

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

Кафедра педиатрии ИПО

РЕФЕРАТ

Тема: Особенности гемостаза у доношенных и недоношенных
новорождённых в норме

4 (хр.) Ваганов А.А.
Базылев

Выполнил: ординатор 1 года

Базылев Евгений Сергеевич

Проверил: Ваганов Анатолий Анатольевич

Красноярск

2023

СОДЕРЖАНИЕ

Введение.....	3
1. Общее понятие гемостаза	4
2. Изучение особенностей гемостаза у новорожденных	11
Заключение.....	21
Список использованной литературы.....	22

ВВЕДЕНИЕ

В периоде новорожденности система гемостаза претерпевает ряд изменений, обуславливающих ее меньшую устойчивость. Особенно это проявляется у недоношенных и детей с малой массой тела к сроку гестации. Одним из повреждающих факторов, действующих на систему гемостаза, является инфекционно-воспалительный процесс. Современные интегральные методы оценки гемостаза, такие как тромбоэластография и тромбодинамика, наиболее полно отражают состояние свертывающей системы.

1. ОБЩЕЕ ПОНЯТИЕ ГЕМОСТАЗА

Система гемостаза - совокупность функционально-морфологических и биохимических механизмов, обеспечивающих сохранение жидкого состояния крови, предупреждение и остановку кровотечений, а также целостности кровеносных сосудов.

В целостном организме при отсутствии патологических воздействий жидкое состояние крови является следствием равновесия факторов, обуславливающих процессы свертывания и препятствующих их развитию. Нарушение подобного баланса может быть вызвано очень многими факторами, однако вне зависимости от этиологических причин тромбообразование в организме происходит по единым законам с включением в процесс определенных клеточных элементов, ферментов и субстратов.

В свертывании крови различают два звена:

- клеточный (сосудисто-тромбоцитарный);
- плазменный (коагуляционный) гемостаз.

Под клеточным гемостазом понимают адгезию клеток (т.е. взаимодействие клеток с чужеродной поверхностью, в том числе и с клетками иного вида), агрегацию (склеивание одноименных клеток крови

между собой), а также высвобождение из форменных элементов веществ, активирующих плазменный гемостаз.

Плазменный (коагуляционный) гемостаз представляет собой каскад реакций, в которых участвуют факторы свертывания крови, завершающийся процессом фибринообразования. Образовавшийся фибрин подвергается далее разрушению под влиянием плазмина (фибринолиз).

Важно отметить, что деление гемостатических реакций на клеточные и плазменные является условным, однако оно справедливо в системе *in vitro* и существенно облегчает выбор адекватных методик и интерпретацию результатов лабораторной диагностики патологии гемостаза. В организме эти два звена свертывающей системы крови тесно связаны и не могут функционировать раздельно.

Очень важную роль в осуществлении реакций гемостаза играет сосудистая стенка. Эндотелиальные клетки сосудов способны синтезировать и/или экспрессировать на своей поверхности различные биологически активные вещества, модулирующие тромбообразование. К ним относятся:

- фактор Виллебранда;
- эндотелиальный фактор релаксации (оксид азота);
- простациклин;
- тромбомодулин;
- эндотелии;
- активатор плазминогена тканевого типа;
- ингибитор активатора плазминогена тканевого типа;
- тканевый фактор (тромбопластин);
- ингибитор пути тканевого фактора и другие.

Кроме того, мембраны эндотелиоцитов несут на себе рецепторы, которые при определенных условиях опосредуют связывание с молекулярными лигандами и клетками, свободно циркулирующими в кровотоке.

При отсутствии каких-либо повреждений выстилающие сосуд эндотелиальные клетки обладают тромборезистентными свойствами, что способствует поддержанию жидкого состояния крови. Тромборезистентность эндотелия обеспечивается:

- контактной инертностью внутренней, обращенной в просвет сосуда поверхности этих клеток;
- синтезом мощного ингибитора агрегации тромбоцитов - простациклина;
- наличием на мембране эндотелиоцитов тромбомодулина, который связывает тромбин; при этом последний утрачивает способность вызывать свертывание крови, но сохраняет активирующее действие на систему двух важнейших физиологических антикоагулянтов - протеинов С и S;
- высоким содержанием на внутренней поверхности сосудов мукополисахаридов и фиксацией на эндотелии комплекса гепарин-антитромбин III;
- способностью секретировать и синтезировать тканевый активатор плазминогена, обеспечивающий фибринолиз;
- способностью стимулировать фибринолиз через систему протеинов С и S.

Нарушение целостности сосудистой стенки и/или изменение функциональных свойств эндотелиоцитов могут способствовать развитию протромботических реакций - антитромботический потенциал эндотелия трансформируется в тромбогенный. Причины, приводящие к травме сосудов, весьма разнообразны и включают в себя как экзогенные факторы (механические повреждения, лучевое воздействие, гипер- и гипотермия, токсические вещества, в том числе и лекарственные препараты, и т.п.), так и эндогенные факторы. К последним относятся биологически активные вещества (тромбин, циклические нуклеотиды, ряд цитокинов и т.п.), способные при определенных условиях проявлять мембраноагрессивные

свойства. Такой механизм поражения сосудистой стенки характерен для многих заболеваний, сопровождающихся склонностью к тромбообразованию.

Абсолютно все клеточные элементы крови принимают участие в тромбогенезе, но для тромбоцитов (в отличие от эритроцитов и лейкоцитов) прокоагулянтная функция является основной. Тромбоциты не только являются главными клеточными участниками процесса тромбообразования в артериях и важными компонентами, обеспечивающими флётотромбоз, но также обладают существенным влиянием на другие звенья гемокоагуляции, представляя активированные фосфолипидные поверхности, необходимые для реализации процессов плазменного гемостаза, высвобождая в кровь ряд факторов свертывания, модулируя фибринолиз и нарушая гемодинамические константы как путем транзиторной вазоконстрикции, обусловленной генерацией ТХА₂ (тромбоксан А₂), так и путем образования и выделения митогенных факторов, способствующих гиперплазии сосудистой стенки. При инициации тромбогенеза происходит активация тромбоцитов (т.е. активация тромбоцитарных гликопротеинов и фосфолипаз, обмен фосфолипидов, образование вторичных посредников, фосфорилирование белков, метаболизм арахидоновой кислоты, взаимодействие актина и миозина, Na⁺/H⁺-обмен, экспрессия фибриногеновых рецепторов и перераспределение ионов кальция) и индукция процессов их адгезии, реакции высвобождения и агрегации; при этом адгезия предшествует развитию реакции высвобождения и агрегации тромбоцитов и является первой ступенью формирования гемостатического процесса.

При нарушении эндотелиальной выстилки субэндотелиальные компоненты сосудистой стенки (фибриллярный и нефбриллярный коллаген, эластин, протеогликан и др.) вступают в контакт с кровью и образуют поверхность для связывания фактора Виллебранда, который не только стабилизирует фактор VIII в плазме, но и играет ключевую роль в процессе адгезии тромбоцитов, связывая субэндотелиальные структуры с рецепторами

клеток. Взаимодействие тромбоцитарных рецепторов с фактором Виллебранда возможно только при наличии сил, создаваемых кровотоком.

Адгезия тромбоцитов к тромбогенной поверхности сопровождается их распластыванием. Этот процесс необходим для осуществления более полного взаимодействия тромбоцитарных рецепторов с фиксированными лигандами, что способствует дальнейшему прогрессированию тромбообразования, так как, с одной стороны, обеспечивает более прочную связь адгезированных клеток с сосудистой стенкой, а с другой стороны иммобилизованные фибриноген и фактор Виллебранда способны выступать в качестве тромбоцитарных агонистов, способствуя дальнейшей активации этих клеток.

Помимо взаимодействия с чужеродной (в том числе и поврежденной сосудистой) поверхностью, тромбоциты способны прилипать друг к другу, т.е. агрегировать. Агрегацию тромбоцитов вызывают различные по своей природе вещества, например тромбин, коллаген, АДФ, арахидоновая кислота, тромбоксан А₂, простагландины G₂ и H₂, серотонин, адреналин, фактор активации тромбоцитов и др. Проагрегантами могут быть и вещества, отсутствующие в организме, например латекс.

Как адгезия, так и агрегация тромбоцитов могут приводить к развитию реакции высвобождения - специфического Ca²⁺-зависимого секреторного процесса, при котором тромбоциты выбрасывают содержимое некоторых своих внутриклеточных образований в экстрацеллюлярное пространство. АДФ, адреналин, субэндотелиальная соединительная ткань и тромбин являются физиологически важными агентами, индуцирующими реакцию высвобождения. Вначале высвобождается содержимое плотных гранул: АДФ, серотонин, Ca²⁺; высвобождение содержимого α-гранул (тромбоцитарный фактор 4, β-тромбоглобулин, тромбоцитарный фактор роста, фактор Виллебранда, фибриноген и фибронектин) требует более сильной стимуляции тромбоцитов. Липосомальные гранулы, содержащие кислые гидролазы, высвобождаются только в присутствии концентрированного коллагена или тромбина. Следует отметить, что

высвободившиеся из тромбоцитов факторы способствуют закрытию дефекта сосудистой стенки и развитию гемостатической пробки, однако при достаточно выраженном поражении сосуда дальнейшая активация тромбоцитов и их адгезия к травмированному участку сосудистой поверхности формирует основу для развития распространенного тромботического процесса с последующей окклюзией сосудов.

В любом случае итогом повреждения эндотелиоцитов является приобретение интимой сосудов про коагулянтных свойств, что сопровождается синтезом и экспрессией тканевого фактора (тромбопластина) - основного инициатора процесса свертывания крови. Тромбопластин, который хотя и не обладает энзиматической активностью, может выступать в роли кофактора активированного фактора VII. Комплекс тромбопластин-фактор VII способен активировать как фактор X, так и фактор XI, вызывая тем самым генерацию тромбина, что в свою очередь индуцирует дальнейшее прогрессирование реакций как клеточного, так и плазменного гемостаза.

Гемостатические реакции, совокупность которых принято называть плазменным (коагуляционным) гемостазом и итогом которых является образование фибрина, обеспечиваются протеинами, носящими название плазменных факторов.

Процесс протекания плазменного гемостаза можно условно разделить на три фазы.

Первая фаза - протромбиназообразование, или контактно-калликреин-кинин-каскадная активация. Первая фаза представляет собой многоступенчатый процесс, в результате которого в крови накапливается комплекс факторов, способных превратить протромбин в тромбин, поэтому комплекс называется протромбиназой. В зависимости от пути формирования протромбиназы различают внутренний и внешний пути ее формирования. По внутреннему пути свертывание крови инициируется без участия тканевого тромбопластина; в образовании протромбиназы принимают участие факторы плазмы (XII, XI, IX, VIII, X), калликреин-кининовая система и тромбоциты.

В результате инициации реакций внутреннего пути образуется комплекс факторов Ха с V на фосфолипидной поверхности (3-й фактор тромбоцитов) в присутствии ионизированного кальция. Весь этот комплекс действует как протромбиназа, превращая протромбин в тромбин. Пусковым фактором этого механизма является фактор XII, который активируется либо вследствие контакта крови с чужеродной поверхностью, либо при контакте крови с субэндотелием (коллагеном) и другими компонентами соединительной ткани при повреждении стенок сосудов, либо фактор XII активируется путем его ферментативного расщепления (калликреином, плазмином, другими протеазами). Во внешнем пути формирования протромбиназы основную роль играет тканевый фактор (фактор III), который экспрессируется на клеточных поверхностях при повреждении тканей и образует с фактором VIIa и ионами кальция комплекс, способный перевести фактор X в фактор Ха, который и активирует протромбин. Кроме того, фактор Ха ретроградно активирует комплекс тканевого фактора + фактора VIIa. Таким образом, внутренний и внешний пути соединяются на факторах свертывания. Однако так называемые «мосты» между этими путями реализуются через взаимную активацию факторов XII, VII и IX. Эта фаза длится от 4 мин 50 с до 6 мин 50 с.

Вторая фаза - тромбинообразование. В эту фазу протромбиназа вместе с факторами коагуляции V, VII, X и IV переводит неактивный фактор II (протромбин) в активный фактор IIa - тромбин. Эта фаза длится 2 - 5 с.

Третья фаза свертывания крови - фибринообразование. Возникший тромбин отщепляет от молекулы фибриногена два пептида A и два B, переводит его в фибрин-мономер. Молекулы последнего полимеризуются сначала в димеры, затем в еще растворимые, особенно в кислой среде, олигомеры, и фибрин-папилляры становятся фибрин-полимером. Кроме того, тромбин способствует превращению фактора XIII в фактор XIIIa. Последний в присутствии Ca^{2+} изменяет фибрин-полимер из лабильной, легко растворимой фибринолизинном (плазмином) формы в медленно и

ограниченно растворимую форму, составляющую основу кровяного сгустка. Эта фаза длится 2 - 5 с.

В процессе образования гемостатического тромба не происходит распространения тромбообразования от места повреждения стенки сосуда по сосудистому руслу, так как этому препятствуют быстро возрастающий вслед за свертыванием антикоагулянтный потенциал крови и активация фибринолитической системы.

Сохранение крови в жидком состоянии и регуляция скоростей взаимодействия факторов во все фазы коагуляции во многом определяются наличием в кровотоке естественных веществ, обладающих антикоагулянтной активностью. Жидкое состояние крови достигается равновесием между факторами, индуцирующими свертывание крови, и факторами, препятствующими его развитию, причем последние не выделяются в отдельную функциональную систему, так как реализация их эффектов чаще всего невозможна без участия прокоагуляционных факторов. Поэтому выделение антикоагулянтов, которые препятствуют активации факторов свертывания крови и нейтрализуют их активные формы, является чисто условным. Вещества, обладающие антикоагулянтной активностью, постоянно синтезируются в организме и с определенной скоростью выделяются в кровоток. К ним относятся: антитромбин III, гепарин, протеины C и S, недавно открытый ингибитор тканевого пути свертывания - TFPI (ингибитор комплекса тканевый фактор—фактор VIIa—Ca²⁺), α 2-макроглобулин, антитрипсин и др. В процессе свертывания крови, фибринолиза из факторов свертывания и других белков также образуются вещества, обладающие антикоагулянтной активностью. Антикоагулянты оказывают выраженное действие на все фазы свертывания крови, поэтому исследование их активности при нарушениях свертывания крови очень важно.

После стабилизации фибрина, образующего вместе с форменными элементами первичный красный тромб, начинаются два основных процесса

посткоагуляционной фазы - спонтанный фибринолиз и ретракция, приводящие в итоге к формированию гемостатически полноценного окончательного тромба. В норме эти два процесса идут параллельно. Физиологический спонтанный фибринолиз и ретракция способствуют уплотнению тромба и выполнению им гемостатических функций. В этом процессе активное участие принимают плазминная (фибринолитическая) система и фибриназа (фактор XIIIa). Спонтанный (естественный) фибринолиз отражает сложную реакцию между компонентами плазминовой системы организма и фибрином. Плазминовая система состоит из четырех основных компонентов:

- плазминогена;
- плазмина (фибринолизин);
- активаторов проферментов фибринолиза;
- ингибиторов фибринолиза.

Нарушение соотношений компонентов плазминовой системы ведет к патологической активации фибринолиза.

2. ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ГЕМОСТАЗА У НОВОРОЖДЕННЫХ

Новорожденные составляют группу высокого риска тромботических и геморрагических осложнений. Механизмы, лежащие в основе их возникновения, до конца не поняты. Гемостатический баланс у новорожденных отличается от такового у взрослых и представляет собой развивающийся процесс. Концентрация белков плазмы также отличается у новорожденных по сравнению с детьми старшей возрастной группы и взрослыми и подвергается быстрому созреванию в течение первых шести месяцев жизни. Факторы свертывания крови материнского происхождения не способны пересечь плацентарный барьер. В периоде новорожденности

система гемостаза претерпевает ряд изменений, обуславливающих ее меньшую устойчивость. Особенно это проявляется у недоношенных и детей с малой массой тела к сроку гестации. Тем не менее, несмотря на наличие количественных и качественных отличий практически всех параметров системы гемостаза от параметров у взрослых, здоровые новорожденные в целом имеют клинически нормальный функциональный гемостаз без тенденции к коагулопатии или тромбозу. По-видимому, система гемостаза у новорожденных находится в некотором альтернативном балансе, который отличается от баланса гемостаза у взрослых. Вопрос об устойчивости этого баланса по-прежнему остается открытым. Из-за особенностей гемостаза у новорожденного лабораторная диагностика нарушений этой системы затруднена, и лечащий врач вынужден ориентироваться исключительно на клиническую картину, которая в большинстве случаев проявляется после того, как тромбгеморрагическое осложнение уже развилось и прогрессирует.

Поддержание крови в жидком состоянии в рамках сосудистого русла осуществляется взаимодействием пяти компонентов. К ним относятся коагуляционный каскад, тромбоциты, сосудистая стенка, противосвертывающие компоненты и система фибринолиза. Начало свертывания связано с взаимодействием тканевого фактора с активированным VII фактором. Этот комплекс активирует X фактор, что и запускает весь коагуляционный каскад. Исследования, посвященные выявлению свободно циркулирующего тканевого фактора (в виде микровезикул, несущих тканевой фактор на поверхности), показали, что его концентрация в крови новорожденного превышает концентрации, обнаруживаемые в периферической крови взрослых, примерно в 1,5 раза. Неясно, является ли этот тканевой 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. Оценку состояния

плазменного звена гемостаза проводят путем измерения отдельно прокоагулянтных и антикоагулянтных компонентов с помощью тестов времени свертывания при добавлении различных активаторов. Основные тесты - протромбиновое время (ПВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и тромбиновое время (ТВ). Становление гемостаза у плода представлено в таблице.

Таблица 1. Неонатальный гемостатический баланс

Повышенная концентрация в плазме и раннее развитие факторов	Недостаточная концентрация в плазме и замедленное развитие факторов	Фетальные молекулярные формы с приобретением функции свертывания	Фетальные молекулярные формы с утратой функции свертывания
Прокоагулянтные факторы - V, VIII, XIII	Витамин-К-зависимые факторы II, VII, IX, X, протеин С, протеин S	Фактор Виллебранда	Фибриноген, плазминоген/плазмин
Фактор Виллебранда, уровень тромбоцитов	Антитромбин, ингибитор тканевого фактора	-	-
Тканевой фактор	Активируемый тромбином фибринолитический ингибитор	-	-
Тромбомодулин	-	-	-

Тромбоциты - клетки крови, участвующие во множестве процессов, на их поверхности находится многообразный рецепторный аппарат, в цитоплазме - гранулы, содержащие разнообразные биологически активные

вещества. Основная задача тромбоцитов - осуществление сосудисто-тромбоцитарного гемостаза за счет образования тромбоцитарной пробки и ретракции тромба. Морфологическую основу тромба составляют тромбоциты и нити фибрина, именно они обеспечивают конечный этап остановки кровотечения. Таким образом, без их минимально необходимого содержания в крови полноценная остановка кровотечения невозможна. 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. Мегакариоциты, генерируемые фетальными и неонатальными предшественниками, значительно меньше и обладают более низкой плоидностью, чем взрослые мегакариоциты. У мегакариоцитов новорожденных также значительно снижена скорость производства тромбоцитов в расчете на отдельный мегакариоцит, что, вероятнее всего, является следствием их малого размера. Концентрация тромбоцитов в периферической крови новорожденных обычно находится в пределах $100-450 \times 10^9/\text{л}$, что несколько шире нормального диапазона у взрослых. Традиционно уровень концентрации тромбоцитов менее $150 \times 10^9/\text{л}$ у новорожденных определяется как тромбоцитопения, однако показатели от 100 до $150 \times 10^9/\text{л}$ достаточно часто встречаются у относительно здоровых детей (в большинстве случаев у недоношенных новорожденных) и редко приводят к каким-либо клиническим осложнениям. 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). 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. Наличие пациентов с кровотечениями при значениях концентрации тромбоцитов в пределах $50-100 \times 10^9/\text{л}$ при нормальной коагулограмме и, наоборот, с тромбоцитопенией менее $50 \times 10^9/\text{л}$, протекающей без клинических проявлений, говорит о том, что, возможно, имеет значение не только количество тромбоцитов, но и их качество. Выявление функциональной активности тромбоцитов с помощью 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 и 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 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. 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. Агрегометрия наряду с подсчетом тромбоцитов в периферической крови - наиболее распространенный тест, оценивающий состояние тромбоцитарного звена гемостаза. Обычно активатор тромбоцитов (АДФ, коллаген, ристацитин и др.) добавляют в богатую тромбоцитами плазму, при этом степень агрегации определяют по степени увеличения светопропускания в процессе агрегации тромбоцитов. Кроме того, существуют приборы, позволяющие определять агрегацию тромбоцитов в цельной крови по изменению электрического импеданса. Применение агрегометрии в неонатологии сильно ограничено в первую очередь чисто техническими проблемами, связанными с маленьким объемом циркулирующей крови и, как следствие, невозможностью забора нужного объема образца из периферической вены. Исследования, проведенные на пуповинной крови, показывают, что агрегация тромбоцитов с широким спектром агонистов (АДФ, коллаген, эпинефрин) снижена у новорожденных по сравнению со взрослыми.

После восстановления целостности сосудистой стенки наличие тромботических масс в просвете сосуда становится ненужным и опасным. Их удаление - задача системы фибринолиза. Биохимический результат фибринолиза - появление так называемых продуктов деградации фибрина. Выделяют два их основных вида: растворимые фибринмономерные комплексы и Д-димер. Несмотря на низкую концентрацию фетального плазминогена в плазме и его сниженную активацию, фибринолиз новорожденных энергичный. Постнатальная утрата фибринолитической активности недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом коррелирует с тяжестью заболевания. Концентрация Д-димеров в крови новорожденных существенно повышена сразу после рождения и имеет тенденцию к снижению в течение первого месяца жизни, однако может оставаться повышенной на протяжении всего периода детства. Повышенное содержание продуктов деградации фибрина и высокая концентрация Д-димеров наблюдаются у 65% здоровых младенцев с нормальными сроками

гестации, предположительно в ответ на родовой стресс или перерезание пуповины. Таким образом, ориентация на показатели концентрации Д-димеров при прогнозировании или диагностике тромбгеморрагических осложнений у новорожденных ненадежна.

Локальные и скрининговые тесты фиксируют изменения активности/концентрации отдельных компонентов системы гемостаза, но не показывают, насколько эти локальные изменения повлияли на итоговую способность плазмы к образованию сгустка.

Современные интегральные методы оценки гемостаза, такие как тромбоэластография (рис. 1) и тромбодинамика (рис. 3), наиболее полно отражают состояние свертывающей системы.

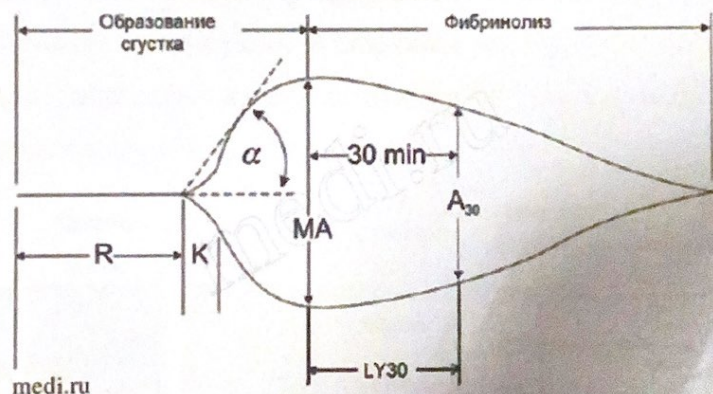
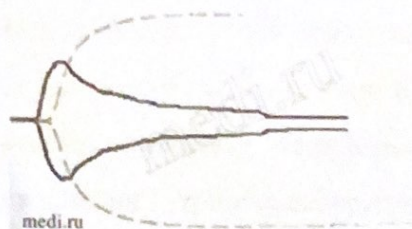


Рисунок 1 – Тромбоэластография

Фаза инициации, интервал R, усиление K, фаза распространения характеризуются углом, а показатель MA характеризует состояние фибриногена и тромбоцитов, выведение средней кривой. На рисунке 2 представлен гиперфибринолиз.



R	K	Angle	MA	PMA	G	EPL	A
min	min	deg	mm	*0*	d/sc	%	mm
5,6	1,8	65,6	33,1		2,5	57,9	3,3
9-27	2-9	22-58	44-64		3,6-8,5	0-15	

Рисунок 2 – Гиперфибринолиз

Тромбодинамика с помощью видеомикроскопии позволяет регистрировать образование фибринового сгустка, инициированного иммобилизованным на поверхности тканевым фактором. При этом сгусток первоначально формируется на активирующей поверхности, а затем распространяется в плазме.

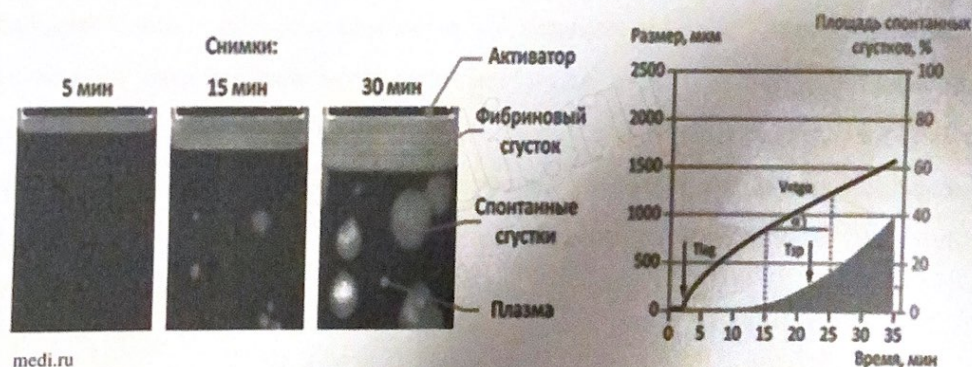


Рисунок 3 – Тромбодинамика

Такой подход позволяет учитывать пространственную гетерогенность свертывания крови *in vivo*, т.е. тот факт, что начало и распространение свертывания происходят в пространственно разделенных областях. Этот тест показал высокую чувствительность к гипо- и гиперкоагулянтным нарушениям, а также к терапии антикоагулянтами.

Внедрение глобальных тестов в рутинную клиническую практику в неонатологии требует проведения большого количества клинических

исследований, но 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 тромбгеморрагических осложнений, а также контроля антикоагулянтной и прокоагулянтной терапии.

Являются ли новорожденные более склонными к кровотечению или тромбозу? При ненарушенном балансе в системе гемостаза доношенного новорожденного кровотечения и тромбозы возникают редко. У больных детей часто возникают нерегулируемая генерация тромбина, коагулопатия потребления и повышенная скорость образования тромба. Наличие септического процесса - самые частые факторы, коррелирующие с тромбозом в отделениях интенсивной терапии, так как инфекция способствует активации свертывания, а катетер создает очаг распространения тромба. Протромботическая тенденция возникает в случае гипоксии, ацидоза при респираторном дистресс-синдроме у недоношенных новорожденных. Активация свертывания ассоциирована также с гемолитической анемией, синдромом повышенной вязкости и сахарным диабетом у матери, в редких случаях при резком повышении уровня лейкоцитов и тромбоцитов. Кровотечение у новорожденных детей обычно связано с коагулопатией потребления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Система гемостаза представляет собой совокупность механизмов, обеспечивающих сохранение жидкого состояния крови, предупреждение и остановку кровотечений, а также целостности кровеносных сосудов.

В системе гемостаза принимают участие факторы свертывающей, противосвертывающей (антикоагулянтной) и фибринолитической систем крови. Изменение функционального состояния одной из систем сопровождается компенсаторными сдвигами в деятельности другой. Нарушение функциональных взаимосвязей может привести к тяжелым патологическим состояниям организма, заключающимся или в повышенной кровоточивости, или во внутрисосудистом тромбообразовании.

У каждого 3-4-го умершего новорожденного при вскрытии находят распространенные геморрагии, хотя большая часть их, безусловно, носит вторичный характер, обусловленный основным заболеванием, осложнившимся геморрагическим синдромом. Сочетание тромбозов и кровоточивости типично для декомпенсированного синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, к которому и предрасположены новорожденные вследствие рассмотренных ранее особенностей системы гемостаза.

Таким образом, в раннем неонатальном периоде (особенно в первый день жизни) дети склонны как к тромботическим, так и геморрагическим осложнениям. На протяжении первого полугодия жизни система гемостаза изменяется в соответствии с изменившимися условиями существования и к 6 месяцам жизни ребенка достигает того же статуса, как в зрелом организме. Поэтому коррекция нарушений гемостаза у плодов и детей первых шести месяцев жизни часто требует отличного от взрослых подхода.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. <https://xn--90aw5c.xn--c1avg/index.php/%D0%93%D0%98%D0%A1%D0%A2%D0%9E%D0%93%D0%95%D0%9C%D0%90%D0%A2%D0%98%D0%A7%D0%95%D0%A1%D0%9A%D0%98%D0%99%D0%91%D0%90%D0%A0%D0%AC%D0%95%D0%A0>
2. Кольцова Е.М., Балашова Е.Н., Пантелеев М.А., Баландина А.Н. Лабораторные аспекты гемостаза новорожденных // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2018. Т. 17. № 4. С. 100-113.
3. Rana S., Lemoine E., Granger J.P., Karumanchi S.A. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives *Circ Res.* 2019;124(7):1094–1112. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276.
4. Мустафин И.Г., Юпатов Е.Ю., Курманбаев Т.Е. и др. Система гемо-стаза у беременных, рожениц и родильниц с преэклампсией. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2020;14(4):69–78. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.168. [Mustafin I.G., Yupatov E.Yu., Kurmanbaev T.E. et al. Hemostasis in pregnant, parturient and puerperal women with preeclampsia. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2020;14(4):469–478 (in Russ.)]. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.168.
5. Mahadevan A., Tipler A., Jones H. Shared developmental pathways of the placenta and fetal heart. *Placenta.* 2022;S0143-4004(22)00481–7. DOI: 10.1016/j.placenta.2022.12.006.
6. O'Donnell J.S., O'Sullivan J.M., Preston R.J.S. Advances in understanding the molecular mechanisms that maintain normal haemostasis. *Br J Haematol.* 2019;186(1):24–36. DOI: 10.1111/bjh.15872.
7. Longstaff C. Measuring fibrinolysis: from research to routine diagnostic assays. *J Thromb Haemost.* 2018;16(4):652–662. DOI: 10.1111/jth.13957.
8. VanVooren DM, Bradshaw WT, Blake SM. Disseminated Intravascular Coagulation in the Neonate. *Neonatal Netw.* 2018 Jul;37(4):205-211. doi: 10.1891/0730-0832.37.4.205. Epub 2018 Jul 1. PMID: 30567917.