

ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ ПЛАЗМЕННОГО ГЕМОСТАЗА У НОВОРОЖДЕННЫХ

А.А. Кишкун

*Центральный научно-исследовательский институт
ТРАНСФУЗИОННОЙ МЕДИЦИНЫ И МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ*

Резюме

Методы лабораторной диагностики играют ведущую роль в диагностике нарушений гемостаза у новорожденных. В исследовании приведены особенности плазменного гемостаза у новорожденных и референтные величины показателей коагуляции у доношенных и недоношенных младенцев. Представлены показания для исследования плазменного гемостаза у новорожденных. С позиций доказательной медицины изложены современные подходы к диагностике приобретенных нарушений коагуляции, диссеминированного внутрисосудистого свертывания, тромбозов.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, методы лабораторной диагностики, доказательная медицина.

DOI: 10.58953/15621790_2022_13_35

DIAGNOSIS OF PLASMA HEMOSTASIS DISORDERS IN NEWBORNS

A.A. Kishkun

*Central Research Institute of
TRANSFUSION MEDICINE AND MEDICAL EQUIPMENT*

Summary.

Methods of laboratory diagnostics play a leading role in the hemostasis disorders diagnosis in newborns. The study presents the features of plasma hemostasis in newborns and the reference values of coagulation parameters in full-term and premature infants. Indications for the study of plasma hemostasis in newborns are presented. Modern approaches to the diagnosis of acquired coagulation disorders, disseminated intravascular coagulation, and thrombosis are outlined from the standpoint of evidence-based medicine.

Keywords: plasma hemostasis in newborns, reference values, methods for diagnosing coagulation disorders, evidence-based medicine.

Нарушения в системе гемостаза у новорожденных встречаются часто и могут быть как врожденными, так и приобретенными, проявляться кровотечениями или тромбозами. Большинство кровотечений в неонатальном периоде связаны с приобретенными нарушениями в системе гемостаза и очень редко обусловлены наследственными нарушениями свертывания крови.

Структура геморрагических расстройств у новорожденных представлена геморрагической болезнью (27,7%), диссеминированным внутрисосудистым свертыванием (27,1%), тромбоцитопенией (9%), желудочно-кишечными кровотечениями (13,5%) [1]. Значительные кровотечения чаще возникают у детей с низкой массой тела при рождении, чем у доношенных новорожденных.

Геморрагическая болезнь новорожденных (ГрБН) относится к нарушению плазменного гемостаза, обу-

словленному витамин-К-дефицитом, наблюдается лишь в период новорожденности и служит примером того, как физиологическая по своей сути гипокоагуляция трансформируется в геморрагический сдвиг у практически здорового ребенка.

Без профилактики частота ранней и классической ГрБН составляет 0,25-1,7%, поздней — 4,4-7,2 случаев на 100 000 новорожденных. При профилактическом назначении витамина К парентерально непосредственно после рождения, частота ГрБН составляет 0,01% и менее [16].

Частота неонатального диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови варьирует достаточно широко — от 10 до 70% и не имеет отчетливой тенденции к снижению [5]. ДВС-синдром может осложнять течение тяжелых внутриутробных

и нозокомиальных инфекций, сепсиса, острого гемолиза, тяжелой асфиксии, родовой травмы и других патологических состояний.

Частота неонатального тромбоза составляет от 0,7 до 5,1 случаев на 100 000 рождений, а на каждые 10 000 поступлений в отделение интенсивной терапии новорожденных приходится 24 случая тромботического осложнения [4, 21]. Общая летальность при развитии тромбозов в неонатальном периоде составляет 9-18% [2]. У госпитализированных новорожденных общая частота тромбоэмболии составляет примерно 2,4 случая на 1000 госпитализаций [9]. В течение первого месяца жизни младенца вероятность тромботических осложнений в 40 раз выше, чем в любом другом педиатрическом возрасте, особенно у детей в критическом состоянии или у детей с установленным центральным катетером.

Катетеризация является наиболее важным фактором риска как артериальной, так и венозной тромбоэмболии. Приблизительно 90% тромбоэмболических осложнений связаны с катетером [12]. Другие предрасполагающие факторы включают перинатальную асфиксию, недоношенность, сердечные заболевания, сепсис, гипоксию и сахарный диабет у матери.

У новорожденных в первые часы и дни жизни склонность к тромбозам и развитию ДВС-синдрома выражена сильнее, чем к геморрагиям, а частота обнаружения тромбозов большая, чем в любой другой период жизни.

Особенности плазменного гемостаза у новорожденных

Значительная распространенность геморрагических и тромботических нарушений в первую очередь связана с особенностями плазменного гемостаза у новорожденных. Уровень большинства прокоагулянтов, антикоагулянтов и белков участвующих в фибринолизе изменяется в течение раннего неонатального периода. У новорожденных детей снижено количество прокоагулянтов по сравнению с детьми старшего возраста и взрослыми, и наибольший гипокоагуляционный сдвиг наблюдается у доношенных младенцев на 3-4-е сутки жизни, а у недоношенных на 1-е сутки. При этом отмечается достоверное увеличение прокоагулянтов к 10-14 суткам жизни. Ранняя гипокоагуляция объясняется выраженной недостаточностью синтеза витамин К-зависимых факторов коагуляции (II, VII, IX, X), дефицитом факторов контакта (XI, XII, прекалекриина, высокомолекулярного кининогена) в ассоциации с определенной незрелостью сосудистотромбоцитарного гемостаза [18]. В постнатальном периоде уровень факторов свертывания увеличивается в различные периоды. У доношенных новорожден-

ных значения факторов VII и XIII достигают показателей взрослых к трём неделям жизни, в то время как факторы II, IX, XI, прекалликреин, антитромбин III и протейн С достигают значения взрослых только к 3-6 месяцам постнатального возраста. Активность фактора Виллебранда одинаково повышена как у доношенных, так и недоношенных новорожденных, по сравнению с детьми старшего возраста, что приводит к повышенной адгезии тромбоцитов. Тромбоциты новорожденных гипореактивны по отношению к активации тромбином, коллагеном, тромбоксаном в течение первых дней жизни и достигают активности взрослых между 5-м и 9-м днями жизни.

Фетальный фибриноген имеет повышенное содержание сиаловой кислоты и фосфора, более короткие и тонкие фибриллы и сниженное количество N-терминального аланина в α -цепи по сравнению с фибриногеном взрослых. Поэтому тромбиновое время в плазме пуповинной крови удлинено. В плазме здоровых детей повышено содержание растворимых фибриномономерных комплексов — продуктов усиленной ферментативной деятельности тромбина. В динамике этот показатель быстро и прогрессивно увеличивается, достигая максимума к 3-5-му дням жизни. В последующем, количество этих промежуточных продуктов фибринообразования заметно снижается и к концу периода новорожденности становится нормальным. Концентрация антикоагулянтов падает в момент рождения. В первый час жизни наблюдается транзиторный фибринолиз с последующим более глубоким его угнетением при очень низком уровне плазминогена и антикоагулянтов (антитромбина III, протейнов С, S). В совокупности эти сдвиги обуславливают меньшую устойчивость системы гемостаза, значительно большую частоту развития как кровоточивости, так и тромбозов у новорожденных по сравнению с детьми старшего возраста и взрослыми.

Кроме того, факторы, которые воздействуют на младенца во время родов, ацидоз, гипоксия, температурные изменения, выброс тканевого фактора, травмы и манипуляции, приводят к активации механизмов свертывания. В целом, особенности системы гемостаза у новорожденных проявляются [8]:

- различной степенью снижения витамин К-зависимых факторов (II, VII, IX, X) и контактных факторов (XII, XI, прекалликреин и высокомолекулярный кининоген) в крови; содержание витамин К-зависимых факторов свертывания в плазме крови составляет 30-60% от уровня взрослых;
- уровнями фибриногена и факторов V, VIII и XIII соответствующими их содержанию у более взрослых детей;
- уровнем фактора фон Виллебранда почти вдвое выше

Таблица 1.

Средние значения прокоагулянтного, ингибирующего и фибринолитического факторов через 24 ч после рождения и приблизительное время, необходимое для достижения референтных значений

Фактор гемостаза	Доношенные новорожденные	Недоношенные новорожденные	Время достижения референтных значений
Прокоагулянты			
Фибриноген, г/л	2,83	2,43	При рождении
Фактор II, Е/мл	0,48	0,45	2-12 мес
Фактор V, Е/мл	0,72	0,88	При рождении
Фактор VII, Е/мл	0,66	0,67	2-12 мес
Фактор VIII, Е/мл	1,00	1,11	При рождении
Фактор IX, Е/мл	0,53	0,35	3-9 мес
Фактор X, Е/мл	0,40	0,41	2-12 мес
Фактор XI, Е/мл	0,38	0,30	1-2 мес
Фактор XII, Е/мл	0,53	0,38	9-14 дней
Фактор XIII, Е/мл	0,79	0,70	4-5 дней
Фактор Виллебранда, Е/мл	1,53	1,56	5-6 мес
Антикоагулянты			
Антитромбин, Е/мл	0,63	0,38	3 мес
α -2-макроглобулин, Е/мл	1,39	1,1	14-16 лет
Протеин С, Е/мл	0,35	0,28	2-9 мес
Протеин S, Е/мл	0,36	0,26	3 мес
Фибринолитики			
Плазминоген, Е/мл	1,95	1,70	6-12 мес
α -2-антиплазмин, Е/мл	0,85	0,78	3-4 дня
Тканевой активатор плазминогена, Е/мл	9,60	8,48	3-4 дня

значений у взрослых.

Время, необходимое для того, чтобы эти отклонения достигли нормальных значений, варьирует от нескольких дней до нескольких месяцев. Большинство факторов достигают 80% значений взрослых к 6 мес. Кроме того, фибриноген является количественно нормальным, но имеет качественные отличия, поскольку имеет более высокое содержание сиаловой кислоты и более короткий период полураспада. Несмотря на эти изменения, новорожденные дети поддерживают гемостатический баланс, поскольку естественные ингибиторы также снижены [14]:

- антитромбин III снижен на 50%, а протеины С и S – на 60%;
- альфа-2-макроглобулин повышен почти в 2 раза по сравнению с взрослыми;

- изменяется фибринолитическая активность, при этом уровень плазминогена снижается на 50%.

Многие из вышеуказанных отклонений в системе гемостаза еще более выражены у недоношенных младенцев.

У новорожденных с гипоксией, недоношенных младенцев отмечается более позднее формирование равновесия между отдельными звеньями системы гемостаза – прокоагулянтной, антикоагулянтной и фибринолитической. В табл. 1 приведены средние значения факторов свертывания крови, антикоагулянтных и фибринолитических факторов у новорожденных через 24 ч после рождения и приблизительное время, необходимое для достижения значений этих показателей в референсном диапазоне [15, 17]. Активность всех факторов, кроме фибриногена, выражены в Е/мл, где

сливная (контрольная) плазма обладает активностью 1,0 Е/мл в отношении каждого фактора свертывания. Поэтому для перевода активности факторов свертывания из Е/мл в проценты, нужно значение активности в Е/л умножить на 100.

Показания для исследования показателей плазменного гемостаза

Большинство случаев нарушений коагуляции в неонатальном периоде являются приобретенными, но также могут присутствовать наследственные нарушения свертывания крови, особенно на фоне ятрогенных вмешательств.

Проведение лабораторных тестов для выявления дефектов коагуляции показано всем больным новорожденным, включая все госпитализации в отделение интенсивной терапии новорожденных. Обследование новорожденных проводится в следующих случаях [22]:

- при подозрении/наличии кровотечения;
- при наличии в семейном анамнезе родителей наследственного нарушения свертываемости крови (в зависимости от дефекта фактора свертывания крови, тяжести дефицита и вероятности установления точного диагноза у новорожденного);

- у младенцев с низкой массой тела и недоношенных;

- при тяжелом метаболическом заболевании, тяжелом респираторном дистресс-синдроме, дисфункции печени или других факторах, предрасполагающих к ДВС-синдрому;

- у младенцев, матери которых во время беременности принимали противосудорожные препараты, варфарин или противотуберкулезные средства;

- у всех новорожденных, перенесших операцию или биопсию тканей, у которых ранее отмечалось нарушение свертывания крови.

Врожденную тромбофилию следует подозревать в следующих случаях:

- у любого новорожденного с клинически значимым тромбозом, включая спонтанные тромбозы, непредвиденный или обширный венозный тромбоз, ишемические поражения кожи или молниеносную пурпуру; (молниеносная пурпура развивается у новорожденных с врожденным дефицитом протеинов С или S, больных, перенесших тяжелые инфекционные заболевания и сепсис; гомозиготное носительство дефектных генов, кодирующих синтез протеинов С или S, приводит к внутрисосудистому тромбообразованию);

- при наличии в семейном анамнезе неонатальной молниеносной пурпуры.

Новорожденным без клинических проявлений

нарушений гемостаза и отсутствием в семейном анамнезе неонатальной молниеносной пурпуры или тромбоза проведение лабораторных тестов для выявления дефектов коагуляции не показано.

Для выполнения скрининговых исследований состояния коагуляции у новорожденных достаточно 1 мл крови, еще 1 мл требуется для последующих анализов в целях уточняющей оценки состояния прокоагулянтных или антикоагулянтных факторов. Капиллярную кровь не следует использовать для проведения коагуляционных тестов.

Таблица 2.

Референтные значения коагуляционных тестов у доношенных новорожденных

Показатель	День жизни		
	1	5	30
Протромбиновое время, с	13,0±1,43	12,4±1,46	11,8±1,25
АЧТВ, с	42,9±5,80	42,6±8,62	40,4±7,42
Тромбиновое время, с	23,5±2,38	23,1±3,07	24,3±2,44
Фибриноген, г/л	2,83±0,58	3,12±0,75	2,70±0,54
Фактор II, Е/мл	0,48±0,11	0,63±0,15	0,68±0,17
Фактор V, Е/мл	0,72±0,18	0,95±0,25	0,98±0,18
Фактор VII, Е/мл	0,66±0,19	0,89±0,27	0,90±0,24
Фактор VIII, Е/мл	1,00±0,39	0,88±0,33	0,91±0,33
Фактор Виллебранда, Е/мл	1,53±0,67	1,40±0,57	1,28±0,59
Фактор IX, Е/мл	0,53±0,19	0,53±0,19	0,51±0,15
Фактор X, Е/мл	0,40±0,14	0,49±0,15	0,59±0,14
Фактор XI, Е/мл	0,38±0,14	0,55±0,16	0,53±0,13
Фактор XII, Е/мл	0,53±0,20	0,47±0,18	0,49±0,16
Фактор XIIIa, Е/мл	0,79±0,26	0,94±0,25	0,93±0,27
Фактор XIIIb, Е/мл	0,76±0,23	1,06±0,37	1,11±0,35
Антитромбин III, Е/мл	0,63±0,12	0,67±0,13	0,78±0,15
Протеин С, Е/мл	0,35±0,09	0,42±0,11	0,43±0,11
Протеин S, Е/мл	0,36±0,12	0,50±0,14	0,63±0,15

Референтные значения лабораторных показателей плазменного гемостаза

Нормативные показатели плазменного гемостаза имеют важное значение для правильной оценки результатов лабораторных тестов. Референтные значения (среднее \pm 1 стандартное отклонение) коагуляционных тестов у доношенных новорожденных, приведены в табл. 2 [6]. Активность всех факторов, кроме фибри-

ногена, выражены в Е/мл, где сливная (контрольная) плазма обладает активностью 1,0 Е/мл в отношении каждого фактора свертывания. Поэтому для перевода активности факторов свертывания из Е/мл в проценты, нужно значение активности в Е/л умножить на 100.

В табл. 3 приведены референтные значения коагуляционных тестов (среднее и 95% диагностический интервал) у недоношенных младенцев (30-36 нед гестации) [7].

Таблица 3.

Референтные значения коагуляционных тестов у недоношенных младенцев

Показатель	День жизни		
	1	5	30
Протромбиновое время, с	13,0 (10,6-16,2)	12,5 (10,0-15,3)	11,8 (10,0-13,6)
АЧТВ, с	53,6 (27,5-79,4)	50,5 (26,9-74,1)	44,7 (26,9-62,5)
Тромбиновое время, с	24,8 (19,2-30,4)	24,1 (18,8-29,4)	24,4 (18,8-29,9)
Фибриноген, г/л	2,43 (1,50-3,73)	2,80 (1,60-4,18)	2,54 (1,50-4,14)
Фактор II, Е/мл	0,45 (0,20-0,77)	0,57 (0,29-0,85)	0,57 (0,36-0,95)
Фактор V, Е/мл	0,88 (0,41-1,44)	1,00 (0,46-1,54)	1,02 (0,48-1,56)
Фактор VII, Е/мл	0,67 (0,21-1,13)	0,84 (0,30-1,38)	0,83 (0,21-1,45)
Фактор VIII, Е/мл	1,11 (0,50-2,13)	1,15 (0,53-2,05)	1,11 (0,50-1,99)
Фактор Виллебранда, Е/мл	1,36 (0,78-2,10)	1,33 (0,72-2,19)	1,36 (0,66-2,16)
Фактор IX, Е/мл	0,35 (0,19-0,65)	0,42 (0,14-0,74)	0,44 (0,13-0,80)
Фактор X, Е/мл	0,41 (0,11-0,71)	0,51 (0,19-0,83)	0,56 (0,20-0,92)
Фактор XI, Е/мл	0,30 (0,08-0,52)	0,41 (0,13-0,69)	0,43 (0,15-0,71)
Фактор XII, Е/мл	0,38 (0,10-0,66)	0,39 (0,09-0,69)	0,43 (0,11-0,75)
Фактор XIIIa, Е/мл	0,70 (0,32-1,08)	1,01 (0,57-1,45)	0,99 (0,51-1,47)
Фактор XIIIb, Е/мл	0,81 (0,35-1,27)	1,10 (0,68-1,58)	1,07 (0,57-1,57)
Антитромбин III, Е/мл	0,38 (0,14-0,62)	0,56 (0,30-0,82)	0,59 (0,37-0,81)
Протеин С, Е/мл	0,28 (0,12-0,44)	0,31 (0,11-0,51)	0,37 (0,15-0,59)
Протеин S, Е/мл	0,26 (0,14-0,38)	0,37 (0,13-0,61)	0,56 (0,22-0,90)

Приобретенные нарушения коагуляции

Дефицит витамина К и ДВС являются основными приобретенными нарушениями коагуляции у новорожденных. Не менее острой проблемой при ведении новорожденных служат внутричерепные и внутрижелудочковые кровотечения.

ГрБН или витамин-К-дефицитный геморрагический синдром – приобретенное или врожденное заболевание, проявляющееся повышенной кровоточивостью у новорожденных и детей первых месяцев жизни вследствие недостаточности факторов свертывания крови (II, VII, IX, X), активность которых зависит от витамина К.

У беременных перенос витамина К через плаценту ограничен, поэтому его запасы в печени новорожденных, как и концентрация в крови пуповины очень низкие. Кроме того, витамин К относится к группе жирорастворимых, поэтому всасывание его в кишечнике возможно только при наличии солей желчных кислот. У новорожденных функциональная активность печени снижена, что затрудняет поступление витамина К в организм новорожденного после кормления. Поэтому возможности депонирования витамина К в организме ребенка очень низкие, а период полураспада витамин К-зависимых факторов свертывания очень короткий. Вследствие этих причин дефицит витамина К при недостаточном его поступлении развивается очень быстро.

Для новорожденного единственным источником витамина К является его поступление с женским молоком, искусственной питательной смесью или в виде лекарственного препарата.

Клинические рекомендации Российского общества неонатологов и Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины [3] выделяют 3 формы клинического течения ГрБН:

- ранняя форма — клинические симптомы появляются в течение 24 ч после рождения; характерны кровавая рвота, легочное кровотечение, мелена, кровоизлияние в органы брюшной полости, надпочечники; эта форма часто связана с приемом матерью препаратов, нарушающих метаболизм витамина К;

- классическая форма проявляется кровоточивостью на 2-7 сут жизни; характерны желудочно-кишечные кровотечения, кожные геморрагии, кровотечения из пупочной ранки, кровотечения из носа и из мест инъекций; наиболее часто развивается у новорожденных при недостаточном поступлении молока;

- отсроченная или поздняя форма; характеризуется появлением симптомов в период с 8 дня до 6 месяца жизни, как правило, манифестация приходится на возраст 2-12 недели при этой форме часто регистрируются внутричерепные кровоизлияния (в 50-75% случаев), кожные геморрагии, кровотечения из мест инъекций, пупочной ранки и желудочно-кишечного тракта; в половине случаев поздняя форма ГрБН развивается на фоне заболеваний и состояний ребенка, способствующих нарушению синтеза и всасывания витамина К (холестаза, синдром мальабсорбции), другая половина приходится на детей, находящихся на исключительно грудном вскармливании и не получивших профилактику витамином К после рождения.

Прямые лабораторные тесты, которые могли бы подтвердить дефицит витамина К у новорожденного, в практике медицинских лабораторий отсутствуют. Кроме того, определение уровня витамина К в крови не представляет собой диагностической ценности вследствие его низкой концентрации у новорожденных.

Перечень лабораторных тестов при подозрении на ГрБН включает общеклиническое исследование крови с подсчетом числа тромбоцитов, исследование коагулограммы: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время — ПВ (или протромбиновый индекс — ПТИ, международное нормализованное отношение — МНО), тромбиновое время и концентрация фибриногена.

Лабораторными признаками ГрБН служат:

- удлинение АЧТВ;
- удлинение ПВ, часто в 4 раза и более (снижение ПТИ, повышение МНО);

- значения тромбинового времени в пределах референсного интервала;

- уровень фибриногена и количества тромбоцитов (как правило) в пределах референсного интервала.

Первыми при геморрагической болезни новорожденных изменяются показатели протромбиновых тестов (ПТВ, ПТИ, МНО), а в более тяжелых случаях присоединяется удлинение АЧТВ.

Согласно упомянутым клиническим рекомендациям [3] для ГрБН характерно удлинение ПВ на фоне нормального уровня тромбоцитов и фибриногена. Диагноз подтверждается нормализацией и прекращением кровотечения после введения витамина К.

В диагностике дефицита витамина К может помочь определение уровня PIVKA-II (protein induced by vitamin K absence or antagonism — белок, индуцированный отсутствием или антагонизмом витамина К). Дефицит витамина К сопровождается повышением уровня аномальных форм К-зависимых факторов свертывания крови, к которым относится декарбоксилированная форма протромбина — PIVKA-II. Для определения уровня PIVKA используют метод иммуноферментного анализа (ИФА). От 10 до 52% новорожденных, независимо от гестационного возраста, имеют повышенный уровень PIVKA-II в пуповинной крови. К 3-5 дню жизни высокий уровень PIVKA-II обнаруживается у 50-60% детей (выше 40 Аг/мл в сыворотке крови), находящихся на грудном вскармливании и не получивших профилактического введения витамина К [11]. В случае адекватного обеспечения ребенка витамином К, уровень PIVKA-II снижается ко 2-3-й неделе жизни. Данный тест может помочь в диагностике скрытого дефицита витамина К.

ДВС-синдром всегда возникает как вторичное событие по отношению к другому заболеванию. Заболеваемость особенно высока в неонатальный период, более всего у недоношенных детей. Клинические проявления неонатального ДВС-синдрома значительно варьируют от бессимптомных случаев компенсированного ДВС до молниеносного ДВС-синдрома, характеризующегося кровотечением и тромбозом. Внутрилегочное и внутрижелудочковое кровотечение у недоношенных детей может усугубляться тромбоцитопенией и некомпенсированной коагулопатией. Заболевания, связанные с неонатальным ДВС приведены в табл. 4.

ДВС-синдром характеризуется активацией системы гемостаза и фибринолитической системы и потреблением антикоагулянтов вместе с биохимическими признаками повреждения органов. Отклонения в значениях лабораторных тестов могут включать удлинение ПВ, АЧТВ, снижение уровня фибриногена в плазме, тромбоцитопению и увеличение количества D-димера или

Таблица 4.
Заболевания, связанные с развитием ДВС-синдрома

Заболевания плода/новорожденного	Материнские/ акушерские заболевания
Гипоксия–ацидоз: асфиксия при рождении, РДС Инфекции: бактериальная, вирусная, грибковые, простейшие, паразитические Некротический энтероколит Аспирация мекония Аспирация околоплодных вод Травма головного мозга Переохлаждение Гемолиз Гигантская гемангиома (синдром Касабаха–Меррита) Гомозиготный дефицит протеина C/S	Мертвый близнец Отслойка плаценты Тяжелая преэклампсия

продуктов деградации фибрина/фибриногена. Однако лабораторная диагностика ДВС-синдрома у новорожденных и младенцев может быть затруднена вследствие физиологических изменений в системе гемостаза, которые происходят в этот период.

Японское общество акушерства, гинекологии и неонатальной гематологии (JSOGNH) в своем документе «Руководство по диагностике и клиническому ведению новорожденных с ДВС-синдромом» (2016) предложило алгоритм (рис. 1) и критерии диагностики ДВС-синдрома у новорожденных (табл. 5) [20].

Таблица 5.
Критерии диагностики ДВС-синдрома у новорожденных [20]

Тест	Значения	Масса тела при рождении, г / Количество баллов	
		≥1500 г	<1500 г
Количество тромбоцитов	≥70×10 ⁹ /л или снижение на 50% в течение 24 ч	1 балл	1 балл
	≥50×10 ⁹ /л - <70×10 ⁹ /л	1 балл	1 балл
	<50×10 ⁹ /л	2 балла	2 балла
Фибриноген	≥0,5 г/л - <1 г/л	1 балл	-
	<0,5 г/л	2 балла	1 балл
ПВ-МНО	≥1,6 - <1,8	1 балл	-
	≥1,8	2 балла	1 балл
D-димер	увеличение <2,5 раз по сравнению с верхним диапазоном референсных значений	-1 балл	-1 балл
	увеличение >2,5 раз - <10 раз	1 балл	1 балл
	увеличение ≥10 раз	2 балла	2 балла

Для количества тромбоцитов ≥70×10⁹/л балл добавляется, если количество тромбоцитов снижается на 50% в течение 24 ч по сравнению с исходным. Балл не начисляется, если новорожденные имеют тромбоцитопению вследствие миелосупрессивного заболевания.

Шкала диагностики ДВС-синдрома на основании критериев:

- >3 баллов – диагностируется ДВС-синдром;
- ≥4 балла – показание для начала терапии ДВС-синдрома;
- 3 балла – подозрение на ДВС-синдром;
- ≤2 балла – низкая вероятность ДВС-синдрома.

Наследственные нарушения коагуляции

Подавляющее большинство случаев нарушений коагуляции, сопровождающихся кровотечением в неонатальном периоде, вызвано приобретенными нарушениями гемостаза. Однако наследственные нарушения свертывания крови могут также встречаться в неонатальном периоде, и нередко предшествующий семейный анамнез о нарушениях коагуляции может отсутствовать.

Гемофилии – наиболее частое наслед-

Рисунок 1.

Алгоритм диагностики ДВС-синдрома у новорожденных [20].

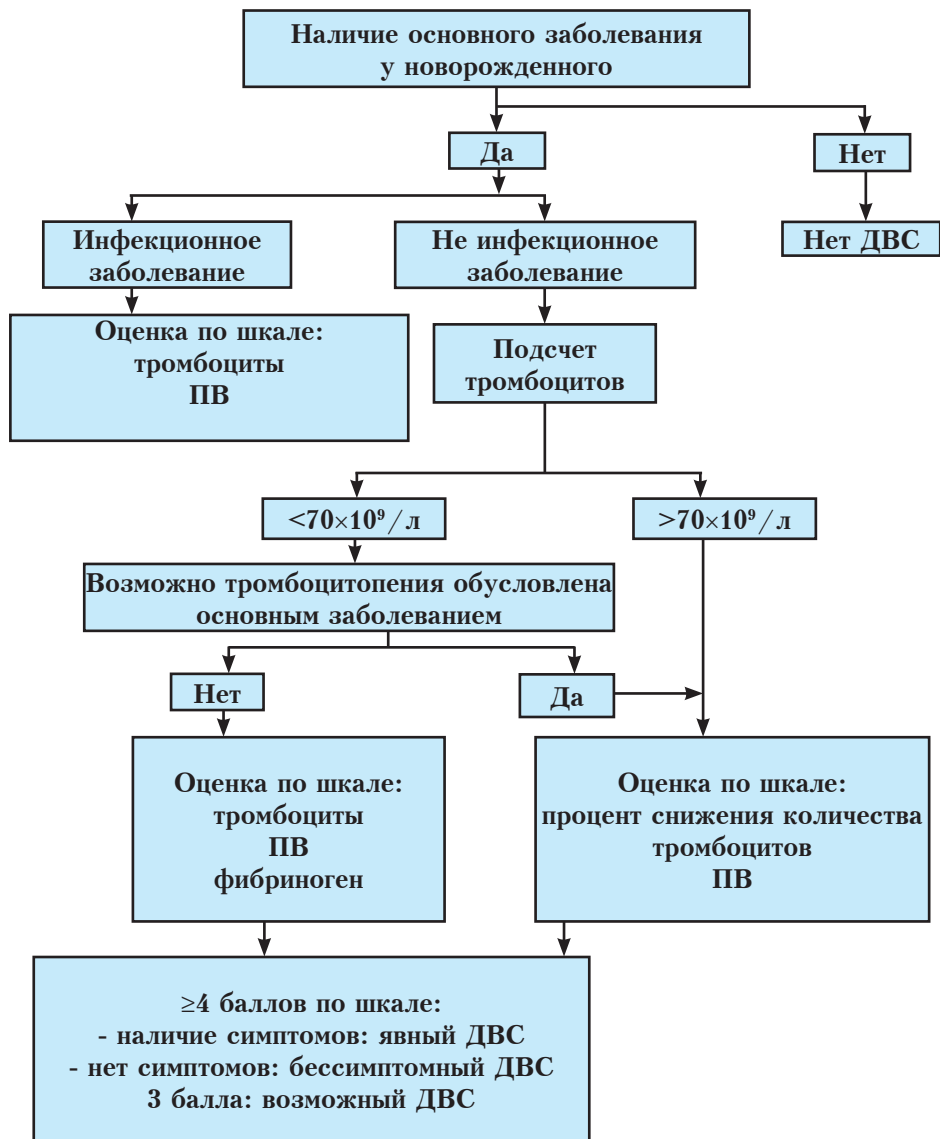


Таблица 6.

Изменения значений скрининговых лабораторных тестов при различных нарушениях коагуляции

Тест	Приобретенный дефицит			Врожденный дефицит	
	ДВС	Дефицит витамина К	Болезни печени	Гемофилия А/В	Фактор Виллебранда
ПВ	↑	↑↑	↑	Н	Н
АЧТВ	↑	↑ или N	↑	↑	↑ или Н
ТВ	↑↑	Н	↑ или N	Н	Н
Фибриноген	↓	Н	↓	Н	Н
Д-димер	↑	Н	↑	Н	Н
Тромбоциты	↓ или Н	Н	↓ или Н	Н	Н

ственное нарушение свертываемости крови в неонатальном периоде. Кровотечения, наблюдаемые у новорожденных с гемофилией, часто имеют ятрогенное происхождение и могут характеризоваться продолжающимся кровотечением или образованием гематом после венопункции, укола пятки или внутримышечного введения витамина К. Значительное кровотечение может возникнуть после обрезания. Пупочное кровотечение относительно редко встречается при гемофилии и обычно связано с тяжелой гипофибриногемией и гомозиготным дефицитом фактора XIII. Внутривенное кровотечение нечасто встречается у больных гемофилией, но является важной причиной заболеваемости и смертности при тяжелых формах дефицита фактора VII, фактора X и фактора XIII [10].

Уровни фактора VIII у здоровых доношенных и у недоношенных младенцев находятся в пределах нормальных значений характерных для взрослых, поэтому выявить дефицит фактора VIII и подтвердить диагноз гемофилии А можно в неонатальном периоде. Это также относится к дефициту фибриногена и фактора V. Диагноз тяжелой (<2%) и умеренной (2-5%) гемофилии В также может быть подтвержден в неонатальном периоде. Однако подтверждение случаев заболевания с умеренным (>5%) снижением фактора IX проблематично из-за совпадения значений с референсным диапазоном, что требует повторного тестирования примерно в 6-месячном возрасте.

Болезнь Виллебранда (БВ) вызывается количественными или качественными дефектами фактора Виллебранда. Этот фактор является белком острой фазы, и его физиологическое увеличение затрудняет диагностику 1 типа БВ у новорожденных. БВ 2 типа требует специального лабораторного исследования. Болезнь фон Виллебранда 3 типа может быть диагностирована у новорожденных, у которых практически полностью отсутствует фактор Виллебранда. Знание конкретного молекулярного дефекта, встречающегося в семье, также имеет важное значение, если диагноз вызывает сомнение.

Дефицит факторов II, VII, X и XI у гомозигот может быть диагностирован в неонатальном периоде, тогда как уровни названных параметров у гетерозигот могут соответствовать референсным значениям, что исключает уверенную идентификацию на этом этапе. Исключение дефицита фактора XIII следует проводить у новорожденных с характерным типом кровотечения, сопровождаемым нормальными результатами скрининговых тестов на коагуляцию.

Изменения скрининговых лабораторных тестов при различных нарушениях коагуляции приведены в табл. 6.

Неонатальный тромбоз

У новорожденных, в том числе недоношенных, тромбозы часто связаны с катетеризацией сосудов, соматической патологией и инфекцией. В большинстве случаев развитие тромбоза обусловлено воздействием нескольких протромботических факторов. Лабораторные исследования играют важную роль в диагностике тромбозов и контроле за антикоагулянтной терапией.

В течение первого месяца жизни вероятность тромботических осложнений у младенцев в 40 раз выше, чем в любом другом детском возрасте, особенно у детей в критическом состоянии или у тех, которым установлен центральный сосудистый катетер [12]. Более 90% артериальных и 80% венозных тромбозов у новорожденных связаны с катетерами [19]. Спонтанные тромбозы встречаются гораздо реже, и в большинстве случаев возникают в почечных венах или, реже, легочной сосудистой сети.

К предрасполагающим факторам развития тромбоза у новорожденных относятся:

- повреждения и аномалии стенок сосудов, включая применение внутрисосудистых катетеров, повреждающих эндотелий сосудов;
- аберрации кровотока: катетеры большого диаметра для мелких вен, повышенная вязкость крови, полицитемия, плохая деформируемость эритроцитов новорожденных;
- изменения свойств крови: асфиксия, шок, сепсис;
- прочие факторы: недостаток антитромбина III, дефицит протеинов C и S, мутация гена Лейдена фактора V, мутация гена протромбина (фактора II), присутствие в крови антител к фосфолипидам, обусловленное трансплацентарным пассажем при наличии системной красной волчанки у матери.

В развитии тромбозов, связанных с катетерами, у новорожденных участвуют различные механизмы, которые могут быть изолированными или комбинированными. Катетеры могут вызывать механическое повреждение сосудистой стенки и замедление или прерывание кровотока, если они изготовлены из потенциально тромбогенного материала или используются для введения препаратов, оказывающих повреждающее действие на сосудистую стенку.

Общая частота тромбоэмболии у госпитализированных новорожденных составляет примерно 2,4 случая на 1000 госпитализаций [9].

Особенности системы гемостаза у новорожденных включают сниженную активность многих факторов свертывания и антикоагулянтов. Активность факторов свертывания (II, VII, IX, X, XI и XII) первые недели жизни относительно низкая. Активность же основного ингибитора свертывания крови — анти-

тромбина III — близка значением показателя у детей более старшего возраста. При этом активность таких кофакторов системы свертывания крови, как фактор V и VIII, достаточно высокая, а активность их ингибиторов (протеин C и S) в первые недели после родов низкая. Таким образом, у новорожденных в системе гемостаза существует дисбаланс между прокоагулянтами и их ингибиторами. Дополнительным фактором риска тромбообразования у новорожденных является относительно высокие уровень гемоглобина и значения гематокрита (полицитемия).

Дефицит естественных антикоагулянтов или снижение их активности является ведущим фактором развития тромбозов у новорожденных детей. Несмотря на то, что генетически обусловленные протромботические состояния (гомо- и гетерозиготный дефицит протеинов C, S, антитромбина III) встречаются довольно редко, именно они сопровождаются тяжелыми тромбозами.

Артериальные тромбозы, как правило, являются ятрогенными осложнениями катетеризации пупочной или бедренной артерии. Клинические проявления зависят от расположения и размера тромба и могут варьировать от полного отсутствия симптомов до угрожающей конечности массивной ишемии, артериальной гипертензии с почечной недостаточностью или без нее (окклюзия почечной артерии), некротического энтероколита (окклюзия брыжеечной артерии) или инсульта (вследствие открытого овального отверстия). Инсульт может быть вызван тромбозом артерий головного мозга или тромбозом венозного синуса. Обычно это проявляется судорожными припадками или летаргией.

Заболеваемость тромбозом глубоких вен у новорожденных, госпитализированных в отделение интенсивной терапии, составляет 2-22% [13]. Тромбоз верхней полой вены может протекать бессимптомно или сопровождаться отеком шеи, лица и/или верхней части грудной клетки, коллатеральным кровообращением и, в конечном итоге, острой сердечной недостаточностью. Тромбоз конечностей может проявляться в изменении цвета кожи, отеках, повышенной температуры тела и цианоза.

На тромбоз почечной вены приходится 10% случаев венозного тромбоза в неонатальном периоде [12]. Это наиболее распространенный тип тромбоза, не связанный с установкой центрального венозного катетера. Клинические проявления тромбоза включают гематурию, протеинурию, тромбоцитопению и почечную недостаточность. Тромбоз почечной вены возникает в первый месяц жизни, как правило, в первые три дня жизни (67% случаев) и примерно в 25% случаях двусторонний, но может развиваться и в утробе матери [17].

Гомозиготный (или сложный гетерозиготный) де-

фицит протеина C и протеина S (активность в плазме <0,01 Е/мл) является редким заболеванием и обычно проявляется в виде опасных для жизни расстройств в неонатальном периоде. Менее тяжелая форма дефицита протеина C, при которой уровень протеина C хотя и снижается, но остается определяемым (0,02-0,23 Е/мл), может присутствовать в неонатальном периоде, но чаще встречается в более позднем возрасте.

Гомозиготный дефицит протеинов C или S наиболее часто проявляется фульминантной пурпурой, для которой характерна триада симптомов: поражение мелких церебральных артерий, поражение глаз и кожная пурпура. Кожная пурпура проявляется в течение нескольких часов или суток после рождения.

Молниеносная пурпура развивается у младенцев с тяжелым дефицитом протеина C или, реже, протеина S или антитромбина III. Повреждения развиваются в капиллярах кожи, головного мозга и почек, потому что протеин C осуществляет свой антикоагуляционный эффект в основном в сосудах микроциркуляции. У младенцев с этим заболеванием обычно есть повреждение головного мозга и/или глаз. Поражения кожи начинаются с небольших экхимозов с красноватым/черноватым цветом, которые постепенно расширяются, переходят в пузыри и, наконец, становятся некротическими и гангренозными. Это очень тяжелое заболевание, которое требует оказания неотложной медицинской помощи.

В острой нелеченой фазе исходные лабораторные результаты часто указывают на ДВС-синдром. Окончательный диагноз у новорожденного может быть затруднен. Уровни протеина C и протеина S физиологически снижаются при рождении и дополнительно снижаются в присутствии ДВС-синдрома, во время которого протеин C, в частности, может достигать очень низких уровней. Диагноз основан на обнаружении неопределяемой активности протеина C (или протеина S). Окончательный диагноз основан на низких или неопределяемых уровнях протеина C или S (<0,01 Е/мл) и гетерозиготном носительстве мутации у обоих родителей.

Дефицит антитромбина III у гомозигот может проявиться артериальными или венозными тромбозами у новорожденных детей. Как правило, активность антитромбина III при гомозиготном дефиците не превышает 10%. Гетерозиготные варианты дефицита антитромбина III, протеинов C и S редко проявляются в периоде новорожденности. Однако такое возможно в сочетании с другими протромботическими факторами. Гомозиготный дефицит антитромбина III регистрируется очень редко. Гомозиготность по лейденской мутации фактора V редко проявляется в детстве, и значительное

число взрослых с этой мутацией также остаются без симптомов на протяжении всей своей жизни.

Значимыми факторами патогенеза тромбоза в неонатальном периоде являются инфекция, обезвоживание, асфиксия, патология печени, антифосфолипидный синдром.

Врожденные пороки развития сердца и сосудов приводят к полицитемии, реологическим нарушениям и гипоксии, и могут участвовать в патогенезе тромбозов у новорожденных.

Приобретенное снижение естественных антикоагулянтов у новорожденных детей в первую очередь связано с течением сепсиса.

В период новорожденности тромбозы имеют выраженную (острую) клиническую симптоматику. Венозные тромбозы могут развиваться в почечной вене, нижней полой вене, легочной артерии, воротной вене. Среди артериальных тромбозов наиболее часто встречаются тромбоз мезентериальных, почечных и церебральных артерий.

Сразу после выявления клинических симптомов тромбоза новорожденному показано взятие проб крови для оценки состояния системы гемостаза: общеклиническое исследование крови, количество тромбоцитов, коагулологические тесты — АЧТВ, ПВ, тромбиновое время, активность протеинов С и S, антитромбин III.

Не смотря на важную роль коагуляционных тестов, тромбоз новорожденных до начала тромболитической или антикоагулянтной терапии должен быть подтвержден объективными методами визуализации, учитывая значительный риск такого лечения.

Доплеровское ультразвуковое исследование сосудов является наиболее часто используемым методом сканирования и обеспечивает неинвазивную визуализацию тромбоза. Использование доплерографии может не диагностировать тромбоз в определенных местах, таких как аорта, правое предсердие и нижняя полая вена, у новорожденных с пупочной артерией или венозными катетерами по сравнению с использованием контрастной ангиографии. Контрастная ангиография остается золотым стандартом визуализации для подтверждения тромботической окклюзии сосудов, особенно когда планируется тромболитическая терапия или хирургическое вмешательство. Компьютерная томография и магнитно-резонансная томография наиболее эффективны при тромбозах сосудов головного мозга.

Заключение

Лабораторные тесты играют важную роль в диагностике приобретенных и наследственных нарушений плазменного гемостаза у новорожденных. Правильное понимание особенностей системы плазменного гемо-

стаза в первые дни жизни младенца, знание клинических проявлений различных нарушений коагуляции и референтных значений лабораторных показателей, позволяют не только выбрать адекватные тесты для диагностики нарушений, но и оценить полученные результаты анализов и назначить необходимое патогенетическое лечение.

Список литературы

1. Кузьменко Г.Н., Назаров С.Б., Чемоданов В.В. Состояние гемостаза у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом / Иваново: Ивановский издательский дом, 2016. – 300 с.
2. Морозова Н.Я. Коррекция геморрагических и тромботических осложнений при хирургических вмешательствах у новорожденных (Профилактика, диагностика и интенсивная терапия). Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. М., 2019. – 24 с.
3. Клинические рекомендации «Неонатология» / под редакцией Н.Н. Володина, Д.Н. Дегтярева, Д.С. Крючкова. – М.; ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 320 с.
4. Таранушенко Т.Е., Анциферова Е.В., Устинова С.И. и др. Неотложные состояния в неонатологии: учебно-метод. пособие / Красноярск: тип. КрасГМУ, 2016. – 134 с.
5. Чупрова А.В. Система неонатального гемостаза в норме и при патологии // Еклетень СО РАМН. – 2005. – №4. – С. 13-19.
6. Andrew M., Paes B., Milner R., et al. Development of the coagulation system in the full-term infant // Blood. – 1987. – Vol. 70. – P. 165-172.
7. Andrew M., Paes B., Milner R., et al. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant // Blood. – 1988. – Vol. 80. – P. 1998-2005.
8. Andrew M., David M., Adams M., Ali K., et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE // Blood. – 1994. – Vol. 83. – P. 1251-1257.
9. Barrio H.A., Gallego C.H., Molina M.M., et al. Trombosis venosa renal neonatal: diagnóstico precoz con ecografía Doppler y secuelas a largo plazo // Radiología. – 2009. – Vol. 51. – P. 583-590.
10. Girolami, A., Marco, L., Dal Bo Zanon, et al. Rarer quantitative and qualitative abnormalities of coagulation // Clinics in Haematology. – 1985. – Vol. 14. – P. 385-411.
11. Gomella T.L. Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs / McGraw-Hill, 2013. – 1113 p.

12. Greenway A., Massicotte M., Monagle P. Neonatal thrombosis and its treatment // *Blood Rev.* - 2004. - Vol. 18. - P. 75-84.
13. Ladino M., Ruiz-Esquide F., Guardia S. Trombosis venosa profunda en relación a un catéter central: Edema neonatal en esclavina, un caso clínico // *Rev. Chil. Pediatr.* - 2001. - Vol. 72. - P. 340-344.
14. Maier R., Sonntag J., Walka M. Changing practices of red blood cell transfusions in infants with birth weights less than 1000 g // *J. Pediatr.* - 2000. - Vol. 136. - P. 220-224.
15. Monagle P., Adams M., Mahoney M., et al. Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry // *Pediatr. Res.* - 2000. - Vol. 47. - P. 763-766.
16. Notes from the field: late vitamin K deficiency bleeding in infants whose parents declined vitamin K prophylaxis. // Tennessee. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* - 2013. - Vol. 15. - P. 901-902.
17. Nowak-Göttl U., Von Kries R., Göbel U. Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: two year survey // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal Ed.* - 1997. - Vol. 76. - P. 163-167.
18. Pichler E. The neonatal coagulation system and the vitamin K deficiency bleeding: A mini review // *Wien. Med. Wochenschr.* - 2008. - Vol. 158. - P. 385-395.
19. Schmidt B, Andrew M. Neonatal thrombosis: report of a prospective Canadian and international registry // *Pediatrics.* - 1995. - Vol. 96. - P. 939-943.
20. Shirahata A., Takahashi Y., Ibara S., et al. Guideline of Diagnosis and Clinical Management for Neonatal DIC, 2016. Task force for establishment of neonatal DIC guideline // *The Japan Society of Obstetrical, Gynecological & Neonatal Hematology.* - 2016. - Vol. 25. - P. 3-34.
21. van Ommen, H. Heijboer, Buller H, et al. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands // *J. Pediatrics.* - 2001. - Vol. 139. - P. 676-681.
22. Williams M., Chalmers E., Gibson B. British Committee for Standards in Haematology. The investigation and management of neonatal haemostasis and thrombosis. // *British Journal of Haematology.* - 2002. - Vol. 119. - P. 295-309.