

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИНСТИТУТ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ И ПЕРЕПОДГОТОВКИ
КАДРОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
КАФЕДРА РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ, ПЕРИНАТОЛОГИИ
И МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ

ПОКАЗАТЕЛИ ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА У НОВОРОЖДЕННЫХ

Учебно-методическое пособие

Рекомендовано учебно-методическим объединением
в сфере дополнительного образования взрослых
по направлению образования «Здравоохранение»



Минск БГМУ 2025

УДК 616.155.2:616.151.5-053.31(075.9)

ББК 57.303я78

П48

А в т о р ы: канд. мед. наук, доц., доц. каф. репродуктивного здоровья, перинатологии и медицинской генетики Белорусского государственного медицинского университета Ю. И. Лемешко; канд. мед. наук, ассист. каф. репродуктивного здоровья, перинатологии и медицинской генетики Белорусского государственного медицинского университета М. В. Артюшевская; асп. каф. клинической микробиологии, лабораторной диагностики и эпидемиологии Белорусского государственного медицинского университета А. А. Русак; врач-неонатолог, зав. отделением для новорожденных Клинического родильного дома Минской области К. А. Гомолко; канд. мед. наук, зам. гл. врача по акушерско-гинекологической помощи 5-й городской клинической больницы г. Минска В. А. Шостак

Р е ц е н з е н т ы: д-р мед. наук, проф., зав. лаб. проблем здоровья детей и подростков Республиканского научно-практического центра «Мать и дитя» М. Г. Девялтовская; 2-я каф. детских болезней Гродненского государственного медицинского университета

Показатели тромбоцитарного звена гемостаза у новорожденных : учебно-методическое пособие / Ю. И. Лемешко, М. В. Артюшевская, А. А. Русак [и др.]. – Минск : БГМУ, 2025. – 38 с.

ISBN 978-985-21-1957-3.

Отражены современные подходы к оценке показателей тромбоцитарного звена гемостаза у новорожденного ребенка, которые позволяют усовершенствовать оказание медицинской помощи новорожденным детям.

Предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ переподготовки по специальности «Неонатология», повышения квалификации врачей-неонатологов, врачей общей практики, врачей — анестезиологов-реаниматологов детских, врачей функциональной диагностики, врачей-кардиологов, врачей-педиатров.

УДК 616.155.2:616.151.5-053.31(075.9)

ББК 57.303я78

ISBN 978-985-21-1957-3

© УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2025

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДФ — аденозиндифосфат
ВЖК — внутрижелудочковое кровоизлияние
ЗВУР — задержка внутриутробного развития
ИЛ — интерлейкин
КОЕ — колониеобразующая единица
НСГ — нейросонография
ЭДТА — этилендиаминтетрауксусная кислота
IPF — незрелая фракция тромбоцитов
MPV — mean platelet volume (средний объем тромбоцита)
PCT — platelet crit (тромбокрит)
PDW — platelet distribution width (ширина распределения тромбоцитов)
P-LCR — коэффициент больших тромбоцитов
PLT — platelet (тромбоциты)
PLT-F — число тромбоцитов, определенное флуоресцентным методом
PLT-I — число тромбоцитов, определенное импедансным методом
PLT-O — число тромбоцитов, определенное оптическим методом

ВВЕДЕНИЕ

Система гемостаза новорожденного ребенка в онтогенезе претерпевает быстрые и значительные изменения, которые могут усугубляться под влиянием различных перинатальных факторов и приводить к развитию тромботических и геморрагических осложнений. Гемостаз здорового новорожденного ребенка представляет собой лабильную и одновременно сбалансированную систему, которая на разных этапах неонатального периода достигается различными механизмами. На всех этапах гемокоагуляционного каскада выявляются количественные и качественные сдвиги в свертывающей системе крови новорожденного, которые зависят от срока гестации и постнатального возраста.

По данным мультицентрового исследования, проведенного с использованием стандартизированного инструмента оценки неонатальных геморрагических нарушений, у 25 % новорожденных детей, находящихся в отделении интенсивной терапии и реанимации, отмечаются кровотечения различной степени тяжести. Нарушения в системе гемостаза и развитие геморрагических осложнений чаще встречаются среди недоношенных новорожденных. В структуре геморрагических нарушений у данной категории детей существенная доля принадлежит внутрижелудочковым кровоизлияниям, которые, несмотря на эволюцию неонатального ухода, являются одной из причин заболеваемости и смертности среди недоношенных детей. Данная патология может приводить к различным неврологическим расстройствам с последующей инвалидизацией ребенка.

На сегодня многочисленными исследованиями определены подходы к клинической и лабораторной диагностике нарушений в системе гемостаза у новорожденных детей, гемостатической терапии. В клинической практике используются лабораторные тесты, характеризующие отдельные составляющие гемостаза. Современные гематологические анализаторы позволяют оценить не только общее число тромбоцитов, но и различные тромбоцитарные показатели, что необходимо клиницисту для более полного представления о состоянии тромбоцитарного гемостаза у новорожденного пациента. Применение глобальных тестов оценки системы гемостаза, таких как тромбозластография, позволяет врачу-специалисту принять решение о необходимом объеме медицинской помощи. Однако нерешенными остаются вопросы, связанные с медицинской профилактикой геморрагических расстройств, основанной на поиске прогностических лабораторных маркеров изменений сосудисто-тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза.

Данное учебно-методическое пособие посвящено особенностям и современным возможностям лабораторной диагностики тромбоцитарного звена гемостаза у новорожденных детей. Ознакомление врачей-специалистов с современными данными по данной проблеме позволит повысить уровень знаний и понимания необходимости дифференцированного подхода при оказании медицинской помощи новорожденным детям с геморрагическими расстройствами при освоении образовательных программ переподготовки для специальности «Неонатология» по учебной дисциплине «Физиология, пограничные состояния и патология новорожденных», а также слушателей повышения квалификации из числа врачей-неонатологов, врачей-педиатров, врачей общей практики, врачей — анестезиологов-реаниматологов детских.

СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИИ ТРОМБОЦИТА

Первые данные о тромбоцитах появились в первой половине XIX в., когда в результате исследований А. Donne (1842), Simon (1842) и Zimmermann (1847) были обнаружены клетки крови, которые считались предшественниками либо продуктами распада эритроцитов или лейкоцитов. Дальнейшие исследования описали независимое происхождение тромбоцитов, их морфологические характеристики, участие в гемостазе (G. Vizzozero, 1982; K. J. Eberth, K. Schimmelbusch, 1885–1888). Начиная с 5-й недели гестации, в крови плода обнаруживаются тромбоциты, которые образуются из мегакариоцитов, расположенных в печени. С 5-го месяца эмбрионального развития тромбоцитопоэз происходит в красном костном мозге, который к этому времени колонизируется стволовыми клетками. В результате дифференцировки гемопоэтических стволовых клеток образуются предшественники лимфоидного и миелоидного ростка. Из клетки-предшественницы миелопоэза образуется мегакариоцитарно-эритроцитарная КОЕ, из которой в свою очередь образуются клетки как эритроидного, так и мегакариоцитарного ряда. В ре-

в результате созревания КОЕ возникает унипотентная клетка-предшественница — КОЕ-мегакариоцит. Из КОЕ-мегакариоцита формируется мегакариобласт, который дает начало промегакариоциту и далее мегакариоциту — крупной полиплоидной клетке с обильной зернистостью цитоплазмы. В костном мозге мегакариоциты расположены вблизи костномозговых синусов. По мере созревания мегакариоцита внутрь клетки врастают разделительные мембраны, по которым происходит деление цитоплазмы, и образуется протромбоцит. В концевых участках протромбоцита накапливаются органеллы, и происходит отщепление тромбоцита. Мегакариоцит исчезает, превращаясь в многочисленные протромбоциты и тромбоциты. Остается только ядро, окруженное тонким слоем цитоплазмы, которое подвергается деструкции. Образующиеся тромбоциты представляют собой дискообразные безъядерные фрагменты мегакариоцитарной цитоплазмы размером 2–5 мкм. Схема образования тромбоцита представлена на рис. 1.

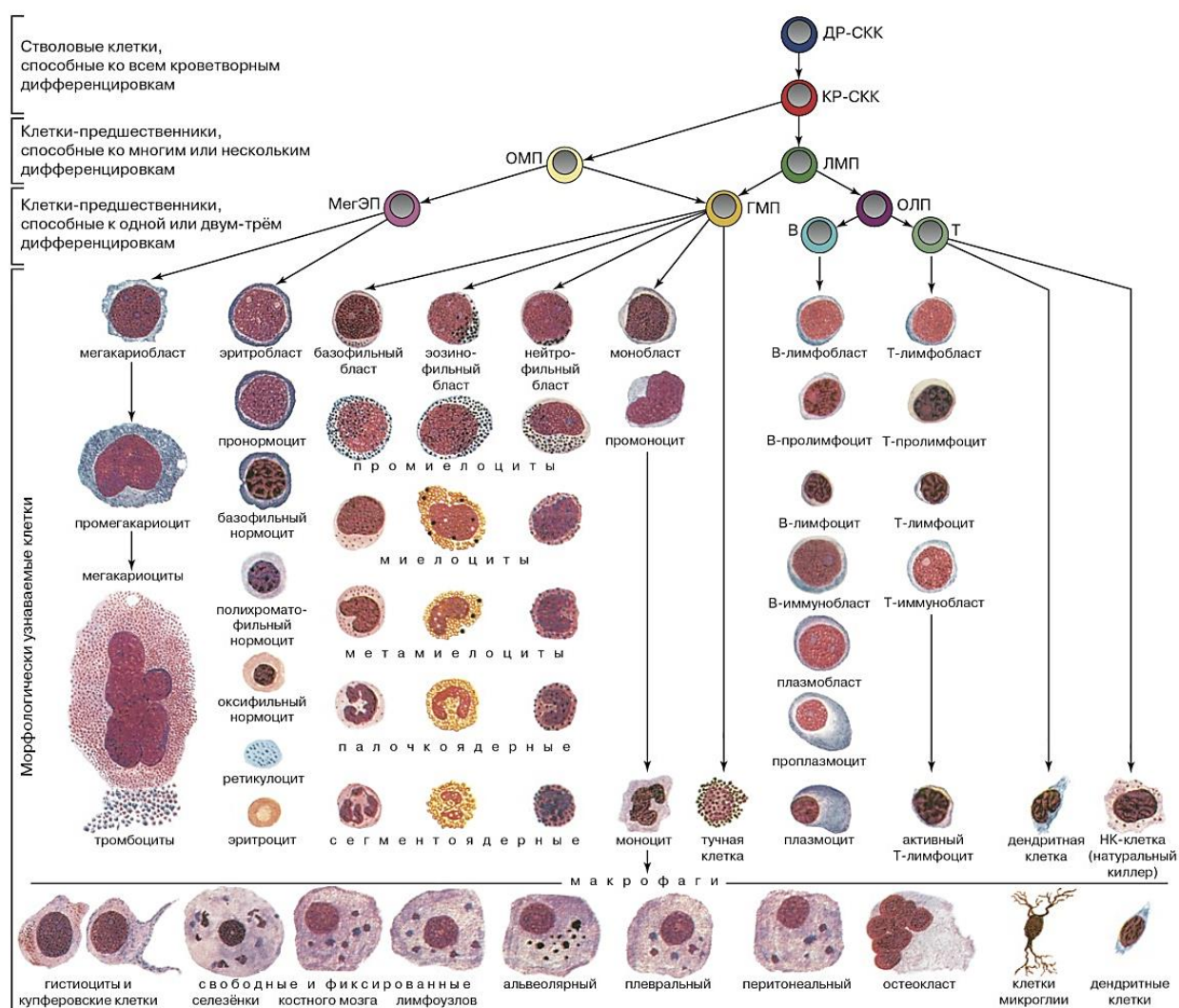


Рис. 1. Схема гемопоэза

Стимулировать тромбоцитопоэз могут ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-11, фактор стволовых клеток, лейкоз-ингибирующий фактор, гранулоцитарно-

макрофагальный колониестимулирующий фактор, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, эритропоэтин, тромбопоэтин. Скорость образования тромбоцитов по принципу обратной связи регулируется количеством свободного тромбопоэтина: снижение количества тромбоцитов приводит к увеличению свободного тромбопоэтина и стимуляции тромбоцитопоэза.

Один мегакариоцит дает 1500–2000 тромбоцитов, которые поступают в кровоток, где они циркулируют в течение 7–10 дней. Удаление тромбоцитов из кровотока осуществляется путем фагоцитоза макрофагами в селезенке или печени. При инфекционном процессе уменьшается время циркуляции тромбоцитов из-за их ускоренного клиренса, к которому приводит десалирирование белков поверхности тромбоцита ферментами бактерий. Тромбоциты с десалирированными структурами удаляются макрофагами печени. Тромбоциты, на мембране которых фиксируются иммунные комплексы, удаляются макрофагами селезенки.

В настоящее время существует альтернативная теория образования тромбоцитов из разрушающихся в капиллярах легочной ткани циркулирующих мегакариоцитов. В литературе описываются данные, что в легких мышей производится приблизительно до 50 % всех тромбоцитов.

На рис. 2 представлено строение тромбоцита.

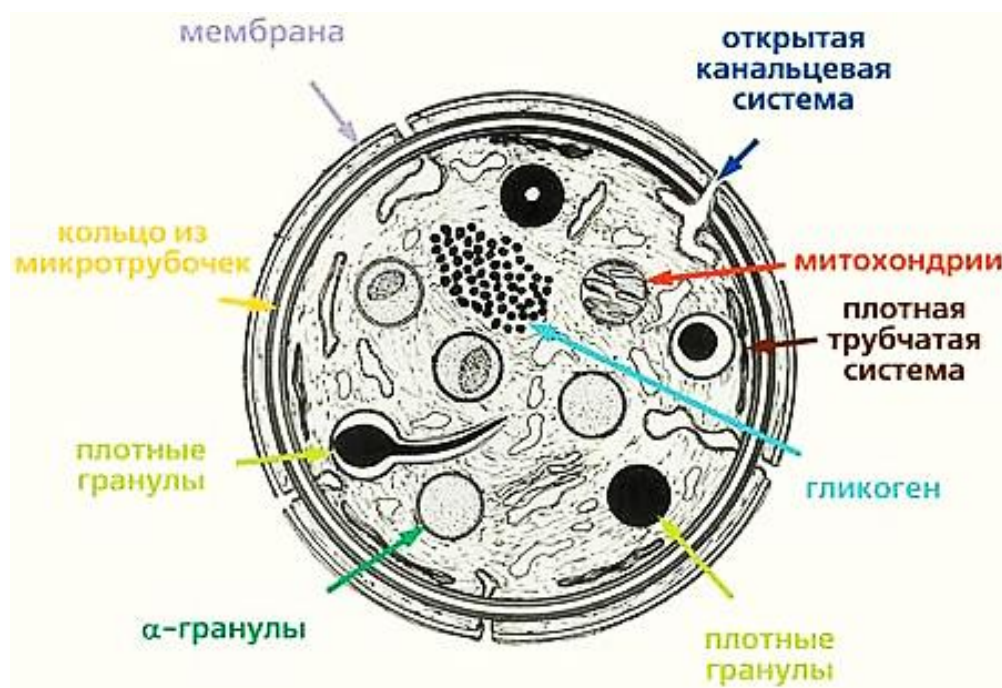


Рис. 2. Строение тромбоцита

В тромбоцитах различают периферическую часть (гиаломер) и центрально расположенную часть (грануломер). Плазматическая мембрана тромбоцитов состоит из двух слоев фосфолипидов, между которыми расположены белки, большая часть которых представляет собой гликопротеиновые рецепторы типа IIb–IIIa, Ib–V–IX, IV, которые обеспечивают связь с внеклеточными адгезивными гликопротеинами (фибриноген, коллаген, фактор Вилле-

бренда), молекулы клеточной адгезии тромбоцитов и эндотелия. Толщина плазматической мембраны — 7–8 нм. Углеводородные остатки гликопротеидов и гликолипидов плазматической мембраны образуют внешнюю оболочку тромбоцита (гликокаликс).

В структуре тромбоцита выделяют открытую систему канальцев, в состав мембраны которой входят многие рецепторные белки и молекулы адгезии. При активации тромбоцита открытая система канальцев обеспечивает перераспределение мембранных компонентов внутри тромбоцита и секрецию содержимого гранул.

Цитоплазма тромбоцитов содержит 3 типа гранул (α -гранулы, β -гранулы (плотные) и γ -гранулы), митохондрии, вакуоли, пероксисомы, аппарат Гольджи. Каждая из этих органелл имеет собственную мембрану, а митохондрии — двойную мембрану. Наиболее распространенными являются α -гранулы, содержащие фактор роста, тромбоциты, β -тромбоглобулин, фактор VIII, антиген фактора Виллебранда, фактор V, фибриноген, тромбоспондин, фибронектин, а также различные гликопротеины, в том числе фибронектин и тромбоспондин. Размер этих гранул составляет 300–500 нм.

Плотные β -гранулы имеют размер 250–350 нм. Образуются из эндосомальных предшественников и по своей природе являются кислотными. β -гранулы содержат АДФ, аденозинтрифосфат, серотонин, пирофосфат, ионы Ca^{2+} .

Мелкие гранулы размером 200–250 нм — γ -гранулы, содержащие кислую фосфатазу, глюкуронидазу, катепсин и другие лизосомальные ферменты. Их роль недостаточно хорошо изучена. Предполагается, что содержимое этих гранул может иметь значение в процессах фибринолиза, деградации экстрацеллюлярного матрикса и ремоделирования сосудов.

В литературе описывается еще один тип секреторных гранул тромбоцитов — T-гранулы. Однако их функциональное значение недостаточно изучено.

В цитоплазме тромбоцита расположена плотная тубулярная система, в мембранах которой находятся Ca^{2+} -насосы, поддерживающие низкие концентрации иона Ca^{2+} в цитоплазме неактивированных тромбоцитов. При активации тромбоцита происходит открытие Ca^{2+} -канала с последующим выходом Ca^{2+} в цитоплазму.

Важная роль в поддержании дисковидной формы тромбоцита и обеспечении его целостности принадлежит мембранному цитоскелету и сети микротрубочек. Непосредственно под цитолеммой расположена плотная сеть тонких волокон, называемая мембранным цитоскелетом, которая состоит из белка спектрина. Наряду с мембранным цитоскелетом различают так называемый тубулиновый цитоскелет, состоящий из одной единственной микротрубочки, скрученной в спираль и прилегающей к цитолемме по периметру тромбоцита.

Популяция тромбоцитов неоднородна. В кровотоке циркулируют 4 типа тромбоцитов. Большую часть составляют тромбоциты I типа (клетки «покоя», неактивные), имеющие дисковидную форму. Тромбоциты II типа крупные, округлой формы, со складчатой поверхностью. Считается, что эти тромбо-

циты находятся на ранней стадии активации и могут обратимо менять свою форму на дисковидную. Тромбоциты III типа имеют выраженные отростки и не содержат гранул. Эти тромбоциты считаются активированными. Тромбоциты IV типа дегенеративные, неправильной формы с наличием вакуолей в цитоплазме. В кровеносном русле тромбоциты могут быть расположены в кровотоке и пристеночно. Электронные микрофотографии тромбоцитов различных типов представлены на рис. 3, 4.

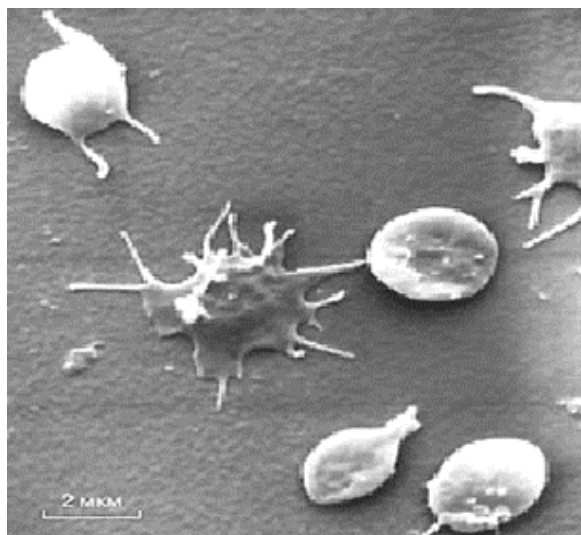


Рис. 3. Электронная микрофотография тромбоцитов человека, находящихся на разных стадиях активации

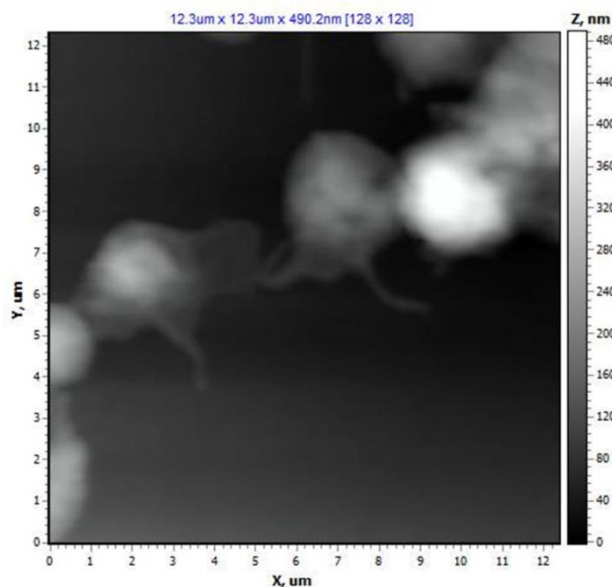


Рис. 4. Электронная микрофотография тромбоцитов пуповинной крови (выполнена авторами)

Тромбоциты выполняют различные функции:

- адгезивно-агрегационную;
- активацию плазменного гемостаза;
- ретракцию кровяного сгустка;
- ангиотрофическую;
- сорбционно-транспортную;
- иммунную.

Основной функцией является **адгезивно-агрегационная**, которая обеспечивает первичный (сосудисто-тромбоцитарный) гемостаз. В нормальных условиях циркулирующие в крови тромбоциты практически не взаимодействуют с сосудистой стенкой, которая изнутри покрыта одним слоем эндотелиальных клеток. При повреждении эндотелия тромбоциты контактируют с коллагеновыми волокнами и фактором Виллебранда, в результате чего происходит их адгезия к компонентам субэндотелиального матрикса сосуда. В зоне повреждения тромбоциты также контактируют с индукторами активации — тромбином (образуется в результате активации плазменных факторов свертывающей системы крови), АДФ и тромбоксаном A_2 (высвобождаются из самих тромбоцитов и/или из поврежденных клеток крови и сосудистой

стенки). Взаимодействие тромбоцитов с субэндотелиальными субстратами и индукторами активации происходит через специфические рецепторы на поверхности тромбоцита. Это инициирует активацию тромбоцитов, выражающуюся в изменении их морфологии, внутренней структуры и стимуляции различных функциональных реакций.

После связывания индукторов активации со своими рецепторами на поверхности тромбоцитов с помощью вторичных посредников (полиинозитолтрифосфат, внутриклеточный ионизированный Ca^{2+} , циклические нуклеотиды) активируются каскадные реакции фосфорилирования эффекторных белков, регулирующих активность ферментов метаболических путей и функциональную активность клетки. Происходит перестройка цитоскелета тромбоцитов: превращение из гладких дисков в сферы с отростками, образование псевдоподий. Молекулярной основой образования псевдоподий является полимеризация актиновых микротрубочек из растворимого белка актина. К ним присоединяется белок миозин и другие молекулы, образуя актин-миозиновые тяжи. В результате псевдоподии могут сокращаться и прикрепляться к различным поверхностям. Эти изменения увеличивают площадь контакта и прочность прикрепления тромбоцитов к субэндотелиальным компонентам сосудистой стенки. При активации тромбоцитов мембраны гранул сливаются либо с плазматической мембраной, либо с мембраной, соединенной с поверхностью открытой канальцевой системы, что приводит к секреции их содержимого, делая активацию тромбоцитов необратимой. Активированные тромбоциты приобретают способность к взаимодействию с фибриногеном, который образует молекулярные «мостики» между активированными тромбоцитами, что вызывает их «склеивание», или агрегацию. Агрегаты тромбоцитов пуповинной крови представлены на рис. 5. Участие тромбоцитов в первичном гемостазе отражено на рис. 6.

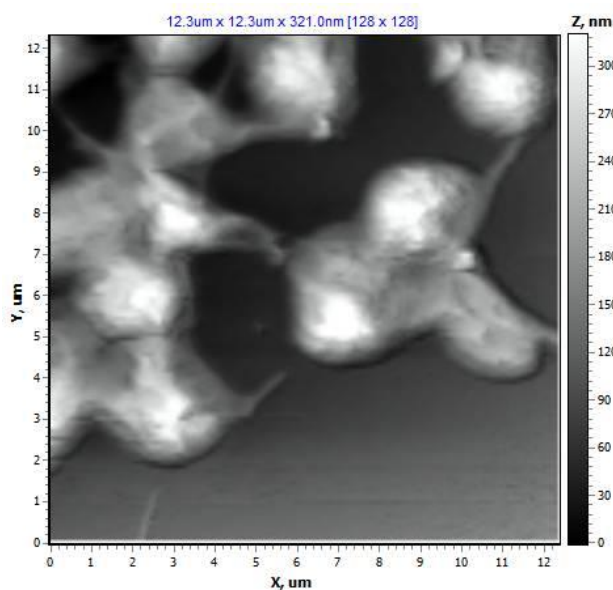


Рис. 5. Электронная микрофотография агрегатов тромбоцитов пуповинной крови (выполнена авторами)

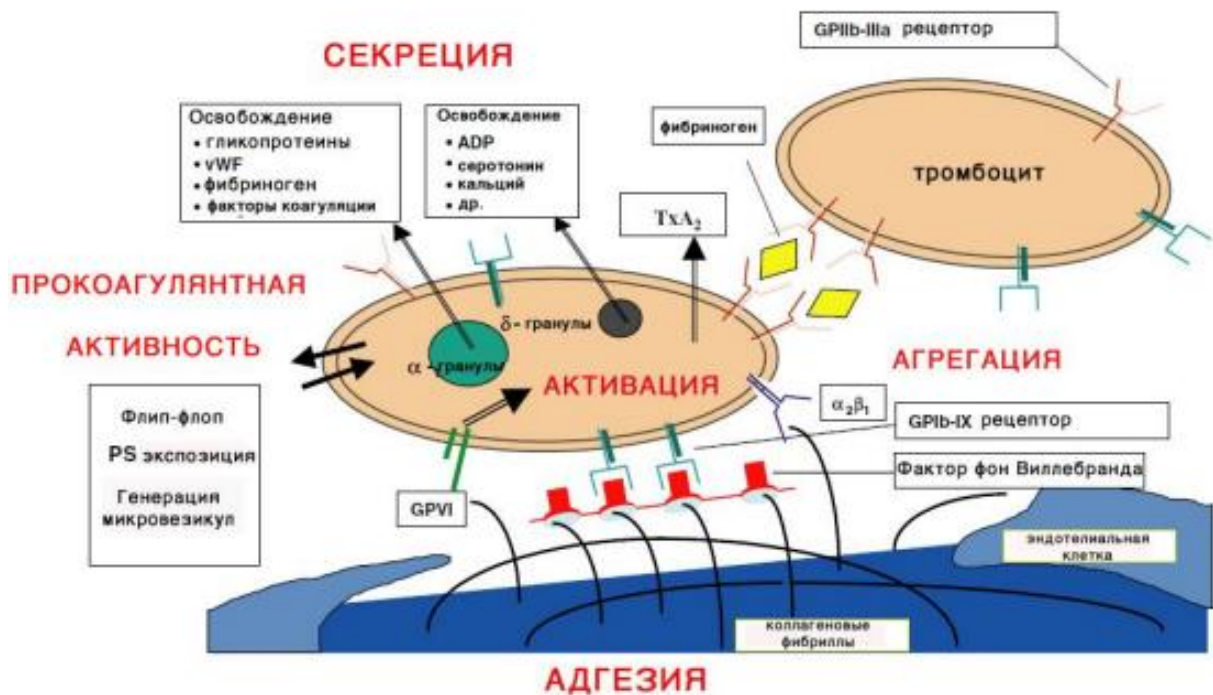


Рис. 6. Участие тромбоцитов в первичном гемостазе

Активация и изменение формы тромбоцитов представляют собой энергозависимый процесс. Гликоген, содержащийся в цитоплазме тромбоцитов, играет значимую роль в энергетическом метаболизме клеток в качестве субстрата. Уменьшение общего энергетического потенциала тромбоцитов за счет снижения уровня гликогена приводит к угнетению агрегационной способности.

В результате дегрануляции тромбоцитов высвобождаются факторы коагуляции, которые **активируют плазменное звено гемостаза**.

Интактные тромбоциты и тромбоциты, подвергшиеся дегрануляции, **участвуют в ретракции кровяного сгустка** за счет взаимодействия с нитями фибрина. В результате происходит уплотнение фибриновых нитей, их скручивание с образованием первичного тромба, закрывающего просвет сосуда.

Ангиотрофическая функция тромбоцитов обеспечивает нормальную проницаемость и резистентность стенок микрососудов. Тромбоциты поддерживают или восстанавливают сосудистую стенку посредством процесса реэндотелизации у места повреждения. Для ангиотрофической функции достаточно 10–15 % тромбоцитов от числа циркулирующих в периферической крови. Именно этого количества кровяных пластинок ($(15-30) \cdot 10^9/л$) достаточно для поддержания эффективного гемостаза.

Сорбционно-транспортная функция тромбоцитов состоит в адсорбции ими на своей поверхности и доставке к месту кровотечения плазменных факторов свертывания (фибриногена, фактора VIII и др.), антикоагулянтов, биологически активных веществ. Также тромбоциты способны переносить на своей мембране циркулирующие иммунные комплексы.

Иммунная функция тромбоцитов заключается в участии в воспалительных и репарационных процессах. В очаг поврежденной ткани α -гранулы

тромбоцитов поставляют тромбоцитарный фактор роста, который является стимулятором пролиферации фибробластов и гладкомышечных клеток.

Состояние врожденного иммунитета в значительной мере зависит от качественного и количественного состава тромбоцитов. На поверхности тромбоцитов расположены Toll-подобные рецепторы, способные распознавать структуры микроорганизмов и активировать клеточный иммунный ответ. Когда Toll-подобные рецепторы обнаруживают микробные агенты, активированные тромбоциты высвобождают провоспалительные цитокины в сосудистое русло, что обеспечивает быстрый ответ на инфекцию.

Быстрое обратимое взаимодействие Р-селектина на поверхности активированного тромбоцита с гликопротеиновым рецептором на плазмолемме лейкоцитов способствует взаимному усилению активности как тромбоцитов, так и лейкоцитов, что приводит к выделению в кровотоки значительного количества хемокинов и противовоспалительных цитокинов. Хемокины обеспечивают активацию нейтрофилов и моноцитов и привлекают эти клетки в очаг воспаления. В зависимости от природы антигенов тромбоциты могут усиливать или уменьшать продукцию лейкоцитарных цитокинов. Кроме этого, тромбоциты способны стимулировать фагоцитоз нейтрофилов. Активированные тромбоциты с помощью поверхностных молекул адгезии могут прилипать к лейкоцитам и тем самым стимулировать их поступление в места повреждения или воспаления. Таким образом, тромбоциты играют роль особого регулятора выраженности и распространения инфекционного процесса.

Особенности тромбоцитарного звена гемостаза у новорожденных детей. Для новорожденных детей характерна более высокая концентрация тромбоцитов, чем у взрослых. Исследования показали, что предшественники мегакариоцитов новорожденных способны к более быстрой пролиферации по сравнению со взрослыми и образуют более крупные колонии. Однако мегакариоциты, образующиеся из фетальных и неонатальных предшественников, значительно меньше и обладают более низкой плоидностью, чем мегакариоциты взрослых. У мегакариоцитов новорожденных также значительно снижена скорость производства тромбоцитов в расчете на отдельный мегакариоцит, что, вероятнее всего, является следствием их малого размера. Все эти характеристики указывают на общую незрелость мегакариоцитов новорожденных по сравнению со взрослыми. Однако, несмотря на сниженный уровень плоидности, мегакариоциты новорожденных являются цитоплазматически зрелыми.

У недоношенных новорожденных детей обнаруживается значительно меньшее число крупных, наиболее активных тромбоцитов, что может быть вызвано более низкой плоидностью мегакариоцитов, потому что крупные мегакариоциты с более высокой плоидностью производят большие тромбоциты.

Предшественники мегакариоцитов у новорожденных присутствуют как в костном мозге, так и в периферической крови, в отличие от взрослых людей, у которых они находятся исключительно в костном мозге.

Основные различия в тромбоцитопоэзе здоровых новорожденных и взрослых представлены в табл. 1.

Основные различия в тромбоцитопоезе здоровых новорожденных и взрослых

Параметр	Новорожденные	Взрослые
Концентрация тромбопоэтина в крови	55–107 пг/мл	< 32,5 пг/мл
Предшественники мегакариоцитов	Высокое содержание в периферической крови. Обладают высокой пролиферативной активностью. Более чувствительны к стимуляции низкими концентрациями тромбопоэтина	Низкое содержание в периферической крови. Пролиферативная активность ниже, чем у новорожденных. Менее чувствительны к стимуляции низкими концентрациями тромбопоэтина
Размер и плоидность мегакариоцитов	Мелкие, низкая плоидность	Крупные, высокая плоидность
Созревание мегакариоцитов	Достигают цитоплазматической зрелости при низком уровне плоидности	Цитоплазматическая зрелость коррелирует с плоидностью
Производство тромбоцитов	Низкая скорость производства тромбоцитов	Высокая скорость производства тромбоцитов

Тромбоциты новорожденных гиперактивны по отношению к активации АДФ, эпинефрином, коллагеном, тромбином и аналогом тромбоксана А₂. Однако исследования показали, что адгезия и агрегация тромбоцитов при участии коллагена или фактора Виллебранда не отличаются у здоровых новорожденных и взрослых.

Неонатальные тромбоциты в покое могут содержать такое же количество плотных гранул, как и взрослые тромбоциты, но после стимуляции тромбином высвобождение плотных гранул снижено по сравнению со взрослыми. Выход α -гранул, определяемый по маркеру Р-селектину, снижен у новорожденных по сравнению со взрослыми и остается ниже на протяжении первых 12 дней жизни. Показатель выхода α -гранул находится в обратной зависимости от гестационного возраста новорожденного.

В настоящее время недостаточно данных о том, как долго сохраняется гипореактивность тромбоцитов новорожденных. Одни авторы говорят о том, что гипореактивность проходит в течение первых недель жизни новорожденного, другие показывают постепенную нормализацию тромбоцитарных параметров в течение первых 15 лет жизни ребенка.

Для новорожденных детей характерны 2 пика увеличения количества тромбоцитов после рождения: первый — в 2–3 недели жизни ребенка, второй — в 6–7 недель. Первый пик связан с увеличением продукции тромбопоэтина, который происходит сразу после рождения и длится 14 дней. Причина второго пика тромбоцитов недостаточно изучена. Некоторые авторы считают, что второй пик связан с увеличением продукции тромбопоэтина под влиянием ряда перинатальных факторов. По мнению других исследователей, причиной может быть реактивный тромбоцитоз вследствие физиологического падения уровня гемоглобина.

ТРОМБОЦИТОПЕНИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Особенности системы гемостаза у новорожденных детей обусловлены количественными и качественными изменениями как плазменного, так и сосудисто-тромбоцитарного звена. Новорожденные дети, особенно недоношенные, наиболее уязвимы к развитию тромботических и геморрагических осложнений. Под влиянием ряда перинатальных факторов, таких как отягощенный акушерско-гинекологический анамнез матери, способ родоразрешения, гестационный возраст, наличие патологии перинатального периода, возникают как гиперкоагуляционные, так и гипокоагуляционные нарушения за счет незрелости ферментативных систем и синтетической функции печени, а также морфофункциональных особенностей тромбоцитов.

По данным литературы, у 20 % новорожденных детей с патологией перинатального периода, находящихся в отделениях интенсивной терапии и реанимации, отмечается снижение уровня тромбоцитов ниже референсных значений. Причем наиболее часто это отмечается среди недоношенных новорожденных детей. Большинство авторов отмечает отсутствие прямой корреляционной связи между степенью тяжести тромбоцитопении и геморрагическим синдромом, что может свидетельствовать о различной функциональной активности тромбоцитов. Это необходимо учитывать при проведении заместительной гемостатической терапии с использованием концентрата тромбоцитов, так как рутинное применение концентрата тромбоцитов у новорожденных может привести к нежелательным иммунологическим реакциям в виде выработки антитромбоцитарных антител.

Современное понятие тромбоцитопении подразумевает снижение количества тромбоцитов менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$. Различные исследования показали, что около 4 % здоровых новорожденных имеют транзиторное снижение тромбоцитов до $(100-150) \cdot 10^9/\text{л}$. Критерием тяжелой тромбоцитопении считается количество тромбоцитов менее $50 \cdot 10^9/\text{л}$, что встречается у 0,1–0,5 % новорожденных детей.

Тромбоцитопения у новорожденных имеет мультифакторную природу, связанную с действием различных перинатальных факторов, действующих в триаде «мать – плацента – ребенок». На рис. 7 показаны перинатальные факторы, которые, по литературным данным, наиболее часто вызывают тромбоцитопению.

По этиологии тромбоцитопении подразделяются:

– на первичные (в основе которых лежат иммунопатологические процессы) и вторичные (возникают на фоне различных заболеваний перинатального периода);

– врожденные (синдром Вискотта–Олдрича, синдром Бернара–Сулье, МУН9-ассоциированная тромбоцитопения, врожденные аплазии, кроветворения; другие наследственные тромбоцитопении) и приобретенные (тромбоцитопения при синдроме системного воспалительного ответа, тромбоцито-

пения при TORCH-инфекциях, иммунные тромбоцитопении, лекарственно-индуцированная тромбоцитопения).

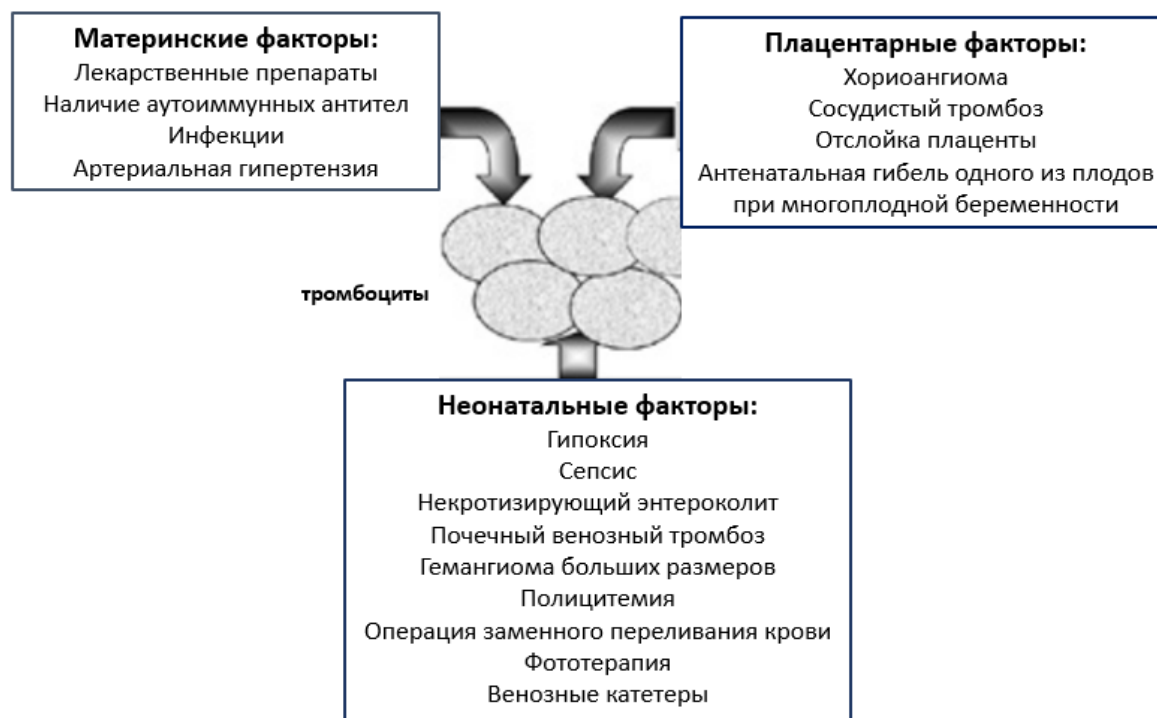


Рис. 7. Перинатальные факторы, влияющие на количество тромбоцитов

В зависимости от времени возникновения тромбоцитопении подразделяются:

– на ранние — возникают в первые 72 ч жизни: тромбоцитопении на фоне плацентарной недостаточности (задержка внутриутробного роста и развития плода, гестационный сахарный диабет или сахарный диабет у матери), внутриутробной гипоксии/асфиксии, перинатальной инфекции, ДВС-синдрома; иммунные тромбоцитопении;

– поздние — возникают после 72 ч жизни на фоне сепсиса, некротизирующего энтероколита, амегакариоцитарной тромбоцитопении, гигантской гемангиомы.

По механизму развития выделяют:

– тромбоцитопению вследствие повышенного разрушения тромбоцитов — аллоиммунную (иммунологический конфликт обусловлен несовместимостью плода и матери по тромбоцитарным антигенам, вследствие чего в крови матери появляются антитромбоцитарные антитела, которые, проникая через плаценту, вызывают разрушение тромбоцитов у плода) и аутоиммунную (иммунологический конфликт обусловлен проникновением аутоантител матери, страдающей аутоиммунным заболеванием, к плоду);

– тромбоцитопению вследствие повышенного потребления тромбоцитов;

– тромбоцитопению вследствие недостаточной продукции тромбоцитов.

В соответствии с МКБ-10 тромбоцитопении у новорожденных детей, возникающие в перинатальный период, можно отнести к классу «Отдельные

состояния, возникающие в перинатальном периоде», код Р61 «Другие перинатальные гематологические нарушения»:

Р 61.0. Преходящая неонатальная тромбоцитопения (включена неонатальная тромбоцитопения, обусловленная обменной трансфузией, идиопатической тромбоцитопенией у матери, изоиммунизацией)

Р 61.8. Другие уточненные перинатальные гематологические нарушения

Р 61.9. Перинатальное гематологическое нарушение неуточненное.

Клинически тромбоцитопения может проявляться развитием геморрагического синдрома. Геморрагический синдром имеет 4 степени тяжести, представленные в табл. 2.

По литературным данным, частота проявлений малой кровоточивости составляет 89,2 %, большой — 10,8 % при кровоточивости на фоне тяжелой тромбоцитопении. В 27,6 % отмечается сочетание 2 и более проявлений кровоточивости. К наиболее вероятным предикторам кровотечения при тромбоцитопении относятся гестационный возраст менее 34 недель, постнатальный возраст менее 10 дней, нарушение функциональной активности тромбоцитов, сепсис и некротизирующий энтероколит.

Кожные проявления геморрагического синдрома бывают:

– микроциркуляторного (петехиально-пятнистый) типа — характеризуются безболезненными, ненапряженными, не сдавливающими окружающие ткани и не вызывающими их деструкции поверхностными кровоизлияниями в кожу и слизистые оболочки;

– гематомного типа кровоточивости — характеризуются массивными, глубокими, напряженными и, как правило, болезненными внутрикожными кровоизлияниями и кровоизлияниями в подкожную клетчатку, субгалеальными кровоизлияниями с кровоподтеками в области шеи. Наблюдаются спонтанные, посттравматические и постоперационные кровотечения, большинство из них имеют отчетливо выраженный отсроченный характер, т. е. возникают через несколько часов после травм или внутримышечных инъекций и других проколов кожи;

– смешанного (микроциркуляторно-гематомный) типа.

Таблица 2

Степени проявления геморрагического синдрома [31]

Степень	Проявления
I — малое (незначительное) проявление	Кровоизлияния в кожу, слизистые. Кровоточивость пупочной ранки. «Старый» геморраж из интубационной трубки или назогастрального зонда. ВЖК 1-й степени
II — умеренное проявление	Кровотечение из стомы. Макроскопическая гематурия. ВЖК 2–3-й степени без дилатации желудочков. Легочное кровотечение без коррекции параметров вентиляции
III — большое (массивное) проявление	Желудочно-кишечное кровотечение. Легочное кровотечение с коррекцией параметров вентиляции. ВЖК 2–3-й степени с дилатацией желудочков. Прогрессирование ВЖК. Паренхиматозное кровоизлияние
IV — тяжелое проявление	Развитие гиповолемического шока вследствие массивной кровопотери с применением волюмэспандерной и кардиотонической терапии

Наиболее часто при тромбоцитопениях встречается микроциркуляторный тип кожных проявлений геморрагического синдрома в виде петехий и экхимозов. Петехии представляют собой точечные кровоизлияния до 0,3 см, возникающие при диапедезе эритроцитов из капиллярного русла. Экхимозы — кровоизлияния в кожу или слизистую оболочку, диаметр которых превышает 0,3 см.

Алгоритм диагностического поиска причины неонатальной тромбоцитопении включает:

1) анализ перинатальных факторов риска со стороны матери — наличие аутоиммунных заболеваний, аномалий плаценты (хориоангиоматоз, отслойка, тромбоз), внутриутробная гипоксия, применение лекарственных препаратов;

2) анализ перинатальных факторов риска со стороны новорожденного ребенка — недоношенность, задержка внутриутробного развития, асфиксия при рождении, перинатальная инфекция, гигантская гемангиома и т. д.;

3) анализ клинических данных — проявления геморрагического синдрома в виде кожных проявлений, кровотечение из пуповинного остатка, мелена;

4) оценку данных лабораторных методов исследования тромбоцитарного звена гемостаза — подсчет количества тромбоцитов с анализом тромбоцитарных индексов, гистограмм, скатерограмм; исследование агрегации тромбоцитов (агрегометрия), проточная цитофлуориметрия (для определения рецепторов тромбоцитов).

ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА

Согласно данным ВОЗ, удельный вес лабораторных исследований составляет 75–90 % от общего числа различных видов исследований, проводимых пациенту. В 60–70 % случаев правильный клинический диагноз устанавливается на основании данных, полученных при помощи лабораторных методов диагностики. В 65 % случаев результаты лабораторных исследований, выполненных по неотложным показаниям, приводят к изменению тактики лечения.

Лабораторная диагностика включает в себя 3 этапа: преаналитический, аналитический и постаналитический.

Преаналитический этап включает в себя назначение исследования врачом-специалистом, подготовку пациента, сбор и транспортировку образцов биологического материала для исследования. По литературным данным, до 70 % ошибок в лабораторной диагностике связано с организацией данного этапа. Нормативно-правовым документом на данном этапе является инструкция о порядке организации преаналитического этапа лабораторных исследований, утвержденная приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 1123 от 10 ноября 2015 г. Она регламентирует требования, предъявляемые к подготовке пациента к лабораторным исследованиям,

а также к медицинским работникам, участвующим в процедуре забора образцов биологического материала у пациента с учетом особенностей забора различных видов биологического материала и необходимости рациональной его организации.

Венозная кровь является приоритетным материалом для определения гематологических, биохимических, гормональных, серологических и иммунологических показателей. Использование капиллярной крови для исследования гематологических показателей возможно в случаях, когда забор крови затруднен или невозможен. Новорожденные дети относятся к такой группе пациентов. Однако применение капиллярной крови для анализа тромбоцитарного звена гемостаза может привести к существенным ошибкам:

- концентрация тромбоцитов может быть занижена из-за разбавления тканевой жидкостью;

- при прокалывании кожи может происходить активация тромбоцитов и образование микротромбов, что снижает их количество в образце;

- при использовании капиллярной крови тромбоциты могут подвергаться механическому повреждению в процессе забора из-за сдавливания пальца;

- остатки кожных фрагментов, избыточное количество спирта или кровяных сгустков из-за длительного прокола могут приводить к ошибочным результатам;

- сильное сдавливание пальца стимулирует выброс адреналина и тромбоцитарную активацию, что может провоцировать агрегацию тромбоцитов;

- активация и образование микроагрегатов тромбоцитов в капиллярной крови может приводить к ложной тромбоцитопении.

С целью стандартизации забора венозной крови для лабораторных исследований необходимым условием является использование стандартных систем (система шприц-пробирка, вакуумная система). Одноразовые стандартные системы имеют несколько вариантов, которые различаются по назначению (для биохимии, гематологии, коагулологии и др.), реагенту-наполнителю, размеру (длине и диаметру пробирки), объему пробы, цвету. Для выполнения гематологических исследований, позволяющих наиболее точно оценить тромбоцитарное звено гемостаза, необходимо не более 3 мл цельной крови, полученной из пробирки с антикоагулянтом ЭДТА К₂ или ЭДТА К₃ (рис. 8).



Рис. 8. Пробирки с ЭДТА для гематологических исследований

После получения биологического материала для гематологического исследования необходимо аккуратно 8–10 раз перевернуть пробирку и доставить в специально предназначенном термоконтейнере в клиничко-диагностическую лабораторию в максимально короткий промежуток времени. Неполное наполнение пробирки может нарушить соотношение кровь – антикоагулянт, что может привести к псевдотромбоцитопении. Грубое перемешивание или несвоевременное перемешивание может вызвать агрегацию тромбоцитов. Длительное хранение образца биологического материала, особенно при комнатной температуре, может спровоцировать образование микроагрегатов тромбоцитов.

Аналитический этап лабораторной диагностики включает в себя анализ полученных образцов биологического материала. До 12 % ошибок в лабораторной диагностике связано с организацией данного этапа.

Для оценки тромбоцитарного звена гемостаза используются ручные и автоматические методы. К ручным методам относятся:

- метод по Фонио (в мазке крови);
- подсчет в камере Горяева.

Метод подсчета тромбоцитов по Фонио — это один из ручных методов подсчета тромбоцитов в мазке крови, который был предложен французским ученым Фонио в 1947 г. Метод основан на подсчете числа тромбоцитов в поле зрения под микроскопом после окрашивания мазка с использованием специального красителя, который помогает выделить тромбоциты на фоне других клеток крови. Классическая методика подсчета тромбоцитов по Фонио подразумевает использование 14%-ного сульфата магния для окрашивания мазка, что предотвращает агрегацию тромбоцитов и улучшает их визуализацию. В современных условиях 14%-ный сульфат магния не используется в рутинной практике клиничко-диагностических лабораторий, поэтому результат может быть менее точным.

Недостатками данного метода являются:

- низкая автоматизация — подсчет тромбоцитов требует значительных временных затрат;
- человеческий фактор — может привести к субъективным ошибкам при интерпретации полей зрения, если тромбоциты сливаются или находятся в скоплениях;
- трудность диагностики при аномальных тромбоцитах — присутствие в образце гигантских тромбоцитов или агрегация тромбоцитов затрудняют подсчет;
- требования к специалисту лабораторной диагностики — необходим опыт и высокая квалификация.

Современные лабораторные исследования должны обязательно проходить контроль качества, чтобы гарантировать точность и воспроизводимость результатов. Метод подсчета тромбоцитов по Фонио не предусматривает специализированных механизмов контроля, что делает невозможным объек-

тивную оценку достоверности полученных данных. Отсутствие контроля в клиничко-диагностической лаборатории увеличивает риск ошибок.

Врачи-специалисты нередко отдают предпочтение ручному методу подсчета тромбоцитов, который часто демонстрирует более высокие значения. Это воспринимается как надежный показатель, особенно в случаях, когда необходимо получить значения тромбоцитов в пределах референсных значений. Использование метода подсчета тромбоцитов по Фонио имеет тенденцию к завышению результатов. Для врачей-специалистов важно стремиться к получению не завышенных, а максимально точных и объективных данных.

Для автоматического гематологического исследования тромбоцитарного звена гемостаза также используются различные методы:

- импедансный;
- оптический (лазерная цитометрия);
- флуоресцентный.

Импедансный метод (метод Культера) является одним из наиболее распространенных методов. Он основан на измерении изменения электрического сопротивления при прохождении клеток крови через маленькое отверстие (апертуру). Каждая клетка вызывает импульс, амплитуда которого пропорциональна размеру клетки (рис. 9). Для идентификации тромбоцитов используются заранее установленные пороговые значения их объема (обычно 2–20 фл).

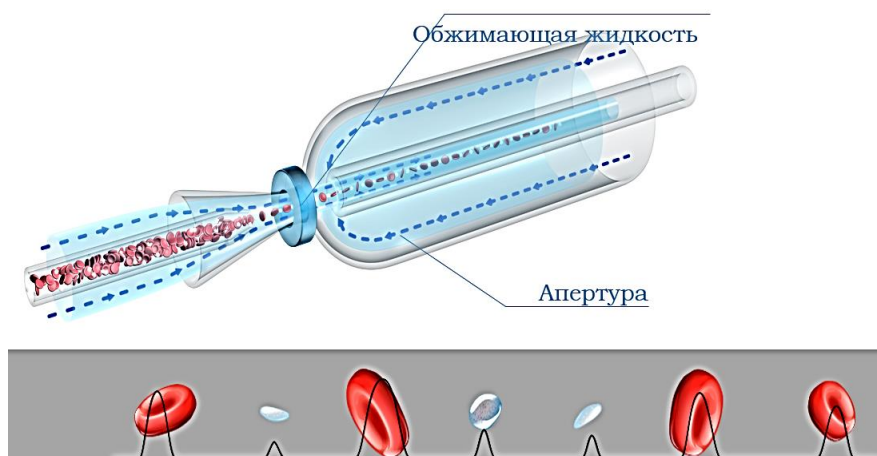


Рис. 9. Импедансный метод подсчета тромбоцитов

Метод удобен, быстр и широко применяется в рутинной лабораторной практике, но имеет определенные ограничения. Интерференции могут быть вызваны агрегацией тромбоцитов, присутствием микротромбов, фрагментов эритроцитов, липидных капель или других мелких частиц, которые могут быть ошибочно интерпретированы как тромбоциты. Также гигантские тромбоциты или атипичные формы тромбоцитов могут выйти за пределы установленного диапазона объема, что приводит к занижению их количества. Однако большинство таких ошибок устраняется при правильной организации преаналитического этапа.

В современных условиях появились более точные технологии, такие как оптический и флуоресцентный методы подсчета тромбоцитов, которые дополняют или заменяют импедансный метод. Эти новые подходы позволяют не только минимизировать влияние интерференций, но и обеспечить более точную оценку показателей в динамике.

Оптический метод основан на анализе светорассеяния, возникающего при прохождении клеток крови через зону измерения, освещаемую лазером. Тромбоциты выделяются в отдельную зону на основании их объема и характеристик рассеяния, что делает метод точным и менее подверженным ошибкам. Преимуществами оптического метода являются его высокая точность и способность минимизировать артефакты, такие как фрагменты клеток или мелкие частицы, которые могут быть ошибочно интерпретированы как тромбоциты при использовании импедансного метода. Оптический метод подсчета тромбоцитов может использоваться в ряде случаев: при агрегации тромбоцитов, которая может привести к ложной тромбоцитопении; при наличии гигантских тромбоцитов, которые могут выходить за пределы диапазона измерения; при наличии интерференций, таких как фрагменты эритроцитов, липидные включения или микросферы. Оптический метод подсчета тромбоцитов выполняется при температуре 37 °С. Это способствует стандартизации измерений и позволяет минимизировать влияние температурных факторов. В случаях, когда в пробе присутствует холодная агглютинация, поддержание температуры 37 °С помогает устранить эту проблему и обеспечить точность результата. Эффективность данного метода может снижаться при наличии гигантских тромбоцитов, значительных интерференций или сбоях на преаналитическом этапе.

Флуоресцентный метод основан на использовании специальных флуоресцентных красителей, которые избирательно связываются с нуклеиновыми кислотами, что позволяет точно дифференцировать тромбоциты от других частиц.

Преимущества флуоресцентного метода:

- высокая точность и чувствительность позволяют точно подсчитывать даже крайне низкие уровни тромбоцитов ($< 10 \cdot 10^9/\text{л}$);
- флуоресцентные маркеры исключают влияние интерференций, таких как клеточные фрагменты, микросферы или шумы, которые могут быть ошибочно приняты за тромбоциты при использовании других методов;
- метод позволяет идентифицировать гигантские тромбоциты или незрелые тромбоциты;
- метод используется для оценки уровня незрелых тромбоцитов (IPF), что дает дополнительную информацию о тромбоцитопоэзе;
- метод менее подвержен влиянию агрегации тромбоцитов или других нарушений преаналитического этапа.

Автоматические методы гематологических исследований крови имеют ряд преимуществ, связанных прежде всего с высокой производительностью, анализом большого количества клеток крови, оценкой более 20 показателей,

высокой точностью. Современные гематологические анализаторы являются специализированными автоматизированными приборами с компьютерной обработкой сигналов. Данные выводятся в цифровой форме в сочетании с графическим представлением основных клеточных популяций в виде гистограмм или скатерограмм (рис. 10).

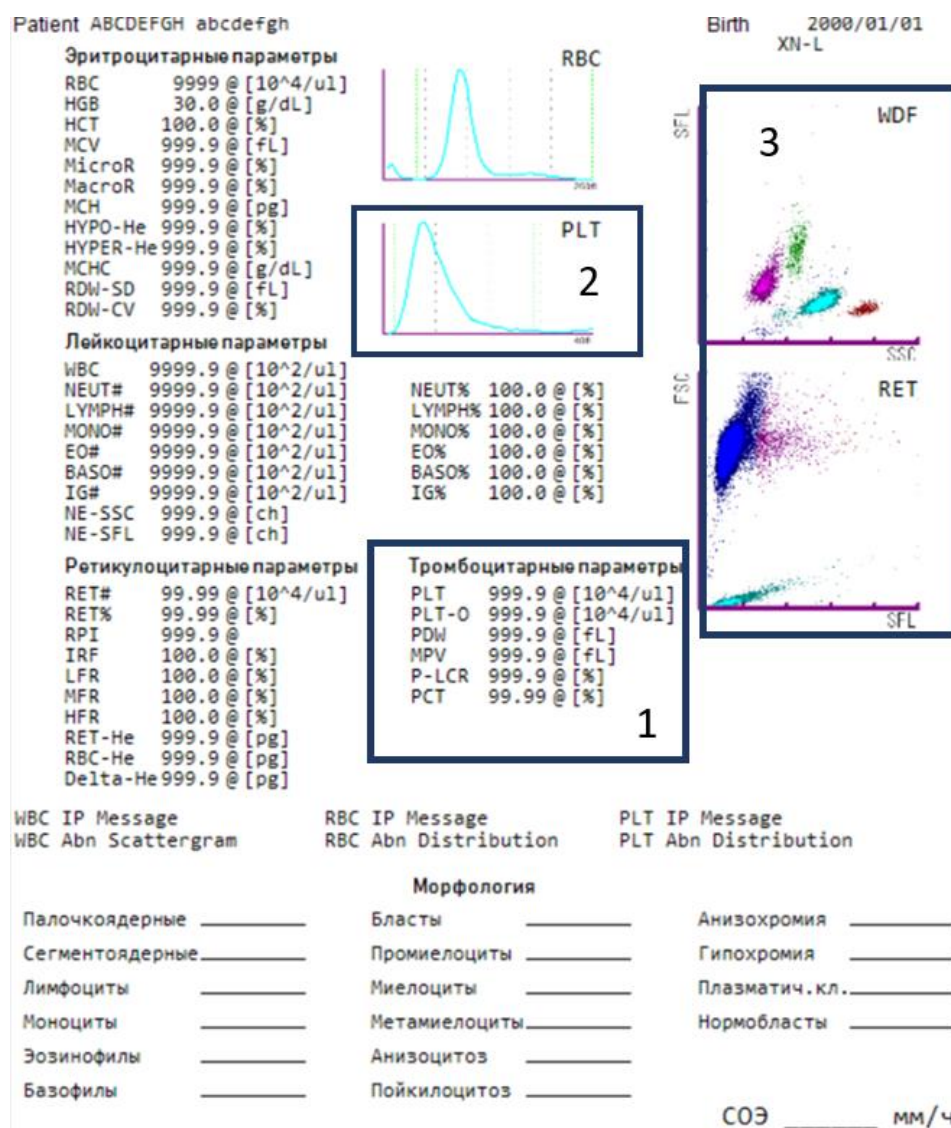


Рис. 10. Данные, полученные при использовании автоматического гематологического анализатора:

1 — цифровые значения; 2 — гистограмма; 3 — скатерограмма

Цифровые и графические представления популяции тромбоцитов.

Цифровые тромбоцитарные параметры, полученные автоматическим гематологическим анализатором, включают:

1. **PLT**, который отражает общее количество тромбоцитов в единице объема крови (число клеток · 10⁹/л).

2. **MPV** — средний объем тромбоцитов (фл). Увеличение MPV свидетельствует о наличии крупных тромбоцитов, часто ассоциированных с активацией костного мозга. Снижение MPV может быть связано с подавлением

тромбоцитопоза. Нарушение хранения образца крови или отсроченное проведение исследования (> 4 ч) может давать ложный результат MPV.

3. **PDW** — ширина распределения тромбоцитов по объему (%). Отражает степень анизоцитоза тромбоцитов. Увеличение PDW указывает на неоднородность тромбоцитов, свидетельствует о наличии крупных и мелких тромбоцитов. Снижение PDW встречается редко, обычно при однородной популяции тромбоцитов.

4. **PCT** — тромбоцитарный гематокрит (%). Отражает долю объема крови, занимаемую тромбоцитами. Рассчитывается на основе PLT и MPV. Позволяет объективно оценить как риск кровотечений, так и склонность к тромбообразованию, особенно в совокупности с другими тромбоцитарными параметрами.

5. **P-LCR** — процент крупных тромбоцитов (%). Указывает долю крупных тромбоцитов в общем количестве. Крупные тромбоциты отражают активность костного мозга. Повышенный P-LCR часто сочетается с увеличением MPV. В сочетании с MPV, IPF и PDW помогает выявить патологию костного мозга и определить степень его компенсаторной активности.

6. **IPF** — фракция незрелых тромбоцитов (процент и число клеток $\cdot 10^9/\text{л}$). Показывает долю молодых тромбоцитов в общем количестве. Повышенный IPF указывает на усиленную продукцию тромбоцитов костным мозгом. Сниженный IPF характерен для состояний, связанных с угнетением костного мозга. Является важным маркером, который помогает оценить необходимость проведения трансфузии тромбоцитов.

Графические представления популяции тромбоцитов, полученные автоматическим гематологическим анализатором, включают гистограммы и скатерограммы.

Гистограмма тромбоцитов — это график, отражающий распределение тромбоцитов по их объему (размеру). Она помогает оценить качество автоматического подсчета и выявить возможные аномалии в распределении тромбоцитов. Вклад тромбоцитарных показателей в формирование гистограммы тромбоцитов представлен на рис. 11.

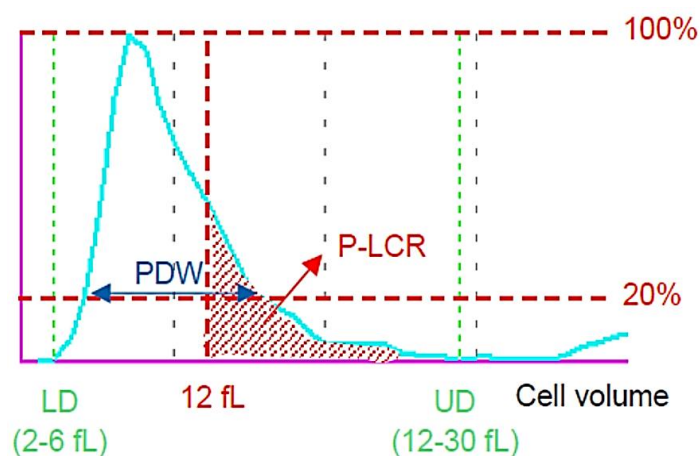


Рис. 11. Тромбоцитарные показатели на гистограмме тромбоцитов

Признаками нормальной гистограммы тромбоцитов являются:

- колоколообразная форма;
- симметричность с плавным подъемом, центральным пиком и постепенным снижением;
- максимум распределения, который обычно приходится на размер 7–10 фл;
- охват диапазона гистограммы тромбоцитов от 2 до 20 фл;
- отсутствие дополнительных пиков или «хвостов»;
- линия распределения, которая не должна иметь резких скачков или провалов, что может указывать на артефакты анализа.

При анализе гистограмм тромбоцитов можно получить дополнительную информацию:

- о наличии гигантских тромбоцитов, фрагментов клеток или шумов, что важно для диагностики нарушения тромбоцитопоэза (рис. 12, а);
- наличии дополнительных пиков или «хвостов», что может указывать на проблемы с образцом крови (например, сгустки, агрегация тромбоцитов, гемолиз) или интерференции (микротромбы, шумы, липиды); клиническая интерпретация таких результатов без анализа гистограммы может быть ошибочной (рис. 12, б);
- истинной тромбоцитопении или ложном снижении количества тромбоцитов, вызванном агрегацией клеток (рис. 12, в).

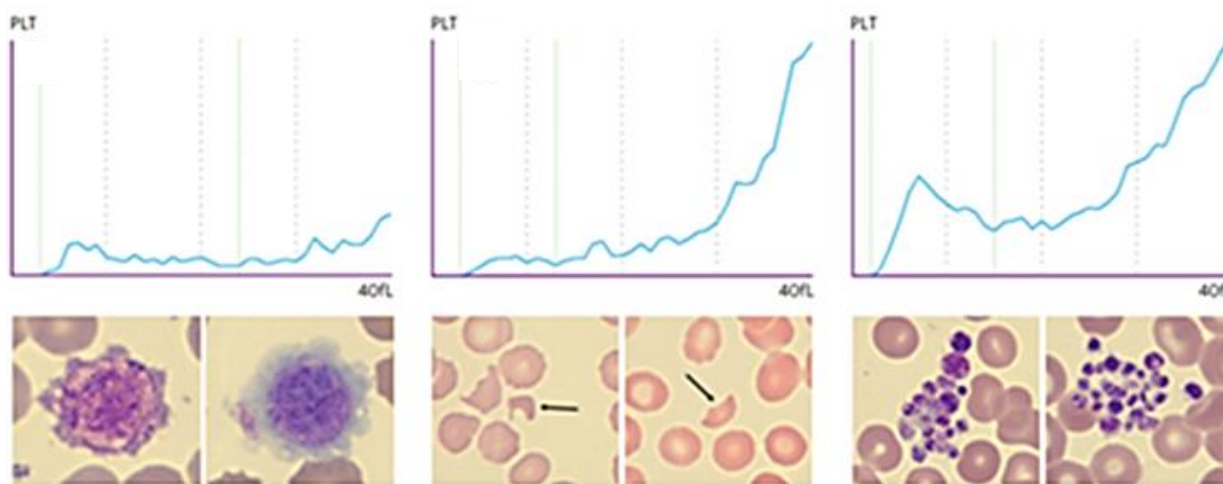


Рис. 12. Гистограммы тромбоцитов (стрелками указаны обломки эритроцитов)

Скатерограммы тромбоцитов, полученные при помощи оптического и флуоресцентного методов подсчета тромбоцитов, представлены на рис. 13, 14.

Возможные флаги на гематологическом анализаторе при нарушении преаналитического этапа диагностики (рис. 15):

- Platelet Clumps (агрегация тромбоцитов) — указывает на образование сгустков;
- PLT Abnormal Distribution (неправильное распределение тромбоцитов) — может свидетельствовать о микротромбах или нарушениях на преаналитическом этапе.

скатерограмма
PLT-O

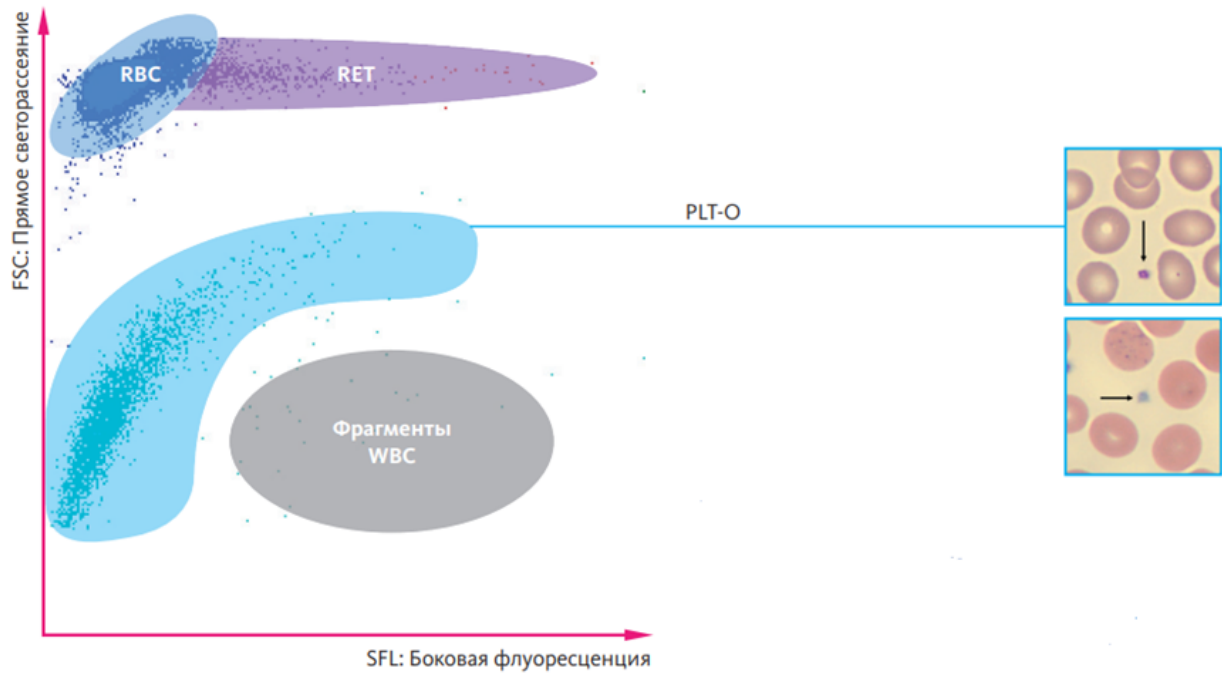


Рис. 13. Скатерограмма тромбоцитов при использовании оптического метода подсчета тромбоцитов

скатерограмма
PLT-F

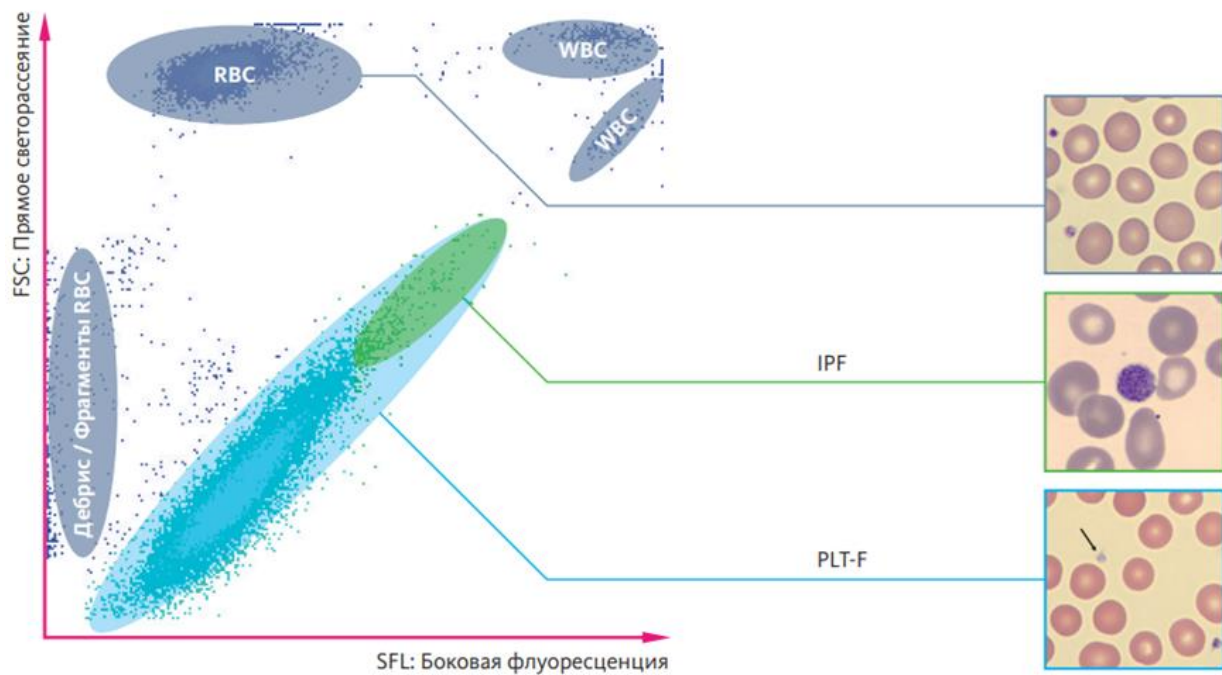


Рис. 14. Скатерограмма тромбоцитов при использовании флуоресцентного метода подсчета тромбоцитов

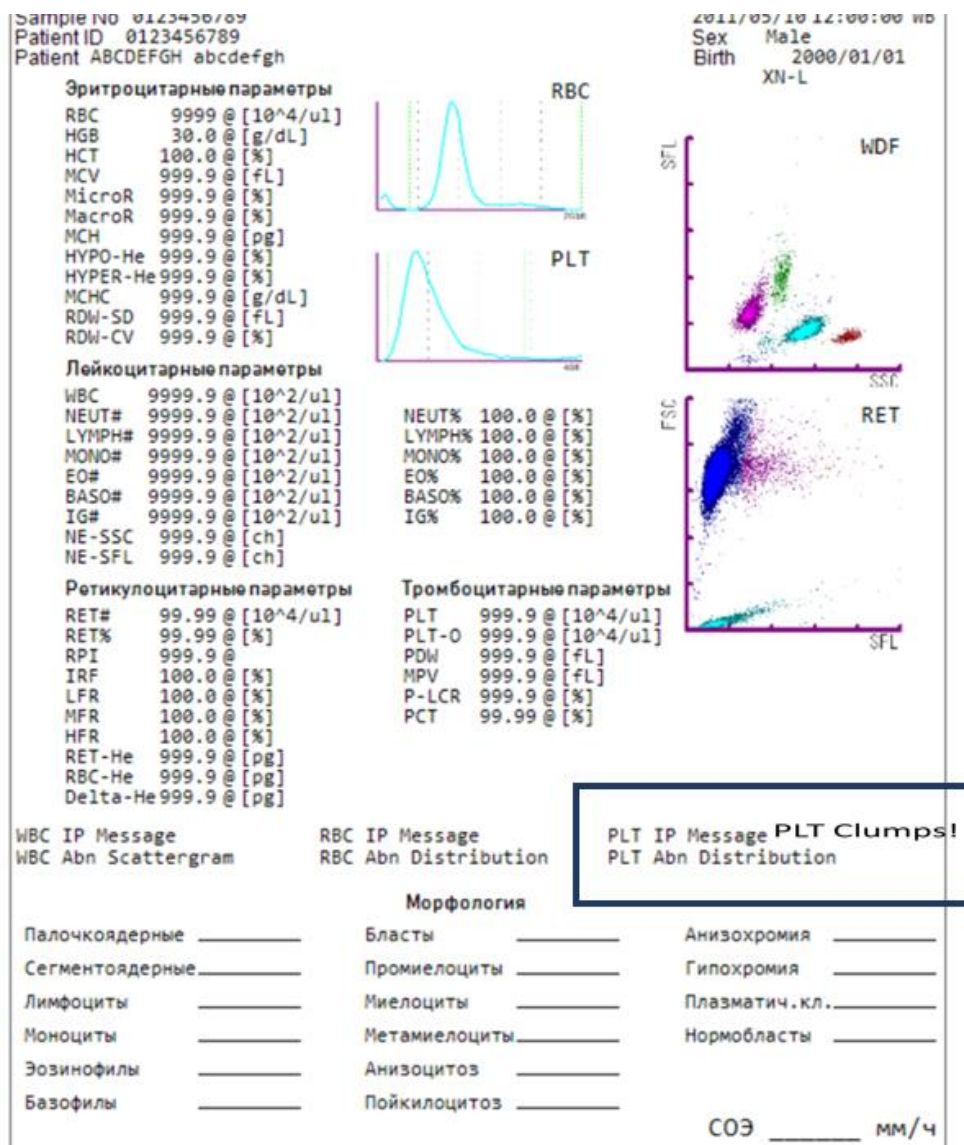


Рис. 15. Флаги при нарушении преаналитического этапа диагностики тромбоцитов

ЭДТА-зависимая тромбоцитопения — это ложная тромбоцитопения, вызванная агрегацией тромбоцитов под действием антикоагулянта ЭДТА. Представляет собой лабораторный артефакт, который может привести к ошибочной клинической интерпретации.

ЭДТА вызывает изменение поверхностных белков тромбоцитов, что приводит к их агрегации под воздействием антител, присутствующих в крови пациента. В результате тромбоциты группируются в кластеры, которые не распознаются гематологическим анализатором как отдельные клетки, что приводит к занижению числа тромбоцитов в результате анализа.

Проявляется при тромбоцитопении без клинических проявлений и может сопровождаться флагами (например, PLT clumps detected) или аномальной гистограммой тромбоцитов.

При подозрении на ЭДТА-зависимую тромбоцитопению необходимо провести микроскопическое исследование мазка крови. Под световым микроскопом можно обнаружить агрегаты тромбоцитов, подтверждающие

ЭДТА-зависимую агрегацию. Если мазок подтверждает наличие кластеров, это исключает истинную тромбоцитопению. Необходимо проведение гематологического исследования с другим антикоагулянтом (цитрат натрия, магнийсодержащий антикоагулянт). Полученные результаты требуют корректировки с учетом разведения антикоагулянтом (как правило, применяется коэффициент пересчета 1,1). При этом анализируется только количество тромбоцитов, остальные параметры крови из этой пробы не учитываются.

ТРОМБОЦИТАРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ЗАМЕДЛЕННЫМ РОСТОМ И НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПИТАНИЯ ПЛОДА

Переход от внутриутробной к внеутробной жизни приводит к изменениям во всех системах организма новорожденного, в том числе и в системе гемостаза. На период адаптации влияют различные перинатальные факторы как со стороны матери, так и со стороны новорожденного ребенка. Некоторые из них (гестационный сахарный диабет, гестационная артериальная гипертензия, преэклампсия) могут способствовать развитию плацентарной недостаточности и хронической внутриматочной гипоксии плода, что приводит к снижению уровня тромбопоэтина у новорожденных, снижению числа мегакариоцитов в костном мозге и тромбоцитопении у новорожденных.

Многочисленные исследования направлены на установление референсных значений тромбоцитарных показателей у новорожденных детей в зависимости от различных факторов (гестационного возраста, пола и т. д.).

Dongyan Cui et al. (2020) установили референсные интервалы тромбоцитарных индексов капиллярной крови у здоровых доношенных новорожденных китайской популяции в первые сутки жизни в зависимости от пола. Данные приведены в табл. 3.

Таблица 3

Референсные интервалы тромбоцитарных индексов капиллярной крови у здоровых доношенных новорожденных в 1-е сутки жизни

Показатель	Доношенные новорожденные	
	девочки	мальчики
PLT, 10 ⁹ /л	299 ± 77	310 ± 77
PCT, %	0,30 (0,25–0,36)	0,31 (0,26–0,37)
MPV, фл	10,9 (10,2–11,4)	10,8 (10,0–11,4)
PDW, %	12,5 (11,2–15,8)	12,3 (11,0–15,9)
P-LCR, %	30,5 (25,2–35,2)	29,5 (24,7–34,0)

Исследования, проведенные М. Sandeep (2015), свидетельствуют о статистически значимых различиях значений PLT, PCT, PDW у доношенных и недоношенных новорожденных детей (табл. 4).

**Тромбоцитарные показатели у здоровых новорожденных детей
в зависимости от гестационного возраста**

Показатель	Доношенные новорожденные	Недоношенные новорожденные	<i>p</i>
PLT, 10 ⁹ /л	251,26 ± 63,34	219,72 ± 65,91	0,016
PCT, %	0,21 ± 0,04	0,19 ± 0,05	0,026
MPV, фл	7,95 ± 0,60	8,12 ± 0,64	0,247
PDW, %	12,89 ± 4,65	15,75 ± 6,41	0,029

Известны многочисленные исследования, в которых устанавливалась связь между влиянием различных патологических процессов на количество тромбоцитов и тромбоцитарные индексы, где авторы предлагали их использование в качестве диагностического маркера при различных заболеваниях перинатального периода.

По данным Y. Ramesh Bhat (2017), увеличение MPV и PDW имеет высокую специфичность и прогностическую ценность для выявления бактериемии, что может быть связано с увеличением продукции более молодых форм тромбоцитов из-за повышения их потребления при развитии дыхательной недостаточности.

PCT является более чувствительным параметром для оценки риска возникновения кровотечений у недоношенных новорожденных, чем число тромбоцитов. По данным Po-Yu Hsieh et al. (2022), снижение PCT в первые 24 ч после рождения коррелирует с развитием ВЖК в первые 7 дней жизни, ранним неонатальным сепсисом и летальностью среди недоношенных новорожденных детей с низкой массой тела при рождении.

Собственное исследование. Цель исследования: изучить особенности тромбоцитарных показателей капиллярной крови недоношенных новорожденных с задержкой внутриутробного роста.

Объектом исследования явились 169 недоношенных новорожденных детей, родившихся в сроке гестации 28–36 недель (196–258 дней).

Предмет исследования: тромбоцитарные показатели капиллярной крови недоношенных новорожденных в 1-е и 3-и сутки жизни.

Методы исследования: клиничко-анамнестический метод (оценка физического развития обследуемых новорожденных с использованием шкалы Фентона), лабораторные методы исследования (ОАК, выполненный на автоматическом анализаторе Sysmex XN-350 (Япония), капиллярную кровь получали в пластиковую пробирку одноразового использования с ЭДТА), статистический анализ данных с использованием программ Statistica 12 и MSExcel 7.0.

Недоношенные новорожденные дети были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили 80 пациентов, родившихся в сроке гестации 28–33 недели; 2-ю группу — 89 пациентов, родившихся в сроке гестации 34–36 недель. В каждой группе была выделена подгруппа А (основная), в которую были включены недоношенные дети с признаками ЗВУР, и подгруппа Б (сравнения),

в которую были включены недоношенные дети с соответствующими сроку гестации показателями физического развития. Дизайн исследования представлен на рис. 16.

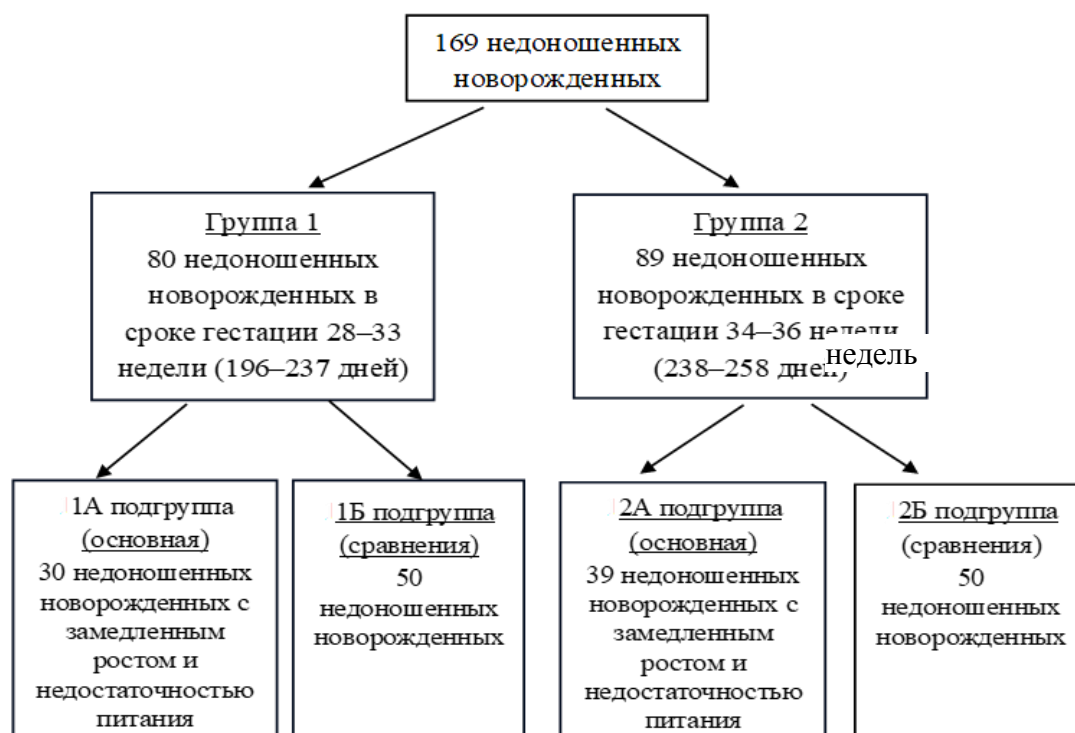


Рис. 16. Дизайн исследования

Данные сравнительного анализа тромбоцитарных показателей капиллярной крови обследованных новорожденных детей группы 1 на 1-е и 3-и сутки жизни представлены в табл. 5.

Таблица 5

Тромбоцитарные показатели капиллярной крови недоношенных новорожденных детей в сроке гестации 28–33 недели на 1-е и 3-и сутки жизни

Показатели	1-я группа				Уровень значимости	
	1А подгруппа (n = 30) основная		1Б группа (n = 50) подгруппа сравнения		U	p
	Me	Q1–Q3	Me	Q1–Q3		
<i>1-е сутки жизни</i>						
PLT, 10 ⁹ /л	153	115–185	173,5	132–222	552	0,049
MPV, фл	9,95	9,5–10,6	9,95	9,4–10,4	668,5	0,970
PDW, %	11,25	9,80–13	10,75	9,70–11,85	598	0,431
P-LCR, фл	25,05	20,8–28,5	25	20,1–27,8	649,5	0,926
PCT, %	0,16	0,11–0,19	0,17	0,13–0,21	548,5	0,184
<i>3-и сутки жизни</i>						
PLT, 10 ⁹ /л	164,5	94–189	206,5	158–260	458,5	0,003
MPV, фл	10,6	10–10,90	10,6	9,9–11,1	523	0,214
PDW, %	11,80	10,20–12,6	11,7	10,6–13,1	566,5	0,448
P-LCR, фл	29,1	22,6–32,4	29	24,8–33,4	552,5	0,359
PCT, %	0,19	0,15–0,24	0,22	0,17–0,29	464	0,055

Из таблицы следует, что у недоношенных новорожденных с ЗВУР, родившихся в сроке гестации 28–33 недели (196–237 дней), значение PLT капиллярной крови в 1-е и 3-и сутки жизни было достоверно ниже, чем в подгруппе сравнения 1Б. Статистически значимых различий тромбоцитарных показателей MPV, P-LCR и PDW не выявлено.

Сравнительный анализ тромбоцитарных показателей капиллярной крови обследованных новорожденных детей группы 2 на 1-е и 3-и сутки жизни выявил следующее: показатель PLT у недоношенных новорожденных подгруппы 2А достоверно ниже на 1-е и 3-и сутки жизни ($p = 0,000197$ и $p = 0,002054$ соответственно) по сравнению с пациентами из подгруппы 2Б. Тромбоцитарный показатель PDW у недоношенных новорожденных подгруппы 2А на 3-и сутки жизни был достоверно выше ($p = 0,01524$), чем у новорожденных из подгруппы 2Б. Значение тромбоцитарного показателя PCT было достоверно ниже у недоношенных детей подгруппы 2А на 1-е и 3-и сутки жизни ($p = 0,02446$ и $p = 0,002054$ соответственно). Статистически значимых различий между тромбоцитарными показателями MPV, P-LCR у обследованных новорожденных обеих подгрупп не выявлено. Полученные данные отражены в табл. 6.

Таблица 6

Тромбоцитарные показатели капиллярной крови недоношенных новорожденных детей в сроке гестации 34–36 недель на 1-е и 3-и сутки жизни

Показатели	2-я группа				Уровень значимости	
	2А подгруппа ($n = 39$)		2Б подгруппа ($n = 50$)			
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	U	p
<i>1-е сутки</i>						
PLT, $10^9/л$	185	127–221	246	196–280	533	0,000197
MPV, фл	10,25	9,40–11,0	10,20	9,30–11,10	647,5	0,48946
PDW, %	9,9	9,5–10,4	10	9,2–10,4	677	0,70461
P-LCR, фл	24,65	20,6–27,7	23,8	18,8–28,3	657	0,55715
PCT, %	0,19	0,13–0,21	0,25	0,21–0,27	327	0,00003
<i>3-и сутки</i>						
PLT, $10^9/л$	208	141–272	255,5	212–300	606,50	0,002054
MPV, фл	12,00	10,1–12,8	10,6	9,6–11,9	591	0,01524
PDW, %	10,40	9,9–11,2	10,3	9,7–10,8	804	0,63238
P-LCR, фл	28	23,4–33,8	26,3	22,2–30,7	706	0,17159
PCT, %	0,23	0,17–0,30	0,26	0,23–0,30	610,5	0,02446

Выводы. Для недоношенных новорожденных с ЗВУР, родившихся в сроке гестации 28–33 недели (196–237 дней), характерен более низкий показатель PLT в 1-е и 3-и сутки жизни. Для недоношенных новорожденных с ЗВУР, родившихся в сроке гестации 34–36 недель (238–258 дней), характерны более низкие значения тромбоцитарных показателей PLT и PCT в 1-е и 3-и сутки жизни. Тромбоцитарный показатель PDW достоверно выше у недоношенных новорожденных со ЗВУР, родившихся в сроке гестации 34–36 недель (238–258 дней) на 3-и сутки жизни. Мониторинг тромбоцитар-

ных показателей является дополнительным маркером нарушений в системе гемостаза, что необходимо учитывать при оценке перинатального прогноза у недоношенных детей с ЗВУР.

Клинический случай. От первой беременности, первых преждевременных родов в сроке гестации 255 дней через естественные родовые пути родилась недоношенная девочка. Оценка по шкале Апгар — 8/8 баллов.

Анамнез матери: беременность протекала на фоне гестационной артериальной гипертензии, протеинурии беременных, гестационного сахарного диабета (класс А0), угрозы прерывания беременности (истмико-цервикальная недостаточность, коррекция разгружающим акушерским пессарием), острой респираторной инфекции во 2-м триместре, кольпита. Во время беременности принимала парацетамол, суспензии, кардиомагнил, допегит, амлодипин, глицин, пентоксифиллин, дротаверин, клотримазол, гинофорт.

Роды первые, быстрые. Продолжительность родов — 4 ч 20 мин (1-й период — 3 ч 50 мин, 2-й период — 19 мин). Преждевременный разрыв плодных оболочек. Околоплодные воды прозрачные. Безводный период — 7 ч 15 мин.

Гистологическое исследование плаценты: ускоренное созревание ворсинчатого хориона, ламинарные некрозы в оболочках плаценты, пуповина без особенностей.

Состояние ребенка после рождения тяжелое, обусловленное дыхательной недостаточностью 1-й степени (оценка по шкале Сильвермана — 3 балла), недоношенностью. Для дальнейшего оказания медицинской помощи недоношенная новорожденная девочка переведена в отделение анестезиологии и реанимации для новорожденных детей с палатой интенсивной терапии.

Показатели физического развития новорожденной девочки: масса тела — 1790 г (–2,21 SD), длина тела — 45 см (–0,87 SD), окружность головы — 30 см (–1,78 SD). Оценка физического развития: маловесный новорожденный для гестационного возраста. Маленькая для гестационного возраста окружность головы. Оценка физического развития новорожденной девочки по шкале Фентона представлена на рис. 17.

Выставлен диагноз: синдром дыхательных расстройств; дыхательная недостаточность 1-й степени. Маловесный для гестационного возраста новорожденный. Недоношенность — 255 дней. Новорожденный от матери с гестационным сахарным диабетом. Риск реализации внутриутробного инфицирования, патологии центральной нервной системы, гипогликемии, геморрагических расстройств.

Назначены диагностические и лечебные мероприятия согласно клиническому протоколу «Оказание медицинской помощи в неонатологии», утвержденному постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 18.04.2022 г. № 34. Стартовые лечебные мероприятия включали: оптимальный температурный режим; инфузионную терапию, обеспечивающую нормативные показатели гликемии и водно-электролитного баланса; витамин К₁. Респираторная и гемодинамическая поддержка не проводилась.

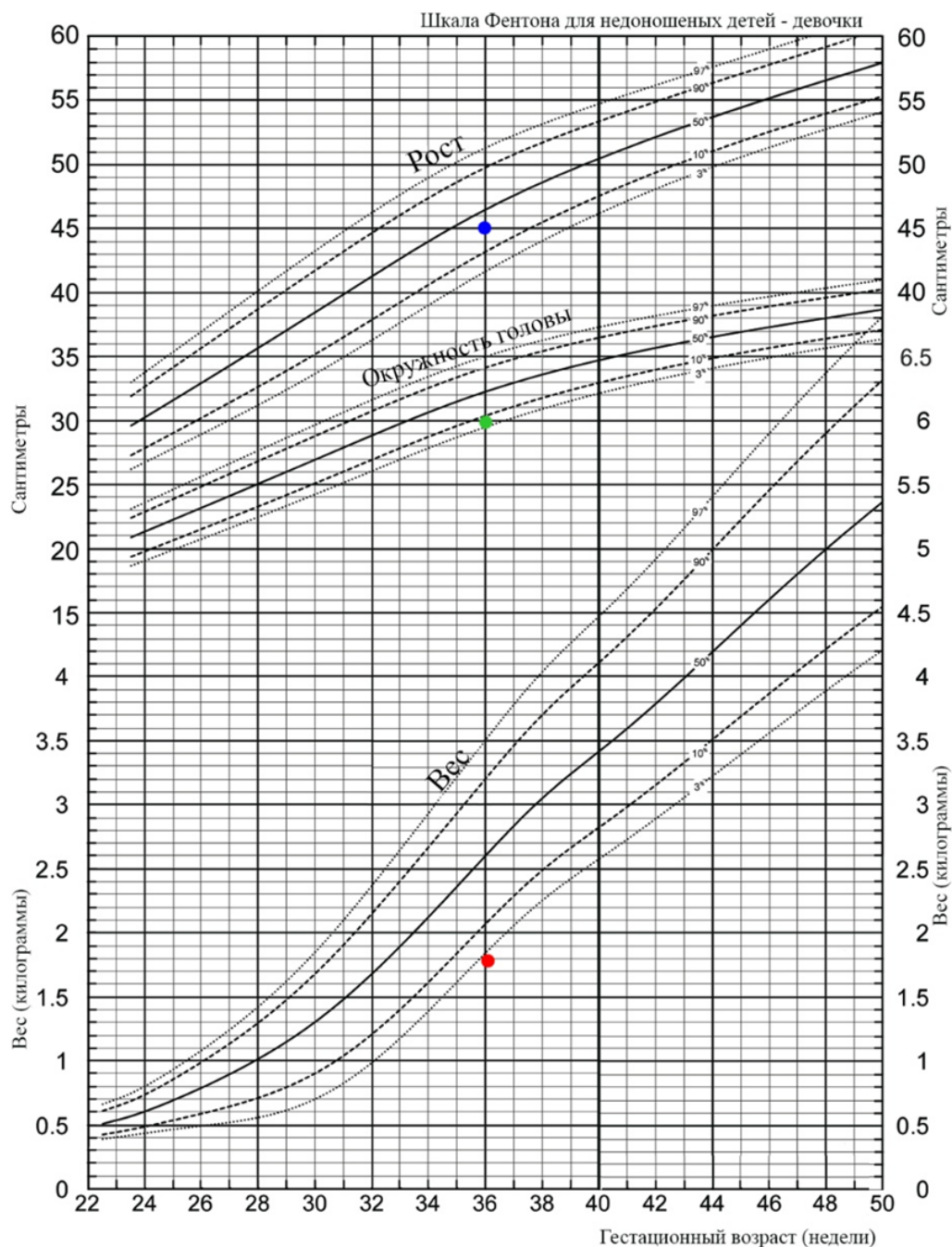


Рис. 17. Оценка физического развития новорожденной девочки (выполнен авторами)

С 3-х суток жизни у ребенка отмечаются лабораторные проявления гипогликемии, клинические симптомы синдрома церебральной депрессии. Выставлен диагноз: неонатальная гипогликемия; синдром церебральной депрессии; синдром дыхательных расстройств (купирован). Недоношенность — 255 дней. Маловесный новорожденный для гестационного возраста. Скорректирован план лечебных и диагностических мероприятий (коррекция гипогликемии увеличением скорости подачи глюкозы).

При объективном осмотре крик средней силы, поза неполной флексии, двигательная активность снижена, мышечный тонус снижен, рефлексы снижены. Патологической глазной симптоматики нет, зрачки равновелики,

склеры чистые. Кожа розовая, чистая, проявлений геморрагического синдрома нет. Большой родничок 2,5 × 2,5 см, не напряжен. Дыхание самостоятельное, проводится по всем легочным полям, хрипов нет. Частота дыхания — 46 в минуту. Тоны сердца ритмичные, патологических шумов нет. Частота сердечных сокращений — 140 ударов в минуту. Артериальное давление — 72/45 мм рт. ст., живот мягкий, доступен пальпации. Перистальтика активная. Печень пальпируется на 1 см у края правой реберной дуги. Околопупочная область не изменена, пуповинный остаток сухой. Диурез достаточный. Стул переходный, без патологических примесей. Энтерально усваивает в соответствии с возрастной нормой.

Лабораторные исследования выполнены на автоматическом анализаторе Sysmex XN-3000 (Япония), автоматическом анализаторе коагуляции Sysmex CS-2400i (Япония). НСГ и УЗИ органов брюшной полости выполнены с использованием ультразвуковой диагностической системы экспертного класса General Electric LOGIQ E9 (США).

Динамика показателей общего анализа крови (эритроцитов, гематокрита, MCV, MCH, PLT-F, PCT, MPV, PDW, P-LCR) приведена в табл. 7.

Таблица 7

Динамика показателей общего анализа крови у ребенка в неонатальный период

Сутки жизни	Показатель								
	Эритроциты, 10 ¹² /л	Гемоглобин, г/л	MCV, фл	MCH, пг	PLT-F, 10 ⁹ /л	PCT	MPV, фл	PDW, %	P-LCR, %
1	5,67	225	117,1	39,7	242	0,25	10,2	9,9	25,3
3	5,61	213	110,2	38	117	0,10	10,4	16,5	31,5
6	5,38	204	109,5	37,9	117	0,10	10,3	16,1	30,9
10	4,6	170	106,3	37	244	0,27	11	13,3	28,9

Из табл. 7 следует, что на 3-и сутки жизни у ребенка отмечается тромбоцитопения со снижением PCT, увеличением PDW и P-LCR.

Учитывая изменения в общем анализе крови на 3-и сутки жизни, выполнена коагулограмма, НСГ и УЗИ органов брюшной полости.

По результатам коагулограммы коагуляционные нарушения выявлены не были (активированное частичное тромбопластиновое время — 28,9 с; активированное частичное тромбопластиновое время Ratio (соотношение) — 1,11; протромбиновое время — 15,7 с; протромбиновый индекс — 0,49; международное нормализованное отношение — 1,45; фибриноген — 1,2 г/л).

По данным УЗИ органов брюшной полости экоструктурная патология не выявлена. По результатам НСГ выявлено ВЖК 1-й степени, множественные мелкие кисты сосудистых сплетений боковых желудочков, признаки перенесенной гипоксии (выраженное повышение эхогенности в перивентрикулярных зонах, в проекции латеральных углов передних рогов боковых желудочков), признаки недоношенности и незрелости структур головного мозга.

Учитывая выявленное ВЖК 1-й степени на фоне тромбоцитопении, проведена динамическая оценка тромбоцитопоза по тромбоцитарному показателю IPF, гистограммам и скатерограммам. Полученные данные представлены в табл. 8 и на рис. 18–22.

Таблица 8

Динамика показателя незрелой фракции тромбоцитов у ребенка в неонатальный период

Сутки жизни	Показатель незрелой фракции тромбоцитов	
	IPF, %	IPF, 10 ⁹ /л
3	6,3	7,4
6	9,9	11,6
10	4,8	16

Из табл. 8 следует, что к 6-м суткам у ребенка на фоне ВЖК происходит активация тромбоцитопоза, о чем свидетельствует увеличение показателей IPF.

Увеличение больших форм тромбоцитов (P-LCR) отражают гистограммы на рис. 18–19.

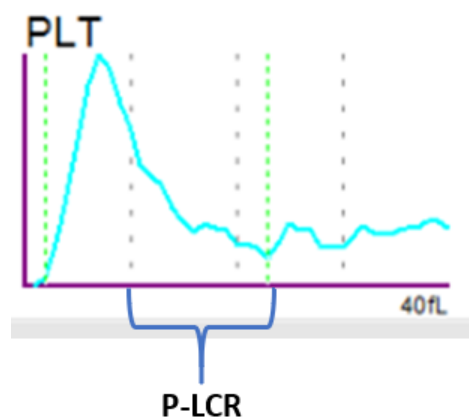


Рис. 18. Гистограмма PLT ребенка на 3-и сутки жизни (выполнена авторами)

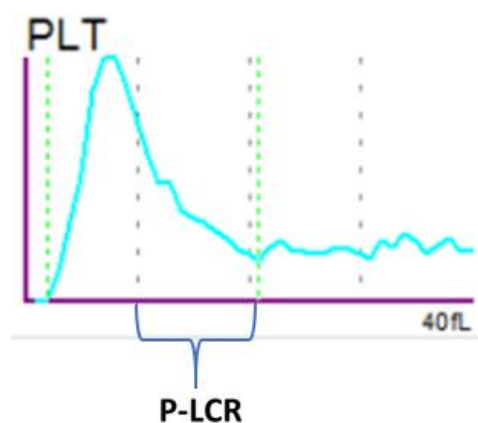


Рис. 19. Гистограмма PLT ребенка на 10-е сутки жизни (выполнена авторами)

Увеличение фракции незрелых тромбоцитов (IPF) на фоне тромбоцитопении (PLT-F) отражают также скатерограммы, представленные на рис. 20, 21 (зеленое облако).

Скатерограмма на рис. 22 показывает переход незрелых форм тромбоцитов (IPF) в зрелые (увеличение размера голубого облака) с последующей нормализацией уровня тромбоцитов (PLT-F) к 10-м суткам жизни в общем анализе крови (табл. 8), что свидетельствует об установлении гемостазиологического баланса.

Для дальнейшего оказания медицинской помощи недоношенная новорожденная девочка переведена в Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя». Проведены консультации врачами-специалистами: детским неврологом, офтальмологом, генетиком.

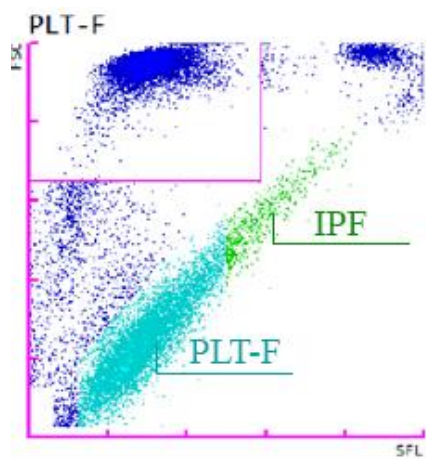


Рис. 20. Скатерограмма PLT-F ребенка на 3-и сутки жизни (выполнена авторами)

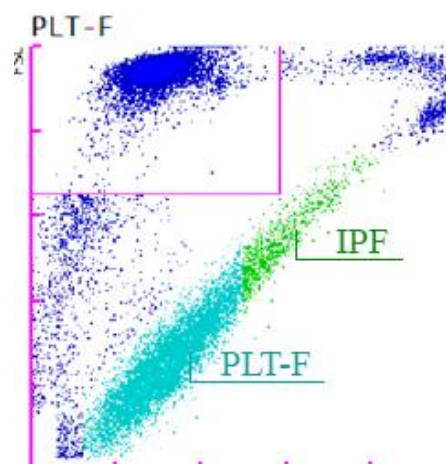


Рис. 21. Скатерограмма PLT-F ребенка на 6-е сутки жизни (выполнена авторами)

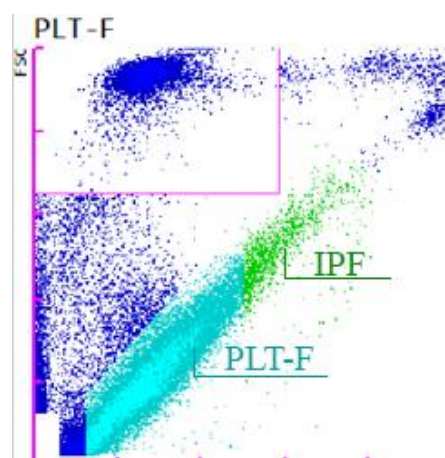


Рис. 22. Скатерограмма PLT-F ребенка на 10-е сутки жизни (выполнена авторами)

Итог консультации детского невролога: неонатальная энцефалопатия смешанного генеза; синдром церебральной депрессии; ВЖК 1-й степени справа.

Итог консультации офтальмолога: патологии не выявлено.

Итог консультации генетика: неонатальная гипогликемия неуточненная; маловесный к сроку гестации новорожденный.

Выставлен заключительный диагноз: неонатальная гипогликемия; неонатальная энцефалопатия смешанного генеза; синдром церебральной депрессии; ВЖК 1-й степени справа. Недоношенность — 255 дней. Маловесный к сроку гестации новорожденный.

Заключение. Клинико-гемостазиологические особенности неонатальных тромбоцитопений различного генеза, дифференциальная диагностика и использование комплекса необходимых лабораторных методов исследования позволяют осуществлять персонализированный подход к оказанию медицинской помощи новорожденным детям, что определяет перинатальный прогноз.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Климкович, Н. Н.* Клинико-диагностическое значение показателей периферической крови у детей : учеб.-метод. пособие / Н. Н. Климкович. – Минск : БелМАПО, 2022. – 40 с.
2. *Клинико-лабораторные* показатели в педиатрии (референтные интервалы) : учеб.-метод. пособие / И. М. Крастелева [и др.]. – Минск : БелМАПО, 2020. – 151 с.
3. *Лабораторные* аспекты гемостаза новорожденных / Е. М. Кольцова, Е. Н. Балашова, М. А. Пантелеев, А. Н. Баландина // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2018. – Т. 17, № 4. – С. 100–113.
4. *Леонтьев, М. А.* Морфология тромбоцитов новорожденных (обзор литературы) / М. А. Леонтьев, Е. Б. Родзаевская, В. В. Масляков // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. – 2017. – № 6 (30). – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/morfologiya-trombotsitov-novorozhdennyh-obzor-literatury> (дата обращения: 11.11.2024).
5. *Майер, Р. Ф.* Интенсивная терапия новорожденных. Доказательность и опыт / Р. Ф. Майер, М. Обладен ; пер. с нем. – М. : МЕД-пресс-информ, 2021. – 768 с.
6. *Об утверждении* Инструкции о порядке организации преаналитического этапа лабораторных исследований : приказ Мин-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 10 нояб. 2015 г. № 1123. – URL: https://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/normativno-pravovaya-baza/baza-npa.php?ELEMENT_ID=331893 (дата обращения: 06.06.2024).
7. *Оказание* медицинской помощи в неонатологии : клин. протокол : утв. постановлением Мин-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 18 апр. 2022 г. № 34. – URL: <https://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/standarty-obsledovaniya-i-lecheniya/zabolevaniya-perinatalnogo-perioda.php> (дата обращения: 06.06.2024).
8. *Особенности* неонатального гемостаза в норме и при патологии / Ю. А. Устинович, А. М. Белкин, М. С. Снопкова [и др.] // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2024. – № 2 (14). – С. 210–228.
9. *Роль* тромбоцитов в воспалении и иммунитете (обзор литературы) / С. П. Свиридова, О. В. Соимова, Ш. Р. Кашия [и др.] // Исследование и практика в медицине. – 2018. – Т. 5, № 3. – С. 40–52.
10. *Современный* взгляд на систему гемостаза: клеточная теория / И. В. Счастливцев, К. В. Лобастов, С. Н. Цаплин, Д. С. Мкртычев // Медицинский совет. – 2019. – № 16. – С. 72–77.
11. *Столяр, М. А.* Определение аспиринорезистентности тромбоцитов *in vitro* по данным оптического и импедансометрического методов / М. А. Столяр, И. А. Ольховский // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2012. – Т. 10, Вып. 5. – С. 36–42.
12. *Шатохин, Ю. В.* Тромбоцитопении / Ю. В. Шатохин, И. В. Снежко ; под ред. Щ. А. Рукавицына. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 176 с.
13. *Тромбоцитопения* у новорожденных: что делать? / Ю. А. Устинович, О. Ю. Махина, О. В. Климович [и др.] // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2024. – № 3 (14). – С. 426–436.
14. *Шейбак, Л. Н.* Тромбоцитопении у новорожденных детей / Л. Н. Шейбак // Проблемы здоровья и экологии. – 2017. – № 1 (51). – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/trombotsitopenii-u-novorozhdennyh-detey> (дата обращения: 11.10.2024).
15. *Differences* between capillary and venous blood counts in children-A data mining approach / M. Becker, T. Gscheidmeier, H. J. Groß [et al.] // Int. J. Lab. Hematol. – 2022. – Vol. 44, № 4. – P. 729–737.
16. *Bhat, Y R.* Platelet indices in neonatal sepsis: a review / Y R. Bhat // World J. Clin. Infect. Dis. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 6–10.
17. *Thrombocytopenia* and platelet transfusion in the neonate / M. Cremer, H. Sallmon, P. J. Kling [et al.] // Semin. Fetal Neonatal Med. – 2016. – Vol. 21, № 1. – P. 10–18.

18. *Capillary* blood reference intervals for platelet parameters in healthy full-term neonates in China / D. Cui, Y. Hou, L. Feng [et al.] // BMC Pediatr. – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 471.
19. *Donato, H.* Neonatal thrombocytopenia: a review. I. Definitions, differential diagnosis, causes, immune thrombocytopenias / H. Donato // Arch. Argent. Pediatr. – 2021. – Vol. 119, № 3. – P. e202–e214.
20. *Ferrer-Marín, F.* Neonatal platelet physiology and implications for transfusion / F. Ferrer-Marín, M. Sola-Visner // Platelets. – 2022. – Vol. 33, № 1. – P. 14–22.
21. *Perinatal* factors affecting platelet parameters in late preterm and term neonates / H. Go, H. Ohto, K. E. Nollet [et al.] // PLoS One. – 2020. – Vol. 15, № 11. – P. e0242539.
22. *Platelet* parameters and the association with morbidity and mortality in Preterm Infants / P. Y. Hsieh, K. H. Hsu, M. C. Chiang [et al.]. // Pediatr. Neonatol. – 2023. – Vol. 64, № 1. – P. 68–74.
23. *Defining* normal healthy term newborn automated hematologic reference intervals at 24 hours of life / B. Ianni, H. McDaniel, E. Savilo [et al.] // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2021. – Vol. 145, № 1. – P. 66–74.
24. *Jones, N.* Immature platelet indices alongside procalcitonin for sensitive and specific identification of bacteremia in the intensive care unit / N. Jones, A. Tridente, N. C. Dempsey-Hibbert // Platelets. – 2021. – Vol. 32, № 7. – P. 941–949.
25. *Maternal* HPA-1a antibody level in predicting the severity of fetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia: a systematic review / M. Kjaer, G. Bertrand, T. Backchoul [et al.] // Vox Sang. – 2019. – Vol. 114, № 1. – P. 79–94.
26. *Lefrançais, E.* Platelet Biogenesis in the Lung Circulation / E. Lefrançais, M. R. Looney // Physiology (Bethesda). – 2019. – Vol. 34, № 6. – P. 392–401.
27. *Margraf, A.* Ontogeny of platelet function / A. Margraf, C. Nussbaum, M. Sperandio // Blood Adv. – 2019. – Vol. 3, № 4. – P. 692–703.
28. *Indirectly* determined hematology reference intervals for pediatric patients in Berlin and Brandenburg / I. Mrosewski, T. Dähn, J. Hehde [et al.] // Clin. Chem. Lab. Med. – 2021. – Vol. 60, № 3. – P. 408–432.
29. *Mean* platelet volumes and platelet counts in infants with pulmonary hemorrhage or transient tachypnea of the newborn / Y. Sakurai, M. Haga, C. Kanno [et al.] // J. Clin. Neonatol. 2018. – № 7. – P. 259–264.
30. *Sandeep, M.* Platelet indices in preterm neonates: a prospective study / M. Sandeep, P. S. Thammanna, P. V. Sridhar // Int. J. Sci. Stud. – 2015. – Vol. 3, № 7. – P. 237–240.
31. *A novel* approach to standardised recording of bleeding in a high risk neonatal population / V. Venkatesh, A. Curley, R. Khan [et al.] // Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed. – 2013. – Vol. 98, № 3. – F260-3.
32. *Treatment* and outcomes of fetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia: a nationwide cohort study in newly detected cases / D. Winkelhorst, M. Oostweegel, L. Porcelijn [et al.] // Br. J. Haematol. – 2019. – Vol. 184, № 6. – P. 1026–1029.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	3
Введение	3
Строение и функции тромбоцита	4
Тромбоцитопении у новорожденных	13
Лабораторные методы оценки тромбоцитарного звена гемостаза	16
Тромбоцитарные показатели у недоношенных новорожденных с замедленным ростом и недостаточностью питания плода	26
Список использованной литературы	35

Учебное издание

Лемешко Юлия Ивановна
Артюшевская Марина Владимировна
Русак Андрей Александрович и др.

ПОКАЗАТЕЛИ ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА У НОВОРОЖДЕННЫХ

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск Д. В. Бурьяк
Редактор А. В. Лесив
Компьютерная вёрстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 09.07.25. Формат 60×84/16. Бумага писчая «PROJECTA Special».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 2,32. Уч.-изд. л. 2,17. Тираж 50 экз. Заказ 495.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 24.11.2023.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

