

## ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Зубовская Е.Т.<sup>1</sup>, Устинович Ю.А.<sup>1</sup>, Блыга З.В.<sup>1</sup>, Пашкевич Л.Н.<sup>1</sup>, Бобович А.А.<sup>2</sup>,  
Лебедько А.А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Государственное учреждение

«Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,

<sup>2</sup> Государственный комитет судебных экспертиз Республики Беларусь,  
управление сложных судебно-медицинских экспертиз;

<sup>3</sup> Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,  
г. Минск, Республика Беларусь

**Резюме.** Система гемостаза новорожденных детей отличается от взрослых. Во время беременности плод сам продуцирует все факторы свертывания крови. Переноса через плаценту материнских факторов не происходит. 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.

**Введение.** Система гемостаза у плода и новорожденного. Система гемостаза на всем протяжении онтогенеза претерпевает существенные изменения. Еще в 1987 году М. Andrew с коллегами предложили термин «Эволюционный гемостаз» для описания его постепенного созревания от внутриутробного развития до взрослой жизни [1, 2]. У здоровых новорожденных система гемостаза, хотя и незрелая, но функционально хорошо сбалансирована [3]. Для интерпретации отклонений необходимо знание нормальных показателей, отражающих состояние системы гемостаза, которые в большей степени известны для доношенных новорожденных, а для недоношенных новорожденных остаются слабо изученными.

Во время беременности плод сам продуцирует все факторы свертывания крови. Переноса через плаценту материнских факторов не происходит. Синтез факторов свертывания крови определяется уже с 10 недель эмбрионального развития [4]. Установлено, что до четырехмесячного возраста плода кровь практически не свертывается, что объясняется низкой концентрацией в плазме плода фибриногена (таблица 1). Концентрация факторов свертывания у плода постепенно нарастает за время беременности, но обычно не достигает уровня взрослого к моменту родов. Несмотря на невысокую концентрацию основных факторов коагуляции, время свертывания крови у плода после 6 месяцев близко к цифрам взрослых [4, 5].

*Уровень плазменных факторов у новорожденного.* Синтез плазменных факторов у новорожденного снижен [6]. К моменту рождения концентрация фибриногена оказывается на 20–40 % меньше, чем у взрослых, что вполне достаточно для образования полноценного фибринового сгустка. Фетальный фибриноген отличается от фибриногена взрослого удлинением тромбинового времени. В течение первых 2–4 дней жизни концентрация фибриногена и уровень VIII фактора достигают цифр взрослых. Протромбин появляется в крови плода на 5-м месяце, так же как и остальные факторы выявляются в период 4–5 месяцев, однако в низкой концентрации. Пламиноген у плода выявляется на 10–11-й неделе, тогда как фибринолиз становится активным к 15-й неделе гестации.

При рождении у ребенка наблюдается:

- 1) уровень FVII – 10–60 %;
- 2) уровень FIX – 10–15 % (у недоношенных детей 8–12 %);
- 3) уровень FX – 30–35 %;
- 4) уровень FXII – 20–70 % от уровня взрослых, нормализуется на 9–14-м месяце жизни;
- 5) снижение уровня FXI до 20–50 %, восстанавливается до нормы взрослых к 2-м месяцам жизни;
- 6) содержание К-витаминзависимых факторов (II, VII, IX, X) максимально снижено на 3-й–6-й дни жизни: содержание фактора II составляет 30–70 %; VII – 35–85 %; IX – 20–40 %; X – 30–50 % и только к месячному возрасту ребенка содержание этих факторов приближается к норме взрослых;
- 7) снижение уровня прекаликреина до 20–50 % и высокомолекулярного кининогена (ВМК) до 40–80 %, при этом замедляется как свертывание крови, так и фибринолиз, что необходимо расценивать как тромбогенный риск;
- 8) содержание факторов V и VIII в крови новорожденного сохраняется на уровне взрослого человека.

Низкая активность факторов свертывания компенсируется снижением активности ингибиторов свертывания крови – антитромбина III, протеина С, протена S, ингибитора пути тканевого фактора (ИПТФ, TAFI), поэтому клинически у новорожденных имеет место нормальная гемостатическая функция. Однако уровень плазменных факторов крови сильно варьирует не только у недоношенного новорожденного, но и у здоровых доношенных младенцев (таблица 1).

На 3-й день после рождения ребенка содержание прокоагулянтов и фибринолитических агентов падает, что приводит к замедлению свертывания крови и удлинению времени АЧТВ, ПВ и ТВ. В дальнейшем концентрация факторов свертывания и антикоагулянтов начинает постепенно нарастать. Синтез факторов у новорожденного постепенно повышается, к 3-му месяцу жизни их уровень достигает нормы взрослых (FVII

70–120 %, FX 70–120 %, FII 75–110 %). Показатели гемостаза у детей достигают уровня взрослых к 6 месяцам жизни.

Антикоагулянтная активность крови у детей в периоде новорожденности имеет также свои особенности:

1) уровень антитромбина III снижен до 55–60 % и достигает нормы взрослых к 6 месяцам жизни;

2) уровень протеинов C и S менее 60 %, что приводит к депрессии противосвертывающих механизмов и склонности к тромбообразованию;

3) уровень гепарина в первые десять дней жизни повышен.

Нормализация уровня этих факторов отмечается к 14-му дню жизни и даже позже.

Время кровотечения капиллярной крови у новорожденного, у грудного ребенка и у взрослого колеблется от 1 до 7 минут. Время свертывания венозной крови у новорожденного обычно не выходит за пределы нормы взрослых (5–10 минут).

На показатели гемостаза оказывает влияние срок перевязки пуповины и время первого прикладывания ребенка к груди матери. В частности, ранняя перевязка пуповины приводит к 3–4-му дню к более резкому снижению К-витамин-зависимых факторов (II, VII, IX, X). Раннее прикладывание ребенка к груди матери уменьшает послеродовую депрессию компонентов свертывания крови.

Таблица 1 – Среднее значение и интервалы активности факторов свертывания крови у плода, недоношенного и доношенного новорожденного ребенка

Факторы	Плод (19–27 недели)	Недоношенные (28–31 нед.), 1 день	Доношенные		
			1-й день	30-й день	180-й день
I	30	20–40	40–50	75–100	75–100
II	10	20–55	25–70	35–100	60–115
V	40	40–80	35–110	60–130	55–125
VII	30	25–75	30–105	45–135	45–130
VIII	40	35–125	50–180	50–160	50–120
IX	10	15–25	15–90	20–80	40–135
X	20	25–65	20–70	30–90	40–120
XI	20	10–35	10–65	30–80	50–135
XII	20	3–35	15–95	15–80	40–115
XIII			30–130	40–150	50–160
Антитромбин	25	20–40	40–85	50–110	85–125
Протеин C	10	10–25	15–55	20–65	40–80
Протеин S	20	25–35	10–60	35–95	55–120

Примечание: По данным Israels, Andrew, Danadlson, активность факторов у взрослых принята за 100 %

Следует отметить, что у детей склонность к тромбозам и развитию ДВС-синдрома выражена более сильно, чем склонность к геморрагическому синдрому.

Фибринолитическая система у доношенного новорожденного также имеет свои особенности. Содержание плазминогена у новорожденного снижено до 20–50 % и восстанавливается к уровню взрослых к шестимесячному возрасту. Уровень активаторов плазминогена в раннем неонатальном периоде повышен. Возможно, это связано с повышенной концентрацией D-димера.

Уровень D-димера у детей первых 3–5 дней жизни составляет 480–2120 нг/мл; в 1–11 мес. – 133–843 нг/мл; 1–3 года – 88–780 нг/мл; 4–7 лет – 60–567 нг/мл; 8–14 лет – 69–580 нг/мл.

У недоношенных детей система гемостаза менее стабильна, что способствует развитию как кровоточивости, так и тромботических осложнений. Наибольший гипокоагуляционный сдвиг у недоношенного новорожденного обнаруживается в первые сутки жизни.

Особую актуальность исследование системы гемостаза представляет параллель «мать – новорожденный». Система гемостаза во многом зависит от состояния здоровья матери. Тщательно собранный анамнез у матери может предположить состояние ребенка. У каждого третьего новорожденного от женщин с кардиоваскулярной патологией отмечаются различные нарушения системы гемостаза.

Система гемостаза у доношенного новорожденного сбалансирована, поскольку примерно в равной степени снижены в процентном выражении как показатели гемокоагуляции, так и уровень в крови основных физиологических антикоагулянтов и компонентов системы фибринолиза. Комплекс сдвигов в гемостазе у новорожденного является проявлением физиологической нормы, необходимой для жизнедеятельности ребенка.

После рождения происходит физиологическое «закрытие» пупочных сосудов и включается малый круг кровообращения. В данный период возрастает угроза диссеминации тромботического процесса. Организм новорожденного впервые сталкивается с окружающей средой, что может быть риском развития инфекционного ДВС-синдрома.

Полиглобулия и интенсивный физиологический гемолиз создают дополнительные предпосылки для развития у новорожденного внутрисосудистого свертывания крови. Вместе с тем при различных патологических состояниях и при прохождении через родовые пути матери у ребенка повышается угроза появления опасных для жизни геморрагий (кефалогематомы, внутричерепные кровоизлияния). Следовательно, новорожденному в равной степени грозят как тромбозы, так и геморрагии, а в наибольшей степени ДВС-синдром с обоими этими проявлениями [7].

*Диагностика нарушений гемостаза у новорожденного.* Диагностика нарушений гемостаза у новорожденного связана с определенными трудностями. Прежде всего, это трудности получения достаточного количества крови и плазмы для всестороннего исследования системы гемостаза. При рождении активность гемопоэза высокая, в крови пуповины стволовых клеток в 50 раз больше, чем у взрослых. Доминируют эритроциты и фетальный гемоглобин (выше сродство к кислороду), повышенный эритропоэз ребенка в ответ на гипоксию в родах.

У доношенных новорожденных фетальный гемоглобин (HbF) составляет 70 % от общего гемоглобина, а у недоношенных – 80–90 % и постепенно замещается гемоглобином взрослого HbA к концу первого года жизни.

Содержание гемоглобина (180–240 г/л) и эритроцитов ( $5,38-7,2 \times 10^{12}/л$ ) у новорожденных к концу первых началу третьих суток постепенно снижается к 7–10-му дню жизни. Вследствие физиологической полиглобулии гематокритный показатель у новорожденного колеблется в пределах 0,55–0,60 л/л (55–60 %).

Основное количество проблем при венепункции и получении достаточного объема крови для лабораторных исследований возникает у детей младшего возраста до трех лет, особенно у новорожденных. У детей первых лет жизни капиллярная сеть плохо развита, периферические сосуды мелкого калибра, просвет венозных сосудов маленький, а кровь, вследствие высокого содержания клеток, обладает повышенной вязкостью. Предпочтение должно быть отдано микрометодам, выполнение которых не требует получения больших количеств крови при венепункции. Даже при самой тщательной венепункции у доношенного новорожденного удастся набрать без образования фибрина не более 2 мл крови, у недоношенного – 1 мл, а из одного прокола кожи пальчика или пятки – не более 0,2–0,3 мл крови. Стабилизация крови должна проводиться с учетом гематокрита, поскольку при малом объеме плазмы (полиглобулии) из-за повышенного гематокрита происходит передозировка цитрата натрия, так как цитрат натрия остается только в плазме и не проникает в форменные элементы крови. При низком гематокритном показателе

(анемии) будет недостаток антикоагулянта. Нарушение соотношения крови и цитрата натрия способствует ложной гипо- или гиперкоагуляции.

Для правильного расчета соотношения крови и цитрата натрия у новорожденных необходимо пользоваться формулой количества цитрата:

$$X = V \times (100 - \text{НСТ}) / (595 - \text{НСТ}),$$

где X – необходимый объем 3,2 % (3,8 %) цитрата натрия, мл;

V – объем цитратной крови для исследования;

НСТ – показатель гематокрита у пациента, %.

К 8-м суткам показатель гематокрита у новорожденного снижается практически до нормы взрослого и при отсутствии анемии соотношение крови к цитрату натрия составляет, как у взрослых, 9:1. При уменьшении крови соответственно уменьшается количество цитрата.

В настоящее время взятие крови на исследование осуществляется преимущественно с помощью вакуумных закрытых систем. Имеется возможность комплектовать вакуумную систему в различных вариантах (вакуумные пробирки малого педиатрического объема 1–2 мл). Согласно ГОСТ Р 53079-2008 показания к взятию капиллярной крови возможны у новорожденных из прокола кожи на пятке, глубина прокола не должна превышать 2,4 мм, а у недоношенных новорожденных – 0,85 мм, что связано с поверхностью кожи до кости на медиальной и латеральной поверхности пятки.

Показатели системы гемостаза у детей отличаются от таковых взрослых (таблицы 2, 3, 4).

Таблица 2 – Показатели гемостаза у здоровых детей различных возрастных групп [8]

Параметры гемостаза	Возраст детей (X±1S) Xср.						
	1–2 дня	3–4 дня	5–6 дней	1–11 мес	1–3 года	4–7 лет	8–14 лет
К-во тромбоцитов, тыс./мкл, Xср.	183–300 242	215–346 281	257–364 312	182–353 269	203–310 259	191–297 245	178–259 220
Фибриноген, г/л: коагулируемый тромбином Xср. (Рутберг) (Белицер) Xср.	1,6– 3,7 2,7 2,0– 3,4 2,7	2,6–4,5 3,6 2,9–3,6 3,25	2,1–3,7 2,9 3,3–4,5 3,9	1,4– 3,6 2,5 2,0– 3,0 2,5	1,5–3,1 2,3 1,6–4,0 2,8	1,3–3,3 2,3 1,7–3,7 2,7	1,5–2,2  2,4 1,7–3,4  2,6
Протромбиновое время, с, Xср.	18–28 23	20–35 28	16–34 25	15–19 17	15–20 17	16–20 18	16–19 17
АЧТВ, с, Xср.	34–58 46	44–64 54	41–65 53	40–50 44	36–44 40	37–45 42	37–46 42
АТ III, %, Xср.	57–81 69	67–97 83	61–100 81	56–107 83	67–108 93	76–132 105	74–126 100

Количество тромбоцитов в крови и их морфологические показатели у доношенных новорожденных не отличаются от таковых у детей старшего возраста и взрослых и составляют  $150,0\text{--}450,0 \times 10^9/\text{л}$  [9]. Этот показатель является важным для диагностики тромбоцитопений новорожденных, сепсиса, ДВС-синдрома. У детей первых дней жизни адгезия тромбоцитов не изменена, а агрегационная функция клеток снижена, что связано с ослабленной реакцией высвобождения внутримембранных факторов из тромбоцитов.

Таблица 3 – Динамика основных показателей гемостаза у здоровых доношенных детей первого месяца жизни

Параметры гемостаза	Дни жизни			
	1	3–5	7–14	28–30
К-во тромбоцитов, $\times 10^9$ /л	305,9 $\pm$ 22,5	275,0 $\pm$ 20,5	170,6 $\pm$ 19,8	274,9 $\pm$ 19,5
Фибриноген, г/л	2,8 $\pm$ 0,4	2,8 $\pm$ 0,3	3,3 $\pm$ 0,4	3,4 $\pm$ 0,5
Протромбиновое время, с	21,0 $\pm$ 2,5	28,1 $\pm$ 1,3	16,2 $\pm$ 0,2	15,8 $\pm$ 0,1
АЧТВ, с	46,3 $\pm$ 2,1	53,9 $\pm$ 2,5	43,6 $\pm$ 2,1	36,9 $\pm$ 1,5
Антитромбин III, %	66,4 $\pm$ 2,2	65,9 $\pm$ 2,6	69,5 $\pm$ 2,7	76,3 $\pm$ 7,8

Резистентность капилляров у доношенных детей не нарушена, у недоношенных новорожденных чаще снижена, что связано с гипоксией, гиперкапнией, ацидозом и нарушением гемостаза. Длительность капиллярного кровотечения и ретракция кровяного сгустка у новорожденного не отличается от нормальных показателей взрослого.

Наиболее характерна для периода новорожденности депрессия К-витамин-зависимых факторов – II, VII, IX, X, что выявляется удлинением протромбинового времени в 1,5–2 раза, особенно на 3–6-й дни жизни после рождения. Нормализация протромбинового теста отмечается к 14-му дню жизни. Содержание протромбина к моменту рождения доношенных новорожденных детей составляет не более 30–70 %, фактора VII – 35–85 %, фактора IX – не более 20–40 % фактора X–30–50 % от уровня взрослого. Основной причиной снижения уровня этих факторов у новорожденного считают «незрелость» гепатоцитов, особенно у недоношенных детей, и дефицит витамина К. У всех новорожденных К-витаминная недостаточность связана с низким трансплацентарным транспортом витамина К, малым его содержанием в грудном молоке матери, а также отсутствием микрофлоры в кишечнике ребенка [10].

Установлено, что витамин К участвует на конечном этапе карбоксилирования остатков глутаминовой кислоты в молекуле синтеза факторов II, VII, IX, X. Карбоксилированные факторы способны взаимодействовать с кальцием и участвовать в свертывании крови. При снижении витамина К в организме гепатоциты выделяют в кровоток некарбоксилированные факторы, которые не способны взаимодействовать с кальцием и участвовать в гемокоагуляции. Незавершенные предшественники факторов обозначаются как факторы PIVKA (от англ. Protein inactivated by vitamin K absence).

Определение факторов PIVKA в плазме крови используется для диагностики дефицита витамина К и уточнения нарушения белково-синтетической функции печени. Введение препаратов витамина К сразу же после рождения устраняет гипокоагуляционный сдвиг у новорожденного ребенка к третьему дню. Однако гипокоагуляция в постнатальном периоде биологически запрограммирована, поэтому необходимо комплексно оценивать состояние гемостаза у новорожденных детей в целях профилактики геморрагических и тромботических осложнений.

Таблица 4 – Референсные интервалы показателей гемостаза у детей

Тесты	15 дней – 4 недели	1–5 месяцев	6–11 месяцев	1–5 лет	6–10 лет	11–17 лет
ПВ, с	11,2 9,5–12,5	11 9,7–12,8	11 9,8–13	11,3 9,9–13,4	11,7 10–14,6	12,05 10–14,1
АЧТВ, с	39 33,2–35,6	33,3 25–43,3	34,3 31,7–45,3	32,4 25,7–38,4	32,8 25,5–42,4	32,6 26,1–47,4

Продолжение таблицы 4

Тесты	15 дней – 4 недели	1–5 месяцев	6–11 месяцев	1–5 лет	6–10 лет	11–17 лет
Ф-ген, г/л	2,54 1,43–4,02	2,26 1,5–3,76	2,33 1,57–3,6	2,73 1,88–4,13	2,78 1,89–4,75	2,66 1,77–4,20
Фактор II, %	56,3 44,8–74,3	75 46,7–110,6	91,5 73,9–117,2	99 49,4–130	90 68,4–132	93,5 47,6–119,2
Фактор V, %	100 69–123,7	99,5 59,5–147	102 59–159,8	110,5 73,9–188,1	101 82–140,6	97 61,7–124,8
Фактор VII, %	75,6 55–108	88 43–141,1	88 55,2–128	82 47,8–124,2	77 55–135,4	81,5 (55,4–133,1)
Фактор VIII, %	95,3 65,2–153,4	84,5 50,3–187,3	92,8 53,4–132,2	95 59–167	86,5 60,6–154,4	93 42,8–154,6
Фактор IX, %	43,5 30–77	53 29–105,1	76,5 50,5–106,8	84 52,6–128,9	80 55,3–156	96,5 60,2–138,4
Фактор X, %	85 66–92	89 67,5–122,2	100 75,8–134,4	99 59,7–152,8	99 71,3–161,5	93 64–130,5
Фактор XI, %	56 32,9–75	64 27,6–126,4	86 60,9–125,6	92 58,4–154	83 31,8–154	84 55,4–139,4
Фактор XII, %	69,2 25–81	76 38–136,6	109,2 48–156,1	107 50–174,7	83,70 49,4–153,5	91,7 49,4–153,5
Фактор XIII, %	86 78,4–100	82,9 5,3–133,2	92 51,1–136,8	97,4 49,4–137,2	96,5 53,5–142,4	106 64,4–133,1
Фактор Виллебранда, %	163,3 46–219,5	101,5 35,5–217	78,6 48,4–199,4	89,1 41–85,7	80 44,8–141,1	92 55,6–123,4
Протеин С, %	39,1 27,2–48	51,2 22,8–95	79,9 46,6–150,9	92,6 59,1–147,5	100,5 45,9– 153,5	99 72,3–155,1
Протеин S, свободный, %	83,8 61–108	94,9 48–126,5	86 63–138,9	86,4 53–134,9	95,1 61,5–141,7	93,5 61,4–130,7
Плазми-ноген, %	52,6 451–82,7	69,2 37,6–106,6	80,7 49,3–128,4	91,8 59,6–178	92 52,4–158,1	91,8 55,1–130,6
АТ III, %	41 32,8–62,8	89,1 29–120	96 63–121,8	96,5 60,5–128,3	97 64,2–136,4	97 69,1–135,9
D-димер, нг/мл	530 445–1200	515 90–878	570 133–844	280 88–780	275 60–567	245 69–580
D-димер, нг/мл Roch	1470 450–2470	1640 580–2740	260 110–420	250 90–530	260 100–560	270 160–390

Основные виды нарушений гемостаза у новорожденных детей. Заболевания, протекающие с геморрагическим синдромом у новорожденных детей. Наиболее часто у новорожденных детей встречаются:

а) геморрагическая болезнь новорожденного (К-витамин-зависимый геморрагический синдром) ранняя – до 24 часов жизни, классическая – между 1–7 днями жизни, поздняя со 2-й недели жизни;

б) дефицит плазменных факторов: VII (гипопротромбинемия); VIII (гемофилия А); IX (гемофилия В или болезнь Кристмаса), XI (гемофилия С); XIII (дефицит фибриназы); болезнь Виллебранда (ангиогемофилия).

Тромбоцитопении:

- а) иммунная (аллоиммунная);
- б) трансиммунная (трансплацентарная);
- в) гетероиммунная (гаптенная, лекарственная, вирусные инфекции);
- г) синдром Казабаха – Мерритта (разрушение тромбоцитов в гигантских гемангиомах);
- д) синдром Вискота – Олдрича (наследственная, болеют мальчики);
- е) аномалия Мея – Хеглина (разрушение тромбоцитов из-за их гигантских размеров);
- ж) гипокоагуляционная тромбоцитопения (ДВС-синдром).

Тромбоцитопатии:

- а) наследственные (болезнь Гланцмана – дефицит мембранных рецепторов  $Pb/IIIa$ . Синдром Бернара – Сулье – дефицит рецептора  $Ib$  и др.);
- б) приобретенные (заболевания крови, гипоксия, ацидоз, лекарственные препараты и др.).

Частыми формами нарушений гемостаза у новорожденных являются:

1. Тромбоцитопения и тромбоцитопатия (тромбастения).
2. Коагулопатии (геморрагическая болезнь новорожденного (ГрБН), ДВС-синдром, наследственные коагулопатии, в том числе гемофилии, болезнь Виллебранда и другие формы патологии гемостаза).
3. Ангиопатии (болезнь Рандю – Ослера, синдром Элерса – Данлоса, ангиопатии при внутриутробных инфекциях, гемолитическая болезнь новорожденного (ГБН) и др.).

Следует учитывать, что не все наследственные геморрагические синдромы выявляются в периоде новорожденности. Важным условием для правильной ориентации в характере геморрагического заболевания новорожденного является анализ фоновых и предшествующих рождению ребенка заболеваний у матери. Ряд авторов предлагает подразделение новорожденных с кровоточивостью на детей со «здоровым» фоном и «патологическим» фоном. Кровоточивость на патологическом фоне часто связана с асфиксией плода, недоношенностью, инфекционно-септическими заболеваниями, дистресс-синдромом и сопряженными с этими видами патологии: ДВС-синдромом и вторичной тромбоцитопенией потребления.

*Геморрагическая болезнь новорожденного.* Геморрагическая болезнь новорожденного (ГрБН) возникает в течение первых 6 месяцев жизни вследствие дефицита витамина К [11, 12]. Традиционно ГрБН подразделяют на раннюю, классическую и позднюю формы. Ранняя форма проявляется в течение первых 24 часов после рождения, может возникнуть внутриутробно или во время родов. Ранняя форма связана с более глубоким, чем в норме, снижением активности К-витамин-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX, X). Уровень всех четырех К-витамин-зависимых факторов при ГрБН снижается до 10–20 %. В настоящее время активность факторов протромбинового комплекса (АФПК) вычисляется на коагулологических анализаторах при определении протромбинового времени (у взрослых в норме АФПК составляет 60–120 %). Однако более правильно у детей определять уровень К-витамин-зависимых факторов (II, VII, IX, X), т. е. некарбоксилированных факторов, которые не способны взаимодействовать с кальцием и участвовать в гемокоагуляции [13, 14].

Классическая форма ГрБН наблюдается в течение первой недели неонатальной жизни, поздняя форма – от 8 дней до 6 месяцев (иногда и позже) и связана с грудным вскармливанием и плохой усвояемостью К-витамин-зависимых факторов в кишечнике ребенка. Риск развития заболевания сводится к нулю при профилактическом введении ребенку витамина К при ранней или классической форме, но не поздней. Известно, что при искусственном вскармливании коровьим молоком, в котором витамина К в 4 раза больше, чем в женском молоке, кровоточивость купируется так же, как после введения препаратов витамина К, при этом протромбиновый индекс быстро нарастает до 80–100 %.

Частота геморрагической болезни новорожденных колеблется от 1:200 до 1:400 рождений. Развитие ГрБН существенно зависит от состояния матери и частота заболевания возрастает у детей женщин, перенесших поздний гестоз либо принимавших непрямые антикоагулянты, а также у женщин с желудочно-кишечными заболеваниями.



Геморрагическая болезнь новорожденного может развиваться у детей при ранней перевязке пуповины и позднем прикладывании ребенка к груди матери.

Клиническая картина геморрагической болезни проявляется генерализованной кровоточивостью. Характерными признаками болезни являются смешанный микроциркуляторно-гематомный тип кровоточивости, кровавая рвота, мелена, в тяжелых случаях – гиповолемия, кровоизлияния в надпочечники, коматозное состояние, шок. Нередко возникают пупочные и носовые геморрагии, множественные геморрагии в кожу и подкожную клетчатку, могут быть внутрижелудочковые кровоизлияния.

Диагностика ГрБН базируется на анамнестических данных, прежде всего наличии фоновых заболеваний у матери ребенка. Лабораторное исследование выявляет дефицит плазменных К-витамин-зависимых факторов – II, VII, IX, X [13, 14]. Дифференциальную диагностику ГрБН необходимо проводить с ДВС-синдромом, тромбоцитопенией, гемофилиями А и В, изолированным нарушением фактора VII и более редкими дефицитами других плазменных факторов. Тяжелую кровоточивость, напоминающую таковую при геморрагической болезни, может давать наследственный дефицит фактора XIII. Для дефицита этого фактора характерны нормальные показатели коагуляционных тестов, поэтому необходимо целенаправленно провести исследование уровня XIII плазменного фактора.

*Тромбоцитопении.* Тромбоцитопения – частое нарушение гемостаза у новорожденных, может протекать бессимптомно или с минимальной кровоточивостью. Тромбоцитопения в неонатальном периоде имеет преходящий характер. Незначительное падение количества тромбоцитов в крови доношенных новорожденных чаще наблюдается к 4-му дню жизни и во многих случаях нормализуется к 10-му дню.

По данным некоторых авторов, в неонатальном периоде тромбоцитопения выявляется у 22 % младенцев, особенно при внутриутробных инфекциях. Тромбоцитопения может быть связана с нарушением синтеза тромбоцитов в костном мозге (гипо- или амегакариоцитоз), повышенным разрушением тромбоцитов антитромбоцитарными антителами (иммунные формы), повышенным потреблением тромбоцитов при ДВС-синдроме, при врожденных и перинатальных инфекциях, массивных тромбозах, искусственной вентиляции легких, гемолитико-уремическом синдроме, а также под влиянием ряда токсических и медикаментозных препаратов, полученных женщиной при беременности.

Гипо- и амегакариоцитарные тромбоцитопении сравнительно редки, и они обычно сочетаются с другими синдромами и заболеваниями: синдром Фанкони, врожденные гемобластозы, болезнь Нимана – Пика, болезнь Гоше, мукополисахаридозы и др.

*Иммунная (идиопатическая) тромбоцитопения (ИИТ) новорожденного* (старое название болезнь Верльгофа). По патогенезу выделяют три основные группы ИИТ: изоиммунные, трансиммунные и гаптеновые формы. В число гаптеновых форм входит большинство тромбоцитопений лекарственного генеза. Аутоиммунная тромбоцитопения встречается у детей старшего возраста и у взрослых. У новорожденных и у детей первого года жизни такая тромбоцитопения практически наблюдаются редко.

Для иммунных тромбоцитопений характерно нормальное содержание мегакариоцитов в костном мозге, патогенез кровоточивости при иммунной тромбоцитопении связан с повышенным разрушением тромбоцитов в периферической крови.

*Изоиммунная тромбоцитопения* – редкая форма патологии, связанная с конфликтом матери и плода по специфическим тромбоцитарным антигенам – PL a1 (преобладающая форма). Механизм развития заболевания тот же, что и при резус-несовместимости крови матери и плода, но встречается значительно реже. Среди всего населения 98 % имеет PL a1 положительный антиген и только 2 % – отрицательный, тогда как по резус-фактору это соотношение составляет 85 % и 15 %. Конфликт по пластиночному антигену возникает уже при первой беременности. Клинически эта форма патологии в неонатальном периоде характеризуется сосудисто-тромбоцитарным типом кровоточивости продолжительностью до 4–12 недель: петехиальная сыпь и мелкоточечные геморрагии на коже и слизистых

у новорожденного появляются течение первых часов и суток жизни. При тяжелом течении требуется немедленное лечение (заменные трансфузии, плазмаферез, глюкокортикоиды).

*Трансиммунная тромбоцитопения* возникает вследствие перехода антитромбоцитарных антител от матери с аутоиммунной тромбоцитопенией в организм плода. Продолжительность такой тромбоцитопении 6–12 недель жизни ребенка при уровне тромбоцитов  $50 \times 10^9$  /л. Этот трансплацентарный пассаж антител обеспечивается активным транспортом последних благодаря наличию в плаценте рецепторов к Fc-фрагменту IgG. Вследствие этого происходит внутриутробное развитие иммунной тромбоцитопении, что создает высокую опасность внутричерепных и другой локализации кровоизлияний уже в момент рождения и в первые дни жизни ребенка. Клинически такая тромбоцитопения не отличается от других форм тромбоцитопении. У 50 % детей такая тромбоцитопения может клинически не проявиться, диагноз устанавливается при исследовании общего анализа крови, включающего количество тромбоцитов.

В лечении неонатальной трансиммунной тромбоцитопении используются глюкокортикоиды, плазмаферез, заменное переливание крови.

*Гетероиммунная тромбоцитопения.* Вторичная неонатальная медикаментозная тромбоцитопения обусловлена тем, что неполные антитромбоцитарные антитела матери образуют комплексы с принимаемым лекарственным веществом и, фиксируясь на тромбоцитах, вызывают гаптенную тромбоцитопению у матери, а при прохождении их через плаценту – и у плода. Эта тромбоцитопения возникает не часто. К таким препаратам относятся тиазидовые диуретики, сульфаниламиды, фуразолидон, фенилбутазон и др. Иммунная гаптенная форма тромбоцитопении может быть вызвана гепаринотерапией, которая проводилась матери во время беременности.

Гаптенная форма тромбоцитопении у новорожденных может быть вызвана инфекционными заболеваниями матери и/или плода – цитомегалией, вирусным гепатитом, герпесом, краснухой, ветрянкой и др. Заболевание возникает на 2–3-й день начала инфекции, продолжительность тромбоцитопении обычно 5–7 дней, клинически проявляется петехиями, экхимозами и редко кровоизлияниями на слизистых оболочках. Описаны случаи тяжелой, несвоевременно диагностируемой тромбоцитопении у детей после прививок (ревакцинация).

Тромбоцитопения потребления наблюдается при синдроме Казабаха – Меррита в результате расходования тромбоцитов и других факторов свертывания крови на тромбообразование в крупной сосудистой опухоли (гемангиома).

*Тромбоцитопатии.* Тромбоцитопатии – группа заболеваний, при которых кровоточивость обусловлена качественной (функциональной) неполноценностью тромбоцитов при нормальном либо субнормальном их количестве. Тип кровоточивости – петехиально-пятнистый, поверхностный.

Тромбоцитопатия составляет около 36 % общего числа пациентов с кровоточивостью. Качественные аномалии тромбоцитов главным образом связаны с нарушением их агрегации. Тромбоцитопатия может быть наследственной и приобретенной. К наследственным формам относятся макроцитарная тромбоцитопатия с тромбоцитопенией (синдром Бернара – Сулье), тромбастения Гланцмана, синдром «серых» пластинок, синдром Вискотта – Олдрича и др.

Распознаванию тромбоцитопатии помогает цитометрия, поскольку при одних формах отмечаются микроформы тромбоцитов (синдром Вискотта – Олдрича), при других – макроформы (синдром Бернара – Сулье), при болезни Гланцмана вид и размеры тромбоцитов не изменены. Для некоторых видов тромбоцитопатий характерно существенное изменение тромбоцитарных индексов.

*Тромбоцитарные индексы.* MPV (Mean Platelet Volume). Этот показатель характеризует средний объем тромбоцита (макро- или микротромбоцитемия), его необходимо оценивать в сочетании с гистограммой. MPV в норме составляет 6–12 фл (7,4–10,4 фл). Увеличение MPV происходит при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре, септицемии, аномалии Мея – Хеглина, тромбоцитодистрофии Бернара – Сулье, гипертиреозе, при увеличении количества молодых форм тромбоцитов и др.

Уменьшение MPV наблюдается при спленомегалии, синдроме Вискотта – Олдрича, апластической анемии, мегалобластной анемии, заболеваниях печени, увеличении количества старых форм тромбоцитов и др.

PDW (Platelet Distribution Width). Этот показатель отражает гетерогенность тромбоцитов по размеру, коэффициент вариации кривой распределения тромбоцитов. В норме PDW составляет 15–17 % (10–20 %). Увеличение PDW одновременно со снижением MPV среди общей популяции тромбоцитов свидетельствует о преобладании микротромбоцитов. Повышенный PDW и увеличение MPV отражает нарастание числа макротромбоцитов.

PCT (Platelet Crit) – тромбокрит (тромбоцитарная масса) отражает процент количества тромбоцитов от общей массы цельной крови. PCT вычисляется путем суммирования прямо измеренных объемов тромбоцитов или произведением среднего объема тромбоцитов на их число:

$$PCT = V_{PLT} = (MPV \times PLT) / 100 \text{ \%}.$$

Нормальное значение PCT колеблется в пределах 15–35 %. Уменьшение PCT отмечается при патологии первичного гемостаза и риске возникновения кровотечения. Повышение PCT способствует агрегации тромбоцитов и возникновению риска тромбозов. На современных гематологических анализаторах определяется непосредственно процентное и абсолютное количество макро- и микротромбоцитов.

Приобретенные тромбоцитопатии встречаются как синдром при гемобластозах, В<sub>12</sub>-дефицитной анемии, уремии, гепатитах, циррозах печени, различных опухолях. Часто они обусловлены приемом медикаментов, ингибирующих агрегационную функцию тромбоцитов (аспирин, нестероидные противовоспалительные препараты, β-адреноблокаторы, папаверин, некоторые антибиотики).

Клиническая картина тромбоцитопатий характеризуется носовыми, десневыми кровотечениями, петехиально-пятнистой сыпью на коже и слизистых, нарушением резистентности капилляров. Геморрагический синдром наблюдается при тромбастении Гланцмана. Это наследуемый аутосомно-рецессивный дефект мембранного рецептора тромбоцитов для фибриногена и коллагена GPIIb / IIIa, при дефиците или аномалии которого тромбоциты не способны к агрегации с АДФ, тромбином, коллагеном, ристомицином и др.

Болезнь Виллебранда сопровождается нарушением агрегации тромбоцитов с ристоцитином. Наследуется аутосомно-доминантным типом с вариабельно пенетрантностью от незначительной сосудисто-тромбоцитарной кровоточивости у гетерозигот до тяжелой коагулопатии с дефицитом фактора VIII у гомозигот. Нарушается адгезия тромбоцитов к поврежденному сосуду с мембранным рецептором тромбоцитов Ib.

Тромбоцитодистрофия Бернара – Сулье – наследуемый аутосомно-рецессивный тип дефицита мембранного рецептора тромбоцитов Ib для адгезии тромбоцитов с помощью фактора Виллебранда.

Синдром Вискотта – Олдрича – повышенное разрушение тромбоцитов из-за малых размеров и сниженной их стабильностью.

Аномалия Мея – Хеглина – повышенное разрушение тромбоцитов из-за гигантских размеров тромбоцитов.

Показатели коагулограммы при тромбоцитопении и тромбоцитопатии практически не изменяются. Из лабораторных тестов для диагностики тромбоцитопатий проводится определение времени свертывания капиллярной крови по Сухареву и длительности капиллярного кровотечения по Дьюку. Центральное место занимает исследование агрегационной функции тромбоцитов с различными индукторами. Однако их применение в неонатологии ограничено.

Показатели при геморрагическом синдроме у новорожденных при тромбоцитопении и тромбоцитопатии представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Показатели геморрагического синдрома у новорожденных при тромбоцитопении и тромбоцитопатии

Заболевания	Тип крово- точивости	Тромбоциты	Время кровотечения	Лабораторные показатели
Изоиммунная тромбоцитопения	Сосудисто- тромбоцитарный	Значительно снижены	Снижено	+ Реакция тромбоагглютинации с сывороткой матери
Трансиммунная тромбоцитопения	Микроцирку- ляторный	Снижены	Снижено	Определение антитромбоцитарных аутоантител в крови и грудном молоке
Гетероиммунная тромбоцитопения	Микроцирку- ляторный	Снижены	Норма / снижено	Повышены IgG на тромбоцитах матери и ребенка, повышены ЦИК
Синдром Кабаха – Меррита	Сосудисто- тромбоцитарный	Снижены	Снижено	Гиганская гемангиома, тромбоцитопения, нормохромная гемолитическая анемия с желтухой
Синдром Вискота – Олдрича	Микроцирку- ляторный	Снижены	Снижено	Уменьшение диаметра тромбоцитов, снижение IgM
Аномалия Хеглина	Микроцирку- ляторный	Снижены	Снижено	Изменение морфологии тромбоцитов (увеличен диаметр) и нейтрофилов
Врожденный гипо-а- мегакариоцитоз (TAR-синдром)	Тяжелый микроциркулято- рный	Значительно снижены	Снижено	В миелограмме гипомегакариоцитоз до единичных мегакариоцитов в препарате. Отсутствие лейкемической инфильтрации и миеلودиспластического синдрома
Синдром Бернара – Сулье	Микроцирку- ляторный	Снижены	Снижено	Изменение морфологии тромбоцитов (увеличен диаметр до 6–8 микрон), агрегация тромбоцитов снижена только на ристоцетин
Тромбастения Гланцмана	Микроцирку- ляторный	Норма / снижены	Снижено	Сохранена агрегация тромбоцитов на ристоцетин, но отсутствует на АДФ, адреналин и коллаген

*Коагулопатии.* Коагулопатии – группа заболеваний и синдромов, связанных с недостаточностью тех или иных плазменных факторов свертывания крови. Для клинко-морфологической картины коагулопатий характерны кровоизлияния и кровотечения, возникающие спонтанно или при незначительных травмах. В их числе:

- кровотечения из сосудов пуповины;
- кровавая рвота в результате кровоизлияний в стенку и просвет желудка и кишечника, мелена;
- гематурия;
- кровоизлияния в легкие, кожу и подкожную клетчатку;

- кровотечения из половых путей у девочек;
- кровоизлияния под капсулу печени, в надпочечники.

Особенно опасными являются кровоизлияния в мозг и кефалогематомы. Нетипичными для коагулопатий являются мелкие множественные кровоизлияния типа петехий.

Кровоизлияния в желудочки мозга (ВЖК) нередко возникают у недоношенных детей, не имеющих признаков нарушения системы гемостаза. Основными причинами ВЖК являются внутриутробная или послеродовая гипоксия в связи с преждевременной отслойкой плаценты, аномальное положение плода, тяжелая родовая деятельность.

Мелена у новорожденного развивается чаще на 2–3-й день жизни. Основной причиной кровотечения в желудочно-кишечном тракте является нарушение свертываемости крови различного генеза. Ложная мелена отмечается при заглатывании ребенком крови матери из родовых путей или из трещин сосков молочной железы матери.

Для дифференциальной диагностики истинной и ложной мелены проводят пробу Апта – Даунера: небольшое количество рвотной или кишечной массы ребенка разводят водой до получения розовой жидкости, центрифугируют, к 4 мл ее добавляют 1,0 мл 1 % раствора гидроксида натрия (NaOH). Сохранение розовой окраски свидетельствует о наличии фетального (резистентного к щелочи) гемоглобина (Hb F) новорожденного, а изменение окраски на коричнево-бурую – о гемоглобине крови матери (взрослого Hb A). Диагностическая ценность пробы сомнительная, и в настоящее время применяется редко.

Общий объем крови у доношенного новорожденного составляет около 300–350 мл, у недоношенного ребенка еще меньше, поэтому кровопотеря быстро приводит к развитию анемии. Может развиваться шок, коллапс, желтуха вследствие рассасывания кровоизлияний, билирубиновая энцефалопатия, присоединение инфекции. Диагностическим исследованием является общий анализ крови ребенка.

*Наследственные коагулопатии* возникают в результате генетически обусловленного дефицита плазменных факторов процесса свертывания. К ним относятся гемофилии: классическая гемофилия А (дефицит FVIII составляет 70 % всех гемофилий), гемофилия В (дефицит FIX составляет 3–6 % всех случаев), гемофилия С (дефицит FXI составляет 1–3 %), крайне редко возникает гемофилия Д (дефицит FXII), болезнь Виллебранда (9–18 %), редко регистрируется дефицит факторов VII, X, XIII и других.

Тип наследования гемофилий рецессивный, связанный с X-хромосомой. Ген гемофилии часто мутирующий, нередко встречаются мутантные формы болезни. Гемофилией А и В страдают лица мужского пола, получающие от матери-кондуктора измененную X-хромосому, тогда как гемофилией С, Д и болезнью Виллебранда страдают лица обоих полов. Сыновья мужчин, больных гемофилией, остаются здоровыми, а дочери в 100 % случаев становятся «кондукторами» (передатчицами) гемофилии. Современные методы ДНК-зондирования позволяют распознать гемофилию у плода в ранние сроки беременности.

Гемофилия у детей первого месяца жизни клинически проявляется реже. Она чаще всего возникает через 3–6 месяцев жизни, ребенок начинают ползать или у ребенка начинается прорезывание зубов, появляются гематомы и кровоточивость. Для диагностики гемофилий важным является тщательно собранный семейный анамнез, тип кровоточивости у ребенка, количество тромбоцитов, гипокоагуляция по тестам коагулограммы, исследование уровня факторов, дифференциальная диагностика гемофилий (корректирующие пробы).

*ДВС-синдром.* ДВС-синдром осложняет практически все виды тяжелой патологии неонатального периода: родовую травму, болезнь гиалиновых мембран, недоношенность, дистресс-синдром, врожденные и перинатальные инфекции, вирусные и бактериальные инфекции. ДВС-синдром у новорожденных патогенетически тесно связан с целым рядом заболеваний [15].

1. Анте- и интранатальные факторы: ранняя отслойка плаценты и другие осложнения беременности, пренатальные инфекции.

2. Синдром дыхательных расстройств: болезнь гиалиновых мембран, синдром массивной аспирации, массивные кровоизлияния в легкие.

3. Бактериальные (грамположительные и грамотрицательные) и вирусные инфекции – герпес, цитомегаловирус, токсоплазмоз, кишечные токсикоинфекции и др.
4. Тяжелый резус-конфликт и проводящиеся при этом заменные переливания крови.
5. Асфиксия, ацидоз, гипотермия, шоковые состояния.
6. Состояния после тяжелых хирургических вмешательств и др.

ДВС-синдром чаще развивается у недоношенных детей и протекает более тяжело. Основным симптомом ДВС является генерализованная кровоточивость, наслаивающаяся на клиническую картину основного заболевания. Геморрагический синдром проявляется кровотечениями из мест инъекций, пупочными кровотечениями, желудочно-кишечными геморрагиями, петехиально-экхимозной сыпью на коже, носовыми кровотечениями, кровоизлияниями в мозг и его оболочки.

Особенностью ДВС-синдрома у новорожденных является его скоротечность, развитие кровоточивости и в фазу гиперкоагуляции, молниеносность течения и высокая летальность. Интенсивная терапия во многих случаях бывает неэффективной, частота смертельных исходов достигает нередко 83 %. Нарушение микроциркуляции и микротромбообразование обуславливает органные дисфункции: мозговую кому, острую сердечно-сосудистую недостаточность, надпочечниковую и острую почечную и печеночную недостаточность, особенно при гемолизе эритроцитов. При всех формах ДВС-синдрома отмечается тяжелая тромбоцитопения, сочетающаяся с гемолизом эритроцитов.

Лабораторная диагностика ДВС-синдрома у новорожденных затруднена в связи с общей гипокоагуляцией, свойственной периоду новорожденности, физиологическим дефицитом прокоагулянтов, ингибиторов свертывания крови. Эти сдвиги маскируют ДВС-синдром, затрудняют его диагностику [16, 17, 18]. Ранним и устойчивым признаком ДВС-синдрома является наличие тромбоцитопении  $100,0 \times 10^9/\text{л}$  и менее в сочетании с удлинением АЧТВ, удлинением тромбинового времени, повышенным уровнем РКМФ, ПДФ, D-димера (таблица 6).

Таблица 6 – Лабораторные показатели, характеризующие фазы ДВС-синдрома у новорожденных

Показатели	Фаза гиперкоагуляции	Фаза гипокоагуляции
Тромбоциты	Норма	Значительно снижены
Время кровотечения	Снижено	Повышено
Время свертывания крови	Снижено	Повышено
АЧТВ	Норма / Снижено	Повышено
ПВ	Норма	Повышено
ТВ	Норма / Снижено	Повышено
Фибриноген	Норма / Повышен	Значительно снижен
Плазменные факторы	Норма	Значительно снижены
АТ III	Снижен	Значительно снижен
РФМК	Норма / Повышены	Значительно повышены
D-димер	Норма / Повышен	Значительно повышен

*Тромбоз.* Тромбоз у новорожденных возникает легко и значительно чаще, чем у детей старшего возраста. Этому способствует снижение в крови концентрации физиологических антикоагулянтов: антитромбина III, протеинов С и S, а также плазминогена. Риск развития тромбоза значительно возрастает у недоношенных детей, особенно при асфиксии, родовой травме, наличии осложнений беременности и других заболеваний.

Тромбоз в периоде новорожденности разделяют на 2 группы: физиологический (тромбирование сосудов пупочного канатика) и патологический, обусловленный асфиксией, сепсисом, полицитемией, хирургическими вмешательствами и др. Особую

группу представляет тромбоз при врожденных пороках сердца, тромбоз почечных вен, аорты, нижней и верхней полых вен и др.

Следует всегда учитывать фоновое заболевание как у матери, так и у ребенка, проводить профилактику тромбообразования и начинать своевременное лечение.

Практически все плазменные факторы свертывания крови, за исключением ионов кальция и тканевого фактора, синтезируются в печени, поэтому недостаточная синтетическая функция печени, прежде всего, у недоношенных новорожденных приводит к нарушению регуляции системы гемостаза, что в свою очередь проявляется кровоточивостью или тромбозом. Причиной таких состояний могут быть вирусные и/или бактериальные инфекции, сепсис, перинатальная асфиксия, фето-материнская трансфузия и др.

В целом у детей при отсутствии массивных кровоизлияний в жизненно важные органы (мозг, надпочечники) благоприятен прогноз нарушений в различных звеньях гемостаза. Дети с патологией системы гемостаза должны находиться под диспансерным наблюдением в гематологических центрах.

### Литература

1. Andrew, M. Development of the human coagulation system in the full-term infant / M. Andrew, B. Paes, R. Milner [et al.] // *Blood*. – 1987;70(1):165–72.
2. Andrew, M. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant / M. Andrew, B. Paes, R. Milner [et al.] // *Blood*. – 1988;72(5):1651–7.
3. Sokou, R. Filling the knowledge gap of neonatal hemostasis / R. Sokou, N. Iacovidou, S. Parastatidou, A. Konstantinidi // *Front. Pediatr.* – 2022;10:1110481. – <https://doi.org/10.3389/fped.2022.1110481>.
4. Monagle, P. Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories / P. Monagle, C. Barnes, V. Ignjatovic [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2006;95(2):362–72.
5. Roberts, J.C. Characterization of laboratory coagulation parameters and risk factors for intraventricular hemorrhage in extremely premature neonates / J.C. Roberts, M.J. Javed, M.K. Lundy [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2022;20(8):1797–807.
6. Formoso, V.R. Developmental hemostasis in the neonatal period / V.R. Formoso, R.B. Mota, H. Soares // *World J Pediatr.* – 2022;18(1):7–15.
7. Устинович, Ю.А. Особенности неонатального гемостаза в норме и при патологии / Ю.А. Устинович, А.М.Белкин, Снопкова М.С. [и др.] // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. – 2024;14(2):210–28.
8. Дмитриев, В.В. Диагностика и терапия нарушений гемостаза у детей: метод. рекомендации / В.В. Дмитриев, Г.А. Шишко, Н.С. Богданович. – Минск, 2000– 60 с.
9. Bernhard, A. Rosenkranz, M. Novak [et al.] // *Hamostaseologie*. – 2009;29:94–7.
10. Greer, F.R. Vitamin K1 (phylloquinone) and vitamin K2 (menaquinone) status in newborns during the first week of life / F.R. Greer, L.L. Mumma-Schendel, S. Marshall, J.W. Suttie // *Pediatrics*. – 1988;81(1):137–40.
11. Haemostasis and Thrombosis Task Force, British Committee for Standards in Haematology. The investigation and management of neonatal haemostasis and thrombosis / M.D. Williams, E.A. Chalmers, B.E. Gibson // *Br J Haematol.* – 2002;119(2):295–309.
12. Ng, E. Guidelines for vitamin K prophylaxis in newborns / E. Ng, A.D. Loewy // *Paediatr Child Health.* – 2018;23(6):394–402.
13. Sutor, A.H. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in infancy. ISTH Pediatric/Perinatal Subcommittee / A.H. Sutor, R. von Kries, E.A. Cornelissen International Society on Thrombosis and Haemostasis [et al.] // *Thromb Haemost.* – 1999;81(3):456–61.
14. Dituri, F. PIVKA-II plasma levels as markers of subclinical vitamin K deficiency in term infants / F. Dituri, G. Buonocore, A. Pietravallo [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2012;25(9):1660–3.
15. Levi, M., Sivapalaratnam, S. Disseminated intravascular coagulation: an update on pathogenesis and diagnosis / M. Levi, S. Sivapalaratnam // *Expert Rev Hematol.* – 2018;11(8):663–72.
16. Trotter, L. Disseminated intravascular coagulation in the neonatal period / L. Trotter // *Newborn Infant Nurs Rev.* – 2004;4(4):176–80.
17. Bick, R.L. Disseminated intravascular coagulation / R.L. Bick // *Hematol Oncol Clin North Am.* – 2003;17(1):149–76.
18. VanVooren, D.M. Disseminated Intravascular Coagulation in the Neonate / D.M. VanVooren, W.T. Bradshaw, S.M. Blake // *Neonatal Netw.* – 2018;37(4):205–11.

## CHARACTERISTICS OF THE HEMOSTASIS SYSTEM IN CHILDREN

**Zubovskaya E.T.<sup>1</sup>, Ustinovich Y.A.<sup>1</sup>, Blyga Z.V.<sup>1</sup>, Pashkevich L.N.<sup>1</sup>,  
Bobovich A.A.<sup>2</sup>, Lebedko A.A.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> *State instituon «Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,*

<sup>2</sup> *State Forensic Examination Committee of the Republic of Belarus,  
Department of Complex Forensic Medical Examinations,*

<sup>3</sup> *Belarusian State Medical University,  
Minsk, Republic of Belarus*

The hemostatic system of newborns differs from that of adults. During pregnancy, the fetus produces all coagulation factors itself. Maternal factors are not transferred across the placenta. Significant quantitative and qualitative differences in coagulation factors, as well as platelet structure and function, determine the unique nature of hemostasis. Normally, the system is balanced and functions well. In cases of coagulation disorders, physicians often have difficulty interpreting hemostatic parameters in newborns. Additionally, if necessary, replacement therapy is performed using blood products from adult donors, which has its own unique characteristics. This article provides a review of current knowledge on this issue.

**Keywords:** newborn, hemostasis, reference ranges, hemorrhagic disorders.

*Поступила 30.09.2025*



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Государственное учреждение  
РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР  
«МАТЬ И ДИТЯ»

СОВРЕМЕННЫЕ ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ  
МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ  
В РЕШЕНИИ ПРОБЛЕМ  
ДЕМОГРАФИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

СБОРНИК НАУЧНЫХ ТРУДОВ

Основан в 2008 году

**Выпуск 18**

Минск  
2025