

УДК 616.831-005-053.32

С.А. ТУПИКОВА¹, Л.И. ЗАХАРОВА²¹Самарская областная клиническая больница им. М.И. Калинина, 443095 г. Самара, ул. Ташкентская, д. 159²Самарский государственный медицинский университет, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Показатели мозгового кровотока и сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у глубоко недоношенных детей как ранние индикаторы развития субэпендимальных кровоизлияний

Тупикова Светлана Александровна — аспирант кафедры детских болезней, заведующая отделением, тел. +7-927-264-55-77, e-mail: tvv@63.ru¹

Захарова Людмила Игоревна — доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней, тел. +7-960-816-28-20, e-mail: kdbsamgmu@jandex.ru²

В статье представлены данные о 46 глубоко недоношенных детях 22-34 недель гестации, среди которых у 27 пациентов в первые трое суток жизни выявили субэпендимальные кровоизлияния (СЭК). Определены гестационные особенности показателей мозгового кровотока и сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза в динамике раннего неонатального периода. Выявлено состояние гиперперфузии в бассейнах передней и задней мозговых артерий при сниженном оттоке по вене Галена, что в сочетании с низким уровнем плазматического фибронектина и сниженной агрегационной активностью тромбоцитов опосредует развитие СЭК.

Ключевые слова: *глубоко недоношенные дети, НСГ и ДГ сосудов головного мозга, фибронектин, агрегационная активность тромбоцитов.*

S.A. TUPIKOVA¹, L.I. ZAKHAROVA²¹M.I. Kalinin Samara Regional Hospital, 159 Tashkentskaya St., Samara, Russian Federation 443095²Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya St., Samara, Russian Federation 443099

Levels of cerebral blood flow and vascular — platelet hemostasis in small premature infants as early indicators of subependymal hemorrhage

Tupikova S.A. — post-graduate student of the Department of children's diseases, head of the division, tel. +7-927-264-55-77, e-mail: tvv@63.ru¹

Zakharova L.I. — D. Med. Sc., Professor of the Department of children's diseases, tel. +7-960-816-28-20, e-mail: kdbsamgmu@jandex.ru²

The article presents data about 46 small premature infants on 22-34 weeks of gestation, of which 27 children had subependymal hemorrhage (SEH) in the first three days of life. Were defined gestational characteristics of indicators of cerebral blood flow and vascular-platelet hemostasis in the dynamics of an early neonatal period. Simulation of hyper perfusion in the areas of anterior and posterior cerebral arteries at a time of reduced flow in v. Haleni was found; with low level of plasmatic fibronectin and platelet aggregation activity mediates it causes the development of SEH.

Key words: *small premature infants, neurosonography and Doppler sonography of cerebral blood vessels, fibronectin, platelet aggregation activity.*

Актуальность. Вопросы клинической физиологии, выхаживания и лечения детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела (ЭНМТ, ОНМТ) при рождении фокусируют на себе внимание неонатологов, педиатров, неврологов, нейрофизиологов, акушеров-гинекологов и составляют содержание новой ветви перинатальной медицины — прематурологии. Высшим достижением этой науки является превентивная

коррекция патологических состояний недоношенного ребенка на этапах организационных технологий, однако она возможна лишь при разработанных определениях нормы и патологии в раннем онтогенезе [1]. Необходимо отметить, что применительно к детям с ЭНМТ и ОНМТ происходит очень постепенное накопление данных о референсных значениях клинико-функциональных и метаболических параметров в

раннем неонатальном периоде. Из клинических проблем глубоко недоношенных детей особенно актуальна проблема профилактики субэпендимальных кровоизлияний (СЭК), учитывая их частоту, высокую морбидную и танатогенную роль [2, 3]. Весьма важно предупредить нарастание степени тяжести СЭК и трансформации их в ВЖК у глубоко недоношенных детей в процессе их ранней неонатальной адаптации. Между этим процессом и состоянием постнатальной дисадаптации очень тонкая грань, особенно применительно к детям с ЭНМТ и ОНМТ при рождении. Так, уязвимость головного мозга к повреждениям все чаще рассматривается как функция гестационного возраста (Ramenghi, 2013).

Цель — определить гестационные особенности показателей мозгового кровотока и сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза в динамике раннего неонатального периода у детей с ЭНМТ и ОНМТ для выявления ранних индикаторов развития СЭК.

Пациенты и методы

Под наблюдением в отделении реанимации и интенсивной терапии для новорожденных и недоношенных детей Перинатального центра находились 46 детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении. Дизайн исследования: I подгруппа — 10 детей с ЭНМТ с СЭК; Ib подгруппа — 17 детей с ОНМТ, развивших СЭК; IIa подгруппа — 9 детей с ЭНМТ без СЭК; IIb подгруппа — 10 детей с ОНМТ без СЭК. Дети с врожденными пороками развития были исключены из наблюдения.

Выхаживание, обследование и лечение детей проводилось по протоколам, разработанным экспертами Российской академии специалистов перинатальной медицины (РАСПМ), при этом достигали стабильных показателей гемодинамики и оксигенации в среднем к 3-м суткам жизни.

Таблица 1.

Показатели сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, плазматического фибронектина и мозгового кровотока у детей с ЭНМТ первой и второй подгрупп наблюдения в 1-е и 3-и сутки жизни ($M \pm m$)

показатель	группы (ЭНМТ)				
	Ia подгруппа (ЭНМТ)		IIa подгруппа (ЭНМТ)		
	возраст	1-е сутки (n=10)	3-и сутки (n=10)	1-е сутки (n=9)	3-и сутки (n=9)
фибронектин (mkg/ml)		29,9±3,6	21,7±3,2	*42,7±5,5	*35,04±4,62
Фибриноген (mg/dl)		236±16	250±8,5	226±8,7	219±10,3
ПТИ (%)		41,5±1,8	45±0,96	*51,9±3,1	48,2±3,3
АЧТВ (сек)		69,2±2,7	71,1±6,3	*56,1±1,8	67,01±7,8
УИА (%)		36,5±2,3	45,5±2,1	*47,9±2,4	49,6±2,1
Агрегация с АДФ		26,3±1,2	23,9±0,7	24,7±1,1	*20,9±0,6
агрегация с коллагеном		30,7±1,5	25,1±0,9	*24,2±1,3	*21,4±1,2
ПМА(Ri)		0,69±0,01	0,64±0,01	0,69±0,01	0,64±0,01
СМА (Ri)		0,72±0,01	0,64±0,01	*0,66±0,01	*0,59±0,01
ЗМА (Ri)		0,69±0,01	0,67±0,01	0,67±0,01	0,65±0,01
v.Галена (см/сек)		8,6±0,28	9,7±0,4	8,9±0,52	8,78±0,33
ПМА (см/сек) (V кровотока)		30,5±1,3	29±0,8	*37,4±1,5	31,3±0,7
СМА (см/сек) (V кровотока)		31,1±0,9	29,9±0,5	31,8±1,7	31,2±0,7
ЗМА (см/сек) (V кровотока)		31,1±1,4	29,2±1,2	*36,3±1,4	*35±1,1

Примечание: * — статистически значимые различия (при заданном $p \leq 0,01$) между показателями Ia и IIa подгрупп

Из специальных методов исследования проводили подробный перинатальный аудит по разработанной формализованной карте, состоящей из 8 блоков и 106 позиций, на основании которой создана компьютерная база данных. На этапе клинического наблюдения использовали неонатальную шкалу оценки сложности, агрессивности и эффективности лечения в баллах (Gray J.E. et al., 1992, цит. по [4]), адаптированную к глубоко недоношенным детям в региональных условиях. Детализировали сложность лечения и его инвазивность, степень отклонения показателей мониторинга витальных функций от норматива, рассчитывали индекс инвазивности. Максимальная степень тяжести составляла у детей I группы в 1-е и 3-и сутки 40 и 35 баллов, у детей II группы — 38 и 30 баллов, индекс инвазивности колебался в пределах 6,0.

Проводили количественное определение концентрации фибронектина в образцах плазмы крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов «TC Fibronectin ELISA Kit». Лабораторное обследование включало помимо общего анализа крови с подсчетом числа эритроцитов, уровня гемоглобина, цветового показателя, лейкоцитов, СОЭ, состава лейкоформулы и тромбоцитов (на гематологическом анализаторе «Cell-DYN3700») — исследование системы гемостаза (фибриноген, АЧТВ, ПТИ) на анализаторе «Сомраст» и агрегационной активности тромбоцитов с АДФ и коллагеном — на агрегометре «Виола».

Из инструментальных методов диагностики использовали нейросонографию (НСГ) в 1-е и 3-и сутки жизни — для визуализации СЭК, в т.ч. в сосудистые сплетения эпендимы желудочков, и доплерографию (ДГ) сосудов головного мозга для изучения показателей центральной гемодинамики. Исследование проводи-

Таблица 2.

Показатели сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, плазматического фибронектина и мозгового кровотока у детей с ОНМТ первой и второй подгрупп наблюдения в 1-е и 3-и сутки жизни ($M \pm m$)

показатель	возраст	группа (ОНМТ)			
		Ib подгруппа (ОНМТ)		IIb подгруппа (ОНМТ)	
		1 сутки (n=17)	3 сутки (n=17)	1 сутки (n=10)	3 сутки (n=10)
фибронектин (mkg/ml)		32,9±1,3	41,9±1,6	34,8±4,9	34,4±3,5**
Фибриноген (mg/dl)		178,5±5,8	264±10,5	180±6,1	231±6,1**
ПТИ (%)		42±1,1	53,8±1,2	45,1±2,1	58,8±1,6
АЧТВ (сек)		88±4,5	83±4,5**	90,1±8,4	45,6±0,7**
УИА (%)		29±0,15	35,6±0,67**	37,8±1,9**	38,3±1,5
Агрегация с АДФ		32±0,6	24,7±0,5	31,7±1,9	23,2±0,9
Агрегация с коллагеном		36,9±0,69	29,8±0,8	31,6±1,9**	23,8±1,2**
ПМА(Ri)		0,62±0,01	0,64±0,01	0,59±0,01**	0,63±0,01
СМА (Ri)		0,63±0,01	0,64±0,01	0,63±0,01	0,67±0,01**
ЗМА(Ri)		0,62±0,01	0,62±0,01	0,66±0,01**	0,65±0,01**
v.Галена (см/сек)		13±0,4	17±0,4	14,9±0,65	17,1±0,52
ПМА (см/сек) (V кровотока)		28,2±0,8	32,7±0,5	27,4±1,1	31±0,7
СМА (см/сек) (V кровотока)		30,3±0,6	34,8±0,3**	33±0,7**	38±0,7**
ЗМА(см/сек) (V кровотока)		31,1±0,6	33,7±0,5**	33±0,7	36±0,7

Примечание: ** — статистически значимые различия (при заданном $p \leq 0,01$) между показателями в Ib и IIb подгруппах

ли на портативном ультразвуковом сканере «LOGIQ e» (Корея, 2010 г.) в В-режиме автоматической оптимизации изображения; был выбран вариант цветного доплеровского картирования (ЦДК) с применением импульсно-волнового доплера, двухмерных датчиков микроконвексного и линейного типов с частотой 6-8 МГц и оптимальной глубиной проникновения УЗ луча до 30 см. Данный режим позволил улучшить качество изображения исследуемых мозговых структур у пациентов с ЭНМТ и ОНМТ при рождении в условиях кувеза. Для поддержания теплового баланса детей применен предварительный подогрев контактного геля в инкубаторе интенсивного наблюдения с постоянным мониторингом жизненно важных функций и параметров мозговых структур глубоко недоношенных детей. Регистрировали показатели мозгового кровотока в бассейнах передней мозговой артерии (ПМА), средней мозговой артерии (СМА), задней мозговой артерии (ЗМА) и скорость кровотока по вене Галена. Параметрические критерии обработаны методом вариационной статистики.

Результаты и обсуждение

В первые трое суток жизни у всех 46 детей превалировали синдром угнетения ЦНС, аритмия дыхания, цианоз кожных покровов, которые были связаны с глубокой морфофункциональной незрелостью органов и систем, респираторным дистресс-синдромом (RDS) средней и тяжелой степени, гипоксически-ишемическим поражением головного мозга без судорожного синдрома — без патогномоничной клинической симптоматики ВЖК. Тяжесть состояния и структура диагноза в 1-е сутки жизни была сопоставима у детей обеих групп. Сводные данные о показателях мозговой гемодинамики и сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза в 1-е и 3-и сутки жизни у детей четырех подгрупп наблюдения приведены в таблице.

Анализ показателей мозгового кровотока выявил у детей Ia подгруппы, имевших СЭК в первые сутки жизни, сниженные значения индекса резистентности (Ri) а в бассейнах ПМА и СМА и сниженную скорость оттока по вене Галена. У этих детей (22-27 недель гестации) имелось, вероятно, значительное представительство герминативного матрикса в перивентрикулярной области и субэпендимальной ткани боковых желудочков мозга, моделировалось состояние гиперперфузии в этих отделах мозга. Это сочеталось с низкими функциональными характеристиками тромбоцитов (резкое увеличение АЧТВ и времени агрегации тромбоцитов с АДФ и коллагеном). Кроме того, для этих детей были характерны очень низкие уровни фибронектина в плазме крови ($29,9 \pm 3,6$ mkg/ml). В работах многих авторов дается обоснование высокой ранимости сосудов этой области у глубоко недоношенных детей в сочетании с затрудненным спонтанным гемостазом [5-9].

При сравнении с детьми IIa подгруппы снижение показателей фибронектина в плазме крови и увеличение показателей АЧТВ в 1-е сутки жизни, а также снижение скорости кровотока по ПМА, ЗМА были статистически значимыми.

На 3-и сутки у детей Ia подгруппы продолжалось статистически значимое снижение уровня фибронектина, сохранялись сниженные значения показателей агрегации тромбоцитов с АДФ и коллагеном, но происходило ускорение скорости кровотока по вене Галена, что способствовало улучшению гемодинамической ситуации.

Таким образом, у детей с ЭНМТ, имевших в первые сутки жизни СЭК и ВЖК, формируется состояние гиперперфузии в бассейнах ПМА и СМА, чему способствует снижение скорости оттока по в. Галена. Выявленное снижение функциональных характеристик тромбоцитов (при нормальном их числе) в сочетании с выраженным

снижением уровня фибронектина, являющегося молекулами адгезии в венозном и артериальном кровотоке между GPI_{IIb/IIIa} рецепторами тромбоцитов в токе крови и коллагеном субэпендимального матрикса, реализуют экстравазацию форменных элементов крови (эритроцитов, тромбоцитов) в самом уязвимом регионе — герминативном матриксе с развитием СЭК и ВЖК [10]. При этом у двух детей происходило утяжеление ВЖК до 2-й степени.

У детей Ib подгруппы, родившихся с ОНМТ, у которых образовались в первые сутки жизни СЭК и ВЖК, отмечались низкие показатели скорости кровотока по ПМА, СМА, ЗМА, но значения оттока по вене Галена, по сравнению с детьми Ia подгруппы, были достоверно выше. Обращало внимание снижение уровня фибриногена и фибронектина при резком увеличении АЧТВ и агрегации тромбоцитов с АДФ и коллагеном. На 3-и сутки жизни в данной подгруппе детей происходило увеличение скорости кровотока по вене Галена и по ПМА, СМА, ЗМА. Уровень фибриногена приближался к норме, также значительно увеличились значения фибронектина в плазме крови, а показатели агрегации тромбоцитов с АДФ и коллагеном — уменьшались. Утяжеления СЭК и развития «свежих» СЭК и ВЖК не отмечалось.

У детей IIb подгруппы, не имевших в первые сутки жизни СЭК и ВЖК, отмечалась исходно более высокая скорость оттока по в. Галена и стабильно низкие значения скорости кровотока по ПМА, СМА, ЗМА. На третьи сутки жизни флюктуаций кровотока по в. Галена не наблюдалось и незначительно увеличивались значения скорости кровотока по ПМА, СМА, ЗМА. Показатели фибронектина в плазме крови сохранялись на исходно сниженном уровне, а функциональные характеристики тромбоцитов улучшались. Развития СЭК и ВЖК не отмечалось.

ЛИТЕРАТУРА

1. Неонатология. Национальное руководство / под ред. Н.Н. Володина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 749 с.
2. Захарова Л.И., Кольцова Н.С., Печкуров Д.В. Амбулаторная неонатология. Достижения и повседневная практика / Руководство для врачей-педиатров. Рек. УМО по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России. — Самара: Самлюкс-спринт, 2000. — 298 с.
3. Захарова Л.И., Кольцова Н.С., Тупикова С.А. Причины танатогагенеза недоношенных детей с экстремально и очень низкой массой тела в раннем неонатальном периоде по данным перинатального центра // Вопросы практической педиатрии. — 2010. — Т. 5, № 1. — С. 24.
4. Иванов Д.О., Орел В.И., Петренко Ю.В., Зятин В.В. Оценка межгоспитальной транспортировки новорожденных детей // Бюллетень ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова. — 2013. — № 2. — С. 19-28.

Заключение

У глубоко недоношенных детей с СЭК и ВЖК выявлены характерные особенности уровня фибронектина в плазме крови в 1–3-и сутки жизни в зависимости от степени недоношенности и гипокоагуляционная направленность функциональных характеристик тромбоцитарного звена. С увеличением срока гестации развитие ВЖК происходит при большей степени снижения уровня фибронектина в плазме крови, в то время как у детей с ЭНМТ для этого достаточно небольшого снижения уровня плазматического фибронектина в 1–3-и сутки.

Очевидно, что сам факт рождения (гормональный стресс, гипоксия с последующей гипероксией, ацидоз) сопровождается у всех очень рано рожденных детей транзитным снижением уровня фибронектина в плазме крови в 1-е сутки жизни, продолжающимся у большинства детей и на 3-и сутки, с тенденцией к повышению на фоне улучшения функциональных характеристик тромбоцитов и нормальных значений фибриногена. У детей с ЭНМТ, без ВЖК, определены референсные значения уровня фибронектина в плазме крови. Общая направленность показателей сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза и снижение уровня фибронектина в плазме крови в 1-е и 3-и и сутки жизни может быть связана с универсальной реакцией незрелого организма на сам процесс преждевременного рождения, с гормональным родовым стрессом, изменением кислородного обеспечения, а также становлением не только постнатальной системной гемодинамики, но и изменением органного кровотока, в том числе мозгового кровотока (замедление кровотока по вене Галена), и кровотока в печени [11]. Развитие гиперперфузии в бассейнах ПМА и ЗМА в сочетании с низким уровнем плазматического фибронектина и сниженной агрегационной активностью тромбоцитов опосредует развитие СЭК и ВЖК в 1-е сутки жизни у детей с ЭНМТ и ОНМТ.

5. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. — СПб: Питер, 2000. — 219 с.
6. Федорова Л.А. Неврологические исходы критических состояний раннего неонатального периода у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб, 2003. — 22 с.
7. Шабалов Н.П. Неонатология. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — Т. 1. — 607 с.
8. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология / Ю.И. Барашнев. — М.: Триада-Х, 2005. — 672 с.
9. Власюк В.В. Патология головного мозга у детей — при инфекциях, гипоксически-ишемических поражениях и пороках развития / В.В. Власюк. — СПб: ЛЕМА. — 2012. — 161 с.
10. Долгов В.В., Свиринов П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. — М.-Тверь: Издательство «Триада», 2005. — 225 с.
11. Новорожденные высокого риска / под ред. В.И. Кулакова, Ю.И. Барашнева. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 528 с.

WWW.PMARCHIVE.RU
САЙТ ЖУРНАЛА «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»