

DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-3-29-34

Особенности гемостаза у детей с врожденными пороками сердца в первые 12 часов жизни

О.В. Шумакова¹, Н.Я. Морозова¹, А.А. Буров¹, Ю.Л. Подуровская¹, Е.Л. Бокерия¹,
И.Е. Нефедова², Д.О. Беришвили², Д.Н. Дегтярев^{1,3}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва

³ ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

Исследованы показатели фибриногена, протромбина по Квику, АЧТВ, протеина С, антитромбина III, D-димера, а также число тромбоцитов у новорожденных детей с врожденными пороками сердца в первые 12 часов жизни, которым могла потребоваться ранняя кардиохирургическая коррекция. Приведен клинический пример развития тромботических осложнений у ребенка после кардиохирургической операции, описана тактика проведенной медикаментозной терапии. Данное исследование поддержано Независимым этическим комитетом НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова.

Ключевые слова: гемостаз, новорожденные, врожденные пороки сердца, ранняя кардиохирургическая коррекция, нарушение системы свертывания крови

Шумакова О.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (3): 29–34.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-3-29-34

© 2019 НМИЦ ДГОИ

Поступила 09.07.2018

Принята к печати 11.02.2019

Контактная информация:

Шумакова Оксана Витальевна, врач отделения патологии новорожденных и недоношенных детей № 2, аспирант кафедры неонатологии и педиатрии НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России.
Адрес: 117997, Москва, ул. Академика Опарина, 4.
E-mail: shumakova-ok@yandex.ru

Peculiarities of hemostasis in infants with congenital heart diseases in the first 12 hours of their life

O.V. Shumakova¹, N.Ya. Morozova¹, A.A. Burov¹, Yu.L. Podurovskaya¹, E.L. Bockeriya¹, I.E. Nefedova²,
D.O. Berishvily², D.N. Degtyarev^{1,3}

¹ V.I. Kulakov Obstetrics, Gynecology and Perinatology Research Centre of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

² A.N. Bakulev National Cardiovascular Surgery Centre of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

³ Sechenovskiy University, Moscow

The article is focused on the main parameters hemostasis and platelet count of newborns with congenital heart diseases who could require an early cardiac surgery during the first 12 hours of their life. Some known disorders of hemostasis in children with congenital heart diseases are described. A clinical case of the thrombotic complications in the child after cardiac surgery are presented, the tactic of drug therapy is described. The study was approved by the Independent Ethics Committee of the V.I. Kulakov Obstetrics, Gynecology and Perinatology Research Centre.

Key words: hemostasis, newborns, congenital heart disease, early heart surgery, blood clotting disorder

Shumakova O.V., et al. Pediatric hematology/oncology and immunopathology, 2019; 18 (3): 29–34.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-3-29-34

© 2019 by NMRC PHOI

Received 09.07.2018

Accepted 11.02.2019

Correspondence:

Oksana V. Shumakova, Postgraduate, Neonatologist. V.I. Kulakov Obstetrics, Gynecology and Perinatology Research Centre of Ministry of Healthcare of the Russian Federation.
Address: Russia 117997, Moscow, Academician Oparin st., 4.
E-mail: shumakova-ok@yandex.ru

Новорожденные с критическими пороками сердца составляют группу высокого риска по развитию летальных осложнений как до, так и после кардиохирургического вмешательства. Летальность детей от осложнений, ассоциированных с нарушениями гемостаза, в раннем неонатальном периоде достигает 16,5% [1–3]. Выявление особенностей системы свертывания крови в первые сутки жизни поможет разработать стратегию своевременной коррекции нарушений гемостаза и снизить частоту развития подобных осложнений.

По данным литературы известно, что в норме у детей в первые сутки жизни имеется прокоагуляционная направленность гемостаза [4, 5]. Однако

в зависимости от особенностей внеутробной адаптации (стрессовая катехоламинемия, физиологическая полицитемия, транзиторная гипокальциемия, функционирование фетальных коммуникаций, тканевая перфузия с более высоким содержанием кислорода по сравнению с внутриутробной циркуляцией, транзиторная активация гликолиза) может отмечаться склонность как к гиперкоагуляции, так и к гипокоагуляции [4–6]. Уровень тромбоцитов у здоровых новорожденных в первые сутки жизни существенно не отличается от такового у детей других возрастных групп. Активность витамин-К-зависимых факторов свертывания крови в первые сутки жизни снижена по сравнению с таковой у детей грудного возраста, что

проявляется гипокоагуляцией по внутреннему (АЧТВ) и внешнему механизму свертывания (протромбин по Квику). Уровень фибриногена у здоровых новорожденных не изменяется в течение неонатального периода [5].

Патологические изменения гемостаза запускаются по известным механизмам: нарушение целостности сосудистой стенки, наличие турбулентного тока крови, изменение «гемостатического баланса» между факторами «свертывающей» и «противосвертывающей» систем. Одним из важных факторов, способствующих запуску механизмов активации или ингибирования системы свертывания крови, является нарушение центральной и региональной гемодинамики, обусловленное врожденным пороком сердца.

К общим закономерностям нарушений гемодинамики наиболее распространенных врожденных пороков сердца (ВПС) относится наличие сброса или затруднения оттока крови на уровне порока (при любых обструктивных поражениях крупных сосудов, выводящих отделов желудочков, при наличии септальных дефектов) [7–9]. Данные особенности гемодинамики, вероятно, могут влиять на систему свертывания крови новорожденных с ВПС, являясь одним из патогенетических механизмов нарушения реологических свойств крови, что определило цель нашего исследования.

Кроме того, согласно исследованиям особенностей системы гемостаза детей с цианотичными ВПС доказано, что артериальная гипоксемия повышает свертываемость крови за счет компенсаторных механизмов увеличения объема циркулирующей крови, гемоглобина, эритроцитов, что создает в организме благоприятные условия для тромбообразования [10, 11]. Согласно международной хирургической номенклатуре врожденных пороков сердца к цианотичным ВПС относятся следующие пороки: тетрада Фалло, общий артериальный ствол, атрезия трехстворчатого клапана, транспозиция магистральных сосудов, тотальный anomальный дренаж легочных вен [12].

Опубликовано множество работ, посвященных изучению гемостаза у новорожденных с ВПС, но исследований гемостаза у этой категории новорожденных в первые часы жизни не проводили, несмотря на то что критические ВПС требуют ранней кардиохирургической коррекции. Выявление основных закономерностей системы свертывания крови новорожденных с различными ВПС, особенно критическими, позволит на этапе родильного дома или перинатального центра прогнозировать нарушения гемостаза в периперационном периоде у данной категории пациентов.

Цели исследования: поиск предикторов нарушений свертываемости крови у детей с ВПС в первые 12 часов жизни.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На базе отделения хирургии новорожденных Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России с января по ноябрь 2017 года выполнено проспективное исследование особенностей системы свертывания крови новорожденных с ВПС первых 12 часов жизни, которым могли потребоваться ранняя кардиохирургическая коррекция. Данное исследование поддержано Независимым этическим комитетом НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова.

В исследуемую группу были включены 24 новорожденных (15 – мальчики, 9 – девочки) с ВПС, которые, по результатам проведенных обследований (динамический пре- и постдуктальный мониторинг систолического артериального давления и сатурации, ЭХО-КГ) и предварительному заключению врача-кардиолога, могли нуждаться в раннем оперативном лечении. Цианотичные ВПС были диагностированы у 10 из 24 исследуемых новорожденных. У всех детей исследуемой группы пороки развития сердца были диагностированы внутриутробно и подтверждены постнатально по результатам ЭХО-КГ с доплерометрией центрального кровотока. Ультразвуковое исследование (УЗИ) всем новорожденным проводили на ультразвуковом аппарате экспертного класса *SIEMENS Acuson S2000* (Германия). Особенность анатомии всех ВПС у исследуемых детей предполагала необходимость ранней кардиохирургической коррекции.

Всем детям, участвующим в исследовании, помимо стандартного лабораторного (общий анализ крови), было проведено гемостазиологическое обследование (определение показателей фибриногена, протромбина по Квику, АЧТВ, антитромбина III, D-димера). Забор крови для оценки состояния гемостаза у новорожденных проводили сразу после рождения до проведения хирургического лечения, но после оказания первичной реанимационной помощи и введения витамина K_1 в профилактической дозе – 1 мг/кг, внутримышечно (в первые 12 ч жизни). Терапия, влияющая на показатели фибриногена, АЧТВ, протромбина по Квику, D-димера, антитромбина III, в первые сутки жизни у детей исследуемой группы не проводилась.

Показатели гемостаза и уровня тромбоцитов исследованных новорожденных были сопоставлены с референсными данными доношенных новорожденных первых суток жизни без соматической патологии, принятыми в клинко-диагностической лаборатории НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии

им. академика В.И. Кулакова Минздрава России (таблица 1).

Концентрацию фибриногена, АЧТВ, протромбин по Квику (%), показатели D-димера, активности антитромбина III определяли на автоматическом коагулометре Sysmex CA-1500 (Sysmex Corporation, Япония) с использованием реагентов Pathromtin®SL, Thromborel®S и INNOVANCE® D-Dimer, Berichrom®Antithrombin, (Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, Германия).

Беременность у матерей исследуемой группы детей протекала без существенных особенностей. Способом родоразрешения у 11 (45,8%) женщин была операция кесарева сечения; у 13 (54,2%) – самопроизвольные роды. Доношенными родились 22 (91,7%) из 24 детей; двое – поздние недоношенные. После рождения реанимационные мероприятия проводили 16 (66,7%) новорожденным. Оценка по шкале Апгар на 1-й мин (Me; R) – 6,5 (3–8); на 5-й мин (Me; R) – 7,5 (5–9) балла.

Таблица 1

Референсные значения показателей гемостазиограммы у новорожденных на 1–5-е сутки жизни

Показатель	Норма для новорожденных на 1–5-е сутки жизни	Единица измерения
Концентрация фибриногена	1,8–3,8	г/л
АЧТВ	35–60	сек
Протромбин по Квику	70–90	%
D-димер	170–1000	Мкг/л
Антитромбин III	40–85	%

Таблица 2

Показатели гемостазиограммы и уровня тромбоцитов у исследованных новорожденных с ВПС в первые 12 часов жизни

Показатель	(Me;R)
Фибриноген, г/л	2,06 (0,96–3,2)
Протромбин по Квику, %	63,7 (21,4–103,2)
АЧТВ, сек	48,15 (28,8–104,5)
Антитромбин III, %	47 (25,7–84,9)
D-димер, мкг/л	1271 (559–9999)
Тромбоциты × 10 ⁹ /л	304,5 (95–431)

Среди сопутствующих заболеваний у исследуемых новорожденных были диагностированы: у 1 (4,17%) – атрезия пищевода с нижним трахео-пищеводным свищем; у 1 (4,17%) – перинатальное гипоксически-геморрагическое поражение ЦНС (подоболочечные кровоизлияния с паренхиматозным пропитыванием); у 2 (8,3%) – гипоксически-ишемическое поражение ЦНС; у 3 (12,5%) – врожденная пневмония; у 9 (37,5%) – асфиксия средней или тяжелой степени при рождении; в 1 (4,17%) случае в раннем неонатальном периоде развился ДВС-синдром.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе оценки показателей гемостазиограммы и уровня тромбоцитов были получены следующие результаты (таблица 2).

Медиана большинства параметров – фибриногена, АЧТВ, количество тромбоцитов, основной естественный антикоагулянт (антитромбин III) – соответствовала нормативным значениям; медиана внешнего механизма свертывания (протромбин по Квику) была ниже референсных значений, а концентрация D-димера значительно превысила принятые нормативные показатели у новорожденных без соматической патологии [13, 14].

У большинства новорожденных с ВПС уровень фибриногена не выходил за пределы нормативных значений, только у 3 пациентов отметили снижение данного показателя – менее 1,5 г/л (рисунок 1, пациенты № 7, 18, 19). Клинических проявлений патологии гемостаза у данных новорожденных в первые сутки жизни и в периоперационном периоде не было. У детей со сниженным уровнем фибриногена были диагностированы нецианотичные ВПС.

Рисунок 1

Концентрация фибриногена у детей с ВПС в первые 12 часов жизни



Показатели протромбина по Квику (рисунк 2) у 15 и 24 исследуемых детей были ниже нормативных значений. Корреляции между снижением уровня протромбина по Квику и развитием каких-либо нарушений свертываемости крови в неонатальном периоде не отмечено.

Показатели АЧТВ у большинства новорожденных с ВПС соответствовали нормативным значениям (рисунк 3). Повышение АЧТВ отмечено у новорожденных с цианотичной формой ВПС (рисунк 3, пациенты № 3, 10, 12, 24); у 2 новорожденных было существенно повышено АЧТВ – более 90 сек (рисунк 3, пациенты № 10, 12). Интересно, что у новорожденных с существенным удлинением АЧТВ, по данным гемостазиограммы первых 12 ч жизни, было диагностировано перинатальное поражение ЦНС гипоксически-геморрагического генеза (рисунк 3, пациенты № 10, 12), однако в периоперационном периоде геморра-

гические осложнения у них не отмечены. Не было геморрагических осложнений и у остальных детей.

У части новорожденных с ВПС отметили снижение активности антитромбина III (рисунк 4). Данная группа детей преимущественно представлена новорожденными с нецианотичными ВПС (рисунк 4, пациенты № 5, 7, 10, 20). У пациента № 10 диагностировали перинатальное поражение ЦНС гипоксически-геморрагического генеза, однако при проведении хирургической коррекции порока и в послеоперационном периоде нарушений гемостаза не отмечали. Повышение уровня антитромбина III отметили у одного ребенка с цианотичным ВПС (рисунк 4, пациент № 9); течение периоперационного периода – без особенностей.

У 11 (45,8%) детей с ВПС (цианотичными и нецианотичными) было отмечено значительное превышение концентрации D-димера (рисунк 5).

Рисунок 2

Концентрация протромбина по Квику у детей с ВПС в первые 12 часов жизни

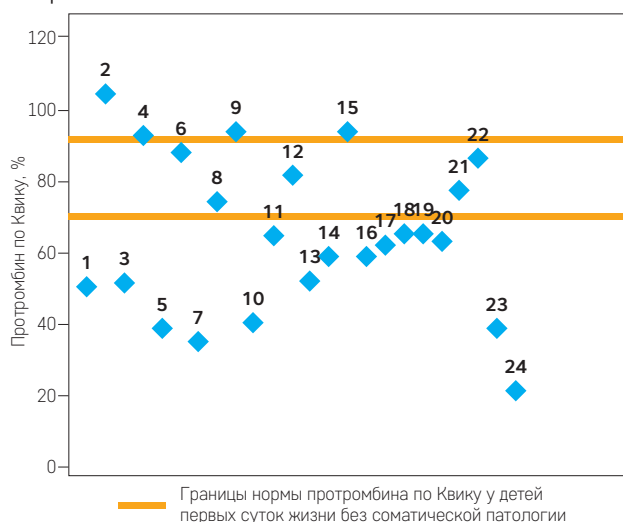


Рисунок 3

АЧТВ у детей с ВПС в первые 12 часов жизни

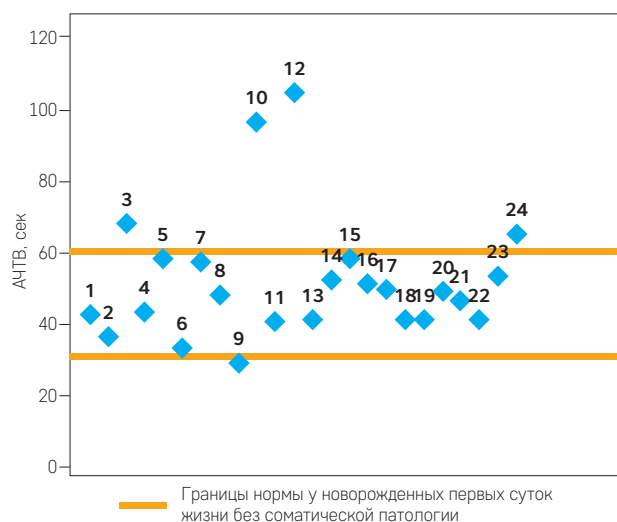


Рисунок 4

Концентрация антитромбина III у детей с ВПС в первые 12 часов жизни



Рисунок 5

Концентрация D-димера у детей с ВПС в первые 12 часов жизни

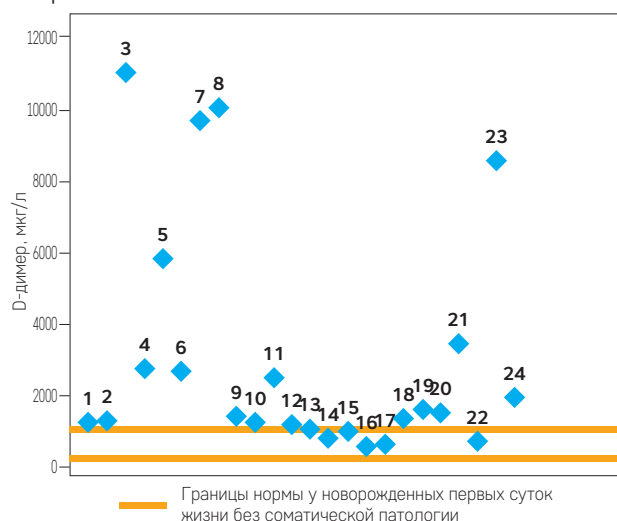
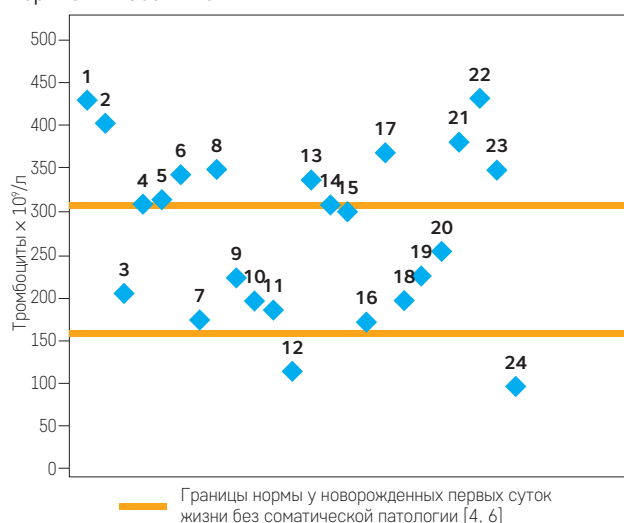


Рисунок 6

Уровень тромбоцитов периферической крови у детей с ВПС в первые 12 часов жизни



У 9 новорожденных исследуемой группы уровень тромбоцитов был повышен; а у 2 детей был ниже нормативных показателей для данного возраста [4, 5] (рисунк 6). Структура ВПС у детей с уровнем тромбоцитов, выходящим за пределы нормативных значений, в равной степени представлена цианотичными и нецианотичными критическими пороками сердца. Такие отклонения от нормы не сопровождались нарушениями гемостаза.

Оперативное лечение в неонатальном периоде было проведено 13 из 24 детей. У одного ребенка с цианотичной формой ВПС (транспозиция магистральных сосудов) после оперативного вмешательства – процедуры Рашкинда – течение раннего послеоперационного периода осложнилось обтурирующим тромбозом правой подвздошной и нижней полых вен с клиническими проявлениями в виде цианоза, отека правой нижней конечности. Проведена антикоагулянтная терапия под контролем эффективности назначенной лечебной дозы препарата. Через 2 недели от начала антикоагулянтной терапии получена полная реканализация сосудов. Общий курс антикоагулянтной терапии составил 6 недель. На 21-е сутки после процедуры Рашкинда ребенку выполнили операцию: наложение модифицированного подключично-легочного анастомоза по *Blalock* слева с синтетическим протезом из PTFE; перевязка открытого артериального протока; суживание легочной артерии. Нарушений со стороны гемостаза впоследствии не было; анастомоз функционирует, проходим.

В первые 12 ч жизни, по результатам лабораторного обследования, показатели D-димера, антитромбина III, АЧТВ, фибриногена у этого пациента были в пределах нормативных значений; уровень тромбоцитов несколько повышен – до $431 \times 10^9/\text{л}$; протромбин по Квику – ниже нормы – 50,3% (рисунки 1–6,

пациент № 1). Отметим, что состояние при рождении у данного ребенка было тяжелым, потребовалось проведение первичных реанимационных мероприятий, перевод на ИВЛ, была выполнена постановка центрального венозного катетера, проведена длительная терапия миорелаксирующими препаратами. Течение раннего неонатального периода осложнялось также реализацией гемолитической болезни новорожденного по ABO-системе (анемичная форма, тяжелое течение); инфекцией перинатального периода. Сочетание таковых факторов риска способствовало развитию у ребенка тяжелого тромботического осложнения в послеоперационном периоде [15–17].

У остальных новорожденных в послеоперационном периоде нарушений гемостаза не выявили.

ВЫВОДЫ

По результатам проведенного исследования у детей в первые 12 часов жизни выявленные лабораторные нарушения в виде снижения уровня протромбина по Квику (у 15 из 24 пациентов), фибриногена (у 3 пациентов), антитромбина III (у 5 пациентов) не были ассоциированы с типом ВПС (цианотичным или нецианотичным пороком) и не сопровождались клинически геморрагическими и тромботическими осложнениями. Удлинение АЧТВ более 90 сек в первые 12 часов жизни у 2 детей сопровождалось гипоксически-геморрагическим поражением ЦНС, однако после оперативного лечения по поводу ВПС геморрагических осложнений не отмечено. У большинства новорожденных с ВПС (у 11 из 24) показатель концентрации D-димера был значительно повышен, поэтому не может быть использован для оценки гемостаза у этой категории пациентов. При планировании анестезиологического обеспечения детям с ВПС следует учитывать, что удлинение АЧТВ в первые 12 часов жизни может свидетельствовать об имеющемся гипоксически-геморрагическом поражении ЦНС, а повышение концентрации D-димера не является достоверным маркером имеющихся или потенциальных геморрагических или тромботических осложнений.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Shumakova O.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3627-077X>

Morozova N.Ya. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7159-805X>

Burov A.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7374-9803>

Podurovskaya Yu.L. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9928-6234>

Degtyarev D.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8975-2425>

Литература

1. Катарбаев А.К. Структура причин младенческой и детской смертности. Медицинская картотека 2003; 6 (69): 29–31.
2. Сорокина З.Х. Сравнительная оценка заболеваемости и ранней неонатальной смертности в субъектах РФ для научного обоснования модели оптимизации помощи новорожденным. Акушерство и гинекология 2010; 6: 102–8.
3. Mathews T.J. Infant Mortality Statistics From the 2007 Period. National Vital Statistics Reports 2011; 59 (6): 31 с.
4. Шабалов Н.П. Неонатология: учеб. пособие. в 2 тт. Изд 3-е., испр. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2004; т. 2.
5. Долгов В.В., Свирин П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. – М.: ООО Издательство «Триада», 2005.
6. Козлова Е.Л., Климович Н.Н. Особенности функционирования системы гемостаза в ранний неонатальный период. Проблемы здоровья и экологии 2011; 13–9.
7. Шарыкин А.С. Врожденные пороки сердца. Руководство для педиатров, кардиологов, неонатологов. Изд 2-е. – М.: БИНОМ, 2009.
8. Anderson R.H., Baker E.J., Penny D., Redington A.N., Rigby M.L., Wernovsky G. Paediatric Cardiology, 3rd Edition, Copyright 2010 by Churchill Livingstone, an imprint of Elsevier Ltd. 1329.
9. Детская кардиохирургия: Руководство для врачей. Под ред. Л.А. Бокерия, К.В. Шаталова. – М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2016.
10. Бокерия Л.А. Лекции по сердечно-сосудистой хирургии. – М.: Издательство НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2005.
11. Котова А.Н. Система гемостаза и особенности антитромботической терапии у детей первого года жизни с «цианотическими» врожденными пороками сердца / Дисс. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук. – М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2011.
12. Society of Thoracic Surgeons National Congenital Heart Surgery Database Committee. Proceedings of the International Nomenclature and Database conference for Pediatric Cardiac Surgery, 1998-1999. Ann Thorac Surg 2000; 69: 1–372.
13. Антович Й., Бломбек М. Нарушение свертывания крови. Практич. рекомендации по диагностике и лечению (Пер. с англ.). – М.: Мед. лит., 2014.
14. Gardner S.L., Carter B.S., M. Enzman Hines et al. Neonatal Intensive Care. U.S.A.: ELSEVER, 2015.
15. Морозова Н.Я., Буров А.А., Подуровская Ю.Л., Филиппова Е.А., Ушакова Л.В., Пыков М.И. и др. Актуальность ранней ультразвуковой диагностики у новорожденных с пренатальными и хирургическими факторами риска развития тромботических осложнений. Акушерство и гинекология 2017; 6: 111–6.
16. Boulet S.L., Grosse S.D., Thornburg C.D., Yusuf H., Tsai J., Hooper W.C. Trends in venous thromboembolism-related hospitalisations, 1994–2009. Pediatrics 2012; 130 (4): 812–20.
17. Branchford B.R., Mourani P., Bajaj L., Manco-Jonson M., Wang M., Goldenberg N.A. Risk factors for in-hospital venous thromboembolism in children: a case-control study employing diagnostic validation. Haematologica 2012; 97 (4): 509–15.