

М.Б. Третьякова,
Т.И. Опарина, Б.А. Фоменко

НИИ акушерства и гинекологии
им. Д.О. Отта РАМН,
Санкт-Петербург

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ЗАДЕРЖКОЙ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ

■ Установлено, что у детей с симметричной и тяжелой асимметричной формой (гипотрофия III степени) задержки внутриутробного развития повышена функциональная активность тромбоцитов. Величина амплитуды агрегации тем выше, чем больше степень отставания формирования познотонических и рефлекторных реакций центральной нервной системы. Изменение функциональной активности тромбоцитов играет роль в генезе неврологических нарушений у детей в раннем неонатальном периоде жизни.

■ **Ключевые слова:** новорожденные, задержка внутриутробного развития, функциональная активность тромбоцитов

В последние годы наблюдается значительный рост числа новорожденных с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР), для которых характерны не только высокая перинатальная заболеваемость и смертность, но и значительные отклонения нервно-психического и соматического развития в последующие годы жизни [1–4]. Чем раньше плод начинает испытывать патогенное воздействие, тем больше выражена степень задержки морфологического и функционального развития и более существенны изменения структуры и свойств клеточных мембран [5–7]. Наши предыдущие исследования показали, что у детей с тяжелой формой ЗВУР снижено количество тромбоцитов [8]. Однако данных, касающихся изменений функциональной активности тромбоцитов (ФАТ) у детей с задержкой внутриутробного развития, в литературе мы не встретили. Вместе с тем известно, что у детей, перенесших хроническую гипоксию, часто наблюдаются изменения гемостаза, в генезе которых существенную роль играет изменение функциональных свойств тромбоцитов [9,10].

Цель настоящего исследования — выяснить особенности агрегационной активности тромбоцитов у детей с ЗВУР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 48 новорожденных, из которых основную группу составили 27 детей с ЗВУР. 22 ребенка этой группы были доношенными и 5 родились на 35–36 неделе беременности. В зависимости от формы ЗВУР дети были разделены на две подгруппы. В первую подгруппу вошли 11 детей с симметричной формой ЗВУР (масса тела, рост и окружность головы для данного гестационного возраста < 10%). Вторую подгруппу составили 16 детей с асимметричной формой ЗВУР, у которых при нормальном росте и окружности головы для данного гестационного возраста имелся дефицит массы тела < 3% (гипотрофия III степени).

Масса тела детей I подгруппы в среднем составила $1907,0 \pm 94,7$, рост $43,5 \pm 0,6$ см. 2 ребенка родились в состоянии легкой асфиксии (оценка по шкале Апгар 6 баллов), остальные были оценены по шкале Апгар на 7 баллов. В раннем постнатальном периоде 9 детей имели симптомы нарушения мозгового кровообращения (НМК), 2 ребенка — внутриутробную инфекцию (ВУИ) бактериальной этиологии.

Масса тела детей II подгруппы составила $2350,6 \pm 69,9$ кг, рост $47,5 \pm 0,5$ см, оценка по шкале Апгар 7–8 баллов. У 5 новорожденных имелись клинические симптомы НМК, у 4 — внутриутробная инфекция вирусной (3) и бактериальной (1) этиологии, 7 детей были здоровы.

Контрольную группу составил 21 здоровый ребенок. Дети родились с массой тела $3444,0 \pm 66,2$, ростом $52 \pm 0,5$ см. Оценка по шкале Апгар 8–9 баллов. Период ранней постнатальной адаптации новорожденных детей протекал без осложнений.

Клиническое состояние новорожденных оценивали в динамике в сопоставлении с результатами лабораторных исследований (клинический анализ крови, показатели кислотно-основного равновесия, уровень сахара, билирубина, электролитов в крови и т. п.). Учитывали результаты НСГ, ЭКГ и рентгенографических исследований, а также микробиологических и вирусологических обследований. Для оценки соответствия гестационному возрасту постурального, пассивного и активного тонуса, а также рефлекторных реакций использовали таблицы С. Ameel-Tisson и S.A. Dargassies (1974). Выделяли равномерное отставание формирования функций ЦНС и диссоциированную задержку, когда формирование рудиментарных безусловных рефлексов отстает в большей степени по сравнению с развитием познотонических реакций. Продолжительность и тяжесть внутриутробного страдания ребенка оценивали на основании изучения особенностей течения беременности и родового акта, а также результатов гистологического исследования последа.

Агрегационную активность тромбоцитов исследовали с помощью фотометрического метода по С.К. Вогн [12]. Забор крови у новорожденных детей проводили в первые 24 часа после рождения в пробирку с 3,8% цитратом натрия в соотношении 1:9. Для получения обогащенной тромбоцитами плазмы кровь центрифугировали при 1000 об. в течение 10 минут. В качестве индуктора агрегации использовали раствор динатриевой соли АДФ в конечной концентрации 10^{-6} . Определение агрегационной активности тромбоцитов проводили с помощью анализатора агрегации тромбоцитов AP-2110. Исследуемую стандартную плазму помещали в кювету с магнитной мешалкой, куда после прогрева пробы вводили 0,1 мл индуктора. Оценивали следующие показатели, характеризующие интенсивность и скорость процесса агрегации:

МА — максимальная амплитуда агрегации, которая выражается в процентах, где за 100% принят коэффициент светопропускания без тромбоцитарной плазмы;

Вр — время от момента добавления индуктора до достижения максимальной амплитуды агрегации (мин);

СК — скорость агрегации, измеряемая отношением амплитуды агрегации к интервалу (первые 30 секунд), в течение которого она была достигнута (%/мин).

Учитывая тот факт, что функциональная активность тромбоцитов у недоношенных детей не отличается от таковой у доношенных [13-

16], показатели агрегации тромбоцитов детей основной группы мы сравнивали с показателями здоровых доношенных детей контрольной группы.

Полученные данные были подвергнуты статистической обработке с использованием программы «Statistica» на компьютере IP 4. Достоверность полученных результатов оценивали с помощью непараметрического метода Вилкоксона, корреляционный анализ проведен методом Спирмана.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследований показали, что у детей с ЗВУР максимальная амплитуда агрегации выше, чем у здоровых новорожденных детей. У детей с асимметричной формой ЗВУР повышена как амплитуда агрегации, так и скорость агрегационного процесса. Время достижения максимальной амплитуды агрегации существенно не изменено (табл. 1).

Из таблицы видно, что показатели агрегации у детей основной группы имеют большие индивидуальные колебания. В связи с этим мы сопоставили параметры агрегации с клиническим состоянием новорожденных и особенностями их постнатальной адаптации.

Оказалось, что у детей с ЗВУР, не имеющих сопутствующей патологии, амплитуда агрегации существенно не отличается от таковой у здоровых новорожденных детей (табл. 2). Тенденция к повышению интенсивности агрегации выявлена у детей с ВУИ. У новорожденных с цитомегаловирусной и герпетической инфекцией максимальная амплитуда агрегации достигала 70,7-105,5-167,8%, а у детей с бактериальной инфекцией амплитуда агрегации колебалась от

Таблица 1

Показатели агрегации тромбоцитов у детей с различными формами ЗВУР

Показатели Группы	МА, %	СК, %/мин	Вр, мин
I подгруппа (n=11)	80,0±19,0	57,9±10,0	2,7±0,4
II подгруппа (n=16)	72,7±8,2	68,2±10	3,3±0,3
Контрольная (n=21)	42,96±2,6	48,38±4,0	2,8±0,3
P ₁	p<0,05	p>0,05	p>0,05
P ₂	p<0,05	p<0,05	p>0,05
P ₃	p>0,05	p>0,05	p>0,05

Примечание: P₁ — достоверность различий показателей между I подгруппой и контрольной; P₂ — между II подгруппой и контрольной; P₃ — между I и II подгруппами.

Таблица 2

Величина амплитуды агрегации у новорожденных детей основной группы при различной перинатальной I-II степени (n=14) патологии

Группы Патология	Основная	Контрольная	p
ЗВУР (n=7)	51,1±6,0	42,96±2,6	p>0,05
ЗВУР+ВУИ (n=6)	84,1±21,4	42,96±2,6	p>0,05
ЗВУР+НМК I-II степени (n=14)	84,5±14,1	42,96±2,6	p<0,05

14,6% до 95,9%. Обращает на себя внимание тот факт, что показатели агрегации значительно выше нормы у детей с клиническими симптомами НМК.

Индивидуальный анализ показал, что среди 14 детей с НМК 8 имели тяжелую симметричную форму ЗВУР, у остальных была тяжелая асимметричная форма ЗВУР (гипотрофия III степени). У 11 детей этой группы задержка внутриутробного развития сочеталась с отставанием формирования познотонических и рефлекторных реакций. На тяжесть внутриутробного страдания этих детей указывали и результаты гистологического исследования последов, в которых выявлены: патологическая незрелость и диссоциированное созревание ворсин хориона, высокая степень инволютивно-дистрофических и циркуляторных нарушений. В 9 случаях плацентарная недостаточность была субкомпенсированной. Причем чем больше была задержка развития функций ЦНС, тем более выражена амплитуды агрегации ($r=0,6$; $p=0,001$).

У всех детей этой подгруппы имела неврологическая симптоматика, преобладал синдром гипервозбудимости. По данным НСГ выявлялся длительно сохраняющийся отек перивентрикулярных структур мозга, указывающий на нарушение гемокливородинамики. В первые часы жизни у детей наблюдались одышка, периоральный и акроцианоз, свидетельствующие о замедленной перестройке гемодинамики. По данным ЭКГ отмечалась перегрузка правых отделов сердца, результаты ЭХО-КГ исследования свидетельствовали о длительном функционировании фетальных шунтов. Таким образом, имеющаяся клиническая картина указывала на нарушение микроциркуляции и гемодинамики, что существенно осложнило процесс постнатальной адаптации этих детей.

Известно, что повышенная агрегационная активность тромбоцитов изменяет реологические свойства крови. В ходе агрегации секретируются вазоактивные вещества, что в конеч-

ном итоге приводит к нарушению микроциркуляции, вазоконстрикции и может способствовать длительному отеку перивентрикулярных структур мозга и клинически проявляться в виде симптомов НМК. Поскольку только один ребенок перенес легкую асфиксию при рождении (оценка по шкале Апгар 6 баллов), можно полагать, что выявленная нами повышенная активность тромбоцитов играет существенную роль в генезе неврологических расстройств у детей с ЗВУР.

В литературе имеются указания на повышение ФАТ у новорожденных детей, перенесших хроническую гипоксию, что авторы связывают с истощением компенсаторных механизмов синтеза простагличина и преобладанием синтеза тромбосана и β -тромбоглобулина с вазоконстрикторным и агрегантным действием [17].

Установлено, что при хронической гипоксии происходит выраженное угнетение активности Ca^{2+} -АТФазы, что способствует току Ca^{2+} внутрь клетки, изменяя не только функциональное состояние, но и продолжительность ее жизни. Этому способствует высокая активность пероксидации липидов в мембранах тромбоцитов, что приводит к нарастанию уровня лизоформ, дающих токсический эффект [11].

Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что данные механизмы изменений ФАТ имеют место только у новорожденных с симметричной и тяжелой асимметричной формой ЗВУР (гипотрофия III степени), т. е. у тех детей, которые с самых ранних сроков внутриутробной жизни испытывали патогенные воздействия.

Таким образом, оценка функциональной активности тромбоцитов у детей с ЗВУР может быть использована как индикатор длительности и тяжести перенесенной гипоксии, а также для определения риска развития в раннем постнатальном периоде нарушений микроциркуляции, следовательно, может способствовать своевременному проведению профилактических мероприятий.

Литература

1. Ширяева Т.Ю., Логачев М.Ф., Розанова Г.Н. Современные представления о задержке внутриутробного развития: Лекции по актуальным проблемам педиатрии / Под редакцией В.Ф. Демина, С.О. Ключникова. — М.: РГМУ, 2000. — С. 167.
2. Самсыгина Г.А., Деметтьева Г.М., Талалаев А.Г. Здоровье плода и новорожденного: современное состояние и прогноз // Педиатрия. — 1999. — № 5. — С. 4.
3. Барашев Ю.И. Гипоксическая энцефалопатия: гипотезы патогенеза церебральных расстройств и поиск методов лекарственной терапии // Рос. Вест. перинатол. и педиатрии. — 2002. — Т. 47, № 1. — С. 6-13.

4. *Евсеев Д. А., Еценко Ю. В.* Изменения в фетоплацентарном комплексе при острой и хронической гипоксии // Педиатрия. — 2002. — № 1. — С. 5–9.
5. *Антонов А. Г., Бадюк Е. Е., Тилькиджи Ю. А.* Гомеостаз новорожденного. — Л.: Медицина, 1984. — С. 184.
6. *Додхоев Д. С., Евсюкова И. И., Бородин В. Л., Байбародов Б. Д.* Особенности проницаемости эритроцитарных мембран и сорбционной способности эритроцитов у новорожденных и их матерей, больных сахарным диабетом // Педиатрия. — 1999. — № 5. — С. 12–15.
7. *Евсюкова И. И., Фоменко Б. А. и др.* Особенности адаптации новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития // Акушерство и женские болезни. — 2003. — № 4. — С. 23–27.
8. *Третьякова М. Б.* Особенности тромбоцитарных показателей у новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития // Физиол. человека. — 2004. — № 5. — С. 198–200.
9. *Барышек Е. В.* Состояние системы гемостаза у новорожденных от матерей с поздним токсикозом беременных и хроническим пиелонефритом // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — 1987. — С. 21.
10. *Паптелева Ю. О.* Внутрисосудистая активация тромбоцитов у новорожденных детей от матерей с гестозами второй половины беременности // Автореф. ... дисс. ... канд. мед. наук. — СПб., 2000. — С. 19–20.
11. *Петрушина А. Д., Левитина Е. В., Халитов М. Ш., Сосланд М. И.* Роль структурно-функциональных нарушений клеточных мембран в клинко-патогенетических проявлениях перинатальной гипоксии у новорожденных, пути коррекции // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2000. — № 1. — С. 22–23.
12. *Берковский А. Л., Васильев С. А.* Пособие по изучению адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов. — М., 2000. — С. 22.
13. *Вебер И. Н.* Влияние наиболее распространенной перинатальной патологии на становление функциональной активности тромбоцитов у недоношенных детей // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Л., 1988. — С. 21.
14. *Дюков Э. В., Попов Ю. Г.* Влияние гипоксии на агрегационную функцию, содержание серотонина и активность МАО тромбоцитов пуповинной крови новорожденных // Перинатальная патология и здоровье детей. Сборн. научн. трудов под ред. проф. Шабалова Н. П. — СПб., 1988. — С. 22–24.
15. *Шабалов Н. П. и др.* Особенности тромбоцитарного звена гемостаза у новорожденных детей и некоторые механизмы его нарушений // Гемат. и трансфузиол. — 1991. — № 5. — С. 10–14.
16. *Быстрицкая Н. В.* Влияние условий внутриутробного развития на состояние тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза у недоношенных детей // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — СПб., 1997. — С. 25.
17. *Башикин Н. Ф., Салеева М. В., Аксенов А. Н.* Особенности состояния простаглин-тромбоксановой системы у новорожденных детей, перенесших острую и хроническую гипоксию // Акуш. и гинек. — 1994. — № 6. — С. 45–49.

CHARACTERISTICS FUNCTIONAL ACTIVITY OF PLATELETS IN NEWBORN WITH INTRAUTERIN GROWTH RETARDATION

Tretyakova M.B., Oparina T.I., Fomenko B.A.

■ **Summary:** The results of study have shown that at children with the symmetric and heavy asymmetric form of intra-uterine growth retardation functional activity platelet is increased. The level of the amplitude aggregation is higher as the higher the value of the degree of developmental lag of formation of post-tonic and reflex reactions of the CNS. Change of functional activity of platelets plays a role in genesis neurological infringements at children in early neonatal period of life

■ **Key words:** newborn, intra-uterine growth retardation, functional activity of platelets.