встречается, чем диагностируется, а также наличие различий в частоте манифестации и характере клинических проявлений тромбо-геморрагического синдрома при ДВС различного генеза. Это послужило основанием для изучения гемостазиологических особенностей ДВС-синдрома различной этиологии. Ранее нами были выделены 2 различных паттерна ДВС-синдрома при сепсисе: «декомпенсированный» и «сверхкомпенсированный» [9], а затем сформулировано представление о «гипоэргическом» и «гиперэргическом» вариантах неонатального сепсиса [11–14].

Целью данной работы явилось изучение особенностей клинической и гемостазиологической

характеристик ДВС-синдрома при тяжелом постгипоксическом синдроме, осложнении его пневмонией, сепсисе и обширной полостной операции, связанной с пороками развития желудочно-кишечного тракта.

Материалы и методы

Обследовано в динамике 6 групп детей (всего 214 новорожденных) с тяжелой неонатальной патологией (137 доношенных и 80 недоношенных со сроком гестации 32–36 недель). Контролем служила группа здоровых доношенных новорожденных 5–6-х суток жизни.

I группа — здоровые доношенные дети 5–6 суток жизни — 49 детей; II группа — перенесшие тяжелую интранатальную асфиксию — 40 новорожденных; III группа — новорожденные с тяжелым постгипоксическим синдромом, осложненным пневмонией — 32 ребенка; IV группа — новорожденные, подвергнутые полостной операции в связи с пороками развития желудочно-кишечного тракта — 35 детей; V группа — новорожденные с сепсисом («А» — гипоэргический вариант — 33 ребенка и «Б» — гиперэргический вариант — 35 детей); VI группа — дети с гемолитической болезнью новорожденных (ГБН) — 39 детей.

Анализ гемостаза произведен на основе данных об уровне в плазме крови 10-ти прокоагулятов (I, II, Y, YII, YIII, IX, X, XI, XII, XIII факторов); общекоагуляционных тестов: активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового времени (ПТВ), тромбинового времени (ТВ); концентрации в плазме крови 5-ти ингибиторов серин-протеиназ: антитромбина-III (АТ-III), $\alpha 1$ -антитрипсина ($\alpha 1$ -АТ), протеина С (Prot.C), $\alpha 2$ макроглобулина ($\alpha 2$ -МГ), С1-ингибитора (С1-ИН); уровней в плазме фибронектина (ФН), фактора Виллебранда (ФВ), высокомолекулярного кининогена (ВМК); плазминогена (ПГ), а также продуктов деградации фибрина (ПДФ). Все исследования гемостаза выполнены с помощью реагентов фирмы Behring (Германия). Динамику агрегации тромбоцитов на адреналин и АДФ оценивали с помощью агрегометра (THROMLITE 1006).

Статистическая обработка проведена с помощью t-критерия Стьюдента, непараметрических методов Фишера и Колмогорова. В ряде случаев вычисляли коэффициент корреляции.

Результаты

Диагноз ДВС-синдром установлен у 128 из 214 обследованных новорожденных. Клиническими критериями диагноза ДВС-синдром являлось тяжелое течение основного заболевания у новорожденного из группы риска (то есть ситуационная клинико-лабораторная оценка [4]), сопровождавшаяся полиорганной недостаточностью: в разной комбинации расстройствами функции центральной нервной системы, легких, почек, печени, системной гемодинамики, а также клиникой тромбозов и геморрагий. Гемостазиологическими критериями ДВС-синдрома были: гипер- и гипокоагуляционные сдвиги тестов АЧТВ, ПТВ, потребление прокагулянтов, антитромбина III, плазминогена, высокомолекулярного кининогена, повышение уровня ПДФ, тромбоцитопения с нарушением агрегационной активности тромбоцитов.

Частота ДВС при различных формах тяжелой перинатальной не одинакова. Так, ДВС-синдром

всегда имеет место при сепсисе. Гемостазиологически он выявляется у всех детей, перенесших полостные операции по поводу атрезий желудочно-кишечного тракта с длительным наркозом. ДВС развивается у 1/3 детей с тяжелой интранатальной асфиксией и постгипоксическим синдромом. Частота манифестации геморрагических проявлений при ДВС зависит от его генеза.

Тяжелая гипоксия. Гемостазиологические характеристика ДВС-синдрома при тяжелой асфиксии и гипоксии, осложненной пневмонией в раннем неонатальном периоде представлены в таблице 1. Данные таблицы подтверждают правильность оценки состояния гемостаза у детей с тяжелой гипоксией (группа II) как ДВС-синдрома: наличие коагулопатии потребления, судя по увеличению времени АЧТВ, ПТВ, ТВ, снижению уровня IX фактора, АТ-III, ПГ, ВМК, ФГ, тромбоцитопении, повышению содержания ПДФ, т.е. признаков активации коагуляции и фибринолиза.

Таблица 1

ПАРАМЕТРЫ ГЕМОСТАЗА У НОВОРОЖДЕННЫХ С ТЯЖЕЛЫМ ПОСТГИПОКСИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ И НЕОСЛОЖНЕННЫМ ПНЕВМОНИЕЙ.

Группа	I Здоровые дети n = 49	II Тяжелый постгипоксический синдром с ДВС. n = 13		III Постгипоксический синдром, осложненный пневмонией и ДВС. n = 9			
		Стадия разгара	Стадия улучшения	Фаза гиперкоагуляции	Фаза гипокоагуляции	Улучшение.	
Параметры	5–6 дни						
АЧТВ (сек.)	51,6 ± 0,2	125,4 ± 7,2*	55,9 ± 4,6	39,9 ± 1,2*	173,2 ± 5,6*	59,9 ± 3,2	
ПТВ (сек.)	16,8 ± 2,5	25,8 ± 2,1*	14,4 ± 1,6	15,6 ± 1,4*	35,8 ± 2,9*	14,4 ± 2,1	
ТВ (сек.)	17,2 ± 1,2	21,3 ± 2,0*	19,9 ± 1,8	19,2 ± 2,2*	27,9 ± 3,1*	19,8 ± 2,0	
ФГ (г/л)	2,0 ± 0,05	1,2 ± 0,2*	3,85 ± 0,8*	2,1 ± 0,4	1,3 ± 0,3*	3,3 ± 0,6*	
УП ф (%)	67,6 ± 1,3	74,3 ± 3,1*	86,5 ± 6,2*	78,3 ± 2,8	71,6 ± 2,5	84,2 ± 3,1	
УШ ф (%)	81,0 ± 1,1	107,1 ± 3,5*	132,3 ± 4,9*	98,2 ± 4,5*	99,8 ± 5,7*	127,2 ± 7,5	
IX ф (%)	85,4 ± 1,6	71,3 ± 2,5*	85,6 ± 5,3	78,8 ± 2,2	71,9 ± 2,1	103,8 ± 4,3	
X ф (%)	60,3 ± 2,2	73,2 ± 4,6*	94,3 ± 4,3*	89,9 ± 2,6*	82,9 ± 2,3*	89,3 ± 3,5*	
ФВ (%)	121,8 ± 15,2	616,2 ± 11,3*	168,2 ± 28,6*	229,6 ± 13,7*	241,6 ± 12,1*	231,1 ± 11,2*	
ПГ (мкг/л)	45,0 ± 3,0	39,1 ± 3,7	71,3 ± 4,4*	42,6 ± 4,3	37,0 ± 2,1*	63,8 ± 3,8*	
ПДФ (мкг/л)	5,2 ± 0,6	14,0 ± 2,7*	7,0 ± 1,0	23,5 ± 2,1*	22,1 ± 2,4*	7,4 ± 2,1	
ФН (г/л)	0,16 ± 0,01	0,2 ± 0,045	0,21 ± 0,04*	0,08 ± 0,01*	0,1 ± 0,01*	0,15 ± 0,01	
АТ-III (г/л)	0,17 ± 0,02	0,08 ± 0,03*	0,18 ± 0,02	0,1 ± 0,01*	0,12 ± 0,01*	0,2 ± 0,03	
α1-АТ (г/л)	1,8 ± 0,02	2,05 ± 0,21	3,7 ± 0,19*	2,0 ± 0,13	2,59 ± 0,24*	2,43 ± 0,21*	
ВМК (%)	100,8 ± 1,1	62,6 ± 3,6*	89,4 ± 3,7	73,5 ± 2,1*	61,2 ± 4,5*	94,2 ± 3,5	
Тромбоциты (тыс. × 10 ⁹)	245,0 ± 30,0	98,3 ± 12,1*	233,3 ± 23,5	94,1 ± 14,5*	101,6* ± 8,9*	198,9 ± 16,1	
Агрегация на адреналин (%).							
Мину-ты	2	12,7 ± 2,5	32,3 ± 2,1*	11,2 ± 2,3	19,9 ± 1,9*	19,9 ± 1,9*	27,9 ± 2,3*
	5	20,9 ± 3,4	40,1 ± 2,2*	13,9 ± 2,9*	27,9 ± 3,7*	27,9 ± 3,7*	21,0 ± 1,2
	8	25,2 ± 3,3	40,5 ± 2,6*	22,0 ± 1,6	29,2 ± 4,1	29,2 ± 4,1	23,8 ± 1,9
	10	28,7 ± 3,2	45,5 ± 2,5*	23,2 ± 2,5	31,8 ± 2,5	31,8 ± 2,5	23,8 ± 2,8

Примечание: * — статистически значимые различия в сравнении с группой здоровых детей по t — критерию Стьюдента (p < 0,05)

Особенностью ДВС при постгипоксическом синдроме является значительно повышенная агрегационная активность тромбоцитов на адреналин, что возможно является механизмом компенсации в системе гемостаза, и исключительно высокий уровень ФВ — маркера повреждения сосудистой стенки. Улучшение клинического состояния сопровождалось сдвигом в коагуляционном звене в сторону нормализации параметров коагуляции. В 3,6 раза снижалось содержание ФВ. Одновременно отмечено значительное возрастание концентрации ФГ, VIII, X факторов, ВМК, α 1-антитрипсина и торможение фибринолиза. Функциональная активность тромбоцитов на адреналин снижалась, оставаясь все же выше нормы.

Несмотря на значительные изменения в гемостазиограмме, эффективность проводимой терапии позволила всем детям выжить. Однако, необходимо отметить высокий процент (85 %) тяжелых или средней тяжести неврологических расстройств у детей, рассматриваемой группы, в раннем восстановительном периоде.

ДВС-синдром в группе детей с гипоксией, осложненной пневмонией (группа III) манифестировал геморрагическими расстройствами у 7 из 9 детей: все эти дети имели сосудистотромбоцитарный тип кровоточивости, у 2-х — в сочетании с внутрижелудочковыми кровоизлияниями (ВЖК). Анализ гемостаза в динамике ДВС-синдрома, осложнившего постгипоксический синдром у детей III-группы, показал волнообразный характер коагулограммы с наличием четких сдвигов в сторону гипо- и гиперкоагуляции, что позволило представить данные в соответствии с фазой коагуляционного процесса (в группе II — без пневмонии в разгар ДВС четким был сдвиг лишь в гипокоагуляционном направлении), однако, степень его выраженности в группе II была меньшей, чем в группе III. Агрегационная активность тромбоцитов в целом в группе III характеризовалась гиперагрегацией, что придавало некоторые черты сходства с группой II. В фазе гипокоагуляции все общеклагулогические тесты были значительно удлинены и достоверно снижен уровень ПГ. У детей группы III отмечена положительная корреляция между ПГ и XIII фактора ($r=0,78$), а также ПГ — ФГ и ПГ — ФН ($r=0,80$ и $0,72$ соответственно). В фазу гиперкоагуляции (по АЧТВ и ПТВ) имел место относительно высокий уровень прокоагулянтов. В течение всего периода разгара отмечалось высокое содержание ПДФ. Улучшение состояния сопровождалось (аналогично группе II) достоверным увеличением по сравнению с нормой концентрации ФГ, VIII фактора, ВМК и α 1-АТ.

Параметры гемостаза у детей, оперированных в неонатальный период в связи с пороками развития (без инфекционных осложнений), анализ гемостаза свидетельствует о текущем ДВС-синдроме с коагулопатией потребления (при высоком уровне VIII фактора), тромбоцитопенией потребления, дефицитом ФН, АТ-III и повышенным содержанием ПДФ. У 66 % новорожденных, подвергнутых оперативному вмешательству, отмечены геморрагические расстройства. Они чаще носили гематомный характер, т.е. 70 % геморрагий были обусловлены коагуляционными расстройствами, что согласуется с показателями гемостаза. АЧТВ было удлинено в 5 раз по сравнению с контролем, а ПТВ — в 2 раза. Отличительным признаком гемостаза в данной группе является значительно повышенная агрегационная активность тромбоцитов, особенно выраженная на высоте гипокоагуляции, что позволило нам расценить гиперагрегацию как механизм адаптации в системе гемостаза. Однако, это же обстоятельство, вероятно, послужило основанием для посткатетеризационного тромбофлебита у 2-х больных данной группы.

Особенностью течения послеоперационного ДВС-синдрома было практическое отсутствие фазы гиперкоагуляции. Очевидно, она была кратковременной и имела место еще на операционном столе. У ребенка с перфорацией стенки желудка гиперкоагуляционная фаза отмечена до операции. После гипокоагуляционного криза следовало значительное повышение VIII фактора, ФН, ПГ, а также нарастание концентрации антикоагулянтов, свидетельствующее о текущем асептическом воспалительном процессе. Повышение ФВ было незначительным, а содержание тромбоцитов на нижней границе нормы было стойким.

Все дети с неонатальным сепсисом имели клинические и гемостазиологические признаки ДВС-синдрома, однако, они были различными при гипозэргическим и гиперэргическим вариантах (таблица 2).

У 92,9 % детей с гипозэргическим вариантом сепсиса (группа V «А» вариант) в разгар ДВС отсутствовали кризы гиперкоагуляции, т.е. укорочение времени АЧТВ и ПТВ. Данные, представленные в таблице 2, свидетельствуют об общей гипокоагуляционной направленности гемостаза. Длительность этого периода составляла от 5 до 21 суток (у погибших детей — в течение всего срока наблюдения). По содержанию большинства прокоагулянтов, АТ-III, α 2-МГ, уровню ПГ и ВМК гипозэргический вариант («А») характеризовался низкими их концентрациями, то есть их потреблением в ходе коагуляции и фибринолиза при неадекватном синтезе, чем этот

Таблица 2

ПАРАМЕТРЫ ГЕМОСТАЗА У ДЕТЕЙ, ОПЕРИРОВАННЫХ В НЕОНАТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД В СВЯЗИ С ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ И С ДВУМЯ ВАРИАНТАМИ СЕПСИСА (ГИПОЭРГИЧЕСКОГО — А И ГИПЕРЭРГИЧЕСКОГО — Б).

Параметры	IV группа Оперированные		V группа Сепсис			
	Криз гипокоагуляции (n = 35)	Период стабилизации (n = 26)	Группа «А» (разгар инфек- ционного про- цесса) (n = 33)	Группа «Б» (разгар ин- фекционного процесса) (n = 35)	Улучшение (n = 30)	
АЧТВ (сек.)	264,9 ± 20,7*	42,2 ± 5,3	281,0 ± 54,0*	29,4 ± 6,4*	44,2 ± 3,4	
ПТВ (сек.)	33,5 ± 2,7*	15,9 ± 0,9	28,4 ± 3,3	15,2 ± 0,7*	13,0 ± 0,3	
ТВ (сек)	26,5 ± 2,1*	19,1 ± 0,4	24,4 ± 1,5*	19,4 ± 1,3*	19,9 ± 0,8	
ФГ (г/л)	1,2 ± 0,2*	3,1 ± 0,2*	1,0 ± 0,2*	3,0 ± 0,2*	2,8 ± 0,3*	
У ф (%)	—	—	53,3 ± 4,8*	88,3 ± 6,4*	89,6 ± 6,4	
УП ф (%)	64,5 ± 3,3	75,3 ± 4,0*	59,5 ± 5,4*	87,2 ± 2,6*	76,2 ± 3,7	
УШ ф (%)	102,0 ± 8,3*	110,0 ± 15,5*	63,0 ± 5,5*	137,1 ± 15,1*	116,5 ± 15,1*	
IX ф (%)	69,2 ± 2,9*	77,4 ± 5,0	62,7 ± 2,5*	100,3 ± 6,5*	80,2 ± 5,4	
X ф (%)	83,3 ± 4,5*	66,9 ± 2,5	59,0 ± 5,4	94,1 ± 3,5*	85,0 ± 3,9*	
ФВ (%)	241,0 ± 21,8*	186,0 ± 27,2	309,0 ± 27,5*	336,1 ± 27,2	84,0 ± 9,0	
ПГ (мкг/л)	34,3 ± 1,8*	62,7 ± 8,7	32,0 ± 5,5*	67,9 ± 4,8*	69,8 ± 10,3	
ПДФ (мкг/л)	39,7 ± 10,2*	10,2 ± 4,0*	31,0 ± 5,8*	5,7 ± 1,1	11,6 ± 2,9*	
ФН (г/л)	0,13 ± 0,01*	0,29 ± 0,0*4	0,12 ± 0,01*	0,26 ± 0,02*	0,29 ± 0,01*	
АТ-III (г/л)	0,09 ± 0,01*	0,30 ± 0,02*	0,08 ± 0,01*	0,24 ± 0,01	0,27 ± 0,01*	
α1-АТ (г/л)	3,3 ± 0,3*	2,3 ± 0,3*	2,94 ± 0,19*	2,3 ± 0,26*	2,40 ± 0,29	
α2-МГ (г/л)	—	—	1,50 ± 0,17	2,32 ± 0,29	3,4 ± 0,06*	
С1-ИН (г/л)	—	—	0,62 ± 0,12*	0,31 ± 0,09*	0,28 ± 0,09	
ВМК (%)	—	—	53,0 ± 4,0*	65,1 ± 7,4*	94,8 ± 7,1	
Тром. (тыс. × 10)	135,0 ± 11,5*	254,3 ± 12,6	79,0 ± 5,7*	120,0 ± 8,2*	340,0 ± 31,1	
Агрегация тромбоцитов на адреналин (%).						
минуты	2	31,7 ± 5,0*	16,8 ± 4,2	4,15 ± 1,5*	6,6 ± 0,9*	14,6 ± 2,6
	5	47,7 ± 11,4*	22,2 ± 5,1	6,8 ± 2,1*	13,9 ± 1,2*	24,6 ± 4,6
	8	59,2 ± 8,2*	25,5 ± 5,3	11,4 ± 2,4*	18,6 ± 1,7	29,0 ± 4,8
	10	47,8 ± 14,0*	27,8 ± 5,3	9,9 ± 1,7*	22,3 ± 2,3	31,0 ± 5,7

Примечание: * — статистически значимые различия в сравнении с группой здоровых детей по t — критерию Стьюдента (p < 0,05).

вариант достоверно отличался от гиперэргического варианта («Б»). Маркером варианта «А» явился низкий уровень VIII ф, который при всех других исследованных вариантах ДВС оказался высоким, в том числе и при сепсисе «Б». Тромбоциты характеризовались низкой агрегационной активностью на адреналин.

У 100 % больных имело место повышение α1-АТ, С₁-ингибитора (в 2 раза выше, чем при варианте «Б»), фактора Виллебранда, что, на наш взгляд, отражает более высокий уровень протеолитической активности плазмы, повреждения эндотелия и повышенной проницаемости сосудистой стенки при данном варианте септического ДВС.

При гиперэргическом варианте (группа V — «Б» вариант) кризы гиперкоагуляции имели место у

100 % больных, при этом их длительность составляла от 5 до 30 дней, то есть имела место общая гиперкоагуляционная направленность гемостаза. В то же время, и у данной группы детей в динамике ДВС-синдрома отмечены эпизоды гипокоагуляции (у 85,6 % лишь однократно), совпадающие, как правило, с появлением новых очагов инфекции. Одновременно с этим снижалась агрегационная активность тромбоцитов на адреналин. Разница величины АЧТВ и ПТВ по сравнению с нормой составляла соответственно 144,8 сек и 27,5 сек, что в 2 раза ниже, чем в группе «А». Агрегация на адреналин была ниже, чем в норме, но более высокой, чем при варианте «А». Обращает на себя внимание высокое (даже по сравнению со здоровыми) содержание ФГ, VIII фактора и антикоагулянтов, несмотря

на активно текущий ДВС-синдром. Особенностью гемостаза при гиперэргическом варианте сепсиса было повышенное содержание ПГ, расцененное как торможение фибринолиза.

Так как в обеих группах септических детей были новорожденные, подвергнутые полостным операциям в связи с пороками развития или язвенно-некротическим энтероколитом, мы проанализировали коагуляционные тесты в этих подгруппах отдельно. Как и следовало ожидать, на основании наших наблюдений о постоперационном ДВС (группа 4), оперативное вмешательство на фоне сепсиса сопровождалось удлинением АЧТВ в группе «Б» в среднем на 24 %, а ПТВ — на 70 %, то есть гипокоагуляция менее отразилась на внутреннем пути активации свертывания.

Что касается группы «А», то и в данном варианте в раннем послеоперационном периоде увеличивалось время свертывания по сравнению с исходным (у части детей — в 3 — 3,5 раза), однако общая гипокоагуляционная направленность гемостаза не всегда позволяла оценить степень сдвига, вызванного самой операцией.

При ДВС, развившемся на фоне ГБН (VI группа), всегда манифестировался геморрагический синдром с признаками расстройств всех звеньев гемостаза. Особенностью гемостазиограммы являлась гипоагрегация тромбоцитов на все виды использованных агрегантов (АДФ, ристоцитин, адреналин).

Обсуждение

Повышенная чувствительность новорожденных ко всем факторам, инициирующим ДВС, связана, прежде всего, с физиологическими особенностями системы гемостаза новорожденного, в частности, низкой способностью мононуклеарных фагоцитов очищать кровь от продуктов свертывания, незрелостью печени, неспособной обеспечить адекватный компенсаторный синтез про- и антикоагулянтов. С другой стороны, сложность трактовки гемостазиологических тестов у новорожденного в значительной степени связана с их лабильностью в первые дни жизни. Наши исследования особенностей гемостаза здоровых новорожденных в динамике 1-й недели жизни привели к заключению, что высокая лабильность параметров коагуляционного и тромбоцитарного гемостаза при относительной стабильности ключевого фактора протеолитического каскада X фактора и отсутствии клиники тромбозов и геморрагий отражает процессы адаптации к переходным состояниям гемодинамики, дыхания, кроветворения, обмена и другим [5, 9]. Однако это же обстоятельство и предрасполагает к повышенной

склонности новорожденных, особенно больных детей к тромбо — геморрагическим расстройствам.

Подробный анализ значимости неблагоприятных факторов ante- и интранатального периодов жизни в развитии внутриутробной гипоксии, гипотрофии, пороков развития, сепсиса изложены нами ранее [11, 16–18]. Изучение механизма развития ДВС-синдрома при указанных состояниях и отражение этого в клинике и гемостазиограмме представляет самостоятельное значение, так как может позволить оптимизировать терапию и оценить прогноз.

ДВС-синдром — компонент системного воспалительного ответа синдрома (systemic inflammatory response syndrome — SIRS) как инфекционной, так и неинфекционной природы [1, 19–22]. Так как белки коагуляционного каскада и антикоагулянты являются одновременно белками острой фазы, то оценка их концентрации в плазме при различных по генезу ДВС-синдромах должна учитывать это обстоятельство. Экзо- и эндогенные индукторы гиперпродукции провоспалительных цитокинов, активации каскадных систем плазмы (протеолитический взрыв) и системного повреждения эндотелия сосудов являются ведущими механизмами ДВС-синдрома любого генеза, однако спектр медиаторов воспаления и их количественная характеристика, по-видимому отличаются при разных заболеваниях.

На рисунке представлены ведущие факторы развития ДВС-синдрома при разных формах неонатальной патологии. Как явствует из гистогаммы, у детей, отнесенных нами в группу II и III, ДВС-синдром индуцирован сочетанием тяжелой асфиксии и травмирующих факторов в родах. Триггерными механизмами ДВС-синдрома при тяжелой интранатальной гипоксии (II и III группы) явился тяжелый постгипоксический синдром с дыхательной недостаточностью, гемодинамическими расстройствами, ацидозом и гипербилирубинемией. Особенность гемостазиограммы у детей данных групп определяется, на наш взгляд, прежде всего повреждением сосудистой стенки и мембран клеток крови вследствие тяжелого ацидоза, о чем свидетельствует в 5,5 раза более высокая концентрация ФВ и гемодинамические расстройства. Безусловно, «отсутствие» фазы гиперкоагуляции (по-видимому, имевшей место в родах) указывает на низкие резервы белковосинтетической функции печени у данных детей, что легко объяснить наличием хронической внутриутробной гипоксии у 1/3 детей и тяжелой преэклампсии у матери. Улучшение клинического состояния детей сопровождалось возрастанием содержания ФГ, VIII фактора, ВМК, ПГ и α 1-антитрипсина, достоверно превышающим их

уровень у здоровых новорожденных. Эти острофазовые полифункциональные белки свидетельствуют, на наш взгляд, о восстановительных процессах после перенесенной тяжелой асфиксии, а высокое содержание X фактора — о сохранении напряженности в системе гемостаза.

Дети III группы в стадии разгара имели ряд сходных черт с группой II в тромбоцитарном звене гемостаза и сходных черт с группой V — септической в коагуляционном звене гемостаза (в фазе гипокоагуляции — с вариантом «А», а в фазе гиперкоагуляции — с вариантом «Б»). Это обстоятельство подтверждает различный вклад гипоксического и инфекционного факторов в характер ДВС-синдрома. Инфекционный фактор придает и клинической, и гемостазиологической картине волнообразный характер с отклонениями в сторону гипо- и/или гиперкоагуляции.

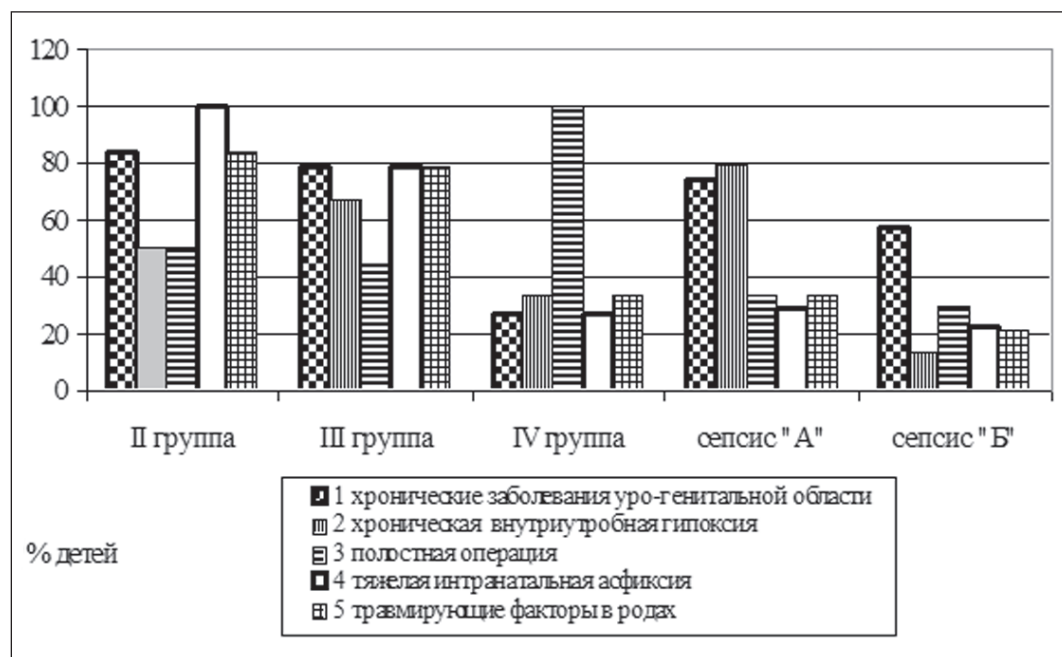
Причиной развития ДВС-синдрома у оперированных, является сама операция, производимая у 1/3 детей на фоне родовой травмы или перенесенной гипоксии различной степени тяжести. В раннем послеоперационном периоде существенную роль играют гемодинамические нарушения, дыхательная недостаточность, анемия и ацидоз. Обращает на себя внимание тот факт, что гипокоагуляционный криз выявляемый у всех детей, перенесших полостные операции и отмечаемый в первые 4 дня после вмешательства, при отсутствии дополнительных, отягощающих факторов (например, повторной операции или инфекции) не повторялся. Эта непродолжительность криза и способность к самокомпенсации в системе гемостаза указывает

на наличие пластических и энергетических резервов вследствие менее тяжелого антенатального страдания и инфекционных компонентов (т.е. имел место асептический SIRS), что было отличительным признаком послеоперационного ДВС-синдрома от ДВС другого генеза (в сравнении с группами II, III, V- А-вариант), при которых имел место волнообразный характер большинства параметров гемостаза в динамике и повторные кризы гипокоагуляции.

Сепсис является самой частой причиной ДВС в неонатальном периоде, но как показали наши данные [11–14], паттерн ДВС при гипоэргическом («А») и гиперэргическом вариантах («Б») различен, что мы связываем как с видом возбудителя, так и с особенностями исходной реактивности, отражающей степень антенатального страдания. Особенностью метаболических расстройств при ДВС-синдроме септического генеза является длительная гипергликемия у 1/3 детей, свидетельствующая о нарушении усвоения глюкозы и энергетическом голодании тканей [23, 24].

Преобладание грамотрицательных бактерий в качестве возбудителей сепсиса в группе «А» предполагает более высокий уровень эндотоксинемии. Эндотоксин (ЭТ), приводя к редукции маргинального пула лейкоцитов, обнажению эндотелия сосудов, активации эндотелиоцитов запускает каскад активации протеолитических систем плазмы (тромбиновой, кининовой, фибринолитической и системы комплемента), то есть и внутренний и внешний пути коагуляции [2, 3, 12, 13, 15, 17, 18]. Высокое содержание именно α 1-АТ, обеспечивающего 88 % антипротеазной активности плазмы, а также С1 ИН,

Рисунок. Ведущие факторы развития ДВС при разных формах неонатальной патологии



подавляющего контактную активацию тромбиновой и калликреин-кининовой систем, расценивается нами как механизм компенсации. Однако, при варианте «А» она не достаточна, возможно, вследствие дефицита антимедиаторов эозинофилов (типична эозинопения или полное отсутствие эозинофилов). Для данного варианта характерна также лимфопения и склонность к моноцитопении, что предполагают дефицит медиаторов, продуцируемых данными клетками [25].

«Декомпенсированный», как показано нами ранее [7, 9], характер ДВС при варианте «А» связан не только с потреблением белков в ходе коагуляции, но также с их повышенным протеолизом при неадекватном синтезе протеинов. Таким образом, эндотоксикоз при гипозэргическом сепсисе «А» имеет, на наш взгляд, отличную от варианта «Б» качественную характеристику, что отражается в гемостазиограмме.

Высокий уровень ряда белков коагуляционного каскада и антикоагулянтов (не только по сравнению с вариантом «А», но и превышающий норму) при варианте «Б», а также общего белка плазмы мы связываем с сохранением энергетических и пластических ресурсов при данном варианте сепсиса. Таким образом, гемостазиологические различия паттернов ДВС (декомпенсированного при гипозэргическом варианте «А» и сверхкомпенсированного при гиперэргическом «Б») отражают, по нашему мнению, различия в спектре медиаторов воспаления.

Заканчивая обсуждение особенностей ДВС-синдрома различной этиологии, хотелось бы сказать, что по нашему мнению, общий гемостатический потенциал, определяемый на основании общекоагуляционных тестов (параметров венозной крови) не всегда отражает гемостатическую ситуацию в органе/регионе, где на нее влияют местные клеточные (макрофаги, эндотелиоциты и др.) факторы. Это может привести к тому, что на фоне гипокоагуляции возможны тромбозы сосудов мозга, почек.

Литература

1. Исаков Ю. Ф., Белобородова Н.В. Сепсис у детей. — Москва: Издатель Мокеев, 2000. — 369 с.
2. Antonelli M. Sepsis and septic shock: pro-inflammatory or anti-inflammatory state? // J. Chemother. — 1999. — Vol. 11, № 6. — P. 536–440.
3. Pugh M. DIC screening in the newborn // Neonatal Netw. — 1997. — Vol. 16, № 7. — P. 57–60.
4. Veldman A., Fischer D., Nold M.F., Wong F.Y. Disseminated intravascular coagulation in term and preterm neonates // Semin Thromb Hemost. — 2010. — Vol. 36, № 4. — P. 419–428.

5. Шабалов Н.П., Иванов Д.О., Шабалова Н.Н. Гемостаз в динамике первой недели жизни как отражение механизмов адаптации ко внеутробной жизни новорожденного // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2000. — № 3. — С. 22.

6. Курзина Е.А., Жидкова О.Б., Петренко Ю.В. и др. Прогнозирование состояния здоровья в катамнезе у детей, перенесших тяжелую перинатальную патологию // Детская медицина Северо-Запада. — 2010. — Т. 1, № 1. — С. 22–27.

7. Иванов Д.О. Клинико-лабораторные варианты течения сепсиса новорожденных: автореф. дис. д-ра. мед. наук. — СПб., 2002. — С. 62.

8. Петренко Ю.В., Иванов Д.О., Курзина Е.А. Оценка органной недостаточности у новорожденных // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. — 2011. — № 2. — С. 43–50.

9. Иванов Д.О. Особенности сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза у новорожденных с тяжелой перинатальной патологией. автореф. дис. кан. мед. наук. — СПб., 1996. — С. 28.

10. Сурков Д.Н., Иванов Д.О., Оболонский А.И. и др. Современные стратегии выхаживания недоношенных детей // Детская медицина Северо-Запада. — 2012. — Т. 3, № 1. — С. 4–9.

11. Шабалов Н.П., Иванов Д.О. Сепсис новорожденных // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2003. — № 5. — С. 46–56.

12. Шабалов Н.П., Иванов Д.О., Шабалова Н.Н. Сепсис новорожденных // Новости фармакотерапии. — 2000. — № 7. — С. 62–67.

13. Шабалов Н.П., Иванов Д.О., Шабалова Н.Н. Сепсис новорожденных // Медицинский академический журнал. — 2001. — Т. 1, № 3. — С. 81–89.

14. Иванов Д.О., Шабалов Н.П., Петренко Ю.В. Неонатальный сепсис. Опыт построения гипотезы // Детская медицина Северо-Запада. — 2012. — Т. 3, № 3. — С. 37–45.

15. Лычев В.Г. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. — М., Медицина, 1993. — 160 с.

16. Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Шемякина О.О., Фот А.Ю. Антенатальные факторы риска, приводящие к формированию врожденных пороков у новорожденных детей // Вопросы практической педиатрии. — 2012. — Т. 7, № 4. — С. 60–64.

17. Жидкова О.Б., Курзина Е.А., Иванов Д.О., Петренко Ю.В. Возможности прогнозирования развития критических состояний у новорожденных в зависимости от состояния здоровья матери // Вестник Российской военно-медицинской академии. — 2012. — Т. 4. — С. 213–216.

18. Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Шемякина О.О., Фот А.Ю. Анализ антенатальных факторов риска формирования врожденных пороков внутренних органов у детей // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. — 2012. — № 1. — С. 61–68.

19. *Stanworth S.J., Bennett C.* How to tackle bleeding and thrombosis in the newborn // *Early Hum Dev.* — 2008. — Vol. 84, № 8. — P. 507–513.
20. *Marks P.W.* *Coagulation disorders in the ICU* // *Clin. Chest. Med.* — 2009. — Vol. 30, № 1. — P. 123–129.
21. *Ganter M.T., Hofer C.K.* Principles of perioperative coagulation management // *Chirurg.* — 2011. — Vol. 82, № 7. — P. 635–443.
22. *Xu J., Lupu F., Esmon C.T.* Inflammation, innate immunity and blood coagulation // *Hamostaseologie.* — 2010. — Vol. 30, № 1. — P. 5–6, 8–9.
23. *Иванов Д.О.* Нарушения обмена глюкозы у новорожденных // *Детская медицина Северо-Запада.* — 2011. — Т. 2, № 1. — С. 68–91.
24. *Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Курзина Е.А., Федосеева Т.А.* Гипергликемия у новорожденных // *Детская медицина Северо-Запада.* — 2012. — Т. 3, № 3. — С. 3–14.
25. *Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Курзина Е.А., Петрова Н.А.* Показатели клинического анализа крови у новорожденных, заболевших неонатальным сепсисом // *Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова.* — 2012. — № 3. — С. 41–52.