

Розбіжності у показниках ротаційної тромбоеластометрії пуповинної крові у недоношених новонароджених після різних видів токолітичної терапії

С. Ст. Леуш, Д. О. Говсеєв, М. В. Процик

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

Хитка рівновага у незрілій кровоспинній системі недоношеного плода й новонародженого може бути легко порушена під дією пов'язаних з пологами стресових чинників, з токолітичною терапією включно.

Мета дослідження: вивчення *in vivo* згортання крові та фібринолізу у новонароджених після токолітичної терапії.

Матеріали та методи. Дослідження виконано у двох клінічних групах новонароджених (термін гестації до 34 тиж) від матерів, що тривалий час до народження отримували токолітичне лікування гексопреналіном (I група, 26 дітей) або ніфедипіном (II група, 22 дитини). Для порівняння взято групу недоношених, народжених без застосування токолізу (III група, 18 дітей), та групу доношених новонароджених – IV група (18 дітей).

Гемостатичний профіль новонародженого *in vivo* визначали за допомогою пристрою ROTEM® delta (Instrumentation Laboratory, ФРН) у порції крові обсягом 300–340 мкл, яку було отримано після народження плода з фрагмента пуповини між двома клемами. Утворення та лізис згустку оцінювали за кінетичними параметрами коагуляції.

Аналіз еластограм виконано програмою з інтерфейсу пристрою. Для аналізу коагуляції використані тест-системи *ex-tem*® та *fib-tem*® (Tem Innovations GmbH, ФРН).

Результати. У разі токолізу гексопреналіном кут α неістотно відрізнявся від показників III та IV груп ($70,8 \pm 9,47^\circ$ проти $76,7 \pm 4,84^\circ$ та $79,9 \pm 4,62^\circ$; $p > 0,05$), а після токолізу ніфедипіном кут α ($54,8 \pm 10,16^\circ$; $p < 0,05$) вірогідно менший за показники III та IV груп, що свідчить про уповільнення утворення згустку крові новонародженого.

Характеристики процесу формування згустку – амплітуда на 5-й та 10-й хвиликах (A5, A10) та максимальна щільність/амплітуда (MCF/MA) після токолізу гексопреналіном (I група) перевищували такі у новонароджених III групи, де не було токолізу, – $14,6 \pm 8,73$; $19,3 \pm 6,20$; $23,4 \pm 6,97$ мм проти $13,2 \pm 3,34$; $15,5 \pm 4,34$; $15,2 \pm 11,37$ мм з вірогідною відмінністю за A10 та MCF/MA ($p < 0,05$) і доношених IV групи за A10 і MCF/MA ($16,0 \pm 7,39$ та $17,4 \pm 7,04$ мм; $p < 0,05$). Зростання амплітуд згустку після токолізу гексопреналіном нагадувало послідовність зростання параметрів доношених новонароджених, відрізняючись кількісно.

У разі токолізу ніфедипіном всі показники амплітуди згустку вірогідно зменшені – $8,2 \pm 3,34$; $10,0 \pm 2,27$; $11,4 \pm 3,03$ мм порівняно з III групою – $13,2 \pm 3,34$; $15,5 \pm 4,34$; $15,2 \pm 11,37$ мм ($p < 0,05$), особливо щодо вже наведених показників IV групи, максимально наближаючись до показників екстремально недоношених новонароджених – $4,6 \pm 1,39$, $8,0 \pm 3,01$, $7,9 \pm 5,56$ мм. Лізис на 30-й хвилині (LI30) відставав від показників контрольних груп ($95,6 \pm 5,50$ та $98,2 \pm 1,33\%$ порівняно з $91,7 \pm 15,28$ ($p > 0,05$) та $85,4 \pm 22,81\%$; $p < 0,05$). Максимальний лізис (ML) мав найменші середні значення поміж всіх недоношених ($3,2 \pm 1,56$; $4,4 \pm 4,25$; $8,1 \pm 2,50\%$; $p > 0,05$), відстаючи від показника доношених новонароджених ($17,1 \pm 2,34\%$; $p < 0,05$).

Висновки. 1. Токоліз із застосуванням гексопреналіну сульфату проявляється у недоношеного новонародженого прискоренням процесу утворення згустку та уповільнення фібринолізу у крові пуповини. Відображення такого впливу на тромбоеластограмі наближене до кінетичних процесів згортання крові у доношених.

2. Після використання для токолітичної терапії ніфедипіну на тромбоеластограмі наявні ознаки уповільненого формування згустку і неупорядкованого фібринолізу, про що свідчить значна дисперсія у показнику максимального лізису ($4,4 \pm 4,25$ мм).

Ключові слова: передчасні пологи, токоліз, гексопреналін, ніфедипін, ротаційна тромбоеластометрія.

Discrepancies in the indicators of rotational thromboelastometry of umbilical cord blood in premature newborns after different types of tocolytic therapy

S. S. Leush, D. O. Govseiev, M. V. Protsyk

The unstable balance in the immature hemostatic system of the premature fetus and newborn can be easily disturbed under the influence of stressful factors associated with childbirth, including tocolytic therapy.

The objective: to study *in vivo* the blood coagulation and fibrinolysis in newborns after tocolytic therapy.

Materials and methods. The study was performed in two clinical groups of newborns (gestational term up to 34 weeks) from mothers who received tocolytic treatment with hexoprenaline (I group, 26 babies) or nifedipine (II group, 22 newborns) for a long time before birth. A group of preterm infants born without tocolysis (III group, 18 children) and a group of full-term infants (IV group, 18 children) were the comparison ones.

The hemostatic profile of the newborn *in vivo* was determined using the ROTEM® delta device (Instrumentation Laboratory, Germany) in a portion of blood with a volume of 300–340 μ l, which was obtained after the birth of the fetus from a fragment of the umbilical cord between two clamps. Clot formation and lysis were assessed by kinetic parameters of coagulation.

The analysis of elastograms is performed by a program from the device interface. For coagulation analysis, the r ex-tem® and fib-tem® test systems (Tem Innovations GmbH, Germany) were used.

Results. In the case of hexoprenaline tocolysis, the α angle was insignificantly different from the values of the III and IV groups ($70.8 \pm 9.47^\circ$ vs. 76.7 ± 4.84 and $79.9 \pm 4.62^\circ$; $p > 0.05$), and after of tocolysis with nifedipine the angle α ($54.8 \pm 10.16^\circ$; $p < 0.05$) is probably smaller than the indicators of the III and IV groups, which indicates the slowing down of blood clot formation in the newborn. The characteristics of the process of clot formation – the amplitude at the 5th and 10th minutes (A5, A10) and the maximal clot firmness/maximal amplitude (MCF/MA) after hexoprenaline tocolysis (I group) exceeded those of newborns of the III group without tocolysis – 14.6 ± 8.73 ; 19.3 ± 6.20 ; 23.4 ± 6.97 mm versus 13.2 ± 3.34 ; 15.5 ± 4.34 ; 15.2 ± 11.37 mm with a significant difference according to A10 and MCF/MA ($p < 0.05$) and term newborns of the IV group according to A10 and MCF/MA (16.0 ± 7.39 and 17.4 ± 7.04 ; $p < 0.05$). The growth of clot amplitudes after tocolysis with hexoprenaline resembled the sequence of growth of the parameters of full-term newborns, differing quantitatively.

In the case of nifedipine tocolysis, all parameters of the clot amplitude are significantly reduced – 8.2 ± 3.34 ; 10.0 ± 2.27 ; 11.4 ± 3.03 mm compared to the III group – 13.2 ± 3.34 ; 15.5 ± 4.34 ; 15.2 ± 11.37 mm ($p < 0.05$), all the more, to the already the indicators of the IV group, as close as possible to the indicators of extremely premature newborns – 4.6 ± 1.39 , 8.0 ± 3.01 , 7.9 ± 5.56 mm.

Lysis index at 30 min (LI 30) lagged behind the indicators of the control groups (95.6 ± 5.50 and $98.2 \pm 1.33\%$ compared to 91.7 ± 15.28 ($p > 0.05$) and $85.4 \pm 22.81\%$; $p < 0.05$). Maximum lysis (ML) had the lowest mean values among all premature infants (3.2 ± 1.56 ; 4.4 ± 4.25 ; $8.1 \pm 2.50\%$; $p > 0.05$), lagging behind the index of full-term newborns ($17.1 \pm 2.34\%$; $p < 0.05$).

Conclusions. 1. Tocolysis with the use of hexoprenaline sulfate is reflected in a premature newborn by the acceleration of the process of clot formation and the slowing down of fibrinolysis in umbilical cord blood. The reflection of this effect on the thromboelastogram is close to the kinetic processes of blood coagulation in full-term infants.

2. After the use of nifedipine for tocolytic therapy, there are the signs of delayed clot formation and disordered fibrinolysis on the thromboelastogram, as indicated by a large variance in the maximal lysis index (4.4 ± 4.25 mm).

Keywords: premature birth, tocolysis, hexoprenaline, nifedipine, rotational thromboelastometry.

Хитка рівновага у системі гемостазу недоношеного плода й новонародженого, у яких ще не завершено дозрівання прокоагулянтних та фібринолітичних елементів [12, 17, 21], може легко зазнати руйнування внаслідок найменших стресових впливів, передчасних пологів зокрема [2, 21].

Токोलітичну терапію, призначену на протидію стресовим передчасним пологам, слід сприймати не менш стресовим чинником. Особливо це стосується токолізу препаратами β_2 -міметичної групи, зв'язок яких із симпатоадреналовою системою поза сумнівом. Прокоагулянтний вплив адреноміметичних засобів також давно відомий, хоч і не зовсім зрозумілий [10, 15].

Розуміння функціональної врівноваженості у системі згортання крові у плода й новонародженого залишається слабким місцем в оцінюванні обсягу надання допомоги недоношеним і потребує подальшого розроблення для покращення клінічних результатів [4, 23, 26].

Усе це спонукало до дослідження процесу гемокоагуляції та лізису згустків у недоношених новонароджених, матері яких отримували тривале лікування токолітичними засобами.

Мета дослідження: вивчення *in vivo* згортання крові та фібринолізу новонароджених після токолітичної терапії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Ретроспективне когортне дослідження проводили у період із листопада 2022 р. по грудень 2023 р. на базі кафедри акушерства та гінекології № 1 НМУ імені О. О. Богомольця у КНП «Перинатальний центр м. Києва».

Дослідження виконано у двох клінічних групах новонароджених у терміні гестації до 34 тиж від матерів, переведених з початком передчасної пологової діяльності до Перинатального центру з інших установ, де вони отримували токолітичне лікування гексопреналіном (I група, 26 дітей) або ніфедипіном (II група, 22 дитини) понад 48 год. Токоліз виконували з дотриманням дозових приписів згідно з настановами до застосування від виробників.

Гексопреналіну сульфат 10 мкг на добу вводили внутрішньовенно через крапельну або мікроперфу-

зійну систему на 500 мл ізотонічного розчину хлориду натрію. Таблетований ніфедипін по 10 мг використовували у пролонгованій формі (з контрольованим вивільненням діючої речовини) до 6 таблеток на добу трансбукально.

Інші препарати для токолізу не розглядали через їхню низьку з різних причин частоту використання. Для порівняння взято групу недоношених, народжених без застосування токолізу (III група), та групу здорових доношених новонароджених – IV група (по 18 дітей).

Вік роділь становив 18–35 років. Вагітність одноплідна, народжували вперше та не мали соматичних захворювань. Критеріями виключення були: гіпертензивні розлади у вагітних, синдром затримки росту плода, гіпертермія під час пологів, ізоімунний конфлікт, синдроми порушення згортання крові у матері. Цей добір був спрямований на уникнення додаткових впливів на кровоспинну систему новонароджених.

В'язкопружні властивості крові вивчали за допомогою пристрою ROTEM® delta (Instrumentation Laboratory, ФРН). Використана техніка еластометрії дозволяє безпосередньо «біля ліжка хворого» швидко й точно оцінити гемостатичний профіль новонародженого *in vivo* [16, 20]. Вимірювання виконують у невеликій порції крові (300–340 мкл). Це важливий елемент для роботи з кров'ю новонародженого, особливо недоношеного, фізичний стан якого та етичні причини не дозволяють отримати зразок крові обсягом 3,5–4,0 мл для звичайного лабораторного дослідження.

У процесі утворення та лізису згустку вимірюють кінетичні параметри процесу коагуляції, які аналізуються автоматично програмним забезпеченням пристрою і виводяться на друк або дисплей позначеними аббревіатурами латиницею відповідно до міжнародної термінологічної номенклатури [6]:

- СТ – час згортання крові (clotting time);
- кут α – швидкість полімеризації згустку;
- A5, A10 – амплітуди згустку на 5-й та 10-й хвили-нах, MCF/MA – максимальна щільність згустку/

максимальна амплітуда (maximal clot firmness/ maximal amplitude) – характеристики процесу формування згустку;

- LI 30 – відсоток лізису на 30-й хвилині,
- ML – максимальний лізис.

Зразки крові отримували одразу після народження плода з фрагмента завдовжки близько 20 см між двома клемми, виключаючи можливий вплив на досліджувані показники з боку плацентарної та плодової крові. Для мінімізації наслідків пошкодження ендотелію і контактної активації системи згортання зразки пуповинної крові брали за допомогою поліетиленового катетера до вакутейнера з цитратом натрію 3,2%.

Дослідження виконували з використанням тест-систем для аналізу коагуляції *ex-tem*® та *fib-tem*® (Tem Innovations GmbH, ФРН). Перший призначений для запуску процесу коагуляції по зовнішньому шляху, а другий потрібен для визначення рівня фібриногену, утворення і щільності фібринового згустку без участі тромбоцитарної ланки. Останню умову забезпечує цитохалазин D, елемент реактиву *fib-tem*®, що вибірково інактивує тромбоцити [8, 27].

Статистичний аналіз виконали з використанням програмного комплексу MedStat. Для перевірки нормальності розподілу використали критерій W Шапіро–Уїлка. Для виявлення статистичної вірогідності по групах використовували дисперсійний аналіз – метод множинних порівнянь Шеффе, ранговий однофакторний аналіз Краскела–Уолліса – критерій Данна.

У дослідженні враховано принципи Гельсінської декларації. Протокол дослідження затверджено комітетом з біоетики НМУ. Пацієнтками надано інформовану згоду на участь у його проведенні.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Пуповинній крові недоношених після тривалого токолізу гексопреналіном були притаманні деякі особливості кінетичних характеристик утворення згустку, що наближали її за цими характеристиками до крові, не обробленої цитохалазином D. У всіх величинах амплітуд (щільності згустку) спостерігалися значення, вищі за відповідні середні у II групі, що наближало їх до розмірностей відповідних параметрів у доношених (таблиця).

Час утворення згустку (СТ) у I групі скорочений вдвічі-втричі, але не має великого діагностичного значення у

тесті *fib-tem*, оскільки оцінювання всіх наступних параметрів відбувається від початку утворення згустку.

Розміри кута α зменшили порівняно з показниками контрольних груп. У разі застосування токолізу гексопреналіном кут α неістотно відрізнявся від показників контрольних груп ($70,8 \pm 9,47^\circ$ проти $76,7 \pm 4,84^\circ$ та $79,9 \pm 4,62^\circ$ відповідно; $p > 0,05$), а після токолізу ніфедипіном кут α вірогідно менший, ніж у групах III, IV ($54,8 \pm 10,16^\circ$; $p < 0,05$). Величина кута α визначається швидкістю формування згустку від початку згортання, тобто, що він більший, то утворення згустку відбувається швидше. Отже, після використання ніфедипіну швидкість утворення згустку у крові новонародженого уповільнена.

Після токолізу гексопреналіном (I група) параметри амплітуд перевищували такі у новонароджених III групи, де не було токолізу, – $14,6 \pm 8,73$; $19,3 \pm 6,20$; $23,4 \pm 6,97$ мм проти $13,2 \pm 3,34$; $15,5 \pm 4,34$; $15,2 \pm 11,37$ мм з вірогідною відмінністю за A10 та MCF/MA ($p < 0,05$) і доношених IV групи за A10 і MCF/MA – $16,0 \pm 7,39$ та $17,4 \pm 7,04$ відповідно ($p < 0,05$). Зростання величин амплітуд згустку у разі токолізу гексопреналіном наближено нагадувало послідовність зростання параметрів доношених новонароджених [18], відрізняючись кількісно. Тобто мова може йти не про повну подібність, але про тенденцію змін.

Протилежна картина спостерігалася при токолізі ніфедипіном. Усі показники амплітуди згустку вірогідно зменшені – $8,2 \pm 3,34$; $10,0 \pm 2,27$; $11,4 \pm 3,03$ мм порівняно з новонародженими III групи – $13,2 \pm 3,34$; $15,5 \pm 4,34$; $15,2 \pm 11,37$ мм ($p < 0,05$), особливо щодо вже наведених показників IV групи, максимально наближаючись до показників екстремально недоношених новонароджених з нашого попереднього дослідження – $4,6 \pm 1,39$, $8,0 \pm 3,01$, $7,9 \pm 5,56$ мм [18].

Усі варіанти токолітичної терапії мали відображення у кінетиці процесів лізису згустку. Лізис на 30-й хвилині (LI 30) був вкрай слабким, відстаючи від показників контрольних груп ($95,6 \pm 5,50\%$ та $98,2 \pm 1,33\%$ порівняно з $91,7 \pm 15,28\%$ ($p > 0,05$) та $85,4 \pm 22,81\%$; $p < 0,05$). Максимальний лізис (ML) не показовий, з великим розсіюванням, мав найменші середні значення у всіх недоношених ($3,2 \pm 1,56$; $4,4 \pm 4,25$; $8,1 \pm 2,50\%$; $p > 0,05$), істотно відстаючи від показника доношених новонароджених ($17,1 \pm 2,34\%$; $p < 0,05$).

Отже, матеріали з таблиці можна узагальнити на користь максимально можливого скорочення курсу токолітичної терапії. Відмовитися від такої складової

Тромбоеластометричні характеристики крові плодів після токолізу

Показник ROTEM	Токोलіз		Контроль	
	I група, n=26	II група, n=22	III група, n=18	IV група, n=18
СТ, с	19,9±10,13***	66,7±12,11***	52,5±25,03	43,3±21,48
Кут α , °	70,8±9,47*	54,8±10,16***	76,7±4,84	79,9±4,62
A5, мм	14,6±8,73*	8,2±3,34***	13,2±3,34	16,2±3,38
A10, мм	19,3±6,20*	10,0±2,27***	15,5±4,34	16,0±7,39
MCF/MA, мм	23,4±6,97***	11,4±3,03***	15,2±11,37	17,4±7,04
LI 30, %	95,6±5,50#	98,2±1,33***	91,7±15,28	85,4±22,81
ML, %	3,2±1,56***	4,4±4,25***	8,1±2,50#	17,1±2,34

Примітки: * – вірогідна відмінність між групами з різним способом токолізу (I, II), ** – вірогідна відмінність з групою III, # – вірогідна відмінність з групою IV.

надання допомоги у передчасних пологах не можна, оскільки лише у такий спосіб можливо отримати час для профілактики пневмонатії. Але і в разі токолізу внутрішньовенними препаратами, коли відбувається додаткове уведення рідини до об'єму плазми, і в разі трансбукального використання токолітичних засобів, тобто без втручання у плазмовий об'єм, відбувається реакція системи згортання крові і фібринолізу.

Використання для токолітичної терапії ніфедипіну відображається на тромбоеластометричних характеристиках у вигляді уповільненого формування згустку і безсистемного фібринолізу. У показнику ML II групи видно велику дисперсію значень ($4,4 \pm 4,25$ мм), що, ймовірно, може бути пов'язано з піковими насиченнями препаратом плазми при трансбукальному призначенні й завершенням пологів у різний час відносно цих піків.

Зменшення амплітуди щільності згустку може мати таке пояснення: надходження до материнського організму препарату з позитивною хроно- та інотропною дією з інтервалом у 4 год неодмінно приводить до транзитного прискорення ЧСС також і у плода. На тлі такого прискорення відбувається формування неповноцінних, недостатньої щільності згустків крові, які у подальшому легше піддаються лізису.

Тобто, виходячи з відомих фізико-хімічних та фармакологічних властивостей ніфедипіну (молярна маса 346 г/моль, початок терапевтичної дії – через 20 хв, час максимального насичення плазми крові – з 30-ї до 90-ї хвилини й тривалість дії – близько 4 год), щільність згустку та його руйнування невдовзі після вживання таблетованого ніфедипіну і через 2–3 год буде очікувано різною. Здатність похідних дигідропіридину (у цьому випадку – ніфедипіну) чинити фібринолітичну дію відома кардіологам і невропатологам і переважно ними ж вивчається [3, 9, 24, 25].

Так само, як ніфедипін, гексопреналін з його молярною масою 420,5 г/моль легко долає плацентарний бар'єр, швидко потрапляючи до плода. Проте, на противагу ніфедипіну з його 50% біодоступності через ентеральний шлях уведення, гексопреналін має 100% біодоступності при парентеральному надходженні. Максимум його дії досягається на перших хвилинах і також триває до 4 год.

Повідомлення про зв'язок між тромбоеластометричними параметрами крові роділь та новонароджених і токолітичною терапією у досяжній літературі відсутні. Поодинокі дослідження з відображенням гемодинамічних ефектів катехоламінів у системі згортання крові стосуються невідкладної кардіології [7, 14, 22], ортопедичної хірургії [5, 13] та урології [19].

Проте спостереження впливу адреноміметичних сполук на коагуляцію мають давню історію. Ще 1957 р. повідомлено про спробу дослідити у людини згортання крові одразу після уведення адреналіну. При цьому автори посилалися на результати дослідження 1903 р. У тому повідомленні були наведені дані від 1903 р. про скорочення часу згортання крові у собак після ін'єкції адреналіну. У дослідженнях тих часів з анестезованими або децереброваними тваринами різних видів було встановлено скорочення на 33–50% часу згортання крові під впливом низьких доз адреналіну (10^{-6} г/кг) та подовження часу згортання високими дозами (3×10^{-5} г/кг). Після внутрішньовен-

них ін'єкцій адреналіну молодим здоровим чоловікам час згортання крові у них скорочувався, проте лише у силіконованих пробірках [10].

Серед висновків, зроблених авторами, окрім скорочення часу згортання був ще один – про зростання активності проакцелерину, фактора зовнішнього шляху коагуляції. Через 43 роки з'явилося повідомлення, що молекули коагуляції та фібринолізу вивільняються у кровообіг шляхом стимуляції β_2 -адренорецепторів ендотелію судин [15], а пізніше було підтверджено β_2 -опосередкований ефект індукованого адреналіном зростання вмісту факторів згортання крові [13].

Висновок зроблено на підставі блокування адреналінової індукції коагуляції неселективною β -блокадою, але не β_2 -селективними блокаторами. Прямих досліджень коагуляції за допомогою тромбоеластометрії не проводили, що самі автори визнали обмеженням цього дослідження. Якщо молекули коагуляції та фібринолізу вивільняються у кровообіг шляхом стимуляції β_2 -адренорецепторів ендотелію судин, то за активацію тромбоцитів відповідають комбіновані механізми, пов'язані з α_2 - та β_2 -адренорецепторами.

У здорових людей зберігається баланс між згортанням крові та фібринолізом. Короточасна активація симпатичної нервової системи впливає на регулярну кровоспинну активність, короточасний масивний викид катехоламінів може спровокувати гіперкоагуляційний стан. Точний механізм, що лежить в основі гемостатичних змін у разі симпатичної активації, залишається незрозумілим. Знаючи важливу роль системи гемостазу, дивно, що короточасний адренергічний вплив на коагуляцію, фібриноліз та активність тромбоцитів не вивчається прискіпливо [15].

Попри те що проблема розглядалася багато років, докази все ще залишаються заплутаними, нерідко ґрунтуються більше на здогадках, аніж інформації. Не всі виявлені ефекти відображають реальність, особливо з одночасним застосуванням кількох препаратів. Скорочення часу згортання крові у разі поліпрагмазії може бути пов'язане з випадковою причиною. Знайдено повідомлення про адренергічну стимуляцію коагуляції навіть через інгальційний шлях надходження β_2 -міметика, при цьому не спостерігалося впливу на фібринолітичну систему [1].

На противагу сумнівам систематичний Кокранівський огляд, спрямований на оновлення оцінки впливу модуляції адренергічних рецепторів на змінні, пов'язані з гемостазом людини, у 3 базах даних статей, оприлюднених з 1 січня 2011 року по 16 лютого 2022 року, визнав результати досліджень стимуляції коагуляції катехоламінами узгодженими та біологічно вірогідними [11].

ВИСНОВКИ

1. Токоліз із застосуванням гексопреналіну сульфату проявляється у недоношеного новонародженого прискоренням процесу утворення згустку та уповільненням фібринолізу у крові пуповини. Відображення такого впливу на тромбоеластограми наближене до кінетичних процесів згортання крові у доношених.

2. Після використання для токолітичної терапії ніфедипіну на тромбоеластограмі новонароджених наявні ознаки уповільненого формування згустку і неупорядкованого фібринолізу, про що свідчить значна дисперсія у показнику максимального лізису ($4,4 \pm 4,25$ мм).

Відомості про авторів

Леуш Сергій Станіславович – канд. мед. наук, доц., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (067) 111-02-18. *E-mail: Leushs9@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1293-3305

Говсєєв Дмитро Олександрович – д-р мед. наук, проф., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

ORCID: 0000-0001-9669-0218

Процик Марія Володимирівна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

ORCID: 0009-0003-2948-0909

Information about the authors

Leush Serhii S. – MD, PhD, Associate Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (067) 111-02-18. *E-mail: Leushs9@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1293-3305

Govsiev Dmytro O. – MD, PhD, DSc, Professor, Bohomolets National Medical University, Kyiv

ORCID: 0000-0001-9669-0218

Protsyk Mariia V. – Bogomolets National Medical University, Kyiv

ORCID: 0009-0003-2948-0909

ПОСИЛАННЯ

- Ali-Saleh M, Sarig G, Ablin JN, Brenner B, Jacob G. Inhalation of a Short-Acting β 2-Adrenoreceptor Agonist Induces a Hypercoagulable State in Healthy Subjects. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158652. doi: 10.1371/journal.pone.0158652.
- Amelio GS, Raffaelli G, Amodeo I, Gulden S, Cortesi V, Manzoni F, et al. Hemostatic Evaluation With Viscoelastic Coagulation Monitor: A Nicu Experience. *Front Pediatr*. 2022;10:910646. doi: 10.3389/fped.2022.910646.
- Braschi A. Potential Protective Role of Blood Pressure-Lowering Drugs on the Balance between Hemostasis and Fibrinolysis in Hypertensive Patients at Rest and During Exercise. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2019;19:133-71. doi: 10.1007/s40256-018-00316-2.
- Cannata G, Mariotti Zani E, Argentiero A, Caminiti C, Perrone S, Esposito S. TEG® and ROTEM® Traces: Clinical Applications of Viscoelastic Coagulation Monitoring in Neonatal Intensive Care Unit. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(9):1642. doi: 10.3390/diagnostics11091642.
- Chen S, Luo F, Lin Y, Yu G, Luo J, Xu J. Effect of intravenous low-dose norepinephrine on blood loss in non-tourniquet total knee arthroplasty under general anesthesia: a randomized, double-blind, controlled, single-center trial. *J Orthop Surg Res*. 2023;18(1):933. doi: 10.1186/s13018-023-04360-w.
- Drotarova M, Zolkova J, Belakova KM, Brunclikova M, Skomova I, Stasko J, et al. Basic Principles of Rotational Thromboelastometry (ROTEM®) and the Role of ROTEM-Guided Fibrinogen Replacement Therapy in the Management of Coagulopathies. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(20):3219. doi: 10.3390/diagnostics13203219.
- Esler MD, Jennings G, Schlaich M, Lambert G, Thompson J, Lambert E, et al. The adrenal medulla in cardiovascular medicine: an untold story. *J Hypertens*. 2021;39(5):819-9. doi: 10.1097/HJH.0000000000002748.
- Fiol AG, Yoo J, Yanez D, Fardelmann KL, Salimi N, Alian M, et al. Baseline rotational thromboelastometry (ROTEM) values in a healthy, diverse obstetric population and parameter changes by pregnancy-induced comorbidities. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2023;36(5):562-71. doi: 10.1080/08998280.2023.2217534.
- Fogari R, Zoppi A. Antihypertensive drugs and fibrinolytic function. *Am J Hypertens*. 2006;19(12):1293-9. doi: 10.1016/j.amjhyper.2006.04.013.
- Forwell GD, Ingram GI. The effect of adrenaline infusion on human blood coagulation. *J Physiol*. 1957;135(2):371-83. doi: 10.1113/jphysiol.1957.sp005716.
- Gatica S, Aravena D, Echeverría C, Santibanez JF, Riedel CA, Simon F. Effects of Adrenergic Receptor Stimulation on Human Hemostasis: A Systematic Review. *Adv Exp Med Biol*. 2023;1408:49-63. doi: 10.1007/978-3-031-26163-3_3.
- Hochart A, Nuytten A, Pierache A, Bauters A, Rauch A, Wibaut B, et al. Hemostatic profile of infants with spontaneous prematurity: can we predict intraventricular hemorrhage development? *Ital J Pediatr*. 2019;45(1):113. doi: 10.1186/s13052-019-0709-8.
- Jans Ø, Grevstad U, Mandøe H, Kehlet H, Johansson PI. A randomized trial of the effect of low dose epinephrine infusion in addition to tranexamic acid on blood loss during total hip arthroplasty. *Br J Anaesth*. 2016;116(3):357-62. doi: 10.1093/bja/aev408.
- von Känel R, Heimgartner N, Stutz M, Zuccarella-Hackl C, Hänsel A, Ehlert U, et al. Prothrombotic response to norepinephrine infusion, mimicking norepinephrine stress-reactivity effects, is partly mediated by α -adrenergic mechanisms. *Psychoneuroendocrinol*. 2019;105:44-50. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.09.018.
- Von Känel R, Dimsdale JE. Effects of sympathetic activation by adrenergic infusions on hemostasis in vivo. *Eur J Haematol*. 2000;65:357-69. doi: 10.1034/j.1600-0609.2000.065006357.x.
- Katsaras GN, Sokou R, Tsantes AG, Piovani D, Bonovas S, Konstantinidi A, et al. The use of thromboelastography (TEG) and rotational thromboelastometry (ROTEM) in neonates: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2021;180(12):3455-70. doi: 10.1007/s00431-021-04154-4.
- Leush S, Protsyk M. Hemostasis in vessels of the umbilical cord in premature and extremely premature newborns. *Ukr J Health Woman*. 2023;4(167):35-9. doi: 10.15574/HW.2023.167.35.
- Leush SS, Protsyk MV. Indicators of rotational thromboelastometry in preterm delivery. *Ukr J Health Woman*. 2024;2(171):77-82. doi: 10.15574/HW.2024.171.77.
- Lira-Dale A, Maldonado-Ávila M, Gil-García JF, Mues-Guizar EH, Nerubay-Toiber R, Guzmán-Esquível J, et al. Effect of intraprostatic epinephrine on intraoperative blood loss reduction during transurethral resection of the prostate. *Int Urol Nephrol*. 2012;44(2):365-9. doi: 10.1007/s11255-011-0071-2.
- Manzoni F, Raffaelli G, Cortesi V, Amelio GS, Amodeo I, Gulden S, et al. Viscoelastic coagulation testing in Neonatal Intensive Care Units: advantages and pitfalls in clinical practice. *Blood Transfus*. 2023;21(6):538-48. doi: 10.2450/2023.0203-22.
- Roberts JC, Javed MJ, Lundy MK, Burns RM, Wang H, Tarantino MD. Characterization of laboratory coagulation parameters and risk factors for intraventricular hemorrhage in extremely premature neonates. *J Thromb Haemost*. 2022;20(8):1797-807. doi: 10.1111/jth.15755.
- Sandrini L, Ieraci A, Amadio P, Zarà M, Barbieri SS. Impact of Acute and Chronic Stress on Thrombosis in Healthy Individuals and Cardiovascular Disease Patients. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21):7818. doi: 10.3390/ijms21217818.
- Sokou R, Parastatidou S, Konstantinidi A, Tsantes AG, Iacovidou N, Piovani D, et al. Contemporary tools for evaluation of hemostasis in neonates. Where are we and where are we headed? *Blood Rev*. 2024;64:101157. doi: 10.1016/j.blre.2023.101157.
- Stauffer BL, Dow CA, Diehl KJ, Bammert TD, Greiner JJ, DeSouza CA. Nebivolol, But Not Metoprolol, Treatment Improves Endothelial Fibrinolytic Capacity in Adults With Elevated Blood Pressure. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(11):e007437. doi: 10.1161/JAHA.117.007437.
- Di Vergouwen M, Vermeulen M, de Haan RJ, Levi M, Roos YB. Dihydropyridine Calcium Antagonists Increase Fibrinolytic Activity: A Systematic Review. *J Cerebral Blood Flow & Metabol*. 2007;27(7):1293-308. doi: 10.1038/sj.cbfm.9600431.
- Warren BB, Moyer GC, Manco-Johnson MJ. Hemostasis in the Pregnant Woman, the Placenta, and the Fetus, and the Newborn Infant. *Semin Thromb Hemost*. 2023;49(4):319-29. doi: 10.1055/s-0042-1760332.
- Yoon U. Native Whole Blood (TRUE-NATEM) and Recalcified Citrated Blood (NATEM) Reference Value Validation with ROTEM Delta. *Sem Cardiothoracic Vasc Anesthesia*. 2023;27(3):199-207. doi: 10.1177/10892532231151528.

Стаття надійшла до редакції 24.07.2024. – Дата першого рішення 29.07.2024. – Стаття подана до друку 26.08.2024