

С.В. Черкасова, канд. мед. наук, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ, г. Москва

ГЕМОСТАЗ НОВОРОЖДЕННЫХ

Ключевые слова: гемостаз, новорожденные, тромбодинамика, тромбоэластография
Keywords: hemostasis, newborns, thrombodynamics, thromboelastography

Резюме. 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.

Summary. In the neonatal period, the hemostatic system undergoes a number of changes, causing its less stability. This is especially evident in premature and low-weight children by the time of gestation. One of the damaging factors affecting the hemostatic system is the infectious-inflammatory process. Modern integral methods of hemostasis assessment, such as thromboelastography and thrombodynamics, most fully reflect the state of the coagulation system.

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. Оценка состояния плазменного звена гемостаза проводят путем измерения отдельно прокагулянтных 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) [1, 2]. Становление гемостаза у плода представлено в таблице.

Тромбоциты – клетки крови, участвующие во множестве процессов, на их поверхности находится многообразный рецепторный аппарат, в цитоплазме – грану-

Таблица. 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 C, протеин S	Фактор Виллебранда	Фибриноген, плазминоген / плазмин
Фактор Виллебранда, уровень тромбоцитов	Антитромбин, ингибитор тканевого фактора	–	–
Тканевой фактор	Активируемый тромбином фибринолитический ингибитор	–	–
Тромбомодулин	–	–	–

лы, 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 [1, 3]. 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 $100\text{--}450 \times 10^9/\text{л}$, 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 боль-

шинстве 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 $50\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$ 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) гли-

копротеина Пв–Ша (ГП Пв–Ша, рецептор фибриногена и vWF, обеспечивает формирование тромбоцитарного агрегата) у новорожденных более низким, равным или увеличенным по сравнению со взрослыми [1, 3, 4]. Основное значение имеет не общее количество ГП Пв–Ша, 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 фибрин-мономерные 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 [1].

Локальные и скрининговые тесты фиксируют изменения активности/концентрации отдельных компо-

нентов 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.

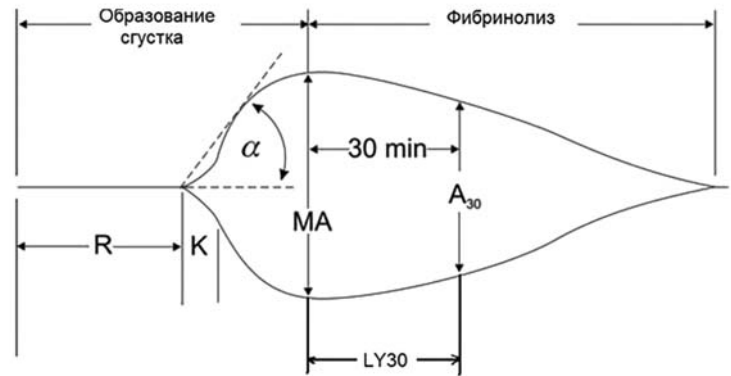
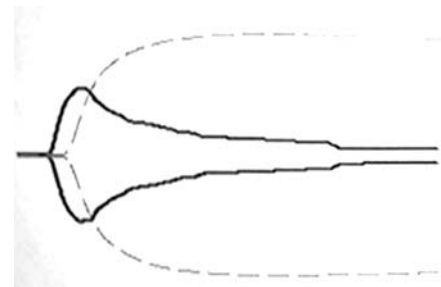


Рис. 1. Тромбоэластография

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	

Рис. 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.

Такой подход позволяет учитывать пространственную гетерогенность свертывания крови *in vivo*, т.е. тот факт, что начало и распространение свертывания происходят в пространственно разделенных областях [2]. Этот тест

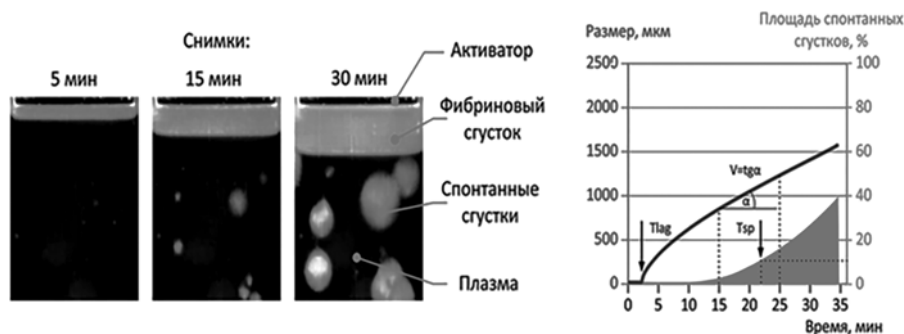


Рис. 3. Тромбодинамика

показал высокую чувствительность к гипои гиперкоагулянтным нарушениям, а также к терапии антикоагулянтами.

Внедрение глобальных тестов в рутинную клиническую практику в неонатологии требует проведения большего 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 тромбогеморрагических 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 [1]. 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. ■

Литература

1. Олс Р., Едер М. Гематология, иммунология и инфекционные болезни. Проблемы и противоречия в неонатологии. М.: Логосфера, 2013.
2. Свиринов П.В., Румянцев С.А., Ларина Л.Е. и др. Лечение неонатальных тромбозов. Проект клинического протокола // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2013. № 1. С. 76–85.
3. 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.
4. Долгов В.В., Свиринов П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. М.; Тверь: Триада, 2005.