DOI: 10.31082/1728-452X-2018-198-12-19-21

УДК 616.831-005.1: 616.8-008.6

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И ФИБРИНОЛИЗА ПРИ ГЕМОРАГИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА

Б.Д. ЖУРКАБАЕВА, А.Е. АСКАРОВА*Казахский медицинский университет непрерывного образования, г. Алматы, Республика Казахстан* *Журкабаева Б.Д.*

Данные литературы, посвященные изучению геморрагического инсульта (ГИ) у детей, скудно отражают особенности системы коагуляции и фибринолиза у детей грудного возраста.

Цель исследования. Изучить особенности системы коагуляции и фибринолиза у детей грудного возраста при ГИ.

Материал и методы. Ретроспективный анализ историй болезни 457 детей первых 3 месяцев жизни с ГИ. Проводился лабораторный анализ параметров гемостаза, антикоагулянтное и фибринолитические звенья.

Результаты и обсуждение. Результаты исследования показали, что в патогенезе ГИ у детей грудного возраста существенное значение имеют изменения системы гемостаза и фибринолиза с появлением гипокоагуляционных сдвигов.

Выводы. При ГИ у детей грудного возраста происходит активация системы гемостаза и фибринолиза, определяющие гипокоагуляционные сдвиги, что позволяет рекомендовать использование изучаемых показателей для разработки целенаправленной лечебной коррекции, направленной на снижение инвалидизации и смертности детей с ГИ.

Ключевые слова: геморрагический инсульт у детей грудного возраста, система гемостаза и фибринолиза.

Для цитирования: Журкабаева Б.Д., Аскарова А.Е. Состояние системы гемостаза и фибринолиза при геморрагическом инсульте у детей грудного возраста // Медицина (Алматы). – 2018. - №12 (198). – С. 19-21.

Т Ж Ы Р Ы М

ЕМШЕК ЖАСЫНДАҒЫ БАЛАЛАРДА ГЕМОРАГИЯЛЫҚ ИНСУЛЬТЫНЫҢ КОАГУЛЯЦИЯ ЖӘНЕ ФИБРИНОЛИЗ ЖҮЙЕСІ

Б.Д. ЖҰРКАБАЕВА, А.Е. АСҚАРОВА*Қазақ медициналық үздіксіз білім беру университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы*

Емшек жасындағы балаларда геморрагиялық инсультты (ГИ) зерттеу туралы әдеби деректер балаларда коагуляция және фибринолиз жүйесінің ерекшеліктерінің нашар екендігін көрсетеді.

Зерттеудің мақсаты. Геморрагиялау инсульты болатын емшек жасындағы балаларда коагуляция және фибринолиз жүйесінің ерекшеліктерін зерттеу.

Материал және әдістері. Геморрагиялау инсульті бар 457 баланың алғашқы 3 ай өмірі мен ауыр тарихын ретроспективті талдау. Гемостаз, антикоагулянт және фибринолитикалық қондырғылардың параметрлеріне зертханалық талдау жүргізілді.

Нәтижелері және талқылауы. Зерттеудің нәтижелері емшек жасындағы балаларда геморрагиялау инсульт патогенезінде гемостаз және фибринолиз жүйесіндегі өзгерістер гипокоагуляцияның ауысуы пайда болған кезде маңызды екенін көрсетті.

Қорытынды. Емшек жасындағы балалардағы геморрагиялау инсульты гемостаздың және фибринолиздің белсендірілуі гипокоагуляция ауытқуларын анықтайды, бұл өлім-жітімді азайтуға, геморрагиялау инсульты бар нәрестелердің мүгедектігін азайтуға, бағытталған мақсатты терапиялық түзетуді дамытуға арналған зерттелген көрсеткіштерді пайдалануды ұсынуға мүмкіндік береді.

Негізгі сөздер: емшек жасындағы балалардағы геморрагиялау инсульт, гемостаз және фибринолиз жүйесі.

S U M M A R Y

THE COAGULATION AND FIBRINOLYSIS SYSTEM IN INFANTS WITH HEMORRHAGIC STROKE

BD ZHURKABAYEVA, AYe ASKAROVA*Kazakh Medical University of Continuing Education, Almaty c., Republic of Kazakhstan*

The literature data devoted to the study of hemorrhagic strokes in children poorly reflects the peculiarities of coagulation and fibrinolysis system in infants.

Objective. To study the peculiarities of coagulation and fibrinolysis in infants.

Material and methods. We conducted the retrospective analysis of medical histories of 457 children (first 3 months of life) with hemorrhagic stroke. We analyzed hemostasis, anticoagulant and fibrinolytic parameters.

Контакты: Журкабаева
Баян Даутбаевна, профессор,
Казахский медицинский
университет непрерывного
образования, г. Алматы,
ул. Манаса, 34, индекс 050057.
E-mail: bayan_79@mail.ru

Contacts: Bayan D
Zhurkabayeva, Professor,
Kazakh medical University of
Continuing Education, Almaty c.,
Manasa str, 34, index 050057.
E-mail: bayan_79@mail.ru

Поступила 05.11.2018

Results and discussion. The results of the study showed that in the pathogenesis of hemorrhagic strokes in infants, changes in the system of hemostasis and fibrinolysis with shifts to hypocoagulation are essential.

Conclusion. In acute cerebral circulatory disorders of hemorrhagic type in infants, hemostasis and fibrinolysis system activation occurs, which determines the shift to hypocoagulable state. It allows recommending the use of the studied indicators for the development of targeted therapeutic correction aimed at reducing the mortality of children with hemorrhagic stroke.

Keywords: hemorrhagic stroke in infants, hemostatic and fibrinolytic system.

For references: Zhurkabayeva BD, Askarova AY. The coagulation and fibrinolysis system in infants with hemorrhagic stroke. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2018;12(198):19-21 (In Russ.). DOI: 10.31082/1728-452X-2018-198-12-19-21

Инсулт по геморрагическому типу в детском возрасте представляет проблему, определяющую раннюю инвалидность и высокую частоту летальных исходов. Приоритетной задачей, определяющей эффективность мер лечения и профилактики геморрагического инсульта (ГИ), является выявление этиологии заболевания.

Среди причин развития ГИ у детей подчеркивается роль нарушений коагулирующих и антикоагулирующих свойств крови. В 10% случаев гемостазиологические нарушения представляла гипокоагуляция [1, 2]. Около 10% ГИ в молодом возрасте возникают вследствие тромбоза церебральных венозных сосудов (ТЦВС). 43% ТЦВС отмечается у детей в периоде новорожденности [3]. Ведущими в развитии ТЦВС являются состояния, связанные с перинатальными осложнениями: асфиксией в родах разного генеза, дегидратацией, генерализованной инфекцией [4]. ГИ может явиться первым проявлением гемофилии, особенно при наличии травмы головы [5, 6, 7]. Однако данные литературы, посвященные изучению ГИ у детей, скудно отражают особенности системы коагуляции и фибринолиза при ГИ у детей грудного возраста.

Цель исследования – изучение изменений в системе гемостаза и фибринолиза при ГИ у детей грудного возраста.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 457 детей с ГИ. Чаше всего ГИ диагностировался в возрасте 2 месяцев. Таким образом в позднем неонатальном периоде (с 7 по 28 день) было госпитализировано 50 (10,94%) детей, в 2 месяца – 352 (77,02%), в 3 месяца – 55 (12,03%) детей с ГИ. Среди обследованных преобладали мальчики – 314 (68,70%) детей, соответственно девочек – 143 (31,29%) ребенка.

Исследование системы гемостаза и фибринолиза проводили определением ряда интегративных показателей. При этом тестом, характеризующим сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза, служило количество тромбоцитов, агрегация тромбоцитов, агрегация тромбоцитов с АДФ, адреналином, ристомидином. Фазу протромбинообразования оценивали определением времени спонтанного свертывания крови методом Ли-Уайта, времени рекальцификации цитратной плазмы, протромбиновому индексу (ПТИ). Процесс фибринообразования анализировали по значению общего фибриногена, фибриногена В, этанолового теста, прокоагуляционной активности плазмы. Антикоагулянтное звено системы гемостаза оценивали по показателю активности антитромбина, значению антитромбина III, протеина С, индекса инактивации тромбопластина. Фибрино-

литическую систему исследовали по состоянию фибринолитической активности, активности активаторов плазминогена, активности плазмينا, концентрации продуктов деградации фибрина (ПДФ).

Сопоставляли полученные результаты с показателями у лиц контрольной группы. Контрольную группу составили 30 практически здоровых детей.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием программы Microsoft Excel, а также программного пакета «SPSS 17,0». Количественные переменные описывались средним арифметическим значением и отклонением среднего арифметического значения, которые представлены как среднее арифметическое значение $\pm$ отклонение среднего арифметического значения. Статистически значимым считался уровень $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение сдвигов гемостаза при поступлении больных в клинику свидетельствовало о развитии гипокоагуляции и повышении антикоагулянтного и фибринолитического потенциалов. На это указывало снижение количества тромбоцитов до $239,03 \pm 18,77 \times 10^9 / \text{мкл}$ ($P < 0,05$ в сравнении с величинами контрольной группы), что объясняется как агрегацией тромбоцитов при кровоизлиянии, так и потреблением тромбоцитов в процессе микротромбообразования. Тромбоцитопения достоверно уменьшала агрегационные свойства тромбоцитов по показателю агрегации тромбоцитов ($16,45 \pm 1,56\%$). Соответственно снижалась до $6,51 \pm 0,41\%$ прокоагуляционная активность плазмы ($P < 0,05$), что отражалось в нарастании индекса инактивации тромбопластина ($4,32 \pm 0,51\%$ мин) ($P < 0,05$).

I фаза свертывания крови (протромбинообразование) характеризовалась уменьшением способности к свертыванию крови. При этом удлинялось до $11,1 \pm 1,3$ минуты время спонтанного свертывания крови по Ли-Уайту, а также время рекальцификации цитратной плазмы ($146,02 \pm 3,95$ сек.) ($P < 0,05$).

Процесс тромбинообразования (II фаза свертывания крови) сопровождался значительным дефицитом факторов протромбинового комплекса, что проявлялось снижением ПТИ до $66,1 \pm 2,2\%$ ($P < 0,05$). Гипокоагуляция сопровождалась потреблением фибриногена. Усиленное потребление фибриногена, фактически полное превращение его в фибрин приводило к уменьшению концентрации фибриногена до $1,87 \pm 0,11$ г/л в процессе фибринообразования (III фазе свертывания крови), положительным значениям фибриногена, этанолового теста ($P < 0,05$).

Антикоагулянтное звено гемостаза оценивали по показателю активности антитромбина, который снижался до

0,69±0,017%, а также количественного содержания анти-тромбина III, который нарастал до 98,83±2,01% ($P<0,05$), что свидетельствовало о компенсаторных возможностях антитромбинового звена гемостаза, статистически значимом усилении антикоагулянтного потенциала.

Фибринолитические реакции по значению фибринолитической активности значительно ускорились ($48,86\pm3,61 \text{ мм}^2$) ($P<0,05$) по сравнению с практически здоровыми детьми, что отражает биологически целесообразную, защитную реакцию организма на усиление внутрисосудистого фибринообразования. Одним из ведущих механизмов данного явления служила склонность к компенсаторному нарастанию протеина С до $102,22\pm6,27\%$.

О нарастании фибринолитической активности свидетельствовало и статистически значимое нарастание активности активаторов плазминогена ($28,05\pm3,48 \text{ мм}^2$) и активности плазмина ($16,45\pm1,44 \text{ мм}^2$). Соответственно нарастала концентрация ПДФ до $0,120\pm0,026 \text{ г/л}$ ($P<0,05$).

Состояние гипокоагуляции за счет как активации противосвертывающей системы, так и дефицита факторов свертывания, сопровождалось тяжелыми геморрагиями из мест инъекций, желудка, что усугубляло состояние больных.

Указанные явления отражают развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) с повышением антикоагулянтного и фибринолитического потенциалов при ГИ у детей грудного возраста.

ВЫВОДЫ

Таким образом, результаты исследования указывают, что одним из факторов развития ГИ у детей грудного воз-

раста выступают синдром ДВС, развитие гипокоагуляции с повышением антикоагулянтного и фибринолитического потенциалов [2]. Развитие тромбо-геморрагических расстройств, в частности в перинатальном и грудном детском периоде, отражает как особенности свертывающей системы, характеризующейся дефицитом большинства прокоагулянтов, так и воздействие патологических факторов, в частности инфекционных агентов на лабильную систему гемостаза, печень, сосудистый эндотелий, органы плода, новорожденного [9]. Развитие синдрома ДВС литературные источники также рассматривают в качестве характерной особенности цитомегаловирусной и герпетической инфекции при внутриутробном заражении ребенка [8, 9, 10]. В указанных условиях механизмом реализации кровоизлияния в мозг, вероятно, является поражение сосудистой стенки вследствие воспаления, нарушения функции эндотелия сосудов головного мозга, синдром ДВС в фазе гипокоагуляции.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 DeVeber G., Andrew M., Adams C. Cerebral sinovenous thrombosis in children // *The New England Journal of Medicine*. – 2001. – Vol. 6. – P. 417–423
- 2 Евтушенко С.К., Евтушенко О.С., Перепечаенко Ю.М., Москаленко М.А. Инсульты у детей и их причины // *Журнал неврологии и психиатрии*. – 2003. – №103(8). – С. 30–35
- 3 Чучин М.Ю. Церебральный синус – тромбоз в детском возрасте // *Педиатрия*. – 2005. – №2. – С. 15–21
- 4 Neuner B., von Mackensen S., Krümpel A. Health-related quality of life in children and adolescents with stroke, self-reports, and parent/proxies reports: cross-sectional investigation // *Ann Neurol*. – 2011. – Vol. 70(1). – P. 70–78
- 5 Третьякова О.С. Гемофилия у детей: этиопатогенез, клинические проявления, диагностические подходы // *Детский доктор*. – 2012. – №3. – С. 76–82
- 6 Ландышев Ю. С., Войцеховский В. В. Клиника, диагностика и лечение геморрагических заболеваний и синдромов. Учебное пособие по терапии для студентов медицинских вузов. – Благовещенск, 2008
- 7 Воробьева А. И. Руководство по гематологии. – М.: Ньюдиамед, 2005
- 8 Суворова А.В. Патология системы гемостаза у новорожденных. Возможности диагностики и коррекции. – Барнаул, 2004
- 9 Журкабаева Б.Д., Аскарова А.Е. Ерте жастағы балалардың жедел бас ми қан айналысының геморрагиялау типті бұзылуының патологоанатомиялық мінездемесі // *Медицина (Алматы)*. – 2016. – №8(170). – С. 64–68
- 10 Afshin B.H., Rasool S., Seyed T.H. Hospital Mortality Associated with Stroke in Southern Iran // *Iran J Med Sci*. – 2013. – Vol. 38(4). – P. 314–319

REFERENCES

- 1 DeVeber G., Andrew M., Adams C. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *The New England Journal of Medicine*. 2001;6:417–23
- 2 Evtushenko S.K., Evtushenko O.S., Perepechaenko Yu.M., Moskalenko M.A. Strokes in children and their causes. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii = Journal of Neurology and Psychiatry*. 2003;103(8):30–5 (In Russ.)
- 3 Chuchin M.Yu. Cerebral sinus - thrombosis in childhood. *Pediatriya = Pediatrics*. 2005;2:15–21 (In Russ.)
- 4 Neuner B., von Mackensen S., Krümpel A. Health-related quality of life in children and adolescents with stroke, self-reports, and parent/proxies reports: cross-sectional investigation. *Ann Neurol*. 2011;70(1):70–8
- 5 Tretyakova O.S. Hemophilia in children: etiopathogenesis, clinical manifestations, diagnostic approaches. *Detskiy doktor = Children's doctor*. 2012;3:76–82 (In Russ.)
- 6 Landyshev YuS, Wojciechowski VV. *Klinika, diagnostika i lechenie gemorragicheskikh zabolevaniy i sindromov. Uchebnoe posobie po terapii dlya studentov meditsinskikh vuzov* [Clinic, diagnosis and treatment of hemorrhagic diseases and syndromes. A manual on therapy for students of medical universities]. Blagoveshchensk; 2008
- 7 Vorobyeva A.I. *Rukovodstvo po gematologii* [Hematology manual]. Moscow: Newdiamed; 2005
- 8 Suvorova A.V. *Patologiya sistemy gemostaza u novorozhdennykh. Vozmozhnosti diagnostiki i korrektsii* [Pathology of the hemostatic system in newborns. Possibilities of diagnostics and correction]. Barnaul; 2004
- 9 Zhurkabayeva B.D., Askarova A.E. Pathoanatomical description of stroke on a hemorrhagic type for the children of early age. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2016;8(170):64–8 (In Russ.)
- 10 Afshin B.H., Rasool S., Seyed T.H. Hospital Mortality Associated with Stroke in Southern Iran. *Iran J Med Sci*. 2013;38(4):314–9