

# Особенности течения раннего неонатального периода у детей, рожденных от женщин с антифосфолипидным синдромом

**М.В. Павличенко** — к.м.н., старший научный сотрудник отделения физиологии и патологии новорожденных и детей раннего возраста,

**Л.А. Пестряева** — к.б.н., рук. научного отделения биохимических методов исследования,

**Н.В. Путилова** — к.м.н., вед научный сотрудник отделения антенатальной охраны плода,

**И.В. Данькова** — к.м.н., рук. консультативно-диагностической поликлиники Научное отделение физиологии и патологии новорожденных и детей раннего возраста ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий», г. Екатеринбург

## Features analysis in early neonatal period at newborn from woman with trombophilia

M.V. Pavlichenko, L.A. Pestraeva, N.V. Putilova, I.V. Dankova

### Резюме

**Цель работы:** изучить течение раннего неонатального периода у доношенных детей, рожденных от женщин с антифосфолипидным синдромом (АФС).

**Результаты исследований:** в результате проведенного сравнительного анализа полученных данных выявлены особенности течения раннего неонатального периода и достоверные различия по некоторым показателям ТЭГ у детей, рожденных от женщин с АФС по сравнению со здоровыми новорожденными.

**Выводы:** Выявленное изменение гемостаза в виде активации фибринолиза требует дальнейшего исследования. Проведенное углубленное клинико-лабораторное обследование позволяет отнести категорию детей от матерей с АФС к группе высокого риска патологии.

**Ключевые слова:** новорожденные, тромбозастиграфия, фибринолиз, антифосфолипидный синдром.

### Resume

**The purpose of work:** to study parameters of flow early neonatal period at newborn from woman with trombophilia.

**Materials and methods:** research parameters of flow early neonatal period at 55 newborns from woman with trombophilia. Group of comparison have made conditionally healthy 10 newborn written out on 4-7 day of life.

**Results of researches:** as a result of the carried out comparative analysis of the received data parameters of flow early neonatal period at newborn from woman with trombophilia, authentic distinctions on some parameters of tromboastogramme (Teg) children healthy and from woman with trombophilia.

**Conclusions:** Revealing activated phibrinolis demands of further researches. As a result of the carried out comparative analysis of the received data parameters of flow early neonatal period at newborn from woman with trombophilia, allow to relate them to high risk group of patology.

**Key words:** newborn, trombophilia, phibrinolis, tromboastogramme.

### Введение

Антифосфолипидный синдром относится к числу наиболее актуальных мультидисциплинарных проблем современной медицины. По современным представлениям, антифосфолипидные антитела (аФЛ), основными типами которых являются волчаночный антикоагулянт (ВА) и антитела к кардиолипину (аКЛ), - это гетерогенная популяция аутоантител, реагирующих с широким спектром антигенных

детерминант [2,6]. АФС считается самой частой причиной приобретенной тромбофилии у человека и одной из ведущих причин невынашивания беременности. Патогенетические механизмы акушерской патологии при АФС до конца не ясны и могут быть связаны не только с тромбогенной активностью аФЛ. Одной из причин внутриутробной гибели плода может быть гипоксия, обусловленная недостаточным утероплацентарным кровотоком вследствие тромбоза сосудов плаценты, а также нарушением имплантации эмбриона. Полагают также, что аФЛ обладают особым тропизмом к ткани плаценты - прочно связываются с микроворсинчатой поверхностью трофобласта и периваскулярными участками. [1,5]. Вследствие чего развивается внутриутробная гипоксия плода, изменяется проницаемость гематоэнцефалического барьера плода. Указанные изменения способствует формированию нарушенной сосудистой сети мозга и струк-

Ответственный за ведение переписки -

Павличенко Мария Васильевна

Отделение экологической репродуктологии,

ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий»

620028, г. Екатеринбург, ул. Репина 1,

e-mail: orgotm@mail.ru

E-mail: 2120 @k66. ru

турных взаимоотношений в системе капилляр – глия – нейрон. Хотя АФС реже встречается у детей, чем у взрослых, он является важной причиной тромбофилии в детском возрасте. Как и у взрослых, у детей описано развитие как вторичного (связанного с СКВ), так и первичного АФС. Однако диагностические критерии АФС у детей раннего возраста пока не разработаны. В целом клиническая картина АФС у детей не отличается от картины у взрослых. Возможно развитие тромбоза мозговых артерий, хореза, судороги, артериальные и венозные тромбозы различных органов, включая почки, надпочечники, легкие и сердце, а также тромбоцитопения. Нередко первые проявления АФС развиваются после инфекций, например, ветрянки, гепатита С, инфекционного мононуклеоза, на фоне ВИЧ-инфекции. Описано несколько случаев «катастрофического» АФС и неонатального тромбоза, связанного с трансплацентарной передачей аФЛ от матери к плоду. Важным представляется и понимание роли наследственных форм тромбофилии как для правильного ведения беременных и родильниц из группы высокого риска, так и новорожденных. Мутации в генах, кодирующих факторы системы гемостаза, приводя к нарушению равновесия в системе гемостаза, могут индуцировать и поддерживать развитие недостаточности кровотока в маточно-плацентарном комплексе, формируя задержку внутриутробного развития плода, и быть причиной тромбозов [1,3,7].

## Материалы и методы

Проведено клинико-лабораторное обследование 55 детей, рожденных от женщин с АФС в раннем неонатальном периоде. Группу сравнения составили 10 условно здоровых доношенных новорожденных, выписанных на 4-7 сутки жизни из родильного дома.

Все женщины с АФС поступили на лечение в клинику института со специализированного приема консультативно-диагностической поликлиники. Женщины группы высокого риска (в анамнезе: перинатальные потери, тяжелый гестоз, привычное невынашивание, преждевременная отслойка плаценты) поступали на обследование на предгравидарном этапе. Проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование супружеской пары, включающее в себя: кардио-и гистотипирование супругов, генетические маркеры тромбофилии, АФА, АСА, ВА, коагулограмму, исключение инфекций (ПЦР, бактериологический посев на урогенитальные микоплазмы, TORCH-ассоциированные инфекции - ИФА), гормоны, ультразвуковое исследование органов малого таза. Во всех случаях мужчины проходили полноценное обследование у андролога с целью исключения патологии спермы. Также все женщины комплексно обследовались у терапевта с целью исключения экстрагенитальных проявлений АФС.

Возраст наблюдаемых женщин – 30,±13,8лет. Преобладала возрастная категория от 25 до 35 лет (более 70%). Анализ акушерского анамнеза и состояния здоровья женщин свидетельствовал о крайне высоком уровне акушерской и соматической патологии. 65% наблюдаемых женщин были повторно беременными, с отягощенным акушерским анамнезом: у 36,4% - в анамнезе медицинские аборт, у 24% - самопроизвольные выкидыши,

у 16,4% - регрессирующие беременности, у 5,5% - мертворождения. Акушерско-гинекологический анамнез у части женщин был отягощен наличием первичного (9,1%) и вторичного бесплодия (5,5%), привычным невынашиванием (11%) беременности. 22% беременных имели рубцы на матке, из них 75% от предыдущих операций кесарева сечения, 25% - от консервативных миомэктомий.

К моменту наступления настоящей беременности все женщины находились в состоянии компенсации в отношении хронических заболеваний. На предгравидарном этапе все женщины получали йодную профилактику в соответствии с рекомендациями ВОЗ (250 мг/сут), коррекцию гипергомоцистеинемии препаратами фолиевой кислоты (4-8 мг/сут), по показаниям проводилась терапия гепаринами (при выявлении мутации генов тромбофилии – гомо-и гетерозиготного носительства, при наличии высоких титров АФА).

Структура и частота хронических заболеваний различной локализации у наблюдаемых женщин представлены в таблице 1.

Течение настоящей беременности у 54,5% матерей сопровождалось угрозой прерывания, гестозом легкой (45,5%) и средне-тяжелой (5,5%) степени, у 32,7% женщин имела место хроническая фето-плацентарная недостаточность, преобладала компенсированная форма (72,2% женщин). Маркеры на хроническую внутриматочную инфекцию были положительными у большинства женщин (74,5%), часть из них были носителями ЦМВ и ВПГ (40%). Среди экстрагенитальной патологии встречалась артериальная гипертензия у 22% женщин, вегето-сосудистая дистония у 16,3% (чаще по гипертоническому типу), хронический пиелонефрит у 14,5%. 25% беременных перенесли ОРВИ, у части из них – 43% отмечались повторные эпизоды респираторной инфекции.

Клинические особенности течения беременности представлены в таблице 2.

Основная группа наблюдаемых детей представлена 25 мальчиками (45,5%) и 30 девочками (54,5%). Большая часть детей родилась в срок, 9% детей недоношенные (36-37нед гестации). 54,5% новорожденных родились через естественные родовые пути, 45,5% детей - путем операции кесарева сечения (из них 100% недоношенные дети).

Гестационный возраст детей основной группы составил 39,15±1,07 недель. Средние антропометрические показатели новорожденных основной группы: масса тела 3331,7±479,4г; длина 50,9±2,4см; окружность головы 34,5±1,4см; окружность груди 34,0±1,5см.

Исследования крови выполнены на тромбоэластографе «ТЕГ 5000» (США). Для анализа брали стабилизированную цитратом венозную кровь и немедленно (в течение 20 – 30 минут от момента забора крови до старта теста) проводили исследования. Забор крови осуществляли стандартизированным способом венопункции для гемостазиологических лабораторных исследований с использованием тест систем типа Vacuteiner (9NC 0,129M). В качестве активатора свертывания использовали каолин (коммерческая каолиновая кювета фирмы Haemoscope Corp., США)

Для интерпретации графической информации, отобразенной анализатором ТЕГ измерили пять основных

параметров образования сгустка и его лизиса (см. рис.1):

**R** - время с момента когда образец был помещен в анализатор до момента образования первых нитей фибрина. Представляет собой характеристику энзиматической части коагуляционного каскада.

**K** - время с момента начала образования сгустка до достижения фиксированного уровня прочности сгустка (амплитуды=20мм.). Отражает кинетику увеличения прочности сгустка.

**α** (Angle) - угол, построенный по касательной к тромбозластограмме из точки начала образования сгустка. Отображает скорость роста фибриновой сети и ее структурообразование (увеличение прочности сгустка). Характеризует уровень фибриногена.

**МА** - максимальная амплитуда. Характеризует максимум динамических свойств соединения фибрина и тромбоцитов посредством GPIIb/IIIa и отображает максимальную прочность сгустка. На 80% МА обусловлена количеством и свойствами (способностью к агрегации) тромбоцитов, на 20% - количеством образовавшегося фибрина.

**LY30**-изменение площади под кривой тромбозластограммы в течение следующих за достижением МА 30 минут, по отношению к площади под кривой тромбозластограммы без признаков лизиса (прямоугольник с высотой МА), выраженной в процентах. Представляет собой характеристику процесса растворения сгустка-лизиса.

**СI** – коагуляционный индекс, является производным параметром от R, K, МА и угла ( $\alpha$ ) и характеризует коагуляционный потенциал крови пациента в целом. Нормальные значения для коагуляционного индекса лежат в диапазоне между -3,0 и +3,0. Положительные значения вне этого диапазона ( $CI > +3,0$ ) указывают, что образец находится в гиперкоагуляции, тогда как отрицательные значения вне этого диапазона ( $CI < -3,0$ ) указывают, что образец в гипокоагуляции.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью стандартных компьютерных программ Microsoft Excel XP. Достоверность различий между значениями показателей оценивали по t-критерию Стьюдента при  $p < 0,005$ .

## Результаты и обсуждение

Как известно, состояние новорожденного при рождении отражает степень внутриутробного страдания плода и, частично, истощение ресурсов адаптации. Чаще всего к моменту рождения компенсаторные возможности ребенка могут истощиться, что в интранатальном и раннем неонатальном периодах проявляется в виде патологических состояний, таких как асфиксия при рождении, СДР, постгипоксическая кардиопатия, общий отечный синдром, конъюгационная желтуха, ВУИ. Одной из основных причин внутриутробного поражения нервной системы является хроническая фето-плацентарная недостаточность. Существует четкая связь развития фето-плацентарной недостаточности с тромботической васкулопатией сосудов плаценты и матки при антифосфолипидном синдроме [1,7,8].

По нашим данным умеренную асфиксию на первой минуте жизни имели 67,3% новорожденных, у 25,5% де-

тей эти проявления сохранялись и на пятой минуте жизни. Тяжелая и средне-тяжелая асфиксии встречались гораздо реже (1,8% и 16,4% соответственно). 9 новорожденных (16,4%) родились в удовлетворительном состоянии с оценкой по шкале Апгар 8-10 баллов.

СДР развился у 2 доношенных детей, что расценивалось как транзиторное тахипное.

АФС матери (циркуляция ВА и аКЛ) рассматривается как один из возможных этиологических факторов развития неврологической патологии. Церебральная ишемия развилась на фоне перенесенной асфиксии у 38 детей, при этом ЦИ I ст – у 32 новорожденных (58,2%), II ст. - у 6 детей (11%). В единичном случае ишемия и отек мозга были выражены до III степени.

45,5% детей после рождения поступали в систему совместного пребывания с матерью, новорожденные, родившиеся оперативным путем – в палату интенсивного наблюдения. Строго соблюдался принцип раннего прикладывания ребенка к груди, контакт «кожа к коже», в том числе в условиях операционного блока. Большинство детей находились на естественном вскармливании (96,4%), за исключением 2 новорожденных от женщины с активными формами гепатита В и С.

Клинические показатели течения раннего неонатального периода представлены в таблице 3.

В наших наблюдениях более характерен синдром угнетения ЦНС проявляющийся в виде вялого сосания, снижения двигательной активности, мышечной гипотонии, гипорефлексии, истощаемости физиологических рефлексов. Он встречался у 68% детей от матерей с АФС и у 16% - новорожденных контрольной группы. Синдром гипертонической ЦНС – у 9,1% и 10% соответственно.

Синдромы срыгиваний, микрогеморрагий в кожу, общий отечный отмечены в 18,2% случаев. Диагноз гипербилирубинемии смешанного генеза выставлен у 32,7% (18 новорожденных).

Адаптация сердечно-сосудистой системы к внеутробной жизни у наблюдаемых детей была пролонгированной. Электрокардиограмма проведена у 15 пациентов на 2 – 3 сут жизни. Выявлены следующие изменения: нарушение процессов реполяризации в миокарде желудочков (4 новорожденных-26,7%), метаболические изменения миокарда желудочков (5 пациентов – 33,3%), увеличение электрической активности миокарда желудочков (2 детей – 13,3%); нарушения ритма в виде брадикардии 4 новорожденных (26,7%), и экстрасистол (3 пациента -20%). Указанные кардиологические «проблемы» свидетельствуют о возможном гипоксическом поражении сердечной мышцы, требуют проведения соответствующих физических и инструментальных исследований для исключения кардиопатий.

В единичных случаях диагностированы следующие состояния: кефалогематомы теменных костей, синдром задержки развития плода, врожденная анемия, гемолитическая болезнь новорожденных по системе АВО, легкое течение.

В наблюдавшейся группе 1 новорожденный расценен в роддоме, как практически здоровый. 33 (60%) ре-

бенка были выписаны из родильного дома на участок с рекомендациями, из них 7 новорожденных выписаны в ранние сроки (на 4 сут).

Лечебные мероприятия в условиях родильного дома потребовали назначения антибактериальной терапии 28 пациентам (51%), внутривенной инфузионной терапии 33 новорожденным (60%) с целью улучшения микроциркуляции, дотации метаболитов, дезинтоксикации.

22 ребенка (40%) переведены в отделение патологии и ранней реабилитации, где 12 детям был установлен диагноз внутриутробной инфекции. Микробный пейзаж посевов кала представлен следующим образом: энтерококк фекальный - 7 эпизодов (58,3%), стафилококк эпидермальный - 2 (16,7%), стафилококк гемолитический - 3 (25%), кишечная палочка - 2 (16,7%). У ряда пациентов выделена микст-флора. ПЦР к TORCH-комплексу, HbsAg и AT HCV были отрицательными.

Гемостазиологические и аутоиммунные нарушения у беременной с АФС и проводимая корректирующая терапия, могут оказывать влияние на свертывающую систему плода и новорожденного и являться причинами отягощенного течения раннего неонатального периода [1,3], что и явилось основанием для проведения скринингового исследования системы гемостаза тромбозластографическим методом.

Полученные в ходе исследования данные (представлены в табл. 4) демонстрируют достаточную стабильность и состоятельность тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза у новорожденных контрольной и основной групп. Коагуляционный потенциал в группе здоровых детей составил  $0,17 \pm 1,75$ , не было ни одного случая гипоплии гиперкоагуляционных нарушений. Хотя достоверных различий между средними значениями в группах ни по времени реакции (R), ни по остальным параметрам коагуляции (K, Angle, MA) не выявлено, однако, у 2 (16,7%) детей основной группы коагуляционный потенциал был

снижен (до -2,2 и -2,8), а у одного ребенка (8,3%) – значительно повышен (до 3,7), что, несомненно, является основанием для углубленного обследования и динамического клинико-лабораторного наблюдения.

Достоверное отличие между изучаемыми группами детей ( $p < 0,001$ ) получено по активности фибринолиза. Необходимо отметить, что фибринолитическая система новорожденных детей имеет разнонаправленные тенденции (2): у 4 детей (40%) контрольной группы отмечалось ингибирование (снижение) фибринолиза, у 6 детей (60%) – активация. В основной группе у 10 (83,3%) детей фибринолитическая активность крови была значительно повышена. Активация фибринолиза, чаще всего имеет компенсаторный характер на фоне активации внутрисосудистого микросвертывания крови.

## Выводы

Таким образом, современный комплекс лечебно-диагностических мероприятий во время беременности, позволяет не только донашивать беременность до срока 38-40 недель, но и иметь детей, способных адекватно адаптироваться в ранний неонатальный период. Стабильность и состоятельность тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, обусловленные как течением беременности с проведением терапии гепаринами, так и самим переходом к внеутробному существованию – необходимое условие адаптации в раннем неонатальном периоде. Выявленное изменение гемостаза в виде активации фибринолиза требует дальнейшего исследования. Проведенное углубленное клинико-лабораторное обследование позволяет отнести категорию детей от матерей с АФС к группе высокого риска. Необходимо в роддомах проводить комплексный скрининг по органам и системам- мишеням для раннего выявления патологии и проведения корректирующей терапии.

Таблица 1

Структура и частота хронических заболеваний различной локализации у наблюдаемых женщин, абс., %

Характер хронической соматической патологии	Общее число наблюдений, n=55	
	Абс.	%
Гинекологические заболевания	16	29,1
Заболевания органов пищеварения	6	10,9
Патология сердечно-сосудистой системы	25	45,5
Заболевания системы мочевыделения	8	14,5
ЛОП-патология	3	5,5
Заболевания органов дыхания	8	14,5
Болезни эндокринной системы	10	18,2
Болезни кожи	2	3,6
Соматически здоровые женщины	2	3,6

Таблица 2

Клинические особенности течения беременности, абс., %

Наименование патологического признака беременности	Число женщин n=55	
	Абс.	%
Тромбоцитопения	2	3,6
Гестоз	28	51,0
Многоводие	5	9,1
Маловодие	1	1,8
Угроза прерывания беременности	30	54,5
Хроническая фето-плацентарная недостаточность	18	32,7
Анемия у беременных	2	3,6
ОРВИ во время беременности	14	25,5

Таблица 3

Клинические показатели течения раннего неонатального периода у детей от женщин с АФС.

Код по МКБ	Показатель течения раннего неонатального периода	Число новорожденных n=55	
		Абс.	%
P 21,1	Умеренная асфиксия при рождении	37	67,3
P 21,1	Средне-тяжелая асфиксия при рождении	9	16,4
P 91,0	Церебральная ишемия 1ст	32	58,2
P 21,0	Тяжелая асфиксия при рождении	1	1,8
P 91,0	Церебральная ишемия 2ст	6	10,9
P 22,0	РДСН	4	7,3
P 59,9	Гипербилирубинемия смешанного генеза	18	32,7
P 55,1	ГБН по системе ABO	1	1,8
P 61,4	Врожденная анемия	3	5,5
P 92,1	С-м срыгиваний	10	18,2
P 81,9	Транзиторная лихорадка	2	3,6
P 54,5	Микрогеморрагии в кожу	10	18,2
P 28,8	Насморк новорожденного	4	7,3
P 83,3	Отечный синдром	10	18,2
P 29,4	Преходящая ишемия миокарда	11	20
P 29,1	Нарушение сердечного ритма	7	12,7
P 05	Синдром задержки развития плода	3	5,5
P 12,0	Кефалогематома теменной кости	3	5,5
	Морфо-функциональная незрелость	8	14,5
P 07,1	Недоношенность	5	9,1
P 83,1	Токсическая эритема	5	9,1
Z 39,3	Здоровый новорожденный	1	1,8

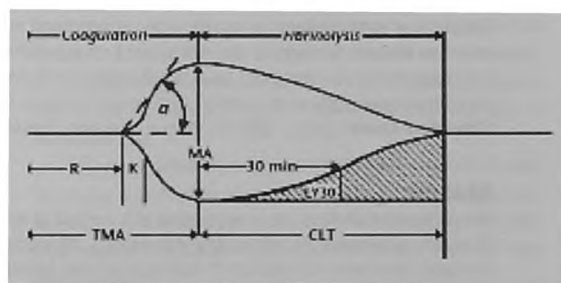
Таблица 4

Показатели ТЭГ здоровых новорожденных и детей, рожденных от женщин с АФС

Показатели гемостазиограммы	Здоровые новорожденные, n=10	Новорожденные от женщин с циркулирующей ВА, n=12	P, достоверность различий
R (min)	7,75±1,4	7,48±1,2	
K (min)	2,28±0,34	2,13±0,45	
Angle (deg)	59,63±4,15	61,3±5,37	
MA (mm)	54,47±5,43	54,2±8,36	
Фибринолиз (%)	32,23±6,3	17,78±5,7	p<0,001
CI	0,71±0,77	0,17±1,75	

Рисунок 1.

Схема стандартной тромбоэластограммы



## Литература:

- Насонов Е. Л. Антифосфолипидный синдром. М.: Литтерра, 2004
- Долгов В.В., Свиринов П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. М.: Кафедра КЛД, 2005
- Баркаган З.С., Мамот А.П. Основы диагностики нарушений гемостаза. М.: Ньюмед АО, 1999
- Папа н Л.П. Новое в представлении процесса свертывания крови. Трансфузиология. 2004. Т.5, №3. С. 7-22
- Andrew M, Vegh P, Johnston M, Bowker J, Ofosu F, Mitchell L. Maturation of the hemostatic system during childhood. Blood 1992;80:1998-2005
- Male C, Johnston M, Sparling C, Brooker L, Andrew M, Massicotte P. The influence of developmental haemostasis and management of haemostatic disorders during infancy and childhood. Clin Lab Med 1999;19:39-69
- Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM, Castle V, Powers P. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant. Blood 1988;72:1651-7
- Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM, Castle V, Powers P. Development of the human coagulation system in the full-term infant. Blood 1987;70:165-72