НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА У НОВОРОЖДЕННЫХ, КОТОРЫМ ТРЕБУЕТСЯ ПРОВЕДЕНИЕ РАННЕГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Эралиев Ж.Б.
Ассистент «Central Asian Medical Unversity»
медицниский институт Республика Узбекистан, г. Фергана

Аннотация. *Особенности показателей гемостаза у детей, прооперированных в неонатальном периоде. При освещении конкретных вопросов геморрагических нарушений у новорожденных. Выявить факторы риска тромботических осложнений у новорожденных. Описан тромбоз венозного синуса как проблема неонатального периода. Проблемы эпидемиологии, диагностики, профилактики и лечения тромботических осложнений у новорожденных, требующих раннего оперативного вмешательства.*

Ключевые слова: *гемостаз, новорожденные, раннее хирургическое вмешательство, тромбофилия, геморрагические расстройства, тромбоз, катетерассоциированный тромбоз.*

HEMOSTASIS DISORDERS IN NEONATES REQUIRING EARLY SURGICAL INTERVENTION

Abstract. *The peculiarities of the hemostasis parameters children operated in the neonatal period. When covering specific issues of hemorrhagic disorders in newborns. Identify risk factors for thrombotic complications in newborns. Described thrombosis of venous sinus as a problem of the neonatal period. The problems of the epidemiology, diagnosis, prevention and treatment of thrombotic complications in newborns, requiring early surgical intervention.*

Keywords: *hemostasis, newborns, early surgical intervention, thrombophilia, hemorrhagic disorders, thrombosis, catheter-associated thrombosis*

Необходимо выделить основные проблемы в вопросах нарушения гемостаза, решение которых поможет предупредить развитие жизнеугрожающих состояний у новорожденных. Как свидетельствует литературный источник [11], к патологическим состояниям, предрасполагающимк развитию тромбоза у новорожденных, относят артериальную гипотензию, повышенную вязкость крови, наследственный или приобретенный дефицит антитромбина III, протеина C, протеина S и плазминогена, генетическую мутацию V фактора и протромбина, повышение гомоцистеина и липопротеина, механическую обструкцию катетера, сахарный диабет у матери. Наибольший риск возникновения тромбозов в

неонатальном периоде можно объяснить повышенной необходимостью в постановке центрального венозного и артериального катетера при заболеваниях у новорожденных [18]. Также к факторам риска тромбоза глубоких вен можно отнести предшествующие хирургические вмешательства, травмы, иммобилизации, врожденные нарушения [12]. В других источниках [3, 4, 12, 19-22] подтверждается, что заболевание сепсисом и применение сосудистых катетеров имеют наибольшую корреляцию с частотой тромбозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных. Инфекция способствует активации свертывания, а сосудистый катетер создает очаг распространения тромба. Некоторые другие патологические факторы повышают протромботическую тенденцию. Гипоксия и ацидоз, гемолитическая анемия, чаще всего возникающая вследствие несовместимости по антигенам Rh или АВО с кровью беременной, синдром повышенной вязкости и сахарный диабет у матери активируют свертывание. Идиопатический венозный тромбоз развивается менее чем у 5% детей, тогда как у взрослых пациентов его частота может составлять до 40% в структуре всех причин венозного тромбоза. У подавляющего большинства детей к развитию тромбоза приводит несколько факторов, наиболее важным из которых является длительное нахождение катетера в просвете кровеносного сосуда. Так, наличие этого фактора отмечается у 90% детей с венозным тромбозом, развившимся в течение неонатального периода, и у 66% детей с венозным тромбозом, развившимся в более позднем детском возрасте. Этот факт отчасти объясняет большую распространенность тромбозов вен верхних конечностей и верхней половины туловища у детей (60%) по сравнению с таковой у взрослых (2%) [12]. Поскольку частота встречаемости катетер-ассоциированных тромбозов очень высока, углубленное изучение этого типа тромбозов представляет практический интерес. В этой связи интерес представляет опыт использования нового полиуретанового катетера, содержащего связанный с ним комплекс гепарин–антитромбин III. Обнаружено, что этот комплекс увеличивает продолжительность антитромботического эффекта и дает хороший результат [4, 23]. Другой новый подход состоит в инстилляции тромболитического агента (тканевого активатора плазминогена) в свободный просвет катетера для удаления слоя фибрина, образующегося на поверхности катетера, и фибриновых волокон, закрывающих отверстие катетера. В 2 исследованиях использовали рекомбинантный тканевой активатор плазминогена для очистки обтурированного центрального венозного катетера у детей разного возраста, включая новорожденных. Эффективность восстановления составила 80–90%, токсичность была минимальной, осложнения отсутствовали [4, 24, 25]. Таким образом, существует много факторов, способствующих развитию тромбозов, но катетер-ассоциированные тромбозы встречаются наиболее часто, что требует дальнейшего изучения этой проблемы и

определения возможных путей решения. К числу естественных антикоагулянтов относят антитромбин III, протеины C и S. Распространенность дефицита антитромбина III, протеинов C и S среди больных с венозным тромбозом очень невысока – менее 5%, а в общей популяции – в десятки раз ниже. Система протеина C активно реагирует на развитие воспаления в организме. Известно, что развитие воспаления, особенно в условиях грамнегативного сепсиса, значительно воздействует на гемостатический баланс, вызывая гиперкоагуляцию. Это связано с несколькими эффектами в системе протеина C.1. Медиаторы воспаления подавляют синтез тромбомодулина, что ведет к уменьшению активации протеина C. 2. В крови повышается активность комплемента, вследствие чего происходит относительное увеличение количества связанного и уменьшение активного несвязанного протеина S. 3. Фагоцитарные ферменты могут отщеплять тромбомодулин от эндотелиальной поверхности. 4. Стимуляция синтеза и экспрессии тканевого фактора на мембране клеток в зоне воспаления ведет к усилению синтеза факторов IXa и Xa и нарастанию дисбаланса [4]. Таким образом, тромбофилические мутации могут рассматриваться только как предрасполагающие факторы к тромботическим осложнениям. Таким образом, тромбоз венозного синуса наиболее часто встречается в неонатальном периоде. D-димер у новорожденных не может выступать в качестве маркера гиперкоагуляции. В таблице приведены основные методы, позволяющие визуализировать венозный тромбоз. На отдельных клинических примерах [18,22] было показано, что ультразвук -существенный метод визуализации тромбозов в неонатологии, который даже внутриутробно позволяет поставить диагноз. Таким образом, необходимо дальнейшее изучение вопросов диагностики у новорожденных с целью определения основных маркеров нарушения гемостаза. Обычные гепарины показаны в случаях, когда необходимо быстро вызвать гипокоагуляцию крови и купировать образование тромба или блокаду микроциркуляции, устранить опасную для жизни эмболию сосудов, воспрепятствовать на раннем этапе развитию острого ДВС-синдрома. Низкомолекулярные гепарины (НМГ) обладают большей анти-Xa активностью по сравнению с обычными гепаринами, что свидетельствует о большем антитромботическом эффекте и менее выраженном антикоагулянтном и геморрагическом действии.

Методы подтверждения или исключения диагноза венозного тромбоза, основанного на клинических подозрениях [12].

Метод исследования	Возможности метода	Ограничения метода
Ультразвуковая диагностика: допплеровское	Неинвазивный метод, который при диагностике тромбоза глубоких вен с	Диагностическая точность метода зависит от опыта врача,

исследование, цветовое картирование кровотока	клинической симптоматикой на основании метаанализа показал чувствительность 96% и специфичность 93% (по сравнению с флебографией)	производящего исследование
Компьютерная томография (КТ)	Позволяет выявить тромбоз глубоких вен (например, верхней и нижней полых, подвздошных, подмышечных, подключичных вен), а также тромбоз сосудов внутренних органов	Требуется внутривенное введение контраста, которого следует избегать при почечной недостаточности. КТ часто имеет ограниченные возможности диагностики венозного тромбоза мозгового синуса
Магнитно-резонансная ангиография (МРА)	Позволяет визуализировать тромбы во всех крупных венах, является приоритетным методом подтверждения тромбоза мозгового синуса. Преимущество метода – способность получать важную информацию без введения контраста	Проведение МРА не всегда доступно, метод все еще недостаточно разработан для выявления тромбоза глубоких вен

При общехирургических операциях лечение продолжают 7-10 дней, по возможности до физической активации пациента. При операциях высокого риска послеоперационная профилактика может быть продлена до 3-7 нед. При операциях под эпидуральной анестезией профилактика тромбозов может начинаться до или после операции: дооперационное начало (при нормальной функции почек рекомендовано проводить эпидуральную анестезию минимум через 10 ч после завершения профилактики с применением НМГ); послеоперационное начало (профилактику тромбоза следует начинать как можно

раньше, как только позволит хирургический гемостаз, оптимальный срок в течение 6 ч после операции). Гидроксиэтилкрахмалы характеризуются эффектом увеличения кровотока и антигемостатическими свойствами, которые обеспечивают защиту в отношении тромбоза и тромбоэмболии легочной артерии [12]. Частота массивных кровотечений при лечении неонатальных тромбозов составила 2% для гепариновых антикоагулянтов и 15% для тромболитических агентов [4, 18, 19]. Принципы выбора лекарственных препаратов и способы их введения у детей с тромбозами базируются на результатах исследований, выполненных у взрослых пациентов с аналогичными формами патологии. Схемы введения нефракционированных гепаринов (НФГ) и НМГ у детей такие же, как и у взрослых. В последнее время при лечении детей с венозными тромбоэмболическими осложнениями предпочтение отдается НМГ из-за их более предсказуемых фармакологических свойств, менее трудоемкого мониторирования наблюдаемых эффектов и более редких осложнений, связанных с их использованием. Эффекты НФГ у новорожденных менее выражены в связи с незрелостью у них системы гемостаза и более низким содержанием антитромбина III. Целевой считается такая доза НФГ, которая способствует увеличению АЧТВ в 2-3 раза по сравнению с верхней границей нормы этого показателя. Эффекты НМГ удобнее мониторировать. С этой целью через 3-4 ч после третьей-четвертой инъекции НМГ определяют содержание анти-Ха активности. В настоящее время информации о проведении профилактики венозных тромбозов у детей недостаточно. Продолжительность лечения НФГ или НМГ обычно продолжается 10-14 дней. У детей более старшего возраста, перенесших тромбоз или тромбоэмболию легочной артерии впервые в жизни, лечение рекомендовано проводить в течение 3-6 мес после этого эпизода [4, 12, 40]. Исследования, в которых сравнивали бы эффект противосвертывающей терапии различной степени интенсивности у новорожденных, отсутствуют [4]. Согласно документам American College of Chest Physicians (ACCP) [2] по антитромботической и тромболитической терапии, начинать лечение рекомендуется с применения нефракционированного или низкомолекулярного гепарина, а затем использовать НМГ в течение 3 мес, основываясь на уровне доказательности 2C, но исследований безопасности или эффективности антикоагулянтной терапии у новорожденных не проводилось. По мнению других исследователей [4, 12], при лечении детей с тромбоэмболическими осложнениями предпочтение отдается НМГ. На сегодняшний день не существует однозначного протокола ведения детей с тромботическими и тромбоэмболическими осложнениями в периоде новорожденности. Оптимальные предикция, профилактика и лечение еще не определены [2, 4, 12]. Наша задача заключается в том, чтобы выделить не только факторы риска, которые бы свидетельствовали о возможных проявлениях в

нарушении гемостаза у новорожденных, требующих проведения хирургического лечения, но и основные показатели гемостаза новорожденных, которые позволят оценить и поддержать состояние гемостатического баланса на фоне проводимого лечения. Это в свою очередь позволит выбрать единственно правильную тактику ведения пациентов с вероятным развитием геморрагических осложнений при проведении хирургических вмешательств и предупредить развитие жизнеугрожающих тромботических осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рукавицын О.А. Гематология: национальное руководство. М. ГЭОТАР-Медиа 2015. С. 80–132.

2. Monagle P., Chan A.K.C., Goldenberg N.A., Ichord R.N. et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed. American College of Chest Physicians Evidenced-Based Clinical Practice Guidelines Chest. 2012. Vol. 141, suppl. 2. P. e737S-e801S.

3. Долгов В.В., Свирин П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. М. Триада 2005. 227 с.

4. Олс Р., Едер М. Гематология, иммунология и инфекционные болезни / под ред. Р. Полина ; пер. с англ. под ред. А.Г. Румянцева. М. Логосфера, 2013. 408 с.

5. Гомелла Т.Л., Каннингама М.Д., Эяля Ф.Г. Неонатология в 2 т. Т. 2 пер. с англ. под ред. Д.Н. Дегтярева. М. БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015.

6. Шабалов Н.П. Неонатология в 2 т. Т. М. МЕДпресс-информ 2015. 640 с.

7. Кузник Б.И., Максимова О.Г. Общая гематология, гематология детского возраста, учебное пособие. Ростов н/Д Феникс 2007. 573 с.

15. Klaassen I.L., van Ommen C.H., Middeldorp S. Manifestations and clinical impact of pediatric inherited thrombophilia. Blood. 2015. Vol. 125, N 7. P. 1073-1077.

16. Raffini L., Huang Y.S., Witmer C., Feudner C. et al. Dramatic increase in venous thromboembolism in childrens hospitals in the United States from 2001 to 2007 Pediatrics. 2009. Vol. 124, N 4. P. 1001- 1008.

17. Boulet S.L., Grosse S.D., Thromburg C.D. et al. Trends in venous thromboembolism-related hospitalizations, 1994–2009 Pediatrics. 2012. Vol. 130, N 4. P. e812-e820.

18. Berzel S., Stegemann E., Hertfelder H-J., et al. Acute brachial artery thrombosis in a neonate caused by a peripheral venous catheter Case Rep. Pediatr. 2014. Vol. 7. Article ID 368256.

19. Tichelaar Y.I., Kluin-Nelemans H.J., Meijer K. Infections and inflammatory diseases as risk factors for venous thrombosis: a systematic review Thromb. Haemost. 2012. Vol. 107, N 5. P. 827-837.

20. Boffa M., Lachassinne E. Infant perinatal thrombosis and antiphospholipid antibodies: a review Lupus. 2007. Vol. 16, N 8. P. 634-664.

21. Berkun Y., Padeh S., Barash J. et al. Antiphospholipid syndrome and recurrent thrombosis in children Arthritis Care Res. 2006. Vol. 55, N 6. P. 850–855.

22. Higgerson R.A., Lawson K.A., Christie L.M. et al. Incidence and risk factors associated with venous thrombotic events in pediatric intensive care unit patients Pediatr. Crit. Care Med. 2011. Vol. 12, N 6. P. 628-634.

23. Klement P., Du Y.J., Berry L.R. et al. Chronic performance of polyurethane catheters covalently coated with ATH complex: a rabbit jugular vein model Biomaterials. 2006. Vol. 27. P. 5107–5117.