

ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОСТАЗА В ЗИМНИЙ ПЕРИОД У НОВОРОЖДЁННЫХ С НЕОНАТАЛЬНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ

М.Н. ХОТАМОВА¹, Д.С. ДОДХОЕВ¹, Г.С. МАМАДЖАНОВА¹, Х.Д. АМИНОВ¹

¹ Кафедра детских болезней № 1, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан

Цель: установить характер и выраженность нарушений свёртывающей и фибринолитической систем у доношенных новорождённых с неонатальной энцефалопатией в зимний период года.

Материал и методы: для изучения были выбраны 240 доношенных новорождённых, перенёсших перинатальную гипоксию, и имевших энцефалопатию новорождённых (по 30 новорождённых на каждый зимний период каждого года) без признаков врождённой патологии и внутриутробного инфицирования. Для исследования свёртывающей системы у новорождённых детей на 7 сутки после рождения, с разрешения их родителей, из вены забирали 3 мл крови.

Результаты: у детей с неонатальной энцефалопатией в раннем неонатальном периоде, который приходится на холодную часть года, имелись изменения в свёртывающей системе. Особенно хотелось бы отметить время кровотечения и уровень фибриногена, который увеличивался.

Заключение: полученные результаты указывают на то, что у новорождённых с неонатальной энцефалопатией в раннем неонатальном периоде имеется напряжённость системы гемостаза с компенсированным внутрисосудистым свёртыванием крови.

Ключевые слова: новорождённые, система гемостаза, климат.

THE MAIN HEMOSTATIC PROFILES OF NEWBORN INFANT WITH NEONATAL ENCEPHALOPATHY IN WINTER PERIOD

M.N. KHOTAMOVA¹, J.S. DODKHOEV¹, G.S. MAMADZHANOVA¹, KH.J. AMINOV¹

¹ Department of Pediatric Diseases № 1, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Tajikistan

Objective: To establish the character and intensity of the disorders of the coagulability and fibrinolytic systems at the full-term newborn infants with neonatal encephalopathy in the winter period.

Methods: For the study, 240 full-term newborns with perinatal hypoxia and those with newborn encephalopathy (30 newborns for each winter period of each year) without signs of congenital pathology and intrauterine infections were selected. To study the coagulation system in newborn babies on day 7 after birth, with the permission of their parents, 3 ml of blood was taken from the vein.

Results: There were changes in the coagulating system in children with neonatal encephalopathy in the early neonatal period, which falls in the cold part of the year. Especially authors would like to note the time of bleeding and the level of fibrinogen, which increased.

Conclusions: Newborns with neonatal encephalopathy in the early neonatal period have the intensity of hemostatic system with compensation of intravascular coagulation of blood.

Keywords: Newborn infants, hemostatic system, climate.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на достигнутые успехи в области перинатологии, уровень неонатальной заболеваемости и смертности среди новорождённых с неонатальной энцефалопатией (НЭ) остаётся высоким. Это связано с тем, что гипоксия является основным компонентом, приводящим к энергетическому коллапсу клеток различных тканей, но особенно чувствительными к гипоксическому поражению остаются клетки высокодифференцированных органов и, в первую очередь, клетки мозга [1, 2]. Ввиду того, что клетки мозга посредством вегетативной нервной системы и диффузной нейроиммунноэндокринной системы регулируют гомеостаз, их поражение может приводить к дезорганизации нормального функционирования организма в целом [2-4]. В таких

условиях страдают как адаптационные процессы в первые дни жизни, так и механизмы по защите организма от внутренних и внешних факторов агрессии в последующем [2, 5]. От возможности компенсации данных изменений в организме будет зависеть и проявления заболеваемости вплоть до смертности. При этом компенсаторные возможности организма зависят не только от внутренних изменений вследствие гипоксии, но и от факторов воздействия внешней среды [6].

Одним из явных и легкодоступных показателей гомеостаза организма является свёртывающая система, которая легко доступна для изучения, тем более в период ранней адаптации, когда только запускаются витамин К зависимые факторы печени [7, 8]. В доступной литературе очень мало сведений о колебани-

Таблица 1 Средние температуры воздуха в г. Душанбе за исследуемый период (°C)

Месяцы	2010		2011		2012		2013	
	день	ночь	день	ночь	день	ночь	день	ночь
Декабрь*	16,5	0	9	2	11,5	1	9	1,5
Январь	13	7	15,5	8	4,5	-1	5,5	1
Февраль	13	8	8	7	11,5	5,5	12,5	11,5
Сред. значение	9,6		8,2		5,5		6,8	

Примечание: * - декабрь предыдущего года.

ях свёртывающей системы организма новорождённых в зимний период года, тем более мало исследований по новорождённым, перенесшим гипоксию в перинатальный период и имевшим энцефалопатию.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить характер и выраженность нарушений свёртывающей и фибринолитической систем у доношенных новорождённых, перенесших перинатальную гипоксию и имеющих неонатальную энцефалопатию в зимний период года.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования проводились в период с 2010 по 2013 годы, в зимние месяцы, в Городском центре здоровья. Для изучения были выбраны 240 доношенных новорождённых, перенесших перинатальную гипоксию и имевших энцефалопатию новорождённых (по 30 новорождённых на каждый зимний период каж-

дого года), без признаков врождённой патологии и внутриутробного инфицирования.

По данным гидрометеоцентра г. Душанбе значения температур представлены в табл. 1.

Для анализа и сопоставления данных мы использовали средние температуры зимой по годам. Статистический анализ проводили на ПК с помощью прикладного пакета «Statistica 6.0» (StatSoft Inc., США). Высчитывали средние показатели (M) и их ошибку ($\pm m$). Сравнение средних показателей по годам проводили с помощью метода ANOVA (критерий Крускала-Уоллиса), парные сравнения проводили по U-критерию Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводился методом Пирсона. Граница статистической значимости установлена на отметке 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Дисперсионный анализ результатов показал, что у новорождённых, перенесших гипоксию и имевших энцефалопатию,

Таблица 2 Показатели свёртывающей системы у новорождённых детей с НЭ в конце раннего неонатального периода в зимний период ($M \pm m$)

Показатели	2010 (n=30)	2011 (n=30)	2012 (n=30)	2013 (n=30)	p
Время кровотечения (мин)	2,7 \pm 0,1	2,7 \pm 0,1 p1>0,05	3,0 \pm 0,1 p1>0,05 p2>0,05	4,0 \pm 0,1 p1<0,001 p2<0,001 p3<0,001	<0,001
Фибрин (г/л)	20,6 \pm 2,4	15,7 \pm 0,2 p1<0,001	16,5 \pm 0,4 p1<0,01 p2>0,05	17,3 \pm 0,3 p1>0,05 p2<0,001 p3>0,05	<0,001
Фибриноген (г/л)	4,08 \pm 0,08	3,71 \pm 0,08 p1<0,05	3,67 \pm 0,11 p1<0,01 p2>0,05	3,55 \pm 0,09 p1<0,001 p2>0,05 p3>0,05	<0,001
Тромботест (ст)	4,2 \pm 0,1	4,2 \pm 0,1 p1>0,05	4,6 \pm 0,1 p1<0,05 p2<0,05	4,6 \pm 0,1 p1<0,05 p2<0,05 p3>0,05	<0,001
Время рекальцификации (с)	82,3 \pm 1,4	86,7 \pm 1,1 p1>0,05	91,3 \pm 0,4 p1<0,001 p2<0,01	89,1 \pm 0,6 p1<0,001 p2>0,05 p3>0,05	<0,001
Протромбиновое время (с)	24,1 \pm 0,4	22,2 \pm 0,5 p1<0,01	23,6 \pm 0,6 p1>0,05 p2>0,05	24,4 \pm 0,4 p1>0,05 p2<0,01 p3>0,05	<0,01
Протромбиновый индекс (%)	78,8 \pm 1,9	82,0 \pm 1,2	83,4 \pm 0,7	85,2 \pm 0,6	>0,05
Толерантность к гепарину (с)	695,1 \pm 9,0	723,0 \pm 8,9 p1>0,05	738,4 \pm 7,3 p1<0,01 p2>0,05	743,9 \pm 6,5 p1<0,001 p2>0,05 p3>0,05	<0,001
МНО	2,21 \pm 0,05	1,72 \pm 0,04 p1<0,001	1,76 \pm 0,04 p1<0,001 p2>0,05	1,83 \pm 0,04 p1<0,001 p2>0,05 p3>0,05	<0,001
АЧТВ (с)	34,6 \pm 0,6	33,7 \pm 0,3	35,0 \pm 0,3	35,0 \pm 0,3	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между годами (ANOVA Крускала-Уоллиса); p1 – статистическая значимость различий показателей по сравнению с данными 2010 года; p2 – статистическая значимость различий показателей по сравнению с данными 2011 года; p3 – статистическая значимость различий показателей по сравнению с данными 2012 года; (p1-p3 – по U-критерию Манна-Уитни).

Таблица 3 Корреляционная матрица показателей свёртывающей системы в зимний период времени (по критерию Пирсона)

Температура											
Время кровотечения	- 0,30										
Фибрин											
Фибриноген	0,30										
Тромботест	- 0,37	0,23									
Время рекальцификации	- 0,53	0,19			0,26						
Протромбиновое время		0,36									
Протромбиновый индекс	- 0,28	0,28			- 0,27						
Толерантность к гепарину	- 0,36	0,26	- 0,19								
МНО	0,46						- 0,29				
АЧТВ											

Даны только значения при $p < 0,05$

Температура	Время кровотечения	Фибрин	Фибриноген	Тромботест	Время рекальцификации	Протромбиновое время	Протромбиновый индекс	Толерантность к гепарину	МНО	АЧТВ
-------------	--------------------	--------	------------	------------	-----------------------	----------------------	-----------------------	--------------------------	-----	------

родившихся в зимние месяцы, большинство показателей по годам имеет явные изменения, за исключением двух показателей – протромбинового индекса и АЧТВ (табл. 2).

В то же время корреляционный анализ выявил, что в зависимости от средних зимних температур изменяются все показатели за исключением фибрина, протромбинового времени и АЧТВ (табл. 3).

Изменения времени кровотечения имеют явную зависимость от средней температуры зимы ($r = -0,30$; $p < 0,05$), которая показывает, что, чем ниже температура окружающей среды в холодное время, тем выше время кровотечения (рис. 1).

При этом уровень фибриногена был прямо пропорционален температуре окружающей среды ($r = 0,30$; $p < 0,05$) (рис. 2).

Scatterplot: средние показатели температур зимой vs. время кровотечения (Casewise MD deletion)

Correlation: $r = -0,2989$; $p < 0,05$

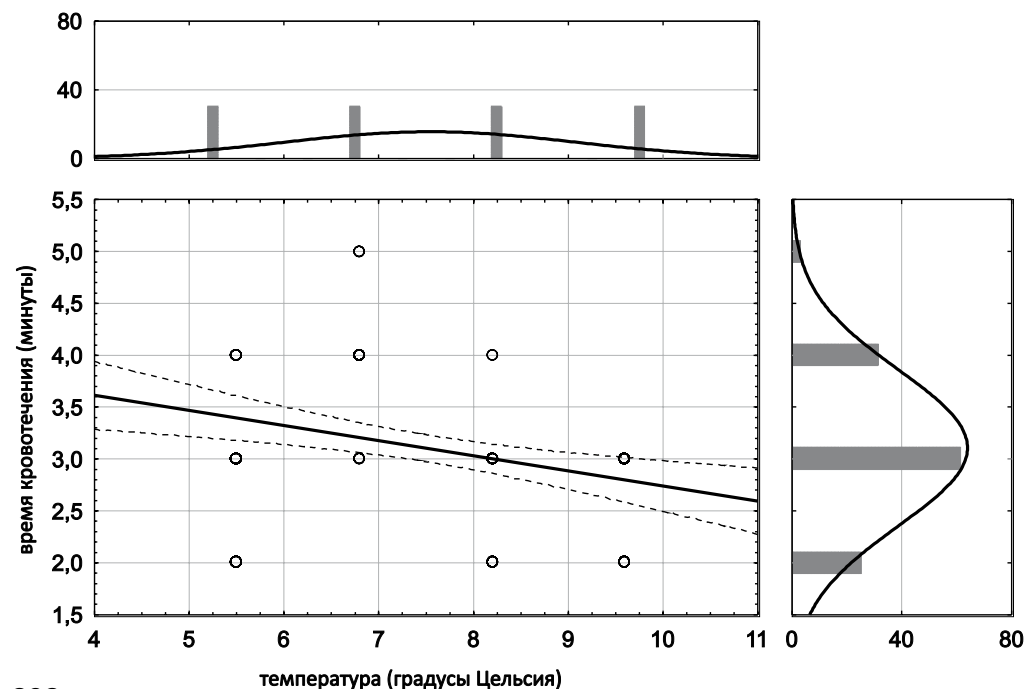


Рис. 1 Зависимость времени кровотечения от средней температуры зимы (по критерию Пирсона)

Scatterplot: средние показатели температур зимой vs. уровень фибриногена (Casewise MD deletion)
Correlation: $r = 0,29759$ ($p < 0,05$)

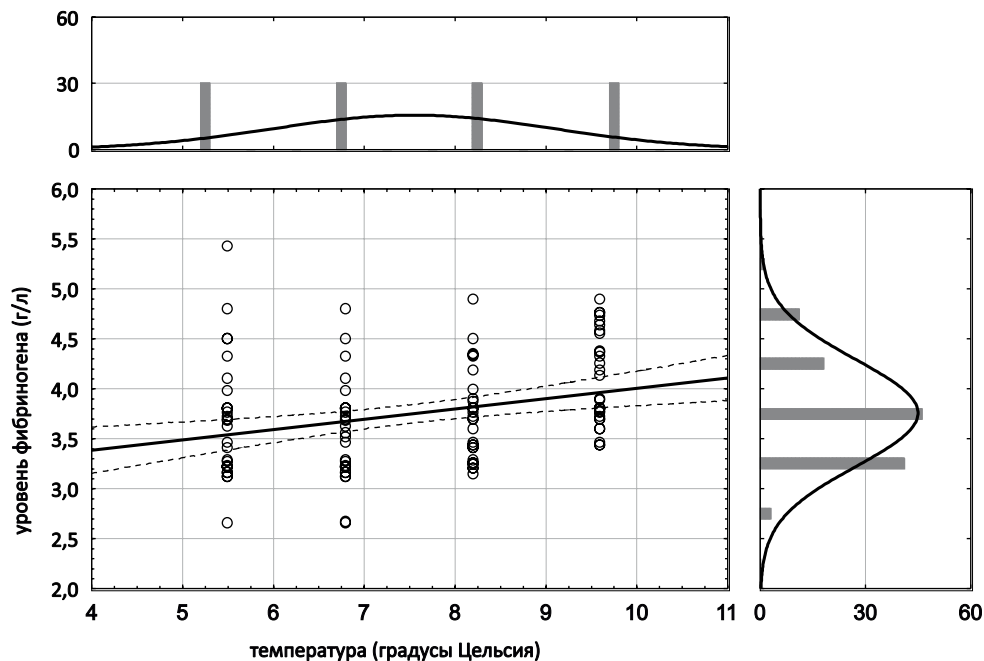


Рис. 2 Зависимость уровня фибриногена от средней температуры зимы (по критерию Пирсона)

Наши исследования показали, что у детей с неонатальной энцефалопатией в раннем неонатальном периоде, который приходился на холодную часть года, имелись изменения в свёртывающей системе. Особенно хотелось бы отметить время кровотечения и уровень фибриногена, который увеличивался. По мнению некоторых учёных, гипоксия и свободнорадикальные процессы усиливают свёртывание крови [9-11]. Igbino A. et Lau G. в своих результатах выявили, что при холоде происходит сдвиг гемостатического потенциала в сторону гиперкоагуляции, потому тромбозы и тромбоэмболии чаще возникают в холодный период [8, 12]. В.И. Ващенко в результате исследований установил, что зимой по сравнению с летом у исследуемых доноров понижается количество тромбоцитов и лейкоцитов за счёт перераспределения сегментоядерных нейтрофилов и моноцитов, удлиняется время свёртывания крови, изменяется фибринолитическая активность [5]. Некоторые авторы указали, что холод-

ный период характеризуется склонностью к гипокоагуляции с одновременным снижением активности противосвёртывающей системы крови [6, 13]. Изменения в показателях крови зависели от особенностей региона, где проводились исследования, т.е. климатогеографических условий, различий в активности Солнца [5, 13, 14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами результаты указывают на то, что у новорождённых с НЭ в ранний неонатальный период напряжённость гемостаза с компенсированным внутрисосудистым свёртыванием клинически выражена незначительно. В связи с этим, своевременная диагностика и лабораторный мониторинг показателей гемостаза помогут адекватно провести медикаментозную коррекцию геморрагических и тромботических расстройств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зайниддинова РС, Смирнов ИЕ, Иванов ВА. Перинатальные гипоксические поражения головного мозга у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2011;2:23-30.
2. Zanelli SA, Stanley DP, Kaufman DA. Hypoxic-ischemic encephalopathy. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/973501-overview> [Accessed 26th October 2017].
3. Ледяйкина ЛВ. Изменение гомеостаза при гипоксически-ишемических поражениях центральной нервной системы у новорождённых. *Детская больница*. 2012;3:40-2.
4. Афонин АА. Динамика показателей церебральной гемодинамики и эндотелийзависимых факторов её регуляции у детей с перинатальным поражением ЦНС на первом году жизни. *Педиатрия*. 2011;90(1):30-4.

REFERENCES

1. Zayniddinova RS, Smirnov IE, Ivanov VA. Perinatal'nye gipoksicheskie porazheniya golovnogogo mozga u detey [Perinatal hypoxic brain lesions in children]. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2011;2:23-30.
2. Zanelli SA, Stanley DP, Kaufman DA. Hypoxic-ischemic encephalopathy. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/973501-overview> [Accessed 26th October 2017].
3. Ledyaykina LV. Izmenenie gomeostaza pri gipoksicheski-ishemicheskikh porazheniyakh tsentral'noy nervnoy sistemy u novorozhdyonnykh [Change in homeostasis in hypoxic-ischemic lesions of the central nervous system in newborns]. *Detskaya bol'nitsa*. 2012;3:40-2.
4. Afonin AA. Dinamika pokazateley tserebral'noy gemodinamiki i endoteliyavisimykh faktorov eyo regulyatsii u detey s perinatal'nyim porazheniem TsNS na pervom godu zhizni [Dynamics of indices of cerebral hemodynamics and endothelium-dependent factors of its regulation in children with perinatal CNS damage in the first year of life]. *Pediatriya*. 2011;90(1):30-4.

5. Ващенко ВИ. Показатели системы гемостаза и морфологического состава крови у доноров клеток крови при изменении солнечной активности в течение года. *Вестник гематологии*. 2013;9(2):70-4.
6. Третьякова ОС. Особенности системы гемостаза в неонатальном периоде. *Детский лікар*. 2011;1(8):26-34.
7. Abdullah WZ, Ismail R, Nasir A, Mohamad N, Hassan R. Developmental haemostasis for factor V and factor VIII levels in neonates: a case report of spontaneous cephalhaematoma. *Fetal and Pediatric Pathology*. 2013;32(2):77-81. Available from: <http://dx.doi.org/10.3109/15513815.2012.671447>.
8. Bauman ME, Cheung PY, Massicotte MP. Hemostasis and platelet dysfunction in asphyxiated neonates. *Journal of Pediatrics*. 2011;158(2 Suppl):e35-39.
9. Чупрова АВ. Система неонатального гемостаза в норме и при патологии. *Бюллетень СО РАМН*. 2013;4:13-9.
10. Volpe JJ. Neonatal encephalopathy: An inadequate term for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Annual Neurology*. 2012;72(2):156-66.
11. Dammann O, Ferriero D, Gressens P. Neonatal encephalopathy or hypoxic-ischemic encephalopathy? Appropriate terminology matters. *Pediatric Research*. 2011;70(1):1-2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1203/01.pdr.0000403893.61640.b6>.
12. Kenet G, Nowak-Göttl U. Hemostasis and thrombosis in pediatric patients: special issues and unique concerns. *Semin Thromb Hemost*. 2011;37(7):721-2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1297161>.
13. Якимова ЕА, Елаева ЕЕ. Сезонная динамика фибринолитической активности крови. *Успехи современного естествознания*. 2006;5:74-5. Доступна с <https://www.natural-sciences.ru/ru/article/view?id=10456> [Дата обращения: 26.10.2017].
14. Distefano G, Praticò AD. Actualities on molecular pathogenesis and repairing processes of cerebral damage in perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Italian Journal of Pediatrics*. 2010;36:63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/1824-7288-36-63>.
5. Vashchenko VI. Pokazateli sistemy gemostaza i morfologicheskogo sostava krvi u donorov kletok krvi pri izmenenii solnechnoy aktivnosti v techenie goda [Indicators of the system of hemostasis and morphological composition of blood in blood cells donors in the change of solar activity during the year]. *Vestnik gematologii*. 2013;9(2):70-4.
6. Tret'yakova OS. Osobennosti sistemy gemostaza v neonatal'nom periode [Features of the hemostasis system in the neonatal period]. *Dityachiy likar*. 2011;1 (8):26-34.
7. Abdullah WZ, Ismail R, Nasir A, Mohamad N, Hassan R. Developmental haemostasis for factor V and factor VIII levels in neonates: a case report of spontaneous cephalhaematoma. *Fetal and Pediatric Pathology*. 2013;32(2):77-81. Available from: <http://dx.doi.org/10.3109/15513815.2012.671447>.
8. Bauman ME, Cheung PY, Massicotte MP. Hemostasis and platelet dysfunction in asphyxiated neonates. *Journal of Pediatrics*. 2011;158(2 Suppl):e35-39.
9. Chuprova AV. Systema neonatal'nogo gemostaza v norme i pri patologii [System of neonatal hemostasis in norm and in pathology]. *Bulleten SO RAMN*. 2013;4:13-9.
10. Volpe JJ. Neonatal encephalopathy: An inadequate term for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Annual Neurology*. 2012;72(2):156-66.
11. Dammann O, Ferriero D, Gressens P. Neonatal encephalopathy or hypoxic-ischemic encephalopathy? Appropriate terminology matters. *Pediatric Research*. 2011;70(1):1-2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1203/01.pdr.0000403893.61640.b6>.
12. Kenet G, Nowak-Göttl U. Hemostasis and thrombosis in pediatric patients: special issues and unique concerns. *Semin Thromb Hemost*. 2011;37(7):721-2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1297161>.
13. Yakimova EA, Elaeva EE. Sezonnaya dinamika fibrinolicheskoy aktivnosti krvi [Seasonal dynamics of fibrinolytic activity of blood]. *Uspekhi sovremennogo estestvoznania*. 2006;5:74-5. Available from: <https://www.natural-sciences.ru/ru/article/view?id=10456> [Accessed 26th October 2017].
14. Distefano G, Praticò AD. Actualities on molecular pathogenesis and repairing processes of cerebral damage in perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Italian Journal of Pediatrics*. 2010;36:63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/1824-7288-36-63>.

И СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Хотамова Матлуба Намозовна, ассистент кафедры детских болезней № 1 ТГМУ им. Абуали ибни Сино

Додхоев Джамшед Саидбобоевич, д.м.н., профессор кафедры детских болезней № 1 ТГМУ им. Абуали ибни Сино

Мамаджанова Гульнора Сидикжановна, к.м.н., дотсент, зав. кафедрой детских болезней № 1 ТГМУ им. Абуали ибни Сино

Аминов Хусейн Джумаевич, д.м.н., профессор кафедры детских болезней № 1 ТГМУ им. Абуали ибни Сино

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получили.

Конфликт интересов: отсутствует.

✉ АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Хотамова Матлуба Намозовна
ассистент кафедры детских болезней № 1 ТГМУ им. Абуали ибни Сино

734003, Республика Таджикистан, Душанбе, пр. Рудаки, 139

Тел.: (+992) 987 000085

E-mail: mhotamova71@mail.ru

И AUTHOR INFORMATION

Khotamova Matluba Namozovna, Assistant of the Department of Pediatric Diseases № 1 of Avicenna TSMU

Dodkhoev Jamshed Saidboboievich, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pediatric Diseases № 1 of Avicenna TSMU

Mamadzhanova Gulnora Sidikzhanovna, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pediatric Diseases № 1 of Avicenna TSMU

Aminov Khuseyn Jumaevich, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pediatric Diseases № 1 of Avicenna TSMU

✉ ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Khotamova Matluba Namozovna
Assistant of the Department of Pediatric Diseases № 1 of Avicenna TSMU

734003, Republic of Tajikistan, Dushanbe, Rudaki Ave., 139

Tel.: (+992) 987 000085

E-mail: mhotamova71@mail.ru

Received 20.01.2017

Accepted 29.06.2017

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ХМН, ДДС

Сбор материала: ХМН

Статистическая обработка данных: ДДС, АХД

Анализ полученных данных: МГС, АХД

Подготовка текста: ХМН, МГС

Редактирование: МГС

Общая ответственность: ХМН

Поступила 20.01.2017

Принята в печать 29.06.2017