Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Кафедра педиатрии ИПО

Зав. кафедрой: д.м.н, проф. Таранушенко Т.Е.

Проверила: к.м.н., доцент. Анциферова Е.В.

Реферат

На тему: «Дисфункции гемостаза у новорожденных детей»

Выполнила: врач-ординатор: Мешкова Ю.О.

г. Красноярск, 2021 год

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ….…………………………………………….………... 3

ВВЕДЕНИЕ…………………………………………………………….……… …….. 4

Особенности системы гемостаза у новорожденных……………………..…… …....8

Плазменное звено гемостаза………………………………………………………….13

Фибринолитическая система…………………………………………………...……15

Сосудистое звено гемостаза…………………………………………………………16

ЗАКЛЮЧЕНИЕ…………………………………………………………………….… 17

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ…….…………………………………………..……….... .20

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ПТВ – протромбиновое время

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ТВ – тромбиновое время

МНО - международное нормализованное отношение

АТ III – антритромбин III

РФМК - растворимые фибрин-мономерные комплексы

ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние

ОРИТН- отделениям реанимации и интенсивной терапии нов рожденных

TxA2-

vWF- фактор Виллебранда

ГП-гликопротеин

АДФ-аденозиндифосфат

**ВВЕДЕНИЕ**

Новорожденные составляют группу высокого риска тромботических и геморрагических осложнений [1, 2]. Несмотря на то, что в целом частота тромбозов и кровотечений различного характера в общей популяции новорожденных невелика, риски и тромбозов, и кровотечений существенно

повышаются при наличии у новорожденного осложнений, в том числе недоношенности. Механизмы, лежащие в основе возникновения тромбогеморра-гических осложнений у новорожденных, до конца непоняты и остаются спорными. То, что система гемостаза у новорожденных сильно отличается от гемостаза у взрослых и даже от гемостаза у детей старше 1 года – факт давно известный, однако вопрос о балансе компонентов в системе свертывания у новорожденного и устойчивости этого баланса по-прежнему открыт.

Из-за особенностей гемостаза новорожденного клиническая лабораторная диагностика нарушений этой системы сильно затруднена, и лечащий

врач вынужден ориентироваться исключительно на клиническую картину, которая в большинстве случаев проясняется после того, как тромбогеморрагиче-

ское осложнение уже развилось и прогрессирует. В течение последних двух десятилетий развитие методик ухода за новорожденным позволило отделениям реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) выхаживать новорожденных от 22 недель гестации. Многие методики, которые сделали

это возможным, включают использование центрального венозного и артериального доступов. Около 15% всех детей, поступивших в ОРИТН, и 50% тех, кто имеет массу тела ≤ 1000 г, нуждаются в катетеризации [3]. Внедрение центрального венозного и артериального доступов обуславливает резкое воз-растание рисков катетерассоциированных тромбозов, которые могут привести к клинически значимым тромбозам и тромбоэмболиям. Так, частота тромбозов в общей популяции новорожденных крайне низка и составляет всего 0,0007–0,0051%, однако среди пациентов ОРИТН достигает 2,4–7% [2].

Наиболее распространенные геморрагические осложнения неонатального периода – внутричерепные кровоизлияния, среди них наиболее часты внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК), которые обнаруживают у 20%

недоношенных новорожденных [1]. ВЖК ассоциированы с повышенной летальностью и задержками в последующем развитии ребенка. Прочие типы кровотечений менее распространены, однако также нередко приводят к летальным исходам.

Так, частота легочных кровотечений в популяции недоношенных новорожденных достигает 11–12% [4].

В данном обзоре приведены основные сведения о системе гемостаза новорожденных, а также произведена критическая оценка существующих лабораторных тестов гемостаза с точки зрения применимости и информативности у данной группы пациентов.

**Особенности системы гемостаза у новорожденных**

Проанализировав последние опубликованные работы по изучению гемостаза у недоношенных детей, можно представить полученные данные в виде нескольких таблиц.

В таблице 1. представлен сравнительный анализ показателей гемостаза у недоношенных новорождённых, в зависимости от срока гестации, по сравнению с доношенными детьми.

Таблица 1. Показатели гемостаза у новорождённых в зависимости от срока гестации.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  | | --- | | Показатели | | |  | | --- | | Гестационный возраст | | | | | | |
|  | 24-28 | 29-31 | 32-33 | | 34-36 | Доношенные |
| Протромбиновое время (сек) | 18.1 (12.9–28.5) | 17.4±2.5 | 16.7±1.8 | | 16.4±1.7 | 13,0- 21,0 |
| АЧТВ (сек) | 87.2 (53.7–139.3) | 71±13 | 66±13 | | 63±11 | 36,3±6 |
| Фибриноген (г/л) | 1.4 (0.7–3.8) | 1,6±7,7 | 1,59±5,9 | | 1,6±4,8 | 2,9±0,3 |
| Д-димер (мг/л) | |  | | --- | | 3.53(1.71, 6.12) | | | 2.10(1.13, 3.62) | |  | | --- | | 1.40(0.77, 3.04) | | | 1,47±1,3 |
|  | | | | | |

В таблице 2 представлена расширенная коагулограмма с факторами свертывания крови у недоношенных (с гестационным возрастом 35-36 недель) по сравнению со взрослыми.

Таблица 2.Показатели плазменного гемостаза у детей, рожденных на 35—36-й неделе гестации по сравнению с взрослыми.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показатель | Возраст | |
| 35-36 неде ль | Взрослые |
| АЧТВ, с | 36,1–65,0 | 28,6-38,2 |
| ТВ, с | 17,0–27,0 | 16,2-17,2 |
| МНО | 1,17–2,76 | 0,8-1,2 |
| Фактор VIII, % | 50,0–124,0 | 52,0-290,0 |
| Фактор V, % | 55,0–125,0 | 78,0-152,0 |
| Фактор VII, % | 56,0–75,0 | 61,0-199,0 |
| Фактор X, % | 49,0–75,0 | 96,0-171,0 |
| Фибриноген, г/л | 1,31–2,63 | 1,9-4,3 |
| АТ III, % | 53–92,0 | 66,0-124,0 |
| Протеин С, % | 47,0–88,0 | 54,0-166,0 |
| РФМК, мг/дл | 2,0–7,0 | 3,0 |
| Д-димер, мкг/мл | 0,59–2,0 | 0,05-0,42 |
| Плазминоген, % | 40,0–76,0 | 80,0-120,0 |

В таблице 3 представлены данные показателей свертываемости у недоношенных и доношенных новорождённых.

Таблица 3. Показатели коагуляционной системы у недоношенных новорожденных в сравнении с доношенными.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Недоношенные** | **Доношенные** |
| Фактор II (МЕ/мл−1) | 0.31 (0.18–0.5) | 0.44 (0.35–0.6) |
| Фактор VII (МЕ/мл−1) | 0.37 (0.14–0.57) | 0.42 (0.31–0.59) |
| Фактор IX (МЕ/мл−1) | 0.17 (0.09–0.5) | 0.29 (0.19–0.37) |
| Протеин C (МЕ/мл−1) | 0.11 (0.06–0.24) | 0.27 (0.18–0.39) |
| Протеин S (МЕ/мл−1) | 0.39 (0.28–0.55) | 0.46 (0.36–0.59) |
| АТ (МЕ/мл) | 0.23 (0.06–0.36) | 0.53 (0.38–0.69) |

Баланс системы гемостаза в целом зависит от многих параметров, включая сосудистое, тромбоцитарное и плазменное звенья. Гемостатическая система изменяется в течение всего времени созревания плода [5]. Показано, что факторы свертывания крови материнского происхождения неспособны пересечь плацентарный барьер. Синтез некоторых белков свертывания (например, фибриногена) в печени плода начинается уже на 5-й неделе беременности [6]. В то же время в крови плода появляются первые тромбоциты [7]. Уже после 11 недель кровь плода способна сворачиваться [8]. У плодов 19–23 недели гестации уровень различных белков свертывания в среднем находится в пределах от 10 до 30% нормы взрослых и к 38-й неделе гестации постепенно увеличивается, достигая для некоторых белков 50% нормы взрослых [9]. После рождения ребенка система гемостаза продолжает развиваться, достигая «взрослых» значений для большинства параметров в течение 6 мес. после рождения [10]. Тромбоцитарное звено. Различия между новорожденными и взрослыми наблюдаются уже на этапе производства тромбоцитов. Несмотря на то что основные этапы тромбоцитопоэза (продукция тромбопоэтина, пролиферация предшественников мегакариоцитов, дифференциация и созревание мегакариоцитов путем эндомитоза и цитоплазматических изменений, продукция и выход тромбоцитов в кровоток) представлены в равной мере и у новорожденных, и у взрослых, существуют качественные различия на каждом этапе. Концентрация тромбопоэтина (основного стимулирующего агента тромбоцитопоэза) в крови повышена у здоровых новорожденных по сравнению со здоровыми взрослыми [11]. Эксперименты с культурами клеток показывают, что предшественники мегакариоцитов новорожденных способны к более быстрой пролиферации по сравнению со взрослыми, образуют более крупные колонии в исследованиях с использованием культур на твердых средах [12] и образуют в 10 раз больше мегакариоцитов в расчете на один предшественник в экспериментах с жидкими средами [13]. Однако мегакариоциты, генерируемые фетальными и неонатальными предшественниками, значительно меньше и обладают более низкой плоидностью, чем взрослые мегакариоциты, что показали как in vitro, так и in vivo исследования [14]. У мегакариоцитов новорожденных также значительно снижена скорость производства тромбоцитов в расчете на отдельный мегакариоцит, что, вероятнее всего, является следствием их малого размера [15]. Все эти характеристики указывают на общую незрелость мегакариоцитов новорожденных по сравнению со взрослыми. Стоит, однако, отметить, что культивирование неонатальных и взрослых мегакариоцитов с тромбопоэтином показало, что, несмотря на сниженный уровень плоидности, мегакариоциты новорожденных оказались более цитоплазматически зрелыми, то есть имели более высокий уровень экспресии CD42b (маркер зрелых мегакариоцитов), а также были более зрелыми по ультраструктурным показателям [7]. Эти наблюдения выявили уникальную по своей природе картину фетального/неонатального мегакариопоэза, характеризующуюся быстрой пролиферацией с последующим полным цитоплазматическим созреванием без полиплоидизации. Конечный результат этого процесса – производство большого количества высокоцитоплазматически зрелых, низкоплоидных мегакариоцитов. Этот механизм может позволить плодам и новорожденным заселять быстро расширяющееся пространство костного мозга и объема крови в период быстрого роста ребенка при сохранении в среднем нормальных показателей концентрации тромбоцитов. Концентрация тромбоцитов в периферической крови новорожденных обычно находится в пределах 100–450 × 109 /л, что несколько шире нормального диапазона у взрослых.

Традиционно уровень концентрации тромбоцитов менее 150 × 109 /л у новорожденных определяется как тромбоцитопения, однако показатели от 100 до 150 × 109 /л достаточно часто встречаются у относительно здоровых детей (в большинстве случаев у недоношенных новорожденных) и редко приводят к каким-либо клиническим осложнениям [16]. Встречаемость тромбоцитопении обратно пропорциональна гестационному возрасту новорожденного и варьирует в широких пределах – от 1 до 80% в зависимости от изучаемой популяции (доношенные здоровые новорожденные, все новорожденные, новорожденные с осложнениями) [16]. С момента рождения концентрация тромбоцитов постепенно увеличивается во всех группах недоношенных новорожденных, однако у глубоко недоношенных показатели остаются устойчиво более низкими по сравнению с более зрелыми новорожденными [12]. В популяции глубоко недоношенных маловесных новорожденных (масса тела при рождении < 1000 г) встречаемость тромбоцитопении достигает 70% [17]. Средний объем тромбоцитов, так же как их количество, находится в обратной зависимости от гестационного возраста новорожденного и прогрессивно возрастает с течением времени [18]. Подсчет количества тромбоцитов в периферической крови – пока единственный объективный лабораторный критерий принятия решения о профилактике кровотечения, несмотря на то что во многих исследованиях корреляции между концентрацией тромбоцитов у новорожденных и частотой кровотечений не обнаружено [19]. Наличие пациентов с кровотечениями при значениях концентрации тромбоцитов в пределах 50–100 × 109 /л при нормальной коагулограмме и, наоборот, с тромбоцитопенией менее 50 × 109 /л [20], протекающей без клинических проявлений, говорит о том, что, возможно, имеет значение не только количество тромбоцитов, но и их качество.

Первые свидетельства различий в функциональной активности тромбоцитов новорожденных и взрослых были получены при исследовании агрегации тромбоцитов в богатой тромбоцитами плазме. Было показано, что тромбоциты новорожденных менее чувствительны к таким агонистам, как эпинефрин, коллаген, тромбин и аналог тромбоксана [21]. Тем не менее последующие исследования показали, что адгезия и агрегация тромбоцитов на поверхности, покрытые иммобилизованным коллагеном или фактором фон Виллебранда, в условиях потока в проточных камерах не отличаются у здоровых новорожденных и взрослых [21]. Тест функциональной активности тромбоцитов при помощи проточной цитометрии напрямую дает полную информацию о функциональном состоянии тромбоцитов и их способности к активации в присутствии агонистов. Тест основан на цитофлуориметрической детекции специфических антител и иных маркеров, меченых флуорофорами, связывающихся с поверхностными антигенами, и позволяет оценить состояние тромбоцитов в покое и при активации, выявить нарушения различных их функций – адгезии, агрегации, секреции разных типов гранул, прокоагулянтной активности. Существуют противоречивые данные относительно вопроса о том, является ли поверхностное количество гликопротеина Ib (ГП Ib, рецептор фактора фон Виллебранда – vWF, который обеспечивает адгезию тромбоцитов на поврежденный субэндотелий) и общего (неактивированного) гликопротеина IIb–IIIa (ГП IIb–IIIa, рецептор фибриногена и vWF, обеспечивает формирование тромбоцитарного агрегата) у новорожденных более низким, равным или увеличенным по сравнению со взрослыми [22]. Однако стоит отметить, что основное значение имеет не общее количество ГП IIb–IIIa, а его способность переходить в состояние с высокой аффинностью (активированную форму), что является критическим этапом в образовании агрегата тромбоцитов и позволяет образовывать фибриногеновые «мостики» между соседними тромбоцитами. Экспрессия ГП IIb–IIIa в активированной форме снижена на тромбоцитах новорожденных по сравнению со взрослыми [23]. Прокоагулянтная активность тромбоцитов оценивается по доле активированных тромбоцитов, несущих на своей поверхности фосфатидилсерин, от общего определяемого количества активированных тромбоцитов. Фосфатидилсерин при активации тромбоцита выходит на внешний слой мембраны у части тромбоцитов, что ведет к связыванию белков свертывания крови и ускорению реакций с их участием.

Прокоагулянтная активность тромбоцитов одинакова у новорожденных и взрослых [24]. Активация тромбоцитов сопровождается высвобождением плотных и альфа-гранул. В плотных гранулах накапливаются и хранятся АДФ (неметаболический пул), серотонин, адреналин, норадреналин и ионы кальция. Альфа-гранулы содержат тромбоцитарный фактор IV, а также другие белки, участвующие в свертывании, такие как тромбоспондин, фибронектин и vWF. Выделение гранулярного содержимого способствует аутокринной и паракринной стимуляции, усиливает адгезию тромбоцитов и активирует близлежащие тромбоциты. Неонатальные тромбоциты в покое могут содержать такое же количество плотных гранул, как и взрослые тромбоциты, но после стимуляции тромбином высвобождение плотных гранул снижено по сравнению со взрослыми [25]. Выход альфа-гранул, определяемый по маркеру P-селектину, снижен у новорожденных по сравнению со взрослыми и остается ниже на протяжении первых 12 дней жизни. Показатель выхода альфа-гранул находится в обратной зависимости от гестационного возраста новорожденного [25]. Генерация и высвобождение тромбоксана A2 (TxA2) позволяет стимулировать соседние тромбоциты, усиливая их адгезию, активацию и в конечном счете агрегацию. Тромбоксан B2 (TxB2) – это метаболит TxA2, который часто используется в качестве маркера генерации TxA2. При стимуляции тромбином и коллагеном генерация TxB2 не отличается у новорожденных и взрослых, повышена у новорожденных при стимуляции арахидоновой кислотой и снижена при стимуляции эпинефрином [25]. Было показано, что тромбоциты новорожденных и взрослых могут отличаться при активации по количеству псевдоподий, микротрубочковой и микрогранулярной структуре, однако данные отличия могут проявляться из-за различий в технике забора крови, а не собственно из-за отличия новорожденных от взрослых [17].

Молекулярные механизмы, обуславливающие различия между тромбоцитами взрослых и новорожденных, на данный момент подробно не изучены. Общепринятое мнение состоит в том, что различия между лабораторными параметрами тромбоцитов новорожденных и взрослых возникают изза общей незрелости тромбопоэза новорожденных, поэтому имеют многофакторную природ [18].

На данный момент не выяснено также, как долго сохраняется гипореактивность тромбоцитов новорожденных: одни авторы приводят данные о том, что гипореактивность проходит в течение первых недель жизни новорожденного [23], другие показывают постепенную нормализацию тромбоцитарных параметров в течение первых 15 лет жизни ребенка [19].

**Плазменное звено гемостаза**

Системы свертывания у новорожденного и взрослого сильно отличаются. В крови новорожденного на момент рождения присутствуют все белки свертывания, однако их концентрации достигают «взрослой» нормы только по прошествии 6 мес., а изменения концентрации некоторых белков не прекращаются до подросткового возраста [20].

При рождении только концентрации коагуляционных факторов (ф)VIII, V и фибриногена находятся на уровне нормы взрослых или хотя бы приближены к ней. Концентрации витамин К-зависимых факторов свертывания (фII, фVII, фIX и фX), факторов контактного пути (фXI, фXII, прекалликреин), высокомолекулярного кининогена в первые дни жизни новорожденного находятся в среднем на уровне 30–50% от «взрослой» нормы. Концентрации этих факторов у здоровых новорожденных быстро растут на протяжении первых недель жизни и существенно перекрываются со взрослым диапазоном через 6 мес. после рождения, хотя средние значения концентраций большинства факторов до подросткового возраста остаются приблизительно на 20% ниже средних концентраций у взрослых [10].

Исследования, посвященные выявлению свободно циркулирующего тканевого фактора (в виде микровезикул, несущих тканевый фактор на поверхности), показали, что концентрация в крови новорожденного при рождении превышает концентрации, обнаруживаемые в периферической крови взрослых, примерно в 1,5 раза [11]. К сожалению, исследований, посвященных выявлению динамики концентрации тканевого фактора в крови новорожденных, не существует, поэтому остается неясным, является ли этот тканевый фактор следствием травматичности самих родов и последующего перерезания пуповины или это некий механизм, возникающий у плода еще до момента родов и призванный защитить ребенка от травм во время прохождения родовых путей. Концентрация vWF повышена у новорожденных по сравнению со взрослыми и остается повышенной приблизительно в течение 3 мес. после рождения [22].

Возможно, повышенная концентрация vWF компенсирует сниженную функциональную активность тромбоцитов новорожденных.

Концентрации антитромбина III (AT III) и кофактора гепарина II (HC II) снижены примерно в два раза по сравнению с их значениями у взрослых. На протяжении первых трех месяцев жизни уровень этих ингибиторов постепенно возрастает и к концу третьего месяца нормализуется [21]. Уровень ингибитора пути тканевого фактора также снижен примерно в два раза по сравнению со взрослыми и может оставаться сниженным до достижения подросткового возраста [23]. Уровни протеинов С и S при рождении снижены более выраженно, их концентрация составляет всего 30–40% от нормы взрослых и остается низкой до 6-месячного возраста [12]. Повышенная концентрация α2-макроглобулина теоретически может быть фактором, частично компенсирующим достаточно серьезное снижение уровней всех остальных естественных антикоагулянтов. Уровень α2-макроглобулина повышен по сравнению с нормой для взрослых в 1,7–2 раза – эти значения сохраняются по крайней мере в течение первых 6 мес. жизни [22–24].

**Фибринолитическая система**

Концентрации белков системы фибринолиза, отвечающей за устранение сгустка, образовавшегося в результате работы системы гемостаза, в крови новорожденных также существенно отличаются от «взрослых» значений. Фибринолитическая система, как и система свертывания, представляет собой каскад ферментативных реакций, конвертирующий неактивный предшественник, плазминоген, в активированную форму – плазмин, который впоследствии разрезает полимеризованный фибрин. В целом у новорожденных имеется тенденция к общему снижению концентраций профибринолитиков (плазминогена, тканевого и урокиназного активатора плазминогена) и повышению концентраций ингибиторов фибринолиза (ингибитора активатора плазминогена-1, α2-макроглобулина).

При этом концентрация еще одного ингибитора фибринолиза – α2-антиплазмина – находится на уровне, примерно равном взрослой норме. Несмотря на то что баланс всего фибринолитического каскада смещен в сторону снижения фибринолиза, в крови новорожденных обнаруживаются повышенные концентрации продуктов деградации фибрина и высокие концентрации D-димеров [25].

**Сосудистое звено гемостаза**

Лабораторная оценка функционирования сосудистого эндотелия ограничена несколькими маркерами, определяемыми с помощью иммуноферментного анализа. Потенциальными маркерами дисфункции эндотелия являются эндотелин-1 и тромбомодулин.

Эндотелин-1 – вазоконстрикторный пептид; в неонатологии наличие циркулирующего эндотелина-1 наиболее широко ассоциируется с легочной гипертензией вследствие гипоксии и бронхолегочной дисплазии [16, 17]. Тромбомодулин является рецептором к тромбину и представляет собой гликопротеин, локализованный на поверхности эндотелиальных клеток. При связывании с тромбомодулином тромбин изменяет свою конфигурацию и начинает функционировать не как прокоагулянт, а как антикоагулянт. Повышение концентрации циркулирующего тромбомодулина указывает на повреждение сосудистого эндотелия [18]. Концентрации маркеров дисфункции сосудистого эндотелия у новорожденных повышены по сравнению со взрослыми и детьми более старшего возраста [18] .

У здоровых новорожденных впоследствии наблюдается постепенное снижение концентрации эндотелина в течение первых трех ме сяцев жизни [19]. Гестационный возраст ребенка не влияет на концентрацию эндотелина [18]. Концентрация тромбомодулина существенно повышена у новорожденных по сравнению со взрослыми (до 15 раз в первые дни жизни) [18]. Чем ниже гестационный возраст ребенка, тем выше уровень тромбомодулина [10], даже в условиях отсутствия перинатальной асфиксии.

Полученные лабораторные данные указывают на общую подактивированность эндотелия у новорожденных в течение первых месяцев жизни, возникающую из-за механического стресса во время родов и последующей адаптации кровеносной системы, а также кратковременного состояния гипоксии, однако не ясно, имеет ли эта подактивированность какую-либо клиническую значимость.

**Заключение**

Несмотря на количественные и качественные отличия практически всех параметров системы гемостаза от тех же параметров у взрослых, здоровые новорожденные в целом имеют клинически нормальный функциональный гемостаз без тенденции к коагулопатии или тромбозу.

Сниженные концентрации факторов свертывания компенсируются сниженными концентрациями ингибиторов; сниженная функциональная активность тромбоцитов, возможно, компенсируется повышенной концентрацией vWF и т.д., что приводит нас к мысли, что система гемостаза новорожденных находится в некотором «балансе», который отличается от «баланса» гемостаза у взрослых и характеризуется наличием множества компенсатор ных механизмов, которые еще до конца не изучены .

Наличие возрастных различий в параметрах системы гемостаза вообще не понятно по своей природе, с точки зрения чисто функции свертывания. Одна из гипотез, объясняющих смысл «развивающегося гемостаза», заключается в том, что изменения, связанные с возрастом, необходимы, учитывая альтернативные функции некоторых коагуляционных белков.

Снижение производства плазменного антитромбина в течение первых нескольких месяцев жизни может относиться, например, к контролю ангиогенеза, и следовательно, компенсационные изменения, такие как увеличение альфа-2-макроглобулина, требуются системе свертывания для поддержания эффективной регуляции тромбина. Кроме того, низкий внутриматочный уровень витамина К может быть полезен для развивающегося эмбриона[12]. Уменьшение синтеза витамина K-зависимого фермента остеокальцина, который является промотором хрящевой минерализации, предотвращает преждевременное созревание хрящей плода [25]. На сегодняшний день отсутствует доказательная база, которая позволила бы четко объяснить физиологический смысл изменений, которые претерпевает система гемостаза в течение первого года жизни.

Тем не менее вопрос о том, насколько устойчив альтернативный баланс, устанавливающийся между прокоагулянтными и антикоагулянтными элементами системы свертывания новорожденных, остается открытым. Несмотря на крайне низкую частоту спонтанных тромбозов и кровотечений у здоровых доношенных новорожденных, наличие сопутствующих осложнений (недоношенности, воспалительных процессов) резко увеличивает риски тромботических и геморрагических осложнений в данной группе. При этом существенные различия в параметрах системы гемостаза внутри групп с осложнениями (например, между недоношенными разных сроков гестации) делают лабораторную диагностику нарушений гемостаза у таких пациентов, а также профилактику и лечение тромбогеморрагических осложнений достаточно нетривиальной задачей из-за невозможности создания универсальной схемы диагностики и терапии. Нормальные значения рутинных тестов гемостаза у новорожденных сильно отличаются от таковых у взрослых. В основном это связано с тем фактом, что рутинные тесты рассматривают отдельные элементы системы гемостаза или отдельные функциональные связки элементов, не принимая во внимание поведение системы в целом. С одной стороны, это облегчает лечащему врачу понимание, в каком именно месте системы искать «поломку», но с другой стороны, в присутствии взаимокомпенсирующих сдвигов прокоагулянтных и антикоагулянтных элементов (как в случае с новорожденными) такой подход может привести к ложным или взаимоисключающим выводам.

Уже сегодня можно говорить о высоком потенциале глобальных тестов для диагностики сложных коагулопатий с вовлечением различных звеньев системы гемостаза. Однако внедрение глобальных тестов в рутинную клиническую практику в неонатологии требует проведения большего количества клинических исследований, а также повышения квалификации медицинского персонала. Для новорожденных, баланс гемостаза которых отличается от такового у взрослых даже в норме, применение глобальных тестов может решить проблему неинформативности стандартных тестов в области предикции тромбогеморрагических осложнений, а также контроля антикоагулянтной и прокоагулянтной терапии.

**Список литературы**

1. Szpecht D., Szymankiewicz M., Nowak I., Gadzinowski J. Intraventricular

hemorrhage in neonates born before 32 weeks of gestation-retrospective

analysis of risk factors. Childs Nerv Syst 2016; 32: 1399–404.

2. Bhat R., Monagle P. The preterm infant with thrombosis. Arch Dis Child Fetal

Neonatal Ed 2012; 97: F423–8.

3. Veldman A., Nold M.F., Michel-Behnke I. Thrombosis in the critically ill neonate:

incidence, diagnosis, and management. Vasc Health Risk Manag 2008; 4: 1337–48.

4. Yum S.K., Moon C.-J., Youn Y.-A., Lee H.S., Kim S.-Y., Sung I.K. Risk

factor profile of massive pulmonary haemorrhage in neonates: the impact on

survival studied in a tertiary care centre. J Matern Fetal Neonatal Med 2016; 29:

338–43

5. Toulon P. Developmental hemostasis: laboratory and clinical implications. Int

J Lab Hematol 2016; 38: 66–77.

6. Gitlin D., Biasucci A. Development of gamma G, gamma A, gamma M,

beta IC-beta IA, C 1 esterase inhibitor, ceruloplasmin, transferrin, hemopexin,

haptoglobin, fibrinogen, plasminogen,alpha 1-antitrypsin, orosomucoid, betalipoprotein, alpha 2-macroglobulin, and prealbumin in th. J Clin Invest 1969; 48: 1433–46.

7. Sola-Visner M. Platelets in the neonatal period: developmental differences

in platelet production, function, and hemostasis and the potential impact of

therapies. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2012; 2012: 506–11.

8. Zilliacus H., Ottelin A.M., Mattsson T. Blood clotting and fibrinolysis in human

foetuses. Biol Neonat 1966;10: 108–12.

9. Reverdiau-Moalic P., Delahousse B., Body G., Bardos P., Leroy J., Gruel Y.

Evolution of blood coagulation activators and inhibitors in the healthy human

fetus. Blood 1996; 88: 900–6.

10. Jaffray J., Young G. Developmental hemostasis. clinical implications from

the fetus to the adolescent. Pediatr Clin North Am 2013;60: 1407–17.

11. Walka M.M., Sonntag J., Dudenhausen J.W., Obladen M. Thrombopoietin

concentration in umbilical cord blood of healthy term newborns is higher than

in adult controls. Biol Neonate 1999; 75: 54–8.

12. Ferrer-Marin F., Liu Z.J., Gutti R., SolaVisner M. Neonatal Thrombocytopenia

and Megakaryocytopoiesis. SeminHematol 2010; 47: 281–8.

13. Liu Z.J., Italiano J., Ferrer-Marin F., Gutti R., Bailey M., Poterjoy B., et

al. Developmental differences in megakaryocytopoiesis are associated

with up-regulated TPO signaling through mTOR and elevated GATA-1 levels in

neonatal megakaryocytes. Blood 2011; 117: 4106–17.

14. de Alarcon P.A., Graeve J.L. Analysis of megakaryocyte ploidy in fetal bone

marrow biopsies using a new adaptation of the feulgen technique to measure DNA

content and estimate megakaryocyte ploidy from biopsy specimens. Pediatr

Res 1996; 39: 166–70. 15. Mattia G., Vulcano F., Milazzo L., Barca A., Macioce G., Giampaolo A.Blood 2002; 99:888–97.

16. Chakravorty S., Roberts I. How I manage neonatal thrombocytopenia. Br J

Haematol 2012; 156: 155–62.

17. Christensen R.D., Henry E., Wiedmeier S.E., Stoddard R.A., Sola-Visner M.C.,

Lambert D.K., et al. Thrombocytopenia among extremely low birth weight

neonates: Data from a multihospital healthcare system. J Perinatol 2006;

26: 348–53.

18. Wiedmeier S.E., Henry E., SolaVisner M.C., Christensen R.D. Platelet reference ranges for neonates, defined using data from over 47 000 patients

in a multihospital healthcare system. J Perinatol 2009; 29: 130–6.

19. Deschmann E., Sola-Visner M., Saxonhouse M.A. Primary hemostasis

in neonates with thrombocytopenia. J Pediatr 2014; 164: 167–72.

20. Roberts I., Murray N.A. Neonatal thrombocytopenia. Semin Fetal

Neonatal Med 2008; 13: 256–64.

21. Baker-Groberg S.M., Lattimore S., Recht M., McCarty O.J.T., Haley K.M.

Assessment of neonatal platelet adhesion, activation, and aggregation. J Thromb Haemost 2016; 14: 815–27.

22. Andres O., Schulze H., Speer C.P. Platelets in neonates: Central mediators

in haemostasis, antimicrobial defence and inflammation. Thromb Haemost 2015; 113: 3–12.

23. Sitaru A.G., Holzhauer S., Speer C.P., Singer D., Obergfell A., Walter U., et al.

Neonatal platelets from cord blood and peripheral blood. Platelets 2015; 16:

203–10.

24. Bernhard H., Rosenkranz A., Novak M., Leschnik B., Petritsch M., Rehak T.,

et al. No differences in support of thrombin generation by neonatal or

adult platelets. Hamostaseologie 2019; 29: 94–7.

25. Haley K.M., Recht M., Mccarty O.J.T. Neonatal platelets: mediators of

primary hemostasis in the developing hemostatic system. Pediatr Res 2016;

76: 230–7.