

телообразование. Сравнительно недавно было опубликовано первое сообщение об обнаружении у большинства больных СКВ антител к ДНКазе I класса IgG, ингибирующих ее функцию [17]. Учитывая наши данные, представляет интерес дальнейшее изучение проблемы, включая сравнение двух подгрупп больных СКВ по наличию антител к ДНКазе I и по их концентрации, а также сравнительную оценку выклада антител и актина в ингибирование исследуемого фермента.

Литература

1. Иванова М.М. Системная красная волчанка // Сигидин Я.А., Гусева Н.Г., Иванова М.М. Диффузные болезни соединительной ткани (системные ревматические заболевания): Руководство для врачей. — М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2004. — С. 253-340.
2. Шапот В.С., Чудинова И.А., Кречетова Г.Д. Методы выделения и определения активности нуклеаз // Современные методы в биохимии. В 2 т. Т.А. / Под ред. В. П. Ореховича. — М.: Медицина, 1964. — С. 267—280.
3. Chitrabamrung S., Rubin R.L., Tan E.M. // *Rheumatol. Int.* - 1981. - Vol. 1, № 2. - P. 55-60.
4. Frost P.G., Lachmann P.J. // *Clin. Exp. Immunol.* — 1968. — Vol. 3, № 5. - P. 447-455.
5. Hadjiyannaki K., Lachmann P.J. // *Clin. Exp. Immunol.* — 1972. - Vol. 11, № 2. - P. 292-295.

6. Lachmann P.J. // *Clin. Exp. Immunol.* — 1996. — Vol. 106, №2.-P. 187-189.
7. Lachmann P.J. // *Lupus.* - 2003. - Vol. 12, № 3. - P. 202-206.
8. Lorenz H.M., Herrmann M., Winkler T. et al. // *Apoptosis.* — 2000. - Vol. 5, N. 5. - P. 443-449.
9. Macanovic M., Sinicropi D., Shak S. et al. // *Clin. Exp. Immunol.* - 1996. - Vol. 106. - №1 - P. 243-252.
10. Macanovic M., Lachmann P.J. // *Clin. Exp. Immunol.* — 1997. - Vol. 108, № 2. - P. 220-226.
11. Napirei M., Karsunsky П., Zevnik B. et al. // *Nat. Genet.* — 2000. - Vol. 25, № 2. - P. 177-181.
12. Pisetsky D.S. // *Autoimmun. Rev.* - 2004. - Vol. 3, N. 7-8. - P. 500-504.
13. Sallai K. Nagy E., Derfalvy B. et al. // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* - 2005. - Vol. 12, № 1. - P. 56-59.
14. Schler П., Lindberg U., Schutt C.E., Karlsson R. // *Eur. J. Biochem.* - 2000. - Vol. 267. - P. 476-486.
15. Tew M.B. Johnson R. W., Reveille J.D. et al. // *Arthritis Rheum.* - 2001. - Vol. 44, № 10. - P. 2446-2447.
16. Kunitz M. // *J. Gen. Physiol.* - 1950. - Vol. 33, № 4. - P. 349-362.
17. Yeh T.M., Chang H.C., Liang C.C. et al. // *J. Biomed. Sci.* - 2003. - Vol. 10, № 5. - P. 544-551.

Становление гемостаза плода и новорожденного

М.А. Бессонова*, Г.Н. Буслаева*, Т.Е. Цимбалова**, Е.В. Никушкин**

*ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет,

**ФГУ «ЦКБ» УД Президента РФ

Гемостаз плода

Эмбриональный гемостаз — динамическая система, которая развивается стадиями, постепенно достигая уровней взрослых, но всегда поддерживает равновесие между активаторами и ингибиторами коагуляции, а также фибринолитической системой на всем протяжении внутриутробной жизни [16].

Многие коагуляционные белки в эмбриональный период уже синтезированы, но с середины внутриутробного периода продукция данных белков приостанавливается до момента родов. Причины данных процессов в настоящее время не известны [11].

В табл. 1 представлены факторы коагуляции в зависимости от срока гестации в сравнении со здоровыми новорожденными и взрослыми [16].

Уровень фактора II значительно увеличивается в III триместре беременности. Увеличение уровней факторов II, IX и X отмечается при рождении, но остается сниженным по сравнению с взрослыми. Кроме того, PIVKA уровни (функционально неполноценные молекулы предшественницы коагулирующих белков, образующиеся при дефиците витамина K и действующие как антикоагулянты), определяемые твердофазным иммуноферментным анализом, были ниже у плода, чем у новорожденного и взрослого человека, независимо от срока гестации.

Уровни факторов V и VIII выше, чем уровни K-витаминзависимых факторов и

достаточно стабильны в период 19—30 недель гестации [16]. Увеличение их до уровней взрослых происходит к 20 неделям гестации. Поскольку фактор VIII созревает рано, диагноз гемофилии А может быть поставлен внутриутробно после 18

Таблица 1
Факторы коагуляции плода в зависимости от срока гестации в сравнении со здоровыми новорожденными и взрослыми

Показатель	19-23 нед.	24-29 нед.	30-38 нед.	Новорожд.	Взрослый
Протромбиновое время, с	32,5±13,0	32,2±12,5	22,6±7,0	16,7±5,6	13,5±2,4
АЧТВ, с	168,8±83,5	154,0±61,5	104,8±26,0	44,3±8,5	33,0±7,0
Тромбиновое время, с	34,2±10,1	26,2±2,0	21,4±3,2	20,4±5,0	14,0±2,0
Фактор I, г/л (фибриноген)	0,85±0,47	1,12±0,50	1,35±0,20	1,68±0,75	3,0±1,36
Фактор II, %	16,9±7,0	19,9±10,0	27,9±17,5	43,5±18,5	98,7±27,5
Фактор V, %	32,1±11,5	36,8±12,5	48,9±23,5	89,9±45,0	99,8±37,5
Фактор VII, %	27,4±10,0	33,8±15,0	45,9±15,5	52,5±25,0	101,3±31,0
Фактор VIII, %	34,5±16,0	35,5±16,0	50,1±25,5	94,3±56,0	101,8±60,0
Фактор IX, %	10,1±4,0	9,9±5,0	12,3±9,5	31,8±17,5	104,8±36,0
Фактор XI, %	13,2±5,5	12,1±8,0	14,8±10,0	37,2±24,5	100,2±32,5
Фактор XII, %	14,9±9,5	22,7±17,0	25,8±19,5	69,8±40,0	101,4±39,5
Прекалликреин, %	12,8±5,5	15,4±9,0	18,1 ±10,0	35,4±16,0	99,8±35,0
Высокомолекулярный кининоген, %	15,4±6,0	19,3±8,0	23,6±11,0	38,9±12,5	98,8±33,5

недель гестации с помощью диагностического кордоцентеза [10].

В возрасте 30–38 недель большинство факторов коагуляции немного увеличивается, тогда как факторы V, VII, VIII составляют около 50% от уровней взрослых. Уровни IX и X факторов остаются неизменными с 19 по 38 неделю гестации, тогда как уровень VII фактора постепенно увеличивается.

Уровни фактора XI, прекалликреина, высокомолекулярного кининогена остаются сниженными в период внутриутробной жизни.

Фактор XII регулярно увеличивается во время внутриутробной жизни [16].

Фактор XIII развивается рано в эмбриональном периоде, его недостаток может быть связан с внутричерепными кровоизлияниями в период новорожденности [10].

Фактор Виллебранда (ФВ) значительно выше у детей, рожденных через естественные родовые пути, чем у рожденных путем кесарева сечения [7].

У плодов старше 34 недель гестации некоторые уровни факторов свертывающей системы близки или равны таковым у новорожденных, что говорит о значительном печеночном созревании в этой стадии развития.

У плода в возрасте 19–29 недель гестации ингибиторы коагуляции: антитромбин — III (АТ III), протеин С (Pr. C), протеин S (Pr. S) снижены. Таким образом, можно предположить, что в этом возрасте хорошо сбалансировано гемостатическое равновесие [16]. АТ III, Pr. C, Pr. S регулярно увеличиваются в течение внутриутробной жизни, но остаются значительно ниже, чем у новорожденных. Pr. C также снижен у недоношенных новорожденных. Уровни Pr. C быстро снижаются при сепсисе, ДВС, дыхательной недостаточности. Pr. S особенно снижен в период 30–38 недель. Сниженные концентрации АТ III способствуют устойчивости гепарина в крови новорожденного и уязвимости в развитии ДВС-синдрома [10].

В табл. 2 представлены ингибиторы коагуляции в зависимости от срока гестации в сравнении со здоровыми новорожденными и взрослыми [16].

Таблица 2
Ингибиторы коагуляции плода в зависимости от срока гестации в сравнении со здоровыми новорожденными и взрослыми

Показатель	19-23 нед.	24-29 нед.	30-38 нед.	Новорожд.	Взрослый
Антитромбин III, %	20,2±9,5	30,0±9,5	37,1±15,5	59,4±19,0	99,8±32,5
Протеин S, %	15,1±5,0	17,4±5,5	21,0±7,5	38,5±16,5	99,6±23,0

В возрасте 30–38 недель уровни активаторов и ингибиторов коагуляции по сравнению с более ранними сроками выше, но остаются значительно ниже, чем у новорожденных.

В течение последнего месяца и в первые часы после рождения выявляются динамические изменения в системе крови, особенно в системе коагуляции [16].

Фибринолитическая система плода сложна. В экспериментах *in vitro* доказано, что к моменту рождения ребенок имеет дефицит фибринолитических ферментов по сравнению со здоровым взрослым около 50%. Концентрации физиологического ингибитора плазмينا альфа-2-антиплазмينا (α_2 — ап) в пуповинной крови соответствуют таковым во взрослой плазме [10].

Формирование гемостаза доношенного и недоношенного новорожденного

Система гемостаза новорожденного в онтогенезе претерпевает быстрые и значительные изменения, которые, являясь по своей сути физиологическими, могут усугубляться

на фоне самых различных заболеваний и способствовать развитию у части новорожденных геморрагий и тромбозов [11]. Сосудисто-тромбоцитарный и коагуляционный гемостаз здорового новорожденного ребенка представляет собой лабильную и одновременно сбалансированную систему отдельных компонентов гемостаза, которая на разных этапах неонатального периода достигается различными механизмами и отражает биологическую целесообразность и соответствие переходным состояниям периода новорожденности [5].

Роды и ранний постнатальный период жизни представляют собой уникальное сочетание экстремальных воздействий, требующее непрерывной смены механизмов адаптации на функциональном, гормональном, биохимическом уровнях. Динамические изменения в системе гемостаза, отражая характер процессов адаптации, должны при этом не выходить за границы, опасные развитием тромбозов или кровотечений, то есть должен сохраняться баланс внутри самой системы [5].

Количественные и качественные сдвиги в свертывающей системе крови новорожденного выявляются на всех этапах гемокоагуляционного каскада [1].

Гемостатические параметры крови новорожденного зависят от срока гестации и возраста ребенка после рождения (табл. 3) [4].

По некоторым данным, существуют небольшие различия между системой гемостаза недоношенных новорожденных (после 30 недель гестации) по сравнению с доношенными новорожденными. У недоношенных и доношенных детей полное созревание параметров коагуляции и фибринолиза до уровней взрослых происходит к 6 месяцам, исключая Pr. C, который остается сниженным у детей до 10 лет [17].

При рождении отмечается низкий уровень К-витамин-зависимых факторов (II, VII, IX, X) [16]. Причины дефицита витамина К у новорожденных различны, среди наиболее вероятных называют малое поступление витамина К через плаценту в антенатальный период, стерильность кишечника у младенцев после рождения, снижение функциональной активности печени, грудное вскармливание (содержание витамина К в женском молоке значительно меньше, чем в коровьем) [3]. Содержание этих факторов к моменту рождения следующее: фактора II (протромбина) 30–70%, фактора VII (проконвертина) 35–85%, фактора IX (Кристамаса) 20–40%, фактора X (Стюарта-Прауэра) не более 30–50%. В последующие дни жизни концентрация этих прокоагулянтов снижается, достигая максимума к 2–3-му дню жизни.

У доношенных новорожденных факторы V (проакцелирин) и VIII (антигемофильный глобулин), определяемые коагуляционным и иммунологическим методами, не отличаются от нормального [1]. Уровень фактора IX достигает взрослых цифр к девятимесячному возрасту, это физиологическое снижение мешает поставить диагноз гемофилии В мягкого течения до 1 года [11].

При рождении ребенка выявлено снижение уровня контактного фактора XII (Хагемана) до 20–70%, причем его нормализация отмечается к 9–14-му дню жизни. Уровни факторов Флетчера (прекалликреина) и Фитцджеральда (высокомолекулярный кининоген) также снижены соответственно до 20–50% и 40–80% по сравнению с их содержанием у детей 1-го года и взрослых. Имеются указания на то, что у новорожденных отмечается депрессия фактора XI до 20–50% с восстановлением его уровня до нормального к 2-месячному возрасту [1]. Низкие уровни этих факторов, вероятно, имеют значение в удлиненном активированном частичном тромбопластиновом времени (АЧТВ) в течение первых 6 месяцев жизни.

Уровень ФВ при рождении повышен и остается таковым до трехмесячного возраста, таким образом, доказывая, что его повышение не является реакцией на родовой стресс.

Таблица 3
Параметры гемостаза здоровых новорожденных детей первой недели жизни

Показатель	При рождении (пуповинная кровь)	3-й день	5—6-й день
Тромбиновое время, с	-	-	17,2±1,2
Фибриноген, г/л			
а)			2,0±0,05*
б)	2,9±0,3	4,7±0,2*	4,7±0,3
Фактор II, %	67,0±4,0	71,2±2,8	86,8±1,7**
Фактор V, %	92,9±3,4	86,8±1,0	80,6±0,9*
Фактор VII, %	71,9±1,2	75,6±2,8	67,6±1,3
Фактор VIII, %	101,8±4,1	84,7±7,8*	81,0±1,1*
Фактор IX, %		86,8±3,8	85,4±1,6
Фактор X, %	61,9±1,5	63,5±2,3	60,3±2,2
Фактор XI, %	79,3±3,3	83,6±2,3	89,3±2,1**
Фактор XII, %	94,8±2,4	96,2±8,1	89,1±1,1**
ФВ, %	160±35,6	86,0±20,8*	121,8±15,2**
Плазминоген, мкг/л	53,0±0,3	49,0±1,0	45,0±3,0*
АТ III, г/л	0,15±0,01	0,13±0,01*	0,17±0,002**
α2-макроглобулин, г/л	3,35±0,26	3,00±0,05	3,07±0,24
Рг. С, %	50,10±1,60	69,0±1,9*	71,30±0,50*
С1 — ингибитор, г/л	0,15±0,01	0,16±0,01	0,18±0,01*
Д-димер, мкг/мл	1,47(1 день) ± 1,03	1,34±1,08	

Примечание, «а» (n=27) и «б» (n=22) — коагуляционный и иммунологический методы определения фибриногена соответственно;

* — $p < 0,05$ по сравнению с пуповинной кровью;

** — $p < 0,05$ по сравнению с 3 сутками.

Уровни антикоагулянтов: АТ III, Рг. С, Рг. S снижены при рождении и в первые недели жизни. Рг. С (уровень 40—50%) и АТ III (уровень 50—60%) остается сниженным до 6-месячного возраста [8]. Рг. С синтезируется в гепатоцитах под влиянием витамина К, являясь К-витаминзависимым.

Снижение уровня двух важнейших антикоагулянтов (АТ III и Рг. С) способствует значительно более частому возникновению тромбогенных осложнений у новорожденных, чем у детей старшего возраста. У доношенных новорожденных этот сдвиг, по-видимому, в той или иной степени уравновешивается этиологической гипокоагуляцией [1].

Уровень Д-димеров пуповинной крови здорового новорожденного значительно превышает их содержание в крови здорового взрослого [18].

С точки зрения общего гемостатического потенциала в первые минуты/часы жизни преобладают прокоагулянтные и проагрегантные влияния. Это связано с рядом обстоятельств:

- стрессовой гиперкатехоламинемией (известно, что адреналин является не только агрегантом, но и общим активатором тромбоиновой и кининовой системы, а также компонента);

- повышенным содержанием АКТГ, СТГ, ангиотензина II, альдостерона, также стимулирующих гемостаз;

- поступлением тканевого тромбопластина вследствие травмы сосудов пуповины [2];

- физиологической полицитемией;

- повышенной потерей воды с поверхности кожи, влияющей на реологические свойства крови;

- временным функционированием фетальных шунтов, влияющим на гемодинамические и, следовательно, функциональные свойства клеток крови;

- притоком крови с повышенным содержанием кислорода в ранее ишемизированные отделы легких, мышц, мезентериальные сосуды, что может активировать лейкоциты и эндотелиоциты;

- транзиторной активацией гликолиза и ацидоза;

- повышенным эритродиурезом, приводящим к поступлению АДФ и других веществ, активирующих тромбоциты и их адгезию;

- стимулирующим влиянием на адгезию тромбоцитов невысоких концентраций непрямого билирубина, отмечаемых в эти сроки [5, 6].

Повышение активности фибринолиза сразу после рождения является фактором поддержания жидкого состояния крови в период ранней адаптации новорожденных. Снижение в течение первых суток (12—18 ч) уровня фибриногена (фактора I), на фоне повышенной активности фибринолиза происходит за счет активаторов плазминогена, в дальнейшем действие активаторов плазминогена несколько снижается, а активность плазминогена остается на прежнем уровне в течение первых 3 суток [2]. В плазме здорового новорожденного содержится эмбриональная форма молекулы плазминогена, которая отличается от взрослой увеличенным содержанием сиаловой кислоты и фосфорилированием. Эта молекула менее активна по отношению к плазмину по сравнению со взрослой молекулярной формой. Однако выявлено, что фибринолиз в пуповинной крови активен. Кроме того, плазмин, производный от эмбрионального плазминогена, более устойчив к инактивации α2-ап. [10]. Содержание плазминогена у новорожденных снижено до 40—50% по сравнению с детьми в возрасте 1 года и взрослыми, а количество проактиватора плазминогена повышено. Содержание антиплазминов нормально.

При определении фактора XIII (фибриностабилизирующего) выявляется снижение содержания этого фактора примерно в 2 раза. Кровоточивостью это не сопровождается, поскольку 10—15% уровня фактора XIII вполне достаточно для полной стабилизации фибриновых сгустков. Нормализация содержания этого фактора отмечается к 3-й недели жизни [1].

Примечательными являются существенные различия между данными пуповинной крови и венозной первых суток жизни по показателям протромбинового времени и агрегации тромбоцитов, что, вероятно, отражает особенности механизмов поддержания баланса местного гемостаза и влияние плацентарных факторов и разнонаправленность тромбоцитарного и плазменного компонентов гемостаза, сочетающуюся с повышенной свертываемостью цельной крови [5].

Баланс в системе гемостаза сразу после рождения поддерживается несколькими механизмами. Тромбогенная направленность тромбоцитарного гемостаза «уравновешивается»:

- низкой прокоагулянтной активностью (главным образом, за счет печеночных факторов);

- низкой адреналин-агрегацией (ее связывают со снижением или блокадой адренорецепторов на тромбоцитах, что при гиперкатехоламинемии препятствует развитию тромбозов);

- низким содержанием плазминогена, возможно, связанным с его потреблением в ходе активного фибринолиза;

- низким уровнем в этот момент фактора адгезии — фибронектина;

- повышенным содержанием продуктов деградации фибрина — ПДФ (антикоагулянта и антиагреганта);

— транзиторной гипокальциемией (отмечаемая в эти же сроки);

— задержкой воды (вследствие повышенной продукции вазопрессина и альдостерона);

— повышенным кровоснабжением легких, стимулирующим их метаболическую активность с общей фибринолитической направленностью регионарного гемостаза [5].

Относительно узкий диапазон колебаний ключевого фактора каталитического каскада фактора X свидетельствует о напряженности и одновременно эффективности адаптации в коагуляционном звене.

В последующие 2—3-и сутки возникают новые факторы, влияющие на гемостаз и требующие дополнительных механизмов поддержания гемореологии и транспорта кислорода, а именно:

— транзиторная потеря массы тела и гипогидратация;

— окончательное функциональное закрытие Боталлова протока при сохранении возможности бидиректорального шунта, что гемодинамически влияет на состояние клеток крови;

— максимально низкое давление в легочной артерии и транзиторная гипервентиляция;

— выраженная миграция лейкоцитов в ткани;

— транзиторный катар кишечника и начало всасывания молока, следовательно, усиление мезентериального (портального) кровоснабжения;

— возможен мочекишечный инфаркт (следовательно, нарушение продукции урокиназы, обладающей эффектом неферментного фибринолиза);

— начало полового криза — «лишение эстрогенов», обладающих антигемостатическими свойствами;

— транзиторный гипотиреозидизм (эти гормоны обладают антикоагуляционным эффектом);

— минимальная концентрация кортизола;

— инволюция фетальной коры надпочечников, продуцировавшей андрогены — стимуляторы гемостаза;

— катаболическая направленность обмена сопровождается на 4-й день максимальным уровнем жирных кислот в крови [5].

Концентрация К-витаминзависимых факторов (II, VII, IX, X) снижается, достигая максимума ко 2—3-му дню жизни. Это — «физиологическая коагулопатия» [3].

Третьи сутки жизни характеризуются соответствующей сменой ситуации в системе гемостаза: максимальный разброс отмечается для VII, VIII, IX, XII факторов, высокомолекулярного кининогена, АТ III, Pг. С, , ПДФ, Mg. При этом усиливается общая гипокоагуляционная и гипоагрегационная тенденции: снижаются уровни (средние значения) факторов V, VIII; адгезия более обеспечивается возрастом фибронектина при одновременном снижении ФВ. Изменяется профиль ингибиторов: вместо АТ-III, повышаются уровни (средние значения) Pг. С, $\alpha 1$ -антитрипсина и С-1 ингибитора. Возможно, последний — это реакция на предшествующую активацию фибринолиза, ингибитором которого он является. Он является общим ингибитором контактной активации плазменных протеаз. Максимально низкий уровень АТ III на третьи сутки подтверждает общее наблюдение о наибольшей напряженности механизмов адаптации в эти сроки и механизмов гемостаза в том числе. На этом же сроке отмечен самый высокий процент детей с повышенным содержанием ПДФ — 77,7%, в то время как в пуповинной крови здоровых — лишь у 35,5%. Можно предположить, что гипокоагуляционная направленность гемостаза в эти сроки служит обеспечению микроциркуляции в условиях гемодинамической адаптации в 3—4 сутки, то есть является биологически целесообразной. Этому соответствует и транзиторная гипокальциемия. Непрямой билирубин, существенно повышенный в данный период, тормозит агрегацию тромбоцитов, то есть физиологическая желтуха на разных сроках может выполнять и регуляторную миссию, тем более что билирубин обладает и антиоксидантным эффектом [5].

Средний суммарный уровень основных прокоагулянтов составляет на 3—5-й дни жизни 35—50% от уровня взрослых. Снижение этого показателя до 10% является пограничным, при котором у 20% детей возникают эпизоды локальной кровоточивости из мест инъекций. При снижении уровня факторов ниже 10% возникает генерализованная кровоточивость, характерная для геморрагической болезни новорожденных. Уровень прокоагулянтов более 60% — нормальный для детей старшего возраста и взрослых — следует рассматривать у доношенных новорожденных 3—5 дней жизни как гиперкоагуляцию, возникающую при предтромботических и тромботических состояниях и введении препаратов витамина К [1].

К концу 1-й недели продолжается анатомическое закрытие (то есть процесс асептического воспаления) артериального протока; сохраняется функционирование аранциева протока, что создает возможность попадания части крови, оттекающей от кишечника, непосредственно в большой круг кровообращения, минуя печень (это совпадает с фазой "нарастающего инфицирования кишечника"). Гормональная ситуация существенно меняется: постепенно выводятся плацентарные и материнские гормоны и начинают активно функционировать собственные гипофиз и щитовидная железа; меняется уровень катехоламинов и глюкокортикоидов; снижается уровень перекисного окисления липидов.

Содержание К-витаминзависимых факторов (II, VII, IX, X) к 8-му дню жизни достигают уровня 1-го дня, а полностью восстанавливаются до нормы только ко 2—12-му месяцу. Из приведенных данных видно, что снижение уровня К-витаминзависимых факторов варьирует в значительных пределах, что крайне затрудняет разграничение физиологических и патологических сдвигов [3].

В системе гемостаза в эти сроки отмечается: повышение содержания факторов II, XI, ФВ, высокомолекулярного кининогена; стабильным остаются уровни фактора X и плазминогена; снижается концентрация факторов V и VIII, XII и острофазовых белков. Уровни естественных антикоагулянтов — АТ III и Pг. С, а также — С1-ингибитора повышаются. Активация последнего, по-видимому, способствует стабилизации гемодинамических, гемостатических и завершению воспалительных процессов [5].

Любое изменение кислородного статуса — легкая гипоксия при рождении, дистресс-синдром, могут нарушить баланс между факторами про- и антикоагуляции [19].

В табл. 4 представлены уровни факторов коагуляции у здоровых недоношенных новорожденных на 1-й и 5-й день жизни [9].

Таблица 4

Уровни факторов коагуляции у здоровых недоношенных новорожденных (30-36 недель)

Показатель	1-й день жизни	5-й день жизни
Протромбиновое время, с	13,0±2,8	12,5±2,7
АЧТВ, с	53,6±26,0	50,5±23,6
Время свертывания тромбина, с	24,8±5,6	24,1±5,3
Фибриноген, г/л	2,43±1,2	2,80±1,29
Фактор II, ЕД/мл	0,45±0,26	0,75±0,46
Фактор V, ЕД/мл	0,88±0,51	1,00±0,54
Фактор VII, ЕД/мл	0,67±0,46	0,84±0,54
Фактор VIII, ЕД/мл	1,11±0,31	1,15±0,76
ФВ, ЕД/мл	1,36±0,66	1,33±0,73
Фактор IX, ЕД/мл	0,35±0,23	0,42±0,30

продолжение таблицы 4

Фактор X, ЕД/мл	0,41±0,30	0,51±0,32
Фактор XI, ЕД/мл	0,30±0,22	0,41±0,28
Фактор XII, ЕД/мл	0,38±0,28	0,39±0,30
Фактор XIIIa, ЕД/мл	0,70±0,38	1,01±0,44
Фактор XIIIb, ЕД/мл	0,81±0,46	1,10±0,45
Плазминоген, ЕД/мл	1,70±0,68	1,91±0,70

Уровни К-витаминзависимых факторов, контактных факторов и ингибиторов коагуляции несколько снижены при рождении по сравнению с уровнями этих факторов у взрослых (табл. 5).

Таблица 5

Ингибиторы коагуляции на 1-й и 5-й день жизни у здоровых недоношенных новорожденных (30—36 недель) [9]

Показатель	1-й день жизни	5-й день жизни
АТ III, ЕД/мл	0,38±0,24	0,56±0,26
Протеин С, ЕД/мл	0,28±0,16	0,31±0,20
Протеин S, ЕД/мл	0,26±0,12	0,37±0,24

Относительно схожи со взрослыми уровни фибриногена, факторов V, VIII, XIII, ФВ (в ранний послеродовой период повышен). Данные показатели говорят о выборочной структуре созревания системы коагуляции у недоношенных новорожденных. Это равновесие между прокоагулянтами и ингибиторами рассматривается как средство поддержания гемостаза [9].

Уровень содержания К-витаминзависимых факторов у недоношенных младенцев начинает повышаться с первых часов после рождения и достигает средних значений этих факторов у взрослых людей к шестимесячному возрасту [3]. Фибриноген и тромбиновое время находились во взрослом диапазоне, однако на 5-е сутки уровень фибриногена значительно повышался. Уровни фактора V, XIIIa, XIIIb достигают уровней взрослых к 5-му дню жизни [9].

Увеличение фибринолитической активности в первые часы жизни не встречается у недоношенных новорожденных,

у которых развивается респираторный дистресс-синдром. Фибринолитическая активность у недоношенных новорожденных быстро истощается, что является неблагоприятным в прогностическом отношении [10].

Литература

1. Баркаган Л.З., Малаховский Ю.Е., Чупрова А.В. // Вопросы охраны материнства и детства. — 1986. — № 6. — С. 61-65.
2. Бочкова Л.Г. // Педиатрия. — 1995. — №3. — С. 24-28.
3. Богданович Н.С., Перович И.В., Девялтовская М.Г., Шредер С.А. // Здоровоохранение Беларуси. — 1995. — № 8.
4. Иванов Д.О. // Сборник материалов Российской конференции по детской гематологии. — Санкт-Петербург. — 1995. — С. 51.
5. Шабанов Н.П., Иванов Д.О. // Педиатрия. — 2000. — № 4. — С. 84-91.
6. Шабалов Н.П., Талаби Э., Иванов Д.О. // Сборник материалов научной конференции «Актуальные вопросы клинической педиатрии, акушерства и гинекологии». — Киров, 1994.
7. Andrew M., Paes B., Johnston M. // Am. J. of Pediatric Hematol. and Oncol. — 1990.
8. Andrew M., Paes B., Milner R., Johnston M. et al. // Blood. — 1987. — Vol. 70. — Issue 1. — P. 165-172.
9. Andrew M., Paes B., Milner R. et al. // Blood. — 1988. — Vol. 72. — Issue 5. — P. 1651-1657.
10. Manco-Johnson M., Nuss R. // NeoReviews. — 2000. — Vol. 1. — № 10.
11. Manco-Johnson M.J. // Tromb. Research. — 2005. — Feb. — Suppl. 115. — P. 55-63.
12. Monagle P., Barnes C., Ignjatovic V., Furnedge J. // Thromb. Haemost. — 2006. — Feb. — Vol. 95, № 2. — P. 362-372.
13. Monagle P., Barnes C., Ignjatovic V. et al. // Blood. — 2002. — Vol. 100. — P. 94-95.
14. Monagle P., Hagstom J.N. // Fetal and Neonat. Physiology. — 2003. — 3 Edition. — P. 1435-1446.
15. Monagle P., Andrew M. // Hemotol. of Infancy and Childhood. — 2003. — 6 Edition. — Vol. 1. — P. 121-169.
16. Reverdiau-Moalic P., Delahousse B., Body G., Bardos P. et al. // Blood. — 1996. — Vol. 88. — №3. — P. 900-906.
17. Terwiel J.R., Veltkamp J.J., Bertina R.M. et al. // Biol. Neonate. — 1985. — № 47. Vol. 9.
18. Tay, Siow-Phing a; Cheong, Soon-Keng a; Boo, Nem-Yun b // Blood Coagul. & Fibrinol. — 2003. — Vol. 14, № 2. — P. 125-129.
19. Watkins M.N., Swan S., Caprini J.A. et al. // Tromb. Res. — 1985. — Vol. 17. — P. 153.

Варианты метаболической защиты мозга в терапии каротидного ишемического инсульта

*А.Р. Маремкулов, **К.А. Куликов

* МУЗ Городская больница №2 «КМЛДО», г. Краснодар

ГУЗ Специализированная клиническая психиатрическая больница №1, г. Краснодар

Современные подходы к терапии ишемических острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) в остром периоде предполагают назначение препаратов, осуществляющих реперфузию (наиболее актуально в острейшем периоде), а также первичную и вторичную нейропротекцию, основываясь на современных представлениях о возможности выживания ткани мозга в зоне ишемической полутени: прерывание реакций глутамат-кальциевого каскада, уменьшение выраженности последствий оксидантного стресса, прерывание отсроченных механизмов смерти клеток, активацию микро-

глии, нормализацию баланса цитокинов, коррекцию иммунных сдвигов и локального воспаления, нарушений микроциркуляции, нормализацию функционального состояния гематоэнцефалического барьера, обеспечение трофической функции мозговой ткани, предупреждение апоптоза. Это связано с тем, что указанные процессы не только участвуют в доформировании инфаркта, но и способствуют диффузному повреждению головного мозга после ОНМК.

Кортексин представляет собой комплекс сбалансированных нейропептидов (левоповорачивающих аминокислот)