

WSTĘP: Noworodki charakteryzują się licznymi odrębnościami hemostazy w porównaniu z osobami dorosłymi, co skutkuje szczególnym narażeniem tej grupy chorych na ciężkie krwawienia, np. wewnątrzczaszkowe. Problem ten w głównej mierze dotyczy wcześniaków. Podkreślić należy, że dobrze znany i udokumentowany jest fakt, że u noworodków obserwuje się obniżone stężenie osoczowych czynników krzepnięcia, które wynosi około 50% wartości notowanych u dorosłych. Wciąż aktualnym wyzwaniem jest ocena funkcjonalna przebiegu hemostazy u tych pacjentów. W piśmiennictwie jest ona ograniczona jedynie do kilku prac, a materiałem badanym jest głównie krew pępowinowa, która jest bardziej dostępna. Stosowane rutynowo podstawowe testy oceniające sprawność krzepnięcia krwi mają szereg ograniczeń w przypadku noworodków, chociażby takie jak czas wykonania, problemy z pobieraniem krwi, czy większa ilość krwi potrzebna do uzyskania osocza. Tromboelastometria jest metodą pozwalającą na kompleksową ocenę hemostazy zarówno w zakresie hemostazy pierwotnej, wtórnej, jak i aktywności fibrynolitycznej.

CEL PRACY: Celem pracy była ocena procesu hemostazy we krwi obwodowej noworodków urodzonych pomiędzy 28. a 41. tygodniem ciąży z zastosowaniem tromboelastometrii oraz identyfikacja czynników wpływających na przebieg hemostazy u noworodków w zależności od cech antropometrycznych takich jak wiek ciążowy, płeć, masa urodzeniowa, masa urodzeniowa należna oraz cech klinicznych takich jak droga porodu, punktacja w skali APGAR, występowanie chorób u matki (cukrzyca ciężarnych, niedoczynność tarczycy, nadciśnienie tętnicze). Podjęto również próbę określenia wpływu stężenia hsCRP oraz parametrów płytkowych takich jak liczba płytek krwi i MPV na badane parametry tromboelastometryczne.

MATERIAŁ I METODOLOGIA: Grupa badana obejmowała 60 noworodków, w tym 25 chłopców i 35 dziewczynek. Rozwiązanie ciąży nastąpiło poprzez poród fizjologiczny u 26 noworodków, drogą cięcia cesarskiego u 34 noworodków. APGAR w 1-ej minucie u 50 noworodków oceniono między 8-10 punktów, u 10 noworodków poniżej 8 punktów. Podstawowym kryterium włączenia do badania był brak klinicznych wykładników zaburzeń hemostazy. Kryteriami wykluczenia były natomiast aberracje chromosomalne, organiczne wady wrodzone, hipotrofia poniżej 3 percentyla. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu przy Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy nr KB 350/2020. Materiał do badań stanowiła krew żylna, obwodowa pobierana na antykoagulant 3,2% cytrynian sodu, w pierwszych

48 godzinach życia noworodka, pozostała po przeprowadzeniu innych, koniecznych i standardowo wykonywanych badaniach laboratoryjnych, zgodnie z obowiązującymi standardami opieki neonatologicznej. Badanie tromboelastometryczne przeprowadzono w czasie nieprzekraczającym trzech godzin od pobrania krwi. Parametry badane w ramach projektu w zakresie testów EXTEM, INTEM, FIBTEM: czas krzepnięcia (CT), czas tworzenia się skrzepu (CFT), kąt alfa (α -Angle, α), spójność skrzepu w 5, 10, 20 minucie (odpowiednio A5, A10, A20), maksymalna spójność krzepnięcia (MCF) oraz maksymalna liza (ML) oznaczane były zgodnie z zaleceniami producenta, w Katedrze Patofizjologii Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu. Dodatkowo w badaniach uwzględniono CRP, które było oznaczane metodą wysokoczułą, immnoturbidymetryczną, opartą na zjawisku aglutynacji immunologicznej przy zastosowaniu analizatorów COBAS c311 i c501/502 w systemach Roche/Hitachi COBAS c oraz parametry płytkowe (PLT, MPV), które były oznaczane w analizatorach hematologicznych metodą impedancyjną w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej w Szpitalu Uniwersyteckim nr 2 w Bydgoszczy.

WYNIKI: W badaniach własnych wykazano znaczący wpływ drogi porodu oraz liczby płytek krwi na parametry tromboelastometryczne. Spośród parametrów EXTEM noworodki urodzone poprzez cięcie cesarskie miały istotnie wyższe wyniki parametrów A20 oraz MCF (odpowiednio A20 58 mm vs. 52,5 mm, $p = 0,049$ oraz MCF 59 vs. 53,5, $p = 0,046$), co wskazuje na większą spójność i stabilność skrzepu, w porównaniu z noworodkami urodzonymi siłami natury. Proces tworzenia stabilnego skrzepu, wyrażony jako parametr INTEM CFT, oraz jego kinetyka, którą charakteryzuje kąt alfa, są większe i zachodzą szybciej w czasie w przypadku noworodków urodzonych poprzez cięcie cesarskie w porównaniu z noworodkami urodzonymi siłami natury (odpowiednio CFT 86 s vs. 128 s, $p = 0,011$ oraz kąt alfa 72,5 vs. 65,5, $p = 0,013$). Noworodki urodzone poprzez cięcie cesarskie miały istotnie niższy wynik FIBTEM ML w porównaniu z noworodkami urodzonymi siłami natury (odpowiednio 0,0 s vs. 2,0; $p = 0,038$), co może wskazywać na wolniejszą aktywację procesu fibrynolizy w grupie noworodków urodzonych poprzez cięcie cesarskie. Dodatkowo stwierdzono również, że u noworodków urodzonych przed 37. tygodniem ciąży zachodzi szybsza aktywacja fibrynolizy w porównaniu z noworodkami urodzonymi pomiędzy 37 a 41 tygodniem ciąży (Me = 18,00% vs. 9,00%, $p = 0,007$).

U noworodków z większą masą urodzeniową zaobserwowano zwiększoną spójność skrzepu w drodze zewnątrzpochodnej (EXTEM), wyrażoną parametrami A5, A10, A20 i MCF, odpowiednio EXTEM A5 ($R = 0,269$, $p = 0,037$), EXTEM A10 ($R = 0,290$, $p = 0,024$), EXTEM A20 ($R = 0,307$, $p = 0,017$) oraz EXTEM MCF ($R = 0,342$, $p = 0,007$). Nie stwierdzono natomiast wpływu na parametry tromboelastometryczne takich czynników jak punktacja w skali APGAR w pierwszej minucie życia, czy wystąpienie chorób u matki (cukrzyca ciężarnych, niedoczynność tarczycy, nadciśnienie tętnicze).

WNIOSKI: Wiek ciążowy nie wpływał istotnie na kinetykę tworzenia się skrzepu oraz jego spójność, natomiast u noworodków urodzonych przed 37. tygodniem ciąży zaobserwowano szybszą aktywację układu fibrynolitycznego w porównaniu z noworodkami urodzonymi o czasie. Zaobserwowano wpływ płci żeńskiej na szybszą retrakcję skrzepu i jego upłynnianie, ale tylko w zakresie parametru INTEM, a także wpływ większej masy urodzeniowej na dynamikę tworzenia się skrzepu w zakresie parametru EXTEM. Nie potwierdzono tej obserwacji w odniesieniu do wyliczonej należnej masy urodzeniowej. Wykazano znaczący wpływ drogi porodu na proces tworzenia się, spójność i stabilność skrzepu. Mechanizm aktywacji krzepnięcia zachodził szybciej i efektywniej u noworodków urodzonych przez cesarskie cięcie w porównaniu z porodem pochwowym. W badaniu tromboelastometrycznym nie obserwowano istotnego wpływu stężenia białka C-reaktywnego na przebieg hemostazy. Analiza regresji jedno- i wieloczynnikowej potwierdziła istotny wpływ na proces aktywacji krzepnięcia i formowania stabilnego skrzepu dwóch kluczowych czynników, drogi porodu oraz liczby płytek krwi. Badania pokazały, że w celu kompleksowej oceny hemostazy należałoby wykonywać równocześnie trzy podstawowe testy EXTEM, INTEM i FIBTEM, ponieważ część mechanizmów ujawnionych w badaniu zależnych jest od drogi aktywacji krzepnięcia.

SŁOWA KLUCZOWE: Tromboelastometria, ROTEM, noworodki, hemostaza, płytki krwi.

Kolonista-Danus