



Устинович Ю.А.¹ ✉, Белкин А.М.¹, Снопкова М.С.², Стрижак М.И.²,
Смирнова Л.Б.³, Ломская И.В.⁴, Лебедько А.А.⁵

¹ Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

² Городская детская инфекционная клиническая больница, Минск, Беларусь

³ Могилевская городская больница скорой медицинской помощи, Могилев,
Беларусь

⁴ 1-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

⁵ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Особенности неонатального гемостаза в норме и при патологии

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция – Устинович Ю.А., Белкин А.М.; написание текста – Устинович Ю.А., Ломская И.В.; редактирование статьи – Снопкова М.С., Стрижак М.И., Смирнова Л.Б., Ломская И.В., Лебедько А.А.

Подана: 04.03.2024

Принята: 15.04.2024

Контакты: docneonat@mail.ru

Резюме

Система гемостаза новорожденных детей отличается от взрослых. Значительные количественные и качественные различия факторов свертывания крови, особенности строения и функции тромбоцитов определяют свой, особый характер гемостаза. При этом в норме система сбалансирована и функционирует хорошо. При нарушениях свертываемости крови у врачей нередко возникают затруднения при интерпретации показателей гемостаза у новорожденных. Кроме того, при необходимости заместительная терапия проводится препаратами крови взрослых доноров, что имеет свои особенности. Статья посвящена обзору современных знаний по данной проблеме.

Ключевые слова: новорожденный, гемостаз, референтные диапазоны, геморрагические расстройства

Ustsinovich Y.¹ ✉, Belkin A.¹, Snopkova M.², Stryzhak M.², Smirnova L.³, Lomsкая I.⁴,
Lebedzko A.⁵

¹ Republican Scientific and Practical Centre "Mother and Child", Minsk, Belarus

² City Children's Infectious Diseases Clinical Hospital, Minsk, Belarus

³ Mogilev City Emergency Hospital, Mogilev, Belarus

⁴ 1st Clinical City Hospital, Minsk, Belarus

⁵ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Peculiarities of Neonatal Hemostasis in Normal and Pathological Conditions

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept – Ustsinovich Y., Belkin A.; text writing – Ustsinovich Y., Lomsкая I.; editing – Snopkova M., Stryzhak M., Smirnova L., Lomsкая I., Lebedzko A.

Submitted: 04.03.2024

Accepted: 15.04.2024

Contacts: docneonat@mail.ru

Abstract

The hemostatic system of newborn children differs from that of adults. Significant quantitative and qualitative differences in blood coagulation factors, structural features and function of platelets predetermine their own special nature of hemostasis. At the same time, the system is normally balanced and functions well. In cases of bleeding disorders, doctors often have difficulty interpreting hemostasis indicators in newborns. In addition, if necessary, replacement therapy is carried out with blood products from adult donors, which has its own characteristics. The article is devoted to a review of modern knowledge on this issue.

Keywords: newborn, hemostasis, reference ranges, bleeding disorders

■ ВВЕДЕНИЕ

Система гемостаза – одна из основных систем организма-плода, принимающих участие в адаптации к внутриутробному и внеутробному существованию. На протяжении онтогенетического развития человека система гемостаза не статична, а претерпевает динамический процесс развития. Еще в 1987 г. М. Andrew с коллегами предложили термин «эволюционный гемостаз» для описания его постепенного созревания от внутриутробного развития до взрослой жизни [1, 2]. Система гемостаза у новорожденных и детей раннего возраста имеет значительные различия в процессах коагуляции и фибринолиза по сравнению с детьми старшего возраста, что связано с созреванием и постнатальным развитием. Хотя каждый компонент системы гемостаза является неотъемлемой частью системы, он развивается по-разному, причем многие из этих компонентов демонстрируют как количественные, так и качественные возрастные различия [3, 4]. Важно отметить, что изменения в системе гемостаза возникают чаще у недоношенных новорожденных и приводят к геморрагическим нарушениям, чем и обуславливаются высокие риски инвалидизации и летальных исходов [5, 6]. Поэтому существует необходимость составления методики

комплексной оценки системы гемостаза с учетом тяжести неонатальной патологии, предрасположенности к гемостазиологическим и эндотелиальным нарушениям, для оптимизации проводимой терапии [5]. Для интерпретации отклонений необходимо знание нормальных показателей, отражающих состояние системы гемостаза, которые в большей степени известны для доношенных новорожденных, а для недоношенных новорожденных остаются слабоизученными. Все это отражает необходимость в установлении причинных факторов риска со стороны матери и ребенка, обуславливающих наличие геморрагического синдрома, поиске дополнительных объективных маркеров, позволяющих оценить состояние системы гемостаза как доношенных, так и недоношенных детей, для совершенствования диагностики и профилактики, а следовательно, повышения качества оказания медицинской помощи [7].

Особенности системы гемостаза у новорожденных

Несмотря на непрерывные достижения в области неонатальной гематологии, в нашем понимании механизмов гемостаза в этой деликатной группе пациентов остается много пробелов. У здоровых новорожденных система гемостаза, хотя и незрелая, но функционально хорошо сбалансирована [8]. Тщательное понимание стадии развития гемостаза и лежащей в его основе физиологии и патофизиологии является фундаментом для соответствующей оценки факторов риска и правильного лечения нарушений гемостаза у новорожденных [8, 9].

В системе гемостаза принято различать первичный, или сосудисто-тромбоцитарный, и вторичный, или плазменный, гемостаз.

Система первичного гемостаза у новорожденных

Первичный гемостаз осуществляется в результате взаимодействия между тромбоцитами (Tr) и сосудистой стенкой, а также адгезивными белками, что приводит к образованию первичной «тромбоцитарной пробки». Неповрежденный эндотелий обладает антитромботическими свойствами, которые поддерживаются благодаря множеству факторов. Субэндотелиальный слой, наоборот, обладает выраженными тромбогенными свойствами, которые реализуются при повреждении эндотелия и заклеивают место повреждения упомянутой «тромбоцитарной пробкой».

Первые Tr появляются в крови плода уже после 5 недель беременности [10]. Количество ($150\text{--}450 \times 10^9/\text{л}$) и структура тромбоцитов у здоровых новорожденных очень похожи на таковые у взрослых, хотя диапазон колебаний количества у младенцев шире. Содержание Tr в крови новорожденных детей менее $150 \times 10^9/\text{л}$ расценивается как тромбоцитопения, однако нередко обнаруживаемые у условно здоровых недоношенных новорожденных уровни Tr $100\text{--}150 \times 10^9/\text{л}$ не сопровождаются какими-то клиническими проявлениями, являясь случайной находкой [11]. Средний объем Tr находится в пределах 7,0–9,0 фл и не отличается от уровня у взрослых. Уровень тромбопоэтина также не отличается от уровня у взрослых (в среднем 140 пг/мл) [12–14], хотя в более ранних исследованиях считалось, что у новорожденных он выше [15]. При этом между неонатальными и взрослыми Tr существуют значительные функциональные различия. В частности, Tr, полученные как из пуповинной, так и из периферической крови новорожденных, демонстрируют более слабую реакцию, чем Tr взрослых, к агонистам, таким как аденозиндифосфат

(АДФ), адреналин, коллаген, тромбин и аналоги тромбосана (TXA2). Эта гипореактивность неонатальных Тг обусловлена различиями в уровнях экспрессии ключевых поверхностных рецепторов и/или сигнальных путей и более выражена у недоношенных новорожденных. Несмотря на эти различия в функции Тг, время кровотечения и время закрытия PFA-100 (тест первичного гемостаза цельной крови *in vitro*) короче у здоровых доношенных новорожденных, чем у взрослых, что отражает улучшенный первичный гемостаз [16].

Адгезия Тг у доношенных новорожденных аналогична или даже выше, чем у Тг взрослых людей [17]. Это парадоксальное открытие объясняется наличием в крови новорожденных факторов, которые усиливают взаимодействие Тг со стенками сосудов. При повреждении эндотелия сосудов обнажаются белки субэндотелиального матрикса (SEM), такие как коллаген и фактор фон Виллебранда (vWF), которые обеспечивают места стыковки рецепторов Тг. Эти рецепторы связывают белки SEM и запускают активацию Тг, изменение формы и дегрануляцию, что приводит к привлечению и активации большего количества Тг из кровообращения. Для новорожденных характерны высокие уровни фактора vWF и преобладание сверхдлинных мультимеров vWF [18, 19]. Одновременно снижена примерно на 50% активность металлопротеиназы ADAMTS-13, которая вызывает деградацию vWF. Данный механизм считается физиологической реакцией на процесс родов, когда наблюдается повреждение тканей плода и выброс адреналина, при этом тромбозы у здоровых новорожденных не развиваются [20]. Таким образом, гипореактивность неонатальных Тг следует рассматривать не как дефект развития, а скорее как неотъемлемую часть уникальной, хорошо сбалансированной первичной системы гемостаза.

Прокоагулянтная активность Тг новорожденных и взрослых одинакова [21], но имеются некоторые особенности. Прокоагулянтная активность тромбоцитов оценивается по доле активированных Тг, несущих на своей поверхности фосфатидилсерин, от общего определяемого количества активированных Тг. Фосфатидилсерин при активации Тг выходит на внешний слой мембраны, что ведет к связыванию белков свертывания крови и ускорению реакций с их участием [22]. Тромбоциты содержат два типа гранул, высвобождаемых при активации: плотные и α-гранулы. Плотные гранулы содержат серотонин, адреналин, норадреналин, АДФ и ионы Ca^{2+} . Альфа-гранулы содержат тромбоцитарный фактор IV, фибронектин, vWF и др. Ультразвуковые исследования показали, что, хотя количество плотных гранул в Тг новорожденных меньше, чем в Тг взрослых, количество α-гранул, которые являются наиболее распространенными, одинаково [23, 24]. Количество микровезикул, богатых фосфатидилсерином, а также его экспрессия на поверхности Тг выше, чем у взрослых, что создает прокоагулянтную среду, однако генерация тромбина значительно ниже, чем у взрослых [25, 26].

Система вторичного гемостаза у новорожденных

Вторичный, или плазменный, гемостаз включает в себя систему свертывания крови (коагуляции), противосвертывающую (антикоагулянтную) систему и систему фибринолиза [27]. Активация происходит под воздействием внешних факторов, травмирующих сосуды и ткани (внешний путь активации), или внутренних, когда патологический процесс нарушает целостность эндотелия изнутри сосуда (внутренний путь активации).

Задачами вторичного (плазменного) гемостаза является образование фибрина для укрепления первичного тромба. В процессе формирования полимера фибрина в его нитях оказываются форменные элементы крови, главным образом эритроциты. Ретракция нитей фибрина создает тромб, обтурирующий дефект стенки сосуда, и стягивает края дефекта ближе друг к другу. В это же время запускается и процесс фибринолиза, но идет он значительно медленнее.

Материнские факторы системы свертывания крови не проникают через плацентарный барьер в силу большого размера молекул. По данным Р. Monagle и коллег, собственные факторы начинают синтезироваться у плода с 10-й недели внутриутробного развития [28]. По данным других исследователей, синтез некоторых белков, например, фибриногена, в печени плода начинается уже на 5-й неделе беременности [29]. По прошествии 11 недель гестационного развития кровь плода приобретает способность сворачиваться [30]. Уровни факторов свертывания повышаются с увеличением срока гестации. В 19–23 недели гестации уровень различных белков системы свертывания крови находится в пределах 10–30% от уровня взрослых. У доношенных новорожденных количество и активность витамин-К-зависимых факторов свертывания составляют примерно 50% от уровня у взрослых, достигая его примерно к 6 месяцам постнатальной жизни [28, 31]. То же характерно и для факторов контактного пути (XI, XII, прекалликреин), высокомолекулярного кининогена [32].

Как следует из приведенного выше, для синтеза ряда факторов системы плазменной коагуляции необходим витамин К. Витамин К – это жирорастворимый витамин, который встречается в двух формах хинонов: витамин К1, или филлохинон (является основной циркулирующей формой, присутствует в листьях зеленых овощей), и витамин К2, или менахинон (синтезируется грамотрицательными бактериями в кишечнике ребенка и находится в продуктах животного происхождения) [33, 34]. Данная группа витаминов участвует в окислительно-восстановительных процессах, в синтезе некоторых белков системы свертывания крови. Витамин К, подобно другим жирорастворимым витаминам, имеет существенное значение для работы липидно-белковых мембран клеток и клеточных органелл, где он или его производные входят в состав липидной фракции [35].

К настоящему времени у человека обнаружено 14 витамин-К-зависимых белков, играющих ключевые роли в регулировании физиологических процессов. Благодаря своей функции он обеспечивает посттрансляционную модификацию соответствующих белков:

- факторов свертывания крови в печени – Кристмаса (фактор IX), Стюарта (фактор X), проконвертина (фактор VII), протромбина (фактор II);
- белков костной ткани (остеокальцина);
- протеина С и протеина S (естественных антикоагулянтов), участвующих в работе антисвертывающей системы крови [36].

Дефицит витамина К в организме приводит к неадекватной активации этих факторов свертывания крови и риску развития кровотечений, клинические проявления которых известны как геморрагическая болезнь новорожденных.

Дефицит витамина К у новорожденного может быть связан со следующими факторами:

- со стороны матери: назначение во время беременности антикоагулянтов прямого действия, противосудорожных препаратов (фенобарбитал, дифенин, фенитоин и др.), больших доз антибиотиков широкого спектра действия, противотуберкулезных средств (рифампицин и др.); преэклампсии на фоне низкого синтеза эстрогенов (суточная экскреция эстрогенов с мочой менее 10 мг); гепато- и энтеропатии у матери; дисбиоз кишечника [37];
- со стороны ребенка: недоношенность, роды путем кесарева сечения, гипоксия и асфиксия плода, родовая травма, позднее прикладывание к груди, отсутствие или недостаточный объем грудного вскармливания, длительное парентеральное питание, назначение антибиотиков широкого спектра действия, синдром мальабсорбции, мальдигестии, атрезия желчевыводящих путей, гепатит и другие виды холестатических желтух, кистозный фиброз поджелудочной железы.

Факторы системы коагуляции плазменного гемостаза являются зимогенами, т. е. предшественниками протеолитических ферментов, и циркулируют в кровотоке в неактивном состоянии. Большинство из них синтезируется в печени, за исключением III, IV и VIII факторов. Внешний путь активации запускается фактором III – тканевым фактором тромбопластином, выделяющимся при травмировании тканей и сосудов.

Задачей антикоагулянтной системы является инактивация плазменных факторов системы коагуляции с целью локализации процесса тромбообразования. Основными представителями антикоагулянтной системы являются антитромбин III, TFPI (Tissue factor pathway inhibitor), протеин С, тромбомодулин, эндотелиальный рецептор протеина С, протеин Z – ингибитор протромбиназы (X фактора свертывания) [38].

Задачей системы фибринолиза, помимо растворения образовавшегося сгустка, является ограничение его размера. Лизис сгустка – ферментативный процесс, протекающий под влиянием пламина, в результате которого происходит фрагментация фибрина с образованием продуктов его деградации, в частности D-димера, а также D-E-D-тримеров и других. Пламин синтезируется в печени в виде неактивного предшественника пламиногена, активируется при участии урокиназного (u-PA) и/или тканевого (t-PA) активатора пламиногена [39]. Следует отметить, что все три звена плазменного гемостаза активируются одновременно, однако скорость активации у них различна [27].

Фибриноген – фактор I свертывающей системы, у новорожденных имеет иное строение, чем у взрослых. Молекула фетального фибриногена на 1500 Да больше молекулы фибриногена взрослых. В отличие от других белков, таких как гемоглобин, нет никаких доказательств того, что новорожденные обладают множественными формами фибриногена или каким-либо процентным содержанием фибриногена взрослого человека [40]. Установлено, что молекула фетального фибриногена содержит больше остатков сиаловых кислот, а также в 4 раза больше фосфора. Сиаловые кислоты связываются с ионами кальция, что уменьшает межмолекулярное отталкивание между фибриновыми волокнами и облегчает полимеризацию [41, 42]. Отличия в строении молекулы фибриногена новорожденных обуславливают иной механизм полимеризации, чем у взрослых. В связи с особенностями строения наблюдается замедление скорости полимеризации фибриногена в фибрин.

Несмотря на эти различия, новорожденные с гипофибриногенемией, вследствие массивного кровотечения, в том числе после процедур, требующих использования аппарата искусственного кровообращения (АИК) во время кардиохирургических операций или при проведении процедуры экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), лечатся переливанием криопреципитата взрослого донора (компонента фибриногена) [43–46]. Других вариантов донорства нет. К сожалению А.С. Brown и коллег, клиническая эффективность таких переливаний непостоянна и может привести к дефициту фибринового матрикса, а следовательно, к некупированию кровотечения [47]. А.С. Brown с коллегами выявили значительные структурные и функциональные различия между тромбами у новорожденных и взрослых, которые могут способствовать таким исходам. Структурно неонатальные сгустки выглядели двумерными с низкой степенью перекрестного разветвления фибрина по сравнению с плотными и сильно разветвленными сетками фибрина, наблюдаемыми у «взрослых» сгустков. Функционально неонатальные сгустки значительно мягче, чем взрослые сгустки, и имеют более быстрое время распада [47]. Более того, когда неонатальный и взрослый фибриноген смешиваются в лабораторных моделях (чтобы имитировать переливание взрослого фибриногена новорожденным), образующиеся в результате фибриновые сети сохраняют свои отличительные свойства, являются гетерогенными и не являются полностью интегрированными.

Предрасполагающие факторы

Кровотечение у здорового новорожденного свидетельствует о врожденной дисфункции системы свертывания крови или количественном дефекте факторов свертывания крови. Развитие коагулопатических тенденций у детей групп риска может быть спровоцировано хронической и острой гипоксией, внутриутробной бактериальной и вирусной инфекцией, ДВС-синдромом на фоне септического процесса, полицитемией, гемолитической болезнью новорожденного. Нестабильность соотношения активности факторов свертывания и их ингибиторов может приводить к декомпенсации гемостатической функции крови посредством развития внутрисосудистого свертывания. Геморрагии у новорожденных могут быть связаны с нарушениями резистентности сосудистой стенки, особенно у глубоко недоношенных и маловесных пациентов. Основными причинами, приводящим к нарушениям гемостаза у недоношенных новорожденных, принято считать сепсис, перинатальную асфиксию, респираторный дистресс-синдром, некротизирующий энтероколит.

Положительный семейный анамнез геморрагических нарушений может указывать на врожденный дефицит факторов свертывания крови. Акушерские осложнения и события во время родов, а также лекарственные средства, принимаемые матерью (варфарин, ацетилсалициловая кислота, изониазид, рифампицин, фенитоин, барбитураты и карбамазепин), могут влиять на систему гемостаза плода, приводя к геморрагическим расстройствам. Из заболеваний матери важными предрасполагающими факторами являются хориоамнионит и HELLP-синдром (HELLP: hypertension, elevated liver enzymes, low platelets – гипертензия, повышение печеночных ферментов, низкое количество тромбоцитов), приращение плаценты, синдромы фето-материнской и фето-фетальной трансфузии. Хроническая фетоплацентарная недостаточность, хроническая внутриутробная гипоксия плода, задержка внутриутробного

развития также являются основаниями для отнесения новорожденного в группу риска нарушений гемостаза.

Диагностические подходы и проблемы

Плазменный гемостаз. Для оценки состояния системы гемостаза рутинно исследуется количество тромбоцитов в периферической крови и ряд оценочных тестов суммарной активности факторов свертывания крови: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) показывает состояние внутреннего пути активации гемостаза, а внешнего пути – протромбиновое время (ПВ). В базовый перечень также входит фибриноген (фактор I) как основной субстрат свертывания крови [48]. Современные коагулометры позволяют в автоматическом режиме вычислять концентрацию фибриногена по Клаусу и производных протромбинового времени (протромбинового индекса (ПИ) и международного нормализованного отношения (МНО)). В качестве дополнительных рутинных тестов могут быть определены показатели тромбинового времени (ТВ) и рептилазного времени или его аналогов. Показатель ТВ позволяет оценить суммарное влияние уровня гепаринемии, создаваемого за счет применения нефракционированного гепарина на величину этого показателя, по сравнению со стандартом, и уровень фибриногена при отсутствии гепаринемии. Для дифференциальной оценки возможного влияния гепаринемии и присутствия продуктов деградации фибрина и фибриногена на параметры коагуляции используется показатель рептилазного времени, где в качестве реактива применяется коагулаза змеиного яда, нечувствительная к присутствию в пробе гепарина.

К специальным тестам системы гемостаза, выполняемым с помощью коагулометра, следует отнести определение активности отдельных факторов свертывания крови внутреннего и внешнего путей активации системы гемостаза, а также их ингибиторов – антитромбина III (АТ III) и протеинов С и S. Физиологически низкая исходная активность факторов свертывания крови, ингибиторов свертывания крови у новорожденных детей предполагает высокую прогностическую ценность этих показателей в группе риска развития тромбозов и геморрагического синдрома [48].

Специальные тесты, выполняемые с помощью коагулометра, представляют методы определения активности факторов свертывания крови. Принцип этих методов основан на оценке хронометрических параметров смеси субстратной плазмы, дефицитной по исследуемому фактору, и плазмы пациента. Для определения коагулянтной активности факторов VIII, IX, XI и XII используется реактив АЧТВ, а для определения факторов II, V, VII и X – реактив на основе тромбопластин-кальцевой смеси. Вычисление количественных параметров активности факторов свертывания производится по калибровочной кривой, построенной на основании серийных разведений нормальной донорской плазмы (пула плазм здоровых доноров) (например, 100%, 50%, 25%, 12,5%, 5%, 1%) или в автоматическом режиме. Лабораторными показателями для первичного и последующих обследований в динамике являются увеличение показателей АЧТВ (F VIII, F IX, F XI и F XII), ПВ/МНО или уменьшение ПИ (F II, F V, F VII и F X). Увеличение тромбинового времени при острых формах ДВС-синдрома является наиболее значимым дифференциальным показателем, характеризующим прогрессирующую декомпенсацию гемостатических свойств крови [48].

Впервые референтные значения АЧТВ, ПВ, ТВ и другие были опубликованы в статье Andrew et al. в 1987 г. [1]. Далее в 1988, 1989 г. статьи были дополнены [2].

Авторы провели исследование на недоношенных новорожденных на сроке 30–36 недель. Эти исследования включали референтные диапазоны для младенцев на 1-й, 5-й, 30-й, 90-й и 180-й дни жизни, которые показали быстрые изменения в первые несколько дней после рождения и в младенчестве. В последующем исследовании та же группа измерила концентрацию 33 компонентов системы гемостаза у детей в возрасте от 1 до 16 лет и выявила важные физиологические различия между системой гемостаза детей и взрослых. В совокупности эти наблюдения привели к появлению концепции «гемостаза развития», описывающей ряд возрастных физиологических изменений свертывающей системы от плода до новорожденности, в педиатрическом возрасте и в конечном итоге до взрослой жизни.

Референтные диапазоны нормальных значений компонентов свертывания крови у доношенных и недоношенных новорожденных в зависимости от гестационного возраста были опубликованы по результатам ограниченного количества исследований (табл. 1) [1, 28, 49–51].

Авторы акцентировали внимание, что диапазоны были установлены на основе конкретных настроек анализаторов и реагентов, которые могут различаться в зависимости от лаборатории.

Сосредоточив внимание на недоношенных детях, Christensen et al. опубликовали референтные диапазоны для младенцев на сроке беременности менее 34 недель,

Таблица 1
Референтные значения показателей расширенной коагулограммы у здоровых недоношенных новорожденных (от 30–36-й недели беременности) в течение первых 6 месяцев жизни, адаптировано по Mitsiakos et al., 2009 [52], Mitsiakos et al., 2010 [53]

Table 1
Reference ranges of parameters of coagulation, inhibitors and fibrinolysis in healthy full-term, preterm newborns, adapted according to Mitsiakos et al., 2009 [52], Mitsiakos et al., 2010 [53]

	Недоношенные новорожденные	Здоровые доношенные новорожденные
МНО	1,32±0,20	1,26 (1,15–1,35)
ПВ (sec)	16,40±1,98	15,6 (14,4–16,4)
АЧТВ (sec)	51,0±12,0	38,7 (34,3–44,8)
Фибриноген (g/L)	1,83±0,8	2,80 (1,92–3,74)
F II c* (%)	37,2±9,0	54 (41–69)
F V c* (%)	62,0±20,4	81 (64–103)
F VII c* (%)	68,8±23,7	70 (52–88)
F VIII c* (%)	116±57	182 (105–329)
F IX c* (%)	28,0±11,0	48 (35–56)
F X c* (%)	41,5±10,0	55 (46–67)
F XI c* (%)	30,5±11,0	30 (7–41)
F XII c* (%)	47±24	58 (43–80)
Антитромбин Act (%)	39,0±13,7	76 (58–90)
Protein C Act (%)	24±9	28,2 (14–42)
Protein S Act (%)	31,1±5,9	36 (28–47)
t-PA (ng/mL)	11,4±7,0	9,6 (5–18,9)
vWF Ag (%)	193±59	153±67 (U/mL)

Примечание: * c – коагулянтная активность.



Таблица 2
Неонатальные референтные диапазоны общих тестов на коагуляцию, измеренные в первый день жизни, в зависимости от гестационного возраста; адаптировано по R.D. Christensen, E. Neary [54, 55]
Table 2
Neonatal reference ranges for general coagulation tests measured on the first day of life by gestational age; adapted according to R.D. Christensen, E. Neary [54, 55]

	ПВ (sec)	АЧТВ (sec)	Фибриноген (g/L)
<27 недель*	14,4–36,7	40,5–158,5	0,70–4,80
28–34 недели**	13,9–20,6	30–57	0,87–4,70
30–36 недель*	10,6–16,2	27,5–79,4	1,50–3,73
Полный срок***	10,1–15,9	31,3–54,5	1,67–3,99

Примечания: * референтные диапазоны отражают 2.5th–97.5th процентиля; ** референтные диапазоны отражают 5th–95th перцентили; *** референтные диапазоны, рассчитанные на основе среднего значения $\pm$ SD (2SD below and above the mean).

используя образцы пуповинной крови [54]. А в 2013 г. Neary et al. сообщили о референтных диапазонах ПВ, АЧТВ и фибриногена, полученных в первый день жизни в когорте из 183 младенцев, родившихся в сроке беременности менее 27 недель, группе с самым высоким риском клинически значимого кровотечения [55]. Значения АЧТВ и ПВ были выше, чем у Christensen и др., что могло быть связано с источником крови (пуповинная кровь или неонатальная кровь) и/или с использованием различных реагентов и систем тестирования. В совокупности эти исследования показали, что верхние пределы значений как ПВ, так и АЧТВ выше среди здоровых глубоко недоношенных новорожденных, чем среди умеренно недоношенных или доношенных детей (табл. 2), что соответствует различиям в уровнях развития факторов свертывания крови.

При интерпретации аномальных результатов тестов на коагуляцию необходима дополнительная оценка, чтобы отличить дефицит факторов от ингибиторов факторов. Тест на смешивание с нормальной плазмой – это метод, который помогает устранить такие несоответствия. Если смешанный тест корректирует ПВ или АЧТВ, то имеется дефицит факторов, а если коррекции нет, то причиной кровотечения является ингибирование факторов [56].

Изменения хронометрических параметров у детей с геморрагическими синдромами наиболее выражены при ДВС-синдроме. Наряду с уменьшением содержания фибриногена, активности факторов свертывания крови (параметры АЧТВ и ПВ) при ДВС отмечается увеличение Д-димеров, мономеров фибрина и их растворимых комплексов с продуктами деградации фибрина и фибриногена [48]. Еще одним из дифференциальных признаков ДВС может быть количество тромбоцитов и их морфологические показатели [57].

Тромбоцитарное звено

Мультицентровое исследование S.E. Wiedmeier и соавторов по изучению количества тромбоцитов у новорожденных [14], в которое вошло около 47 000 младенцев, родившихся в сроке от 22 до 42 недель беременности, показало, что количество Тг увеличивается во время беременности примерно на 2×10^9 /л в неделю. Важно отметить, что среднее количество Тг составляет $\geq 200 \times 10^9$ /л (в пределах нормального диапазона для взрослых) даже у большинства недоношенных детей, но 5-й перцентиль составлял 104×10^9 /л для детей в сроке беременности до 32 недель и 123×10^9 /л для

доношенных новорожденных. Это позволило предположить, что количество Тг между 100 и $150 \times 10^9/\text{л}$ может быть более частым среди глубоко недоношенных детей, чем среди доношенных новорожденных или детей старшего возраста/взрослых, и что, возможно, разные определения тромбоцитопении следует применять к новорожденным на разных сроках гестации. Тем не менее даже у большинства недоношенных новорожденных, как и у взрослых, количество Тг менее $100 \times 10^9/\text{л}$ считается ненормальным.

Хотя количество Тг у новорожденных и взрослых одинаково, существуют существенные различия в развитии функции Тг. При анализе функции Тг *in vitro* Тг из пуповинной крови новорожденных (доношенных) активируются и агрегируют меньше, чем Тг взрослых, в ответ на традиционные агонисты Тг, такие как АДФ, адреналин, коллаген, тромбин и аналоги тромбоспандина [58, 59]. Совсем недавно было обнаружено, что неонатальные Тг проявляют выраженную гипочувствительность к коллаген-родственным пептидам (CRP) и токсину змеиного яда родоцитину, которые активируют рецептор коллагена GPVI и лектиноподобный рецептор 2 С-типа (CLEC-2) [60]. Несколько исследований, изучавших активацию Тг у недоношенных новорожденных, позволяют предположить, что гипореактивность тромбоцитов может быть более выраженной у недоношенных детей по сравнению с детьми, родившимися в срок [61].

Снижению ответов неонатальных Тг на различные агонисты способствуют различные механизмы:

1. Гипочувствительность к адреналину обусловлена выраженным уменьшением количества α_2 -адренергических рецепторов на поверхности неонатальных Тг.
2. Снижение чувствительности к тромбину связано со снижением экспрессии рецепторов тромбина PAR-1 и PAR-4 в неонатальных тромбоцитах [62].
3. Снижение ответа на тромбоспандин является результатом снижения передачи сигнала ниже рецептора [63].
4. Снижение реакции на коллаген и родоцитин является результатом умеренного снижения экспрессии GPVI и CLEC-2, соответственно, в сочетании с дефектом внутриклеточной передачи сигналов, о чем свидетельствует снижение фосфорилирования Syk и PLC γ 2 после стимуляции.

Что касается оценки вклада Тг в образование и прочность сгустка, простой подсчет их количества дает недостаточно информации для принятия терапевтических решений. Значительно более важна их функциональная активность.

Исследование агрегационной активности Тг проводится с помощью агрегометров. Традиционные методы изучения агрегационной активности Тг с помощью агрегометров имеют технические ограничения в неонатологии по количеству Тг (от 200 до $300 \times 10^9/\text{л}$) и достаточно большому объему плазмы, богатой Тг (200 – $500 \times 10^9/\text{л}$), необходимому для выполнения одной пробы с определенным стимулятором. В качестве индукторов (стимуляторов) агрегации используются специфические стимуляторы АДФ, адреналин, коллаген, ристомин и арахидоновая кислота в соответствующих конечных концентрациях. Агрегатограмма позволяет селективно оценить максимальную интенсивность агрегации Тг и скорость этого процесса. Наиболее ценными показателями функциональной активности Тг могут быть параметры первичной (обратимой) и вторичной (необратимой) агрегации [48].

Технические трудности получения необходимых объемов исследуемых образцов плазмы, богатой тромбоцитами, явились объективными препятствиями для

широкого распространения методов исследования агрегации тромбоцитов у новорожденных. С появлением современных агрегометров, принцип работы которых основан на исследовании изменений импеданса образца цельной крови в процессе агрегации тромбоцитов, ситуация изменяется. Эти приборы позволяют исследовать кровь новорожденных детей без специальной обработки, то есть цельную кровь, взятую стандартным способом и стабилизированную цитратом натрия. Использование в качестве исследуемого материала цельной крови, не требующей какого-либо предварительного центрифугирования, существенно ускоряет процесс получения необходимой информации и расширяет возможности использования минимальных объемов образцов цельной крови, что весьма ценно для диагностики нарушений гемостаза в неонатальном периоде.

Традиционные тесты на коагуляцию, АЧТВ, ПВ, уровни фибриногена не могут качественно иллюстрировать внутренние и внешние пути свертывания крови [64]. Поскольку эти тесты проводятся в плазме в отсутствие эритроцитов и Тг, им не хватает точности для описания взаимной зависимости клеточных и ферментативных компонентов свертывания крови [65]. Клеточная модель, основанная на идее о том, что гемостаз включает в себя как клеточные компоненты, так и белки коагуляции, отражает более качественный гемостаз *in vivo* [64].

Тромбоэластография (TEG) и ротационная тромбоэластометрия (ROTEM) представляют собой вязкоэластичные тесты, которые предлагают быструю глобальную оценку гемостаза цельной крови в небольших объемах, что делает их идеальными тестами [66].

С помощью данных тестов (TEG/ROTEM) измеряются многочисленные параметры образования и растворения сгустков, лучше отражается взаимозависимость клеток крови и белков коагуляции и, таким образом, более эффективно интерпретируется гемостаз *in vivo* [67]. Полученные измерения отражают динамику образования, стабилизации и растворения тромба, а полученная информация характеризует функциональность элементов свертывания крови [68].

Вязкоэластичные тесты редко используются для диагностики и при лечении нарушений свертываемости крови у новорожденных. Однако на современном этапе развития неонатологии они кажутся многообещающими. Опубликованные пороговые значения параметров ROTEM для диагностики коагулопатии в основном были получены на основе исследований у взрослых. Более того, в современной литературе нет убедительных данных больших исследований о диагностических референтных значениях TEG/ROTEM [69]. Что касается новорожденных, доступные данные ограничены и в основном экстраполируются из еще более ограниченных исследований, включая новорожденных, перенесших кардиохирургические операции или страдающих неонатальными осложнениями, такими как сепсис, внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) и гипоксически-ишемическая энцефалопатия, подвергающихся терапевтической гипотермии [67, 70–75].

Нарушения системы гемостаза у новорожденных

В данном разделе кратко описаны механизмы развития и клинические проявления наиболее частых нарушений системы гемостаза у новорожденных детей, являющихся самостоятельными нозологическими формами или носящих симптоматический характер, осложняя основное заболевание [76]. Справедливости ради

отметим, что каждое из них достойно отдельного обзора современных научных данных.

Геморрагическая болезнь новорожденного (ГрБН). ГрБН возникает вследствие дефицита витамина К в течение первых 6 месяцев жизни [77]. Концентрации витамин-К-зависимых факторов II, VII, IX и X снижены в неонатальном периоде из-за недостаточного поступления витамина К. ГрБН традиционно подразделяют на раннюю, классическую и позднюю формы в зависимости от времени проявления. Ранняя форма ГрБН обычно связана с приемом матерью лекарств (см. выше), блокирующих метаболизм витамина К, возникает в течение первых 24 часов после рождения, может также возникнуть внутриутробно или во время родов. Классическая (1-я неделя неонатальной жизни) и поздняя формы (от 8 дней до 6–12 месяцев) связаны с грудным вскармливанием и мальабсорбцией витамина К. При поздней форме ГрБН отмечается относительно высокая частота ВЖК, что связано с инвалидизацией и смертностью. ГрБН следует заподозрить, если результаты обычных тестов коагуляции показывают удлинение ПВ с последующим удлинением АЧТВ в сочетании с нормальной концентрацией фибриногена и нормальным уровнем тромбоцитов. Более важными диагностическими маркерами ГрБН являются белки, индуцированные отсутствием витамина К (PIVKA). Они представляют собой неактивные недостаточно-γ-карбоксилированные формы витамин-К-зависимых факторов свертывания крови. Их оценивают с помощью жидкостной хроматографии высокого давления, ИФА (иммуноферментного анализа) или иммуноэлектрофореза. Любое количество PIVKA является ненормальным и указывает на дефицит витамина К. Он исчезает примерно на 5-й день приема витамина К [78]. Для подтверждения диагноза необходимо измерение витамин-К-зависимых факторов [79, 80]. Что касается профилактики ГрБН, то пероральное или внутримышечное введение витамина К предотвращает классическую форму, но не позднюю. Вот почему рекомендуется длительное пероральное введение, особенно детям, находящимся на грудном вскармливании [81]. В последние годы родители все чаще начали отказываться от внутримышечного введения витамина К своим детям. Сообщается, что поводами для отказа являются стремление исключить боль от инъекции, желание вести себя естественно и якобы использование альтернативных методов профилактики. ГрБН диктуют необходимость вновь обратить внимание на образование родителей [82, 83]. Данные публикации описывают ситуацию в Канаде, США, Новой Зеландии, где пероральная профилактика не проводится. В странах Западной Европы (Швейцария, Дания, Германия, Великобритания) проводится пероральная профилактика по разным схемам и таких проблем не возникает [82]. На территории нашей страны также возможны варианты пероральной профилактики дефицита витамина К препаратом К1 (конакион).

Болезнь фон Виллебранда (vWD). Болезнь фон Виллебранда является относительно распространенным наследственным нарушением свертываемости крови с частотой встречаемости 1,3% в смешанной популяции из-за количественных или качественных отклонений vWF [84]. Заболевание можно подразделить на три типа. Тип I vWD является наиболее частым и обычно приводит к легкому клиническому течению [85, 86]. Из-за повышенных концентраций vWF при рождении vWD I типа обычно не манифестирует в неонатальном периоде, поэтому даже при наличии положительного семейного анамнеза постановка точного диагноза в неонатальном периоде весьма затруднительна. Некоторые подтипы vWD II типа связаны с

тромбоцитопенией, которая может проявляться в неонатальном периоде и привести к кровотечению. vWD типа III – редкое аутосомно-рецессивное заболевание, которое обычно встречается в популяциях, где заключаются межрасовые браки. Обычно оба родителя не имеют симптомов, и, поскольку концентрации vWF практически отсутствуют, результатом является серьезный геморрагический диатез, возникающий в неонатальном периоде. Клинические проявления варьируемы. Кровотечение слизистых оболочек чаще наблюдается при vWD III типа, чем при гемофилии. При коагуляционном тестировании обычно выявляют только удлинение АЧТВ, как и при гемофилии, а диагноз подтверждается измерением уровня антигена и активности фактора VIII и vWF [87, 88]. В работах E.J. Werner и F. Rodeghiero с коллегами было показано, что активность vWF (активность кофактора ристоцетина) более чувствительна (71–80%), чем уровни антигена VIII фактора, или vWF, для диагностики vWD [89–91]. Следует отметить, что для постановки диагноза необходимо повторное тестирование, поскольку только 42% носителей могут иметь аномальную активность vWF при первоначальном тестировании [92]. Это можно объяснить тем, что в некоторых случаях vWD I типа имеется дефект гена, связанный с высвобождением vWF из эндотелия, а не дефект гена vWF [93].

Гемофилия. Гемофилии А и В (ГА и ГВ) – наиболее распространенные врожденные нарушения свертываемости крови, возникающие в неонатальном периоде. Эти нарушения обусловлены дефицитом факторов VIII и IX соответственно и отличаются различной степенью тяжести. В обоих случаях имеется X-сцепленный рецессивный тип наследования, а клинические проявления в раннем возрасте характерны только для мужчин. Большое количество случаев гемофилии (1/3) возникает при отсутствии положительного семейного анамнеза, и поэтому в этих случаях нет клинических подозрений при рождении, в то время как в 15–33% из этих случаев кровотечения могут наблюдаться уже в первый месяц жизни [94, 95].

Если у детей старшего возраста при ГА наблюдаются кожно-слизистые и суставные кровотечения, а у детей с ГВ – мышечные кровотечения и глубокие тканевые гематомы, а также кровоизлияния во внутренние органы, то в неонатальной популяции локализация кровотечений различается [96]. Длительное кровотечение или образование гематомы после венозной пункции или внутримышечного введения витамина К являются относительно частыми явлениями у пораженного новорожденного. У новорожденных с тяжелыми и даже легкими формами заболевания, особенно в случаях дистонии (несоответствия размеров таза размеру плода), могут развиваться как крупные ВЖК, так и экстракраниальные кровоизлияния в виде кефалогематомы [94].

Как при ГА, так и при ГВ обычные тесты на гемостаз обычно выявляют только длительное АЧТВ. Диагноз подтверждается определением уровней VIII и IX факторов [97].

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови. ДВС-синдром представляет собой состояние чрезмерной активации прокоагулянтных белков и фибринолиза при одновременном истощении ингибиторов (коагулопатия потребления), что проявляется полиорганной недостаточностью [98]. Хотя данные, четко указывающие на частоту развития ДВС-синдрома среди доношенных и недоношенных детей в зависимости от основного заболевания, отсутствуют, его распространенность среди пациентов отделения интенсивной терапии вызывает тревогу. С учетом того, что у здоровых новорожденных наблюдается сбалансированная система гемостаза, не вызывающая ни тромбозов, ни кровотечений, ДВС-синдром

проявляется как вторичное событие, сопровождающее перинатальные и неонатальные заболевания. Доминирующими факторами риска ДВС-синдрома у новорожденных являются сепсис или инфекция и гипоксически-ишемическая энцефалопатия. Другими факторами риска являются шок, ацидоз, гипотермия и редко встречающиеся причины, включая сосудистые мальформации и метаболические заболевания. Быстрая диагностика ДВС-синдрома является сложной задачей. Клиническая картина и лабораторные данные постоянно меняются в зависимости от тяжести основного заболевания, функции печени, состояния костного мозга и функции ретикулоэндотелиальной системы [99, 100]. В результате лабораторные данные о ДВС-синдроме широко варьируются и зависят от времени. Кроме того, для интерпретации результатов неонатальной коагуляции необходимы возрастные референтные диапазоны, установленные для каждого лабораторного учреждения. Не существует надежного нормального диапазона для D-димеров, а ограниченные данные существующих исследований позволяют предположить, что их концентрация и референтные значения могут быть выше в неонатальном периоде [101–103].

Печеночная недостаточность. Про- и антикоагулянтные белки, а также тромбopoэтин синтезируются в печени, за исключением фактора VIII и vWF. Нарушение функции печени приводит к нарушению регуляции свертывающей системы, что в свою очередь приводит к кровотечениям или тромбозу [101, 104]. Возможными причинами развития печеночной недостаточности являются первичные заболевания печени, врожденные нарушения обмена веществ, бактериальный или вирусный сепсис, гематологические нарушения, гипоксически-ишемическое повреждение (например, вследствие перинатальной асфиксии) и фето-материнская трансфузия, которые могут привести к внутриутробному кровоизлиянию и полиорганной недостаточности [105, 106]. Лабораторными данными при печеночной недостаточности являются увеличение ПВ, АЧТВ и D-димеров, а также снижение активности фибриногена и количества тромбоцитов [101]. Заболевания печени нелегко отличить от ДВС-синдрома, поскольку могут возникать перекрывающиеся состояния. Печеночная недостаточность, противостоящая ДВС-синдрому, проявляется тромбоцитопенией, которая обычно стабильная на низких уровнях, слегка повышенным уровнем D-димеров и стабильным уровнем фактора XIII. В частности, альфа-субъединица фактора XIII вырабатывается в мегакариоцитах и лейкоцитах, но не в печени, где происходит продукция бета-субъединицы XIII фактора [107]. Другим тяжелым заболеванием, которое может привести к печеночной недостаточности, является гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз. Это состояние, характеризующееся избытком тканевых макрофагов или гистиоцитов и провоцируемое чрезмерной активацией иммунной системы [108]. Считается, что оно вызвано инфекциями или другими иммунными активаторами и может быть врожденным или идиопатическим. Клинически проявляется лихорадкой, лимфаденопатией и гепатоспленомегалией, тогда как лабораторные данные включают повышение ферритина в сыворотке, отклонения от нормы показателей функции печени, повышение уровня триглицеридов, снижение фибриногена и цитопению с вовлечением более 2 клеточных ростков (гемоглобин менее 90 г/л, абсолютное количество нейтрофилов менее $0,10 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты менее $100 \times 10^9/\text{л}$) [109].

Редкие геморрагические расстройства. Редкие нарушения свертываемости крови определяются как группа аутосомно-рецессивных нарушений II, V, VII, X, XI, XII

и XIII факторов, которые при гомозиготной или комбинированной гетерозиготной наследственности могут предрасполагать к кровотечениям. Эти редкие нарушения свертываемости крови составляют 3–5% всех врожденных дефицитов факторов свертывания крови [110]. Из-за характера наследования эти аномалии обычно обнаруживаются в группах населения или странах, где браки между родственниками являются обычным явлением [79, 111]. Тяжелый дефицит фибриногена, факторов VII, X и XIII является наиболее вероятным нарушением свертываемости крови, которое может возникнуть в неонатальном периоде. Нередки кровоизлияния в мягкие ткани и слизистые оболочки, а также в пуповину. Пуповинное кровотечение после выпадения культи отмечается в 80% случаев с тяжелым дефицитом фактора XIII. Также очевидно, что ВЖК является основным признаком этих заболеваний. Дефицит VII фактора тяжелой формы может проявляться с первых дней жизни в виде ВЖК. Дефицит факторов XI и XII в основном выявляется случайно в результате рутинного предоперационного обследования.

У новорожденных с тяжелым дефицитом XI фактора массивное кровотечение возникает только после травмы или хирургического вмешательства. Напротив, дефицит XII фактора не приводит к значительному кровотечению даже после операции. Для подтверждения диагноза необходимо определить дефицит конкретного фактора [111, 112].

Наконец, не следует пренебрегать возможным дефицитом фактора Флетчера (прекалликреин) или фактора Фицджеральда (высокомолекулярный кининоген – HMWK) при удлинении АЧТВ, несмотря на то что эти дефициты не вызывают клинических кровотечений [113, 114].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее стабильным показателем для диагностики коагулопатических тенденций и оценки эффективности коррекционно-заместительной терапии при ДВС-синдроме у новорожденных в критических состояниях и с развитием геморрагического синдрома в настоящее время можно считать концентрацию фибриногена. Коагулопатические нарушения, в основе которых лежат потребление компонентов свертывания крови и их расходование при выраженных геморрагиях, могут неоднократно рецидивировать, несмотря на проводимую гемостатическую и коррекционно-заместительную терапию. Рецидивам ДВС-синдрома способствуют нарушения функции эндотелия сосудов, длительное нарушение микроциркуляции жизненно важных органов, интоксикация и возможное влияние инфекционного процесса. Причины повторного развития внутрисосудистого свертывания крови, тромбообразования и коагулопатических проявлений действуют на своеобразном фоне возрастных особенностей системы гемостаза. Изначально низкая активность большинства факторов свертывания, низкая инертность тромбоцитов в отношении обеспечения гемостатических функций в условиях развития внутрисосудистого свертывания значительно ухудшаются. Аналогично ухудшается активность ингибиторов свертывания крови, что способствует снижению защитных свойств системы гемостаза и дальнейшему ухудшению микроциркуляции за счет генерализованной микротромботической реакции и нарушения функции жизненно важных органов (легких, почек, ЦНС, печени и т. д.).

Рецидивы развития коагулопатии потребления, даже после восполнения компонентов свертывания крови и фибриногена, приводят к значительным колебаниям его концентрации и тенденции к снижению. Промежуточные состояния, в том числе в процессе восполнения дефицита компонентов свертывания крови, в значительной мере маскируют процессы активации свертывания крови и прогрессирования коагулопатии.

Диагностические процедуры во время рецидивов коагулопатии потребления и расходования компонентов свертывания крови затруднены из-за значительных колебаний основных показателей общей свертываемости на TEG, суммарной активности факторов свертывания и количества тромбоцитов.

Указанные особенности являются мотивацией для дальнейших исследований особенностей гемостаза у новорожденных детей в норме и при патологии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Andrew M, Paes B, Milner R. et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood*. 1987;70(1):165–72.
- Andrew M, Paes B, Milner R. et al. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant. *Blood*. 1988;72(5):1651–7.
- Revel-Vilk S. Neonatal haemostasis. Impact on bleeding and thrombosis. *Hamostaseologie*. 2016;36(4):261–4.
- Formoso V.R., Mota R.B., Soares H. Developmental hemostasis in the neonatal period. *World J Pediatr*. 2022;18(1):7–15.
- Kuzmenko, G.N., Nazarov, S.B. Comprehensive clinical and laboratory characteristics of hemostasis disorders in premature newborns with respiratory distress syndrome. *State Institution "Research Institute of Maternity and Childhood" them. V. N. Gorodkova MZ and SR RF, Ivanovo*. 2006;3:50–3. (in Russian)
- Twamley K. Underlying barriers to referral to pediatric palliative care services: Knowledge and attitudes of health care professionals in a pediatric tertiary care center in the United Kingdom. *Journal of Child Health Care*. 2014;18(1):19–30.
- Katyukhina A.V. Hemostasis in premature newborns against the background of intrauterine pneumonia and hemorrhagic syndrome. *Eurasian Union of Scientists*. 2018;48(1):48–53. (in Russian)
- Sokou R., Iacovidou N., Parastatidou S., Konstantinidi A. Filling the knowledge gap of neonatal hemostasis. *Front. Pediatr*. 2022;10:1110481. doi: 10.3389/fped.2022.1110481.
- Yupatov E.Yu., Kurmanbaev T.E., Mustafin I.G. and others. The functioning of the hemostatic system in newborns is normal and against the background of preeclampsia (literature review). *RMJ Mother and child*. 2023;6(2):199–205. (in Russian)
- 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;506–11.
- Chakravorty S., Roberts I. How I manage neonatal thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2012;156:155–62.
- Hovgesen N.T., Hviid C.V., Grevsen A.K. et al. Reduced platelet function in preterm neonates compared with term neonates. *Res Pract Thromb Haemost*. 2022;6(5):e12751. doi: 10.1002/rth2.12751.
- Davenport P., Sola-Visner M. Hemostatic challenges in neonates. *Front Pediatr*. 2021;9:627715. doi: 10.3389/fped.2021.627715.
- Wiedmeier S.E., Henry E., Sola-Visner 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.
- 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.
- Ferrer-Marin F., Sola-Visner M. Neonatal platelet physiology and implications for transfusion. *Platelets*. 2022;33(1):14–22.
- Baker-Groberg S.M., Lattimore S., Recht M. et al. Assessment of neonatal platelet adhesion, activation, and aggregation. *J Thromb Haemost*. 2016;14(4):815–27.
- Katz J.A., Moake J.L., McPherson P.D. et al. Relationship between human development and disappearance of unusually large von Willebrand factor multimers from plasma. *Blood*. 1989;73(7):1851–8.
- Weinstein M.J., Blanchard R., Moake J.L. et al. Fetal and neonatal von Willebrand factor (vWF) is unusually large and similar to the vWF in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 1989;72(1):68–72.
- Margraf A., Nussbaum C., Sperandio M. Ontogeny of platelet function. *Blood Adv*. 2019;3(4):692–703.
- Bernhard H., Rosenkranz A., Novak M. et al. No differences in support of thrombin generation by neonatal or adult platelets. *Hamostaseologie*. 2009;29:94–7.
- Koltsova E.M., Balashova E.N., Pantelev M.A., Balandina A.N. Laboratory aspects of hemostasis in neonates. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2018;17(4):100–13. (in Russian)
- Caparros-Perez E., Teruel-Montoya R., Palma-Barquero V. et al. Down Regulation of the Munc18b-syntaxin-11 Complex and beta1-tubulin Impairs Secretion and Spreading in Neonatal Platelets. *Thromb Haemost*. 2017;117(11):2079–91.
- Urban D., Pluthero F.G., Christensen H. et al. Decreased numbers of dense granules in fetal and neonatal platelets. *Haematologica*. 2017;102(2):e36–8.
- Margraf A., Nussbaum C., Sperandio M. Ontogeny of platelet function. *Blood Adv*. 2019;3(4):692–703.
- Ngo A.T., Sheriff J., Rocheleau A.D. et al. Assessment of neonatal, cord, and adult platelet granule trafficking and secretion. *Platelets*. 2020;31(1):68–78.
- Palta S., Saroa R., Palta A. Overview of the coagulation system. *Indian J Anaesth*. 2014;58(5):515.

28. Monagle P., Barnes C., Ignjatovic V. et al. Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories. *Thromb Haemost.* 2006;95(2):362–72.
29. 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, beta-lipoprotein, alpha 2-macroglobulin, and prealbumin in th. *J. Clin. Invest.* 1969;48:1433–46.
30. Zilliacus H., Ottelin A.M., Mattsson T. Blood clotting and fibrinolysis in human foetuses. *Biol Neonat.* 1966;10:108–12.
31. Roberts J.C., Javed M.J., Lundy M.K. et al. Characterization of laboratory coagulation parameters and risk factors for intraventricular hemorrhage in extremely premature neonates. *Thromb Haemost.* 2022;20(8):1797–807.
32. Jaffray J., Young G. Developmental hemostasis. Clinical implications from the fetus to the adolescent. *Pediatr Clin North Am.* 2013;60:1407–17.
33. Merli G.J., Fink J. Vitamin K and thrombosis. *Vitam Horm.* 2008;78:265–79.
34. Greer F.R., Mumma-Schendel L.L., Marshall S., Suttie J.W. Vitamin K1 (phyloquinone) and vitamin K2 (menaquinone) status in newborns during the first week of life. *Pediatrics.* 1988;81(1):137–40.
35. Mihatsch W. A. et al. Prevention of Vitamin K Deficiency Bleeding in Newborn Infants: A Position Paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *Gastroenterol Nutr.* 2016;63(1):123–9.
36. Gröber U., Reichrath J., Holick M.F., Kisters K. Vitamin K: an old vitamin in a new perspective. *Dermatoendocrinol.* 2014;6(1):e968490. doi: 10.4161/19381972.2014.968490.
37. Holla R.G., Prasad A.N. Haemorrhagic Disease of Newborn presenting as Subdural Hematoma. *Med J Armed Forces India.* 2010;66(1):86–7.
38. 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.
39. Longstaff C. Measuring fibrinolysis: from research to routine diagnostic assays. *J Thromb Haemost.* 2018;16(4):652–62.
40. Bank A. Regulation of human fetal hemoglobin: new players, new complexities. *Blood.* 2006;107(2):435–43.
41. Nellenbach K., Kyu A., Guzzetta N., Brown A.C. Differential sialic acid content in adult and neonatal fibrinogen mediates differences in clot polymerization dynamics. *Blood Adv.* 2021;5(23):5202–14.
42. Ignjatovic V., Mertyn E., Monagle P. The coagulation system in children: developmental and pathophysiological considerations. *Semin Thromb Hemost.* 2011;37(7):723–9.
43. Guzzetta N.A., Allen N.N., Wilson E.C. et al. Excessive postoperative bleeding and outcomes in neonates undergoing cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg.* 2015;120(2):405–10.
44. Wolf M.J., Maher K.O., Kanter K.R. et al. Early postoperative bleeding is independently associated with increased surgical mortality in infants after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(2):6316.
45. Cashen K., Meert K., Dalton H. Anticoagulation in neonatal ECMO: an enigma despite a lot of effort! *Front Pediatr.* 2019;7:366. doi: 10.3389/fped.2019.00366.
46. Van Ommen C.H., Neunert C.E., Chitlur M.B. Neonatal ECMO. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:289. doi: 10.3389/fmed.2018.00289.
47. Brown A.C., Hannan R.T., Timmins L.H. et al. Fibrin network changes in neonates after cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology.* 2016;124(5):1021–31.
48. Mishchenko A.L., Khamani N.M., Stuleva N.S., Diagnostics of hemostasis disorders in infants. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / obstetrics, gynecology and reproduction.* 2016;1:62–73. (in Russian)
49. Sifontes M.T., Nuss R., Hunger S.P. et al. Correlation between the Functional Assay for Activated Protein C Resistance and Factor V Leiden in the Neonate. *Pediatr Res.* 1997;42(6):776–8.
50. Reverdiau-Moalic P., Delahousse B., Body G. et al. Evolution of blood coagulation activators and inhibitors in the healthy human fetus. *Blood.* 1996;88(3):900–6.
51. Mitsiakos G., Giougi E., Chatzioannidis I. et al. Haemostatic profile of healthy premature small for gestational age neonates. *Thromb Res.* 2010;126(2):103–6.
52. Mitsiakos G., Papaioannou G., Papadakis E. et al. Haemostatic profile of fullterm, healthy, small for gestational age neonates. *Thromb Res.* 2009;124(3):288–91.
53. Mitsiakos G., Giougi E., Chatzioannidis I. et al. Haemostatic profile of healthy premature small for gestational age neonates. *Thromb Res.* 2010;126(2):103–6.
54. Christensen R.D., Baer V.L., Lambert D.K. et al. Reference intervals for common coagulation tests of preterm infants (CME). *Transfusion.* 2014;54:627–32.
55. Neary E., Okafor I., Al-Awaysheh F. et al. Laboratory coagulation parameters in extremely premature infants born earlier than 27 gestational weeks upon admission to a neonatal intensive care unit. *Neonatology.* 2013;104:222–7.
56. Favaloro E.J. Coagulation mixing studies: Utility, algorithmic strategies and limitations for lupus anticoagulant testing or follow up of abnormal coagulation tests. *Am J Hematol.* 2020;95(1):117–28.
57. Francis C., Sandset P.M. Thrombosis research. *Official journal of the European Research Organization.* 2013;131(1):28.
58. Israels S.J., Cheang T., Robertson C. et al. Impaired signal transduction in neonatal platelets. *Pediatr Res.* 1999;45:687–91.
59. Sitaru A.G., Holzhauser S., Speer C.P. et al. Neonatal platelets from cord blood and peripheral blood. *Platelets.* 2005;16:203–10.
60. Hardy A.T., Palma-Barqueros V., Watson S.K. et al. Significant hypo-responsiveness to GPVI and CLEC-2 agonists in pre-term and full-term neonatal platelets and following immune thrombocytopenia. *Thromb Haemost.* 2018;118:1009–20.
61. Bednarek F.J., Bean S., Barnard M.R. et al. The platelet hyporeactivity of extremely low birth weight neonates is age-dependent. *Thromb Res.* 2009;124:42–5.
62. Schlagenhauf A., Schweintzger S., Birner-Grunberger R. et al. Comparative evaluation of PAR1, GPIb-IX-V, and integrin alphaIIb beta3 levels in cord and adult platelets. *Hamostaseologie.* 2010;30(Suppl. 1):S164–7.
63. Israels S.J., Odaibo F.S., Robertson C. et al. Deficient thromboxane synthesis and response in platelets from premature infants. *Pediatr Res.* 1997;41:218–23.
64. Hoffman M., Monroe D. A Cell-based Model of Hemostasis. *Thromb Haemost.* 2001;85(06):958–65.
65. Haas T., Fries D., Tanaka K.A. et al. Usefulness of standard plasma coagulation tests in the management of perioperative coagulopathic bleeding: is there any evidence? *Br J Anaesth.* 2015;114(2):217–24.
66. Sewell E.K., Forman K.R., Wong E.C. et al. Thromboelastography in term neonates: an alternative approach to evaluating coagulopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017;102:F79–F84.
67. Konstantinidi A., Sokou R., Parastatidou S. et al. Clinical Application of Thromboelastography /Thromboelastometry (TEG/TEM) in the Neonatal Population: A Narrative Review. *Semin Thromb Hemost.* 2019;45(05):449–57.

68. Schmidt A.E., Israel A.K., Refaai M.A. The Utility of Thromboelastography to Guide Blood Product Transfusion. *Am J Clin Pathol.* 2019;152(4):407–22.
69. Veigas P.V., Callum J., Rizoli S. et al. A systematic review on the rotational thrombelastometry (ROTEM®) values for the diagnosis of coagulopathy, prediction and guidance of blood transfusion and prediction of mortality in trauma patients. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2016;24(1):114.
70. Oswald E., Stalzer B., Heitz E. et al. Thromboelastometry (ROTEM®) in children: age-related reference ranges and correlations with standard coagulation tests. *Br J Anaesth.* 2010;105(6):827–35.
71. Simurda T., Casini A., Stasko J. et al. Perioperative management of a severe congenital hypofibrinogenemia with thrombotic phenotype. *Thromb Res.* 2020;188:1–4.
72. Sokou R., Piovani D., Konstantinidi A. et al. A Risk Score for Predicting the Incidence of Hemorrhage in Critically Ill Neonates: Development and Validation Study. *Thromb Haemost.* 2021;121:131–9.
73. Lampridou M., Sokou R., Tsantes A.G. et al. ROTEM diagnostic capacity for measuring fibrinolysis in neonatal sepsis. *Thromb Res.* 2020;192:103–8.
74. Konstantinidi A., Sokou R., Tsantes A. et al. Thromboelastometry Variables in Neonates with Perinatal Hypoxia. *Semin. Thromb Hemost.* 2020;46:428–34.
75. Parastatidou S., Sokou R., Tsantes A.G. et al. The Role of ROTEM Variables Based on Clot Elasticity and Platelet Component in Predicting Bleeding Risk in Throm-bocytopenic Critically Ill Neonates. *Eur J Haematol.* 2021;106:175–83.
76. Katsaras G.N., Gialampirinou D., Papacharalampous E. et al. Neonatal bleeding disorders. A practical diagnostic approach. *J Pediatr Neonat Individual Med.* 2022;11(2):e110231. doi: 10.7363/110231.
77. Williams M.D., Chalmers E.A., Gibson B.E.; Haemostasis and Thrombosis Task Force, British Committee for Standards in Haematology. The investigation and management of neonatal haemostasis and thrombosis. *Br J Haematol.* 2002;119(2):295–309.
78. Ng E., Loewy A.D. Guidelines for vitamin K prophylaxis in newborns. *Paediatr Child Health.* 2018;23(6):394–402.
79. Sutor A.H., von Kries R., Cornelissen E.A. et al. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in infancy. ISTH Pediatric/Perinatal Subcommittee. International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost.* 1999;81(3):456–61.
80. Tituri F., Buonocore G., Pietravalle A. et al. PIVKA-II plasma levels as markers of subclinical vitamin K deficiency in term infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(9):1660–3.
81. Lembo C., Buonocore G., Perrone S. The challenge to define the optimal prophylactic regimen for vitamin K deficiency bleeding in infants. *Acta Paediatr.* 2021;110(4):1113–8.
82. Loyal J., Shapiro E.D. Refusal of Intramuscular Vitamin K by Parents of Newborns: A Review. *Hosp Pediatr.* 2020;10(3):286–94.
83. McPherson C. Vitamin K Deficiency Bleeding: An Ounce of Prevention. *Neonatal Netw.* 2020;39(6):356–62.
84. Werner E.J., Broxson E.H., Tucker E.L. et al. Prevalence of von Willebrand disease in children: A multiethnic study. *J Pediatr.* 1993;123(6):893–8.
85. Peyvandi F., Mannucci P.M. Rare coagulation disorders. *Thromb Haemost.* 1999;82(4):1207–14.
86. Sadler J.E., Budde U., Eikenboom J.C.J. et al. Working Party on von Willebrand Disease Classification. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. *J Thromb Haemost.* 2006;4(10):2103–14.
87. Sadler J.E. A Revised Classification of von Willebrand Disease. *Thromb Haemost.* 1994;71(4):520–5.
88. Yawn B., Nichols W.L., Rick M.E. Diagnosis and management of von Willebrand disease: guidelines for primary care. *Am Fam Physician.* 2009;80(11):1261–8.
89. Werner E.J., Abshire T.C., Giroux D.S. et al. Relative value of diagnostic studies for von Willebrand disease. *J Pediatr.* 1992;121(1):34–8.
90. Rodeghiero F., Castaman G., Tosetto A. von Willebrand factor antigen is less sensitive than ristocetin cofactor for the diagnosis of type I von Willebrand disease – results based on an epidemiological investigation. *Thromb Haemost.* 1990;64(3):349–52.
91. Miller C.H., Graham J.B., Goldin L.R., Elston R.C. Genetics of classic von Willebrand's disease. I. Phenotypic variation within families. *Blood.* 1979;54(1):117–36.
92. Miller C.H., Graham J.B., Goldin L.R., Elston R.C. Genetics of classic von Willebrand's disease. II. Optimal assignment of the heterozygous genotype (diagnosis) by discriminant analysis. *Blood.* 1979;54(1):137–45.
93. Nichols W.C., Cooney K.A., Mohlke K.L. et al. von Willebrand disease in the RIIIS/J mouse is caused by a defect outside of the von Willebrand factor gene. *Blood.* 1995;86(6):2461.
94. Kulkarni R. Bleeding in the Newborn. *Pediatr Ann.* 2001;30(9): 548–56.
95. Chambost H., Gaboulaud V., Coatmélec B. et al. What factors influence the age at diagnosis of hemophilia? Results of the French hemophilia cohort. *J Pediatr.* 2002;141(4):548–52.
96. Amin C., Sharathkumar A., Griest A. Bleeding diathesis and hemophilias. *Handb Clin Neurol.* 2014;120:1045–59.
97. Myles L.M., Massicotte P., Drake J. Intracranial Hemorrhage in Neonates with Unrecognized Hemophilia A: A Persisting Problem. *Pediatr Neurosurg.* 2001;34(2):94–7.
98. Levi M., Sivapalaratnam S. Disseminated intravascular coagulation: an update on pathogenesis and diagnosis. *Expert Rev Hematol.* 2018;11(8):663–72.
99. Trotter L. Disseminated intravascular coagulation in the neonatal period. *Newborn Infant Nurs Rev.* 2004;4(4):176–80.
100. Bick R.L. Disseminated intravascular coagulation. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2003;17(1):149–76.
101. Jaffray J., Young G., Ko R.H. The bleeding newborn: A review of presentation, diagnosis, and management. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016;21(1):44–9.
102. Shirahata A., Shirakawa Y., Murakami C. Diagnosis of DIC in Very Low Birth Weight Infants. *Semin Thromb Hemost.* 1998;24(05):467–71.
103. VanVooren D.M., Bradshaw W.T., Blake S.M. Disseminated Intravascular Coagulation in the Neonate. *Neonatal Netw.* 2018;37(4):205–11.
104. Hanmod S.S., Jesudas R., Kulkarni R., Chitlur M. Neonatal Hemostatic Disorders: Issues and Challenges. *Semin Thromb Hemost.* 2016;42(7):741–51.
105. Campbell S.E., Bolton-Maggs P.H.B. Congenital and acquired bleeding disorders in infancy. *Early Hum Dev.* 2015;91(11):637–42.
106. Roumiantsev S., Shah U., Westra S.J., Misdradj J. Case 20-2015 – A Newborn Girl with Hypotension, Coagulopathy, Anemia, and Hyperbilirubinemia. *N Engl J Med.* 2015;372(26):2542–53.
107. Levi M. Pathogenesis and diagnosis of disseminated intravascular coagulation. *Int J Lab Hematol.* 2018;40(Suppl 1):15–20.
108. McLean J., Katebian R., Suh E. et al. Neonatal Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Neoreviews.* 2019;20(6):e316–25.
109. Henter J-I, Horne A., Aricó M. et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48(2):124–31.
110. Peyvandi F., James P., Salomon O., Mikovic D. Rare bleeding disorders – bleeding assessment tools, laboratory aspects and phenotype and therapy of FXI deficiency. *Haemophilia.* 2014;20:71–5.
111. Chalmers E.A. Neonatal coagulation problems. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89(6):F475–8.
112. Palla R., Peyvandi F., Shapiro A.D. Rare bleeding disorders: diagnosis and treatment. *Blood.* 2015;125(13):2052–61.
113. Rasmussen K.L., Phillips M., Tripodi A., Goetze J.P. Unexpected, isolated activated partial thromboplastin time prolongation: A practical mini-review. *Eur J Haematol.* 2020;104(6):519–25.
114. Pramanik A.K. Bleeding Disorders in Neonates. *Pediatr Rev.* 1992;13(5):163–73.