

Система згортання крові в новонароджених: концепція гемостазу, що розвивається

Система гемостазу є складною, адже фізіологічно вона призначена для захисту людини від кровотечі. Ця система задіюється одразу після ушкодження ендотелію судин з одночасною синергічною взаємодією тромбоцитів і факторів згортання. Водночас у здорових людей цей процес здійснюється так, щоб уникнути надлишкового утворення та відкладення фібрину всередині кровоносних судин, з одного боку, і бути готовим зупинити кровотечу – з іншого. Для досягнення цієї найважливішої мети потрібне тонке регулювання її діяльності. Інакше кажучи, всі дії системи гемостазу перебувають під постійним контролем для забезпечення ідеального балансу на відстані від Сцилли (кровотеча) та Харибди (тромбоз). Ця система є динамічною і дуже залежить від віку. Існують значні відмінності між системою згортання в новонароджених порівняно з дітьми та дорослими. Так само як Одиссею та аргонавтам для того, щоб вижити, потрібно було пропливти через вузьку протоку між Сциллою та Харибдою, так і новонародженому в перші години та дні життя необхідно лавірувати між ризиком тромбозу та ризиком геморагії.

Система згортання крові новонароджених кількісно та якісно відрізняється від такої у дорослих. Зміни в системі гемостазу вперше описані М. Andrew і співавт. у 1980-х рр. і були названі гемостазом, що розвивається [1-3]. Термін «гемостаз, що розвивається» застосовується до періоду часу, коли неонатальна система гемостазу знаходиться в балансі, що розвивається, про- й антикоагулянтних факторів. Кровотворна система людини регулюється в процесі розвитку, що зумовлює якісні й кількісні відмінності медіаторів первинного та вторинного гемостазу, а також фібриноліз у новонароджених і дітей раннього віку [4, 5].

Функція і кількість тромбоцитів у новонароджених

Тромбоцити являють собою невеликі дископодібні клітинні частинки, що продукуються мегакаріоцитами; вони відомі своєю роллю в утворенні тромбів. Із моменту їхнього початкового опису в середині XIX століття з'явилися додаткові дані про їхню будову та функції (відновлення тканин, загоєння ран, участь в ангіогенезі та пухлинних процесах, запаленні й захисті господаря). Тромбоцити здатні виконувати ці різноманітні функції та взаємодіють завдяки численним рецепторам і лігандам на їхній поверхні, а також наявному сховищу з >300 білків у їхній цитоплазмі та гранулах.

Тромбоцити необхідні для первинного гемостазу; саме тому їхня кількість завжди є частиною початкової оцінки новонароджених. Проблеми, пов'язані з визначенням функції неонатальних тромбоцитів, існують на декількох рівнях [6]. По-перше, отримання адекватного об'єму крові для повної оцінки функції тромбоцитів у новонароджених є складним, особливо в ранньому гестаційному віці. По-друге, зовсім не зрозуміло, як інші показники гемостазу впливають на функцію тромбоцитів. Зокрема, це стосується зміни рівнів про- й антикоагулянтних білків. Новонароджені часто мають вищий гематокрит і середній обсяг еритроцитів (MCV) порівняно з дітьми старшого віку та дорослими, які, ймовірно, посилюють первинний гемостаз і можуть компенсувати змінену функцію неонатальних тромбоцитів [7]. З огляду на те що під час більшості досліджень використовувалися тромбоцити, отримані з пуповинної крові (а не зі зразків периферичної крові) для функціонального

аналізу, залишається незрозумілим те, наскільки точно це відображає функцію тромбоцитів новонародженого [8].

Функціонування неонатальних тромбоцитів

Білок-регулятор синтезу тромбоцитів (тромбопоетин) виявляється в печінці плода вже на 6-му тижні вагітності, а мегакаріоцити (клітини-попередники, які формують та виділяють у кровоток тромбоцити) – на 8-му тижні [9, 10]. Кількість мегакаріоцитів є обернено пропорційною до гестаційного віку, тому здорові недоношені новонароджені зазвичай мають вищі рівні, тоді як рівні у здорових доношених новонароджених і дорослих збігаються [11, 12]. Клітини-попередники неонатальних мегакаріоцитів мають вищий проліферативний потенціал у відповідь на тромбопоетин (порівняно із клітинами дорослих); ця чутливість є ще вищою в недоношених новонароджених. Однак неонатальні мегакаріоцити зазвичай меншого розміру та з нижчою плоідністю (порівняно із клітинами дорослих); вони продукують менше тромбоцитів на мегакаріоцит [13]. Тромбоцити новонароджених і дорослих мають ультраструктурні збіги та містять зіставні глікопротеїни мембранних рецепторів [14, 15]. Тромбоцити новонароджених зазвичай мають незріліші форми, здатні утворювати менше псевдоподій, розвинених мікротрубочок і α-гранул. Хоча вони зберігають зіставні з дорослими рівні АДФ, АТФ і серотоніну в своїх щільних гранулах, загальне вивільнення щільних гранул за активації тромбоцитів є нижчим у новонароджених [16, 17]. Кількість тромбоцитів залежить від гестаційного віку, збільшується протягом внутрішньоутробного життя і зазвичай досягає очікуваного діапазону для дорослих від 150 000 до 450 000/мкл приблизно із 22-го тижня вагітності [18]. Відсоток сітчастих (ретикулярних) тромбоцитів – показник тромбоцитів, котрі знову продукуються, що є вищим у кровообігу новонароджених [19]. Адгезія тромбоцитів до субендотеліального позаклітинного матриксу та його поверхні є вищою в новонароджених, ніж у дорослих, незважаючи на зіставне зв'язування колагену чи агрегацію тромбоцитів [20]. Підвищена неонатальна адгезія тромбоцитів пов'язана з опосередкованою дією неонатального плазматичного фактора фон Віллебранда (vWF), який містить надзвичайно великі

мульмери [21]. Порівняно з дорослими новонароджені мають вищу концентрацію циркулювального фактора Віллебранда та більший відсоток величезних молекул мультимерів цього фактора, що сприяє найефективнішому стимулюванню тромбоцитарно-судинної ланки.

Це, ймовірно, пояснює те, чому, незважаючи на знижену функцію тромбоцитів, час кровотечі в новонароджених є коротшим, ніж у дорослих та дітей старшого віку. Саме тому (щонайменше – теоретично) введення повністю активних дорослих тромбоцитів новонародженому може бути потенційно тромбогенним.

Неонатальні тромбоцити демонструють помітне зниження функції протягом перших 2-4 тиж після народження. Вони мають меншу кількість α2-адренорецепторів, експресію рецепторів тромбіну (рецептори, що активуються протеазою, PAR) PAR-1 та PAR-4, а також пригнічення передачі сигналів від рецептора тромбоксану. Крім того, неонатальна гіпорективність тромбоцитів може бути пов'язана з меншою кількістю щільних гранул і функціональними дефектами в α-гранулах, які зменшують дегрануляцію та зв'язування фібриногену. Цікаво, що такі протидіючі фактори, як середній обсяг тромбоцитів (MPV), вищий гематокрит при народженні, підвищені концентрації фактора Віллебранда і його надвеликих мультимерів посилюють взаємодію між тромбоцитами й стінками судин і, зрештою, зберігають неонатальний гемостатичний статус у рівновазі.

Уміст фосфоліпідів і вихідна експозиція поверхневого фосфатидилсерину тромбоцитів є зіставними в дорослих та новонароджених [22, 23]. Прокоагулянтна активність тромбоцитів оцінюється за часткою активованих тромбоцитів, що мають на своїй поверхні фосфатидилсерин, від загальної кількості активованих тромбоцитів. Фосфатидилсерин при активації тромбоциту виходить на зовнішній шар мембрани у частини тромбоцитів, що зумовлює зв'язування білків згортання крові та прискорення реакцій за їхньою участю. Прокоагулянтна активність (особливо в недоношених новонароджених) зазвичай є нижчою, незважаючи на вищі рівні експонованого фосфатидилсерину. Ця низька активність може бути частково пов'язана з дефіцитом гуморальних факторів [24]. Експресія Р-селектину як показник секреції α-гранул була нижчою в тромбоцитів новонароджених

порівняно з дорослими, особливо в групі <30 тиж вагітності [25]. Неонатальна секреція щільних гранул, визначена за серотоніном, що секретується, є аналогічною такому в дорослих за використання як агоніста інозитолтрифосфату, 1-олеоїл-2-ацетилгліцерину чи тромбіну. Рецептори GPIIb/IIIa виражені на ранніх термінах вагітності. Однак частка активних GPIIb/IIIa в новонароджених у пуповинній та периферичній крові є нижчою порівняно з дорослими. За даними проточних цитометричних досліджень, у перші дні життя активація тромбоцитів є менш ефективною, але ці профілі активації наближаються до дорослих зразків між 10-м і 14-м днями життя [26]. Запропоновані пояснення цієї гіпорективності містять відносний дефіцит метаболізму фосфоліпідів, у т. ч. продукцію тромбоксану, регуляцію активації GPIIb/IIIa, порушення мобілізації кальцію та внутрішньоклітинної передачі сигналів, а також зниження секреції гранул і агрегації [27]. Це може відбуватися внаслідок нижчої внутрішньої передачі сигналу в неонатальних тромбоцитах [28-30].

Молекулярні механізми, що зумовлюють різницю між тромбоцитами дорослих і новонароджених, наразі докладно не вивчені. Загальна думка полягає у тому, що відмінності між лабораторними параметрами тромбоцитів новонароджених і дорослих з'являються через загальну незрілість тромбопоєзу новонароджених, тому мають багатофакторну природу. Вони можуть бути пов'язані з відмінностями метаболізму фосфоліпідів і тромбоксану, змінами в регуляції активації IIb/IIIa, порушеннями в мобілізації кальцію, внутрішньоклітинної сигналізації, гранулярної секреції та агрегації. Наразі нез'ясованим також залишається те, наскільки довго зберігається гіпорективність тромбоцитів новонароджених. Висловлено припущення, що «транзиторна гіпорективність» тромбоцитів є важливим захисним механізмом проти патологічного тромбоутворення в період, коли немовля може мати гіперкоагуляцію.

Механізми активації, адгезії та секреції неонатальних гіпофункціональних тромбоцитів є такими: активація тромбоцитів спричиняє збільшення внутрішньоклітинного кальцію; посилення впливу фосфатидилсерину для створення негативно зарядженої поверхні; вивільнення α- та щільних гранул; перехід рецептора GPIIb/IIIa у високоафінний стан; генерація тромбоксану A2; перебудова цитоскелета.

Кількість тромбоцитів у новонароджених та дітей

Показники кількості тромбоцитів у новонароджених та дітей наведено в таблиці 1.

Плазматична ланка Фактори згортання

Фактори згортання синтезуються протягом усього внутрішньоутробного життя плода. Через їхній великий розмір вони не здатні перетнути плацентарний бар'єр від матері до плода [32]. Вже

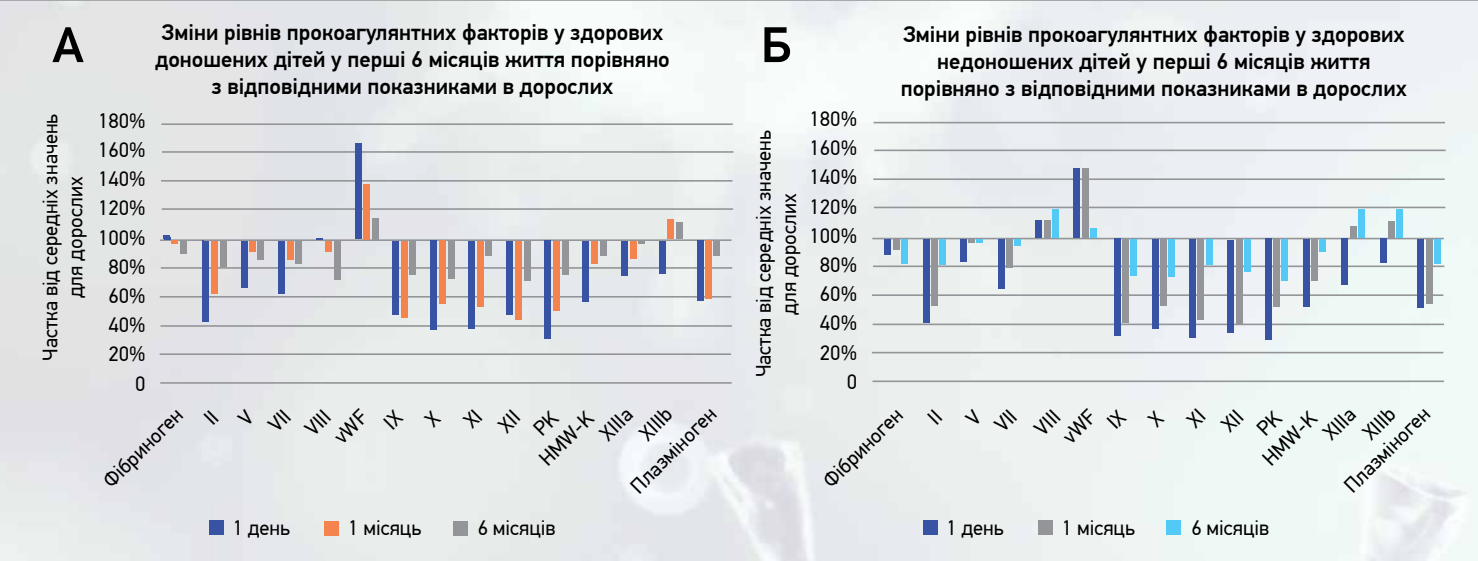


Рис. 1. А – зміни рівнів прокоагулянтних факторів у здорових доношених дітей у перші 6 місяців життя порівняно з рівнями дорослих; Б – зміни рівнів прокоагулянтних факторів у здорових недоношених дітей у перші 6 місяців життя порівняно з рівнями дорослих

Таблиця 1. Кількість тромбоцитів у новонароджених та дітей [31]	
Вік	Тромбоцити (x10 ⁹ /л)
0-1 день	195-434
1-7 днів	200-500
1-2 тиж	250-600
2 тиж – 3 міс	270-645
3-6 міс	296-686
6 міс – 2 роки	205-553
2-4 роки	214-483
4-8 років	205-457
8-12 років	187-415

до 10-го тижня визначаються вимірювані концентрації у плазмі, які продовжують поступово збільшуватися протягом вагітності. Як свідчать дані багатьох досліджень, фактори II, VII, IX і X мають низький рівень при народженні з подальшим поступовим збільшенням. Останнім із факторів, що досягає дорослого рівня, є фактор VII [33, 34]. Рівні факторів XI, XII та контактних факторів (прекалікреїн і високомолекулярний кініноген) поступово збільшуються до рівня, наближеного до дорослого (до віку 6 міс). Це є причиною пролонгованого АЧТЧ (активованій частковий тромбопластиновий час) протягом перших місяців життя. Рівні FV та FXIII спочатку є низькими, але швидко збільшуються до рівня дорослих до 5-го дня життя. Цікаво, що FVIII та vWF (фактор Віллебранда) – єдині два прокоагулянтні білки, що мають помітно підвищений рівень при народженні порівняно з дорослим [35].

Що стосується рівня фібриногену, то він існує у т. зв. ембріональній формі. Ця ембріональна форма фібриногену має високий уміст сілової кислоти та фосфору (порівняно з дорослим

фібриногеном). Сіалова кислота безпосередньо у фібриногені зв'язується з Ca²⁺, що зумовлює зниження відштовхування між ланцюгами фібриногену та сприяє полімеризації фібрину. Подовжений тромбіновий час у новонароджених пов'язаний з різною полімеризацією фетального чи дисфункціонального фібриногену [36]. Фетальний фібриноген є активнішим за дорослий варіант (посттрансляційна модифікація) [37]. Вважається, що така полімеризація фібриногену може забезпечувати деякий тромбозахисний механізм у новонароджених.

На рисунку 1 продемонстровано зміни рівнів прокоагулянтних факторів у здорових доношених та недоношених дітей у перші 6 міс життя порівняно з рівнями дорослих.

Природні антикоагулянти

Рівні природних антикоагулянтів – антитромбін (антитромбін-III, АТ III), кофактор гепарину II та Протеїни С, S – значно знижені як у доношених, так і в недоношених дітей. Вони синтезуються в печінці; їхній уміст залежить від вітаміну К. Плазмові концентрації цих антикоагулянтів є значно нижчими при народженні (ніж у дорослих) і становлять для АТ III – 60%, Протеїну С – 39% та Протеїну S – 36%.

Зміни природних антикоагулянтів

✓ **Антитромбін.** Тромбін інгібується багатьма антикоагулянтами, присутніми в пуповинній крові, як-от антитромбін, α2-макроглобулін (α2М), дерматансульфат і кофактор гепарину II; α2-макроглобулін виявився потужнішим інгібітором тромбіну в новонароджених

(порівняно з дорослими), що компенсує низький рівень антитромбіну. Однак, незважаючи на підвищену активність неонатального α2-макроглобуліну, інгібування тромбіну здійснюється повільно;

✓ **Протеїн С, Протеїн S.** При народженні концентрація в плазмі протеїну С і протеїну S є дуже низькою. Рівень протеїну С залишається низьким у перші 6 міс життя. Низький рівень протеїну S компенсується підвищенням його функціональної активності. Протеїн S знаходиться в активній формі завдяки відсутності C4b-зв'язувального білка (діє як інгібітор для природних антикоагулянтів і системи комплементу) в новонароджених. Навпаки, α2-макроглобулін, інгібітор тромбіну, що має другорядне значення в дорослих, є помітно підвищеним у новонароджених і часто досягає рівня вдвічі вищого за такий у дорослих. Деякі дослідники припустили, що підвищений рівень α2-макроглобуліну в неонатальній плазмі може певною мірою компенсувати знижені рівні інших антикоагулянтів. Дійсно, дослідження, що порівнюють відносну важливість α2-макроглобуліну та АТIII на інгібування радіоактивно поміченого тромбіну, підтвердили, що α2-макроглобулін більшою мірою сприяв інгібуванню тромбіну в новонароджених та немовлят, ніж у плазмі дорослих [38, 39]. Крім того, підвищений рівень α2-макроглобуліну полегшує взаємодію білка S з активованим протеїном С у плазмі новонароджених;

✓ **Інгібітор шляху тканинного фактора (TFPI).** У новонароджених рівень вільного TFPI є низьким (порівняно з дорослими) [40].

Фібриноліз

Концентрації білків системи фібринолізу, котра відповідає за усунення згустку, що утворився в результаті роботи системи гемостазу, в крові новонароджених також істотно відрізняються від дорослих значень. У новонароджених прослідковується тенденція до загального зниження концентрацій профібринолітиків (плазміногену, тканинного та урокіназного активатора плазміногену), а також підвищення концентрацій інгібіторів фібринолізу (інгібітора активатора плазміногену-1, α2-макроглобуліну), при цьому концентрація ще одного інгібітора фібринолізу (α2-антиплазміну) знаходиться на рівні, що приблизно дорівнює дорослій нормі. Незважаючи на те що баланс всього фібринолітичного каскаду зміщено в бік зниження фібринолізу, в крові новонароджених виявляються підвищені концентрації продуктів деградації фібрину та високі концентрації D-димерів.

Судинна ланка

Потенційними маркерами дисфункції ендотелію є ендотелін-1 і тромбомодулін. Ендотелін-1 – це вазоконстрикторний пептид. Тромбомодулін є рецептором до тромбіну та являє собою глікопротеїн, локалізований на поверхні ендотеліальних клітин. Під час зв'язування із тромбомодуліном тромбін змінює свою конфігурацію і починає функціонувати не як прокоагулянт, а як антикоагулянт. Підвищення концентрації циркулюючого тромбомодуліну свідчить про ушкодження судинного ендотелію. Концентрації маркерів дисфункції судинного ендотелію в новонароджених є підвищеними (порівняно з дорослими та дітьми старшого віку). У здорових немовлят згодом спостерігається поступове зниження концентрації ендотеліну протягом перших 3 міс життя. Концентрація тромбомодуліну є суттєво підвищеною в новонароджених порівняно з дорослими (до 15 разів у перші дні життя). Що нижчим є гестаційний вік дитини, то вищим буде рівень тромбомодуліну.

На рисунку 2 продемонстровано зміни рівнів антикоагулянтних факторів у здорових доношених та недоношених дітей у перші 6 міс життя порівняно з рівнями дорослих.

Лабораторне дослідження системи гемостазу в новонароджених

Лабораторне дослідження має виявити в новонароджених вроджені чи набуті порушення згортання крові. Фізіологічні рівні прокоагулянтних та антикоагулянтних білків дозволяють диференціювати патологічний стан від фізіологічного, а правильно інтерпретувати такі дослідження. Це залежить від знань про нормальні рівні цих білків у новонароджених і від того, як вони пов'язані з гестаційним віком та як впливають такі фактори, як сепсис, дефіцит вітаміну К. Діагностика більшості легких вроджених дефіцитів факторів згортання має бути підтверджена повторним тестуванням згодом. Залежні від гестації відмінності між новонародженими та дорослими, а також стан системи згортання, що розвивається, новонародженого в перші тижні й місяці життя потребують послідовних референтних діапазонів, які відображають вплив гестаційного і постнатального віку.

Далі буде.

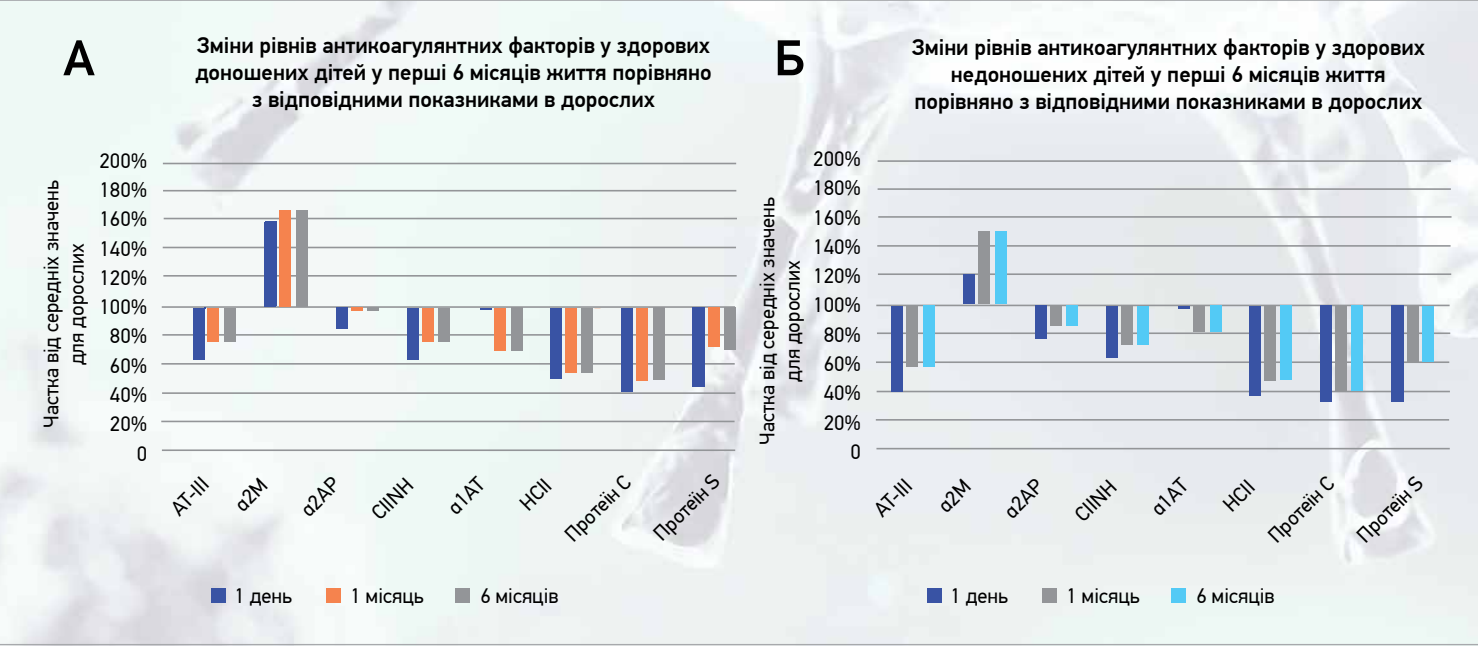


Рис. 2. А – зміни рівнів антикоагулянтних факторів у здорових доношених дітей у перші 6 місяців життя порівняно з рівнями дорослих; Б – зміни рівнів антикоагулянтних факторів у здорових недоношених дітей у перші 6 місяців життя порівняно з рівнями дорослих

Система згортання крові в новонароджених: концепція гемостазу, що розвивається

Продовження. Початок у № 5-6.

Оскільки на скринінгові тести та факторні аналізи впливає велика кількість змінних, у т. ч. методи досліджень, реагенти й аналізатори лабораторії повинні (за можливості) встановлювати свої нормальні діапазони для новонароджених у різні терміни вагітності.

Оцінку стану плазмової ланки гемостазу проводять шляхом вимірювання окремо прокоагулянтних / антикоагулянтних компонентів за допомогою тестів часу згортання при додаванні різних активаторів. Основні тести – протромбіновий, активовані частковий тромбoplastиновий, тромбіновий часи (ПЧ, АЧТЧ, ТЧ). Жоден зі стандартних тестів насправді не імітує того, що відбувається *in vivo*, оскільки ці тести мають свої обмеження, пов'язані зі складом реагентів. У стандартних тестах використовують у край високі концентрації активаторів згортання, далекі від фізіологічних, що знижує чутливість системи (тести здатні реєструвати лише сильні зрушення у системі). Так само ані антикоагулянтна дія антитромбіну, ані протеїну С не може бути повністю імітована *in vitro*, оскільки ці білки активуються *in vivo* тромбомодуліном, розташованим на ендотеліальних клітинах. Реагенти та контрольні плазми, що використовуються в наборах для вимірювання ПЧ, АЧТЧ і ТЧ, не містять достатньої кількості таких активаторів. Часи згортання здатні свідчити про дефіцит прокоагулянтних компонентів, але не можуть показати, чи є дефіцит прокоагулянтів достатньо врівноваженим дефіцитом антикоагулянтів. Часи згортання, безумовно, є ефективними при дослідженні станів, пов'язаних із вродженими вадами прокоагулянтів (гемофілії, спадкові дефіцити), але набагато менш інформативними в дослідженнях станів, що характеризуються наявністю набутих дефіцитів (одночасно і про-, і антикоагулянтів). Так, навіть в абсолютно здорових новонароджених АЧТЧ і ПЧ є довшим в $\approx 1,5$ рази порівняно з нормальним діапазоном у дорослих. У більшості клінічних ситуацій такі показники тестів варто було б розглядати як індикатор гіпокоагуляційного стану та схильності пацієнта до кровотечі. Однак, незважаючи на суттєве подовження часів згортання, частота кровотеч у популяції здорових новонароджених є у край низькою. Крім того, концентрації та співвідношення антикоагулянтів і прокоагулянтів є відмінними (залежно від терміну гестації та супутніх ускладнень у новонародженого). Через неможливість оцінки ступеня збалансованості системи за допомогою стандартних тестів, що входять до рутинної коагулограми, лабораторна діагностика коагулопатій, предикція можливих тромбобеморагічних ускладнень у новонароджених наразі дуже ускладнена.

Зміни тромбоцитарного, про- й антикоагулянтних факторів, фібринолізу (залежно від гестаційного віку) продемонстровано на рисунку 3.

D-димери

Концентрація D-димерів у крові новонароджених є суттєво підвищеною одразу

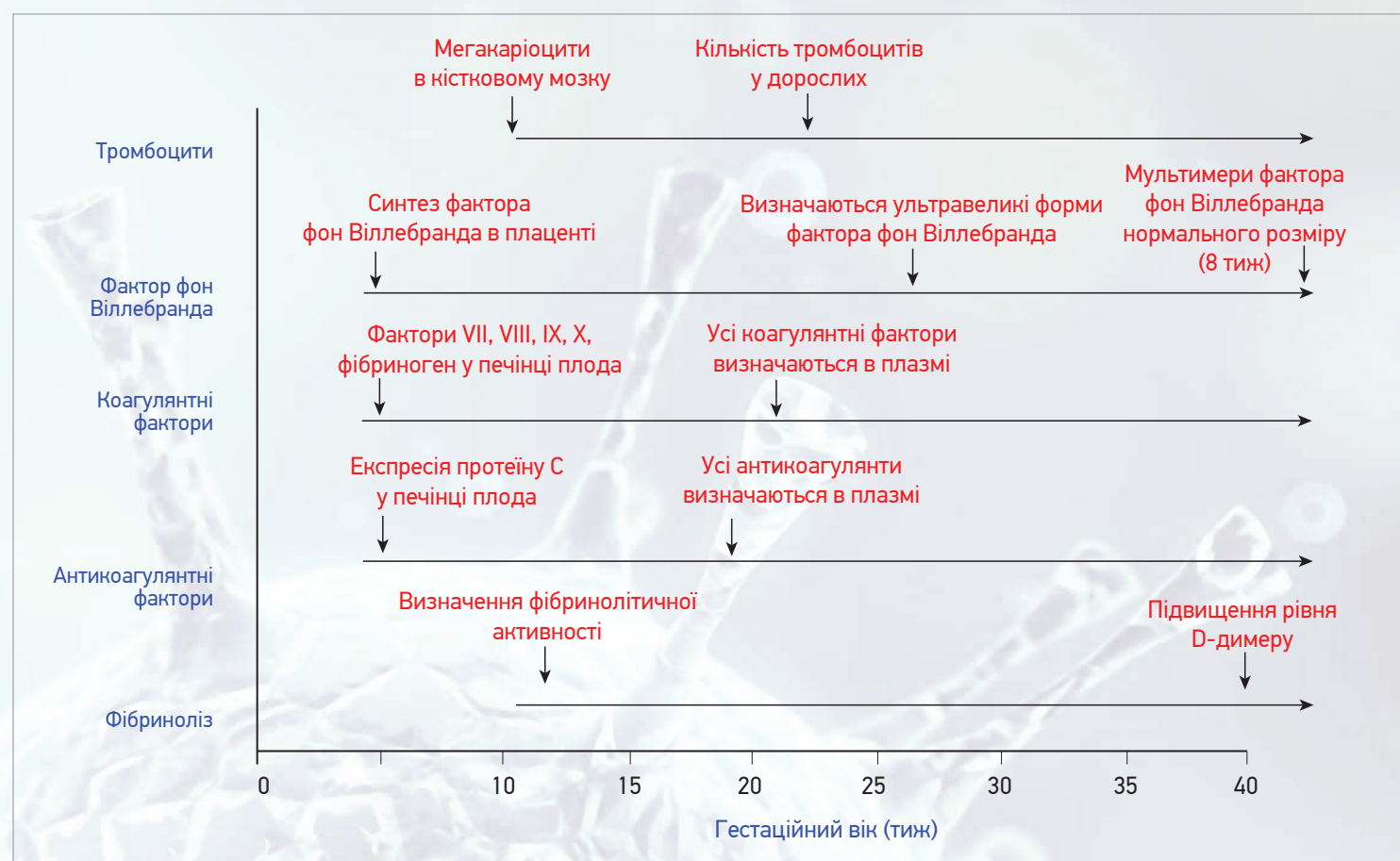


Рис. 3. Зміни тромбоцитарного, про- й антикоагулянтних факторів, фібринолізу (залежно від гестаційного віку)

після народження, має тенденцію до зниження протягом 1-го місяця життя, проте може залишатися підвищеною впродовж усього періоду дитинства, що незалежно підтверджують різні дослідники, однак пояснення цього явища наразі залишаються досить суперечливими. Підвищений уміст продуктів деградації фібрину, а також висока концентрація D-димерів спостерігаються у 65% здорових немовлят із нормальними термінами гестації, ймовірно, у відповідь на родовий стрес або перерізання пуповини. D-димери – досить велика молекула, тому трансплацентарний прохід є мало ймовірним. Інше можливе пояснення полягає у тому, що D-димери – індикатори слабкої активації згортання внаслідок судинних змін, як-от закриття венозної та артеріальної проток після народження. Ще один із імовірних механізмів – знижений нирковий кліренс D-димерів у новонароджених. Отже, орієнтація на показники концентрації D-димерів при прогнозуванні чи під час діагностики тромбобеморагічних ускладнень у новонароджених не є надійною.

Глобальні тести гемостазу – це нове покоління методів, розроблених з метою найповнішої імітації умов згортання *in vivo*, що робить ці тести чутливими до ширшого діапазону порушень у системі гемостазу. Особливо важливим є застосування глобальних тестів у ситуаціях, коли відбувається одночасна зміна концентрації багатьох складових системи згортання, наприклад, у разі одночасного зниження концентрації факторів згортання та інгібіторів. Мета тестів – найповніша імітація згортання, тому такі аналізи часто одночасно враховують як тромбоцитарний, так і плазмовий гемостаз; саме через це суворого розподілу не існує.

Традиційні тести (ПЧ, АЧТЧ, ТЧ, фібриноген, АТІІІ, протеїн С, протеїн S) не відображають особливостей балансу

про- та антикоагулянтів у неонатальному віці. Інформативнішим методом є ТЕГ (тромбоеластографія), за допомогою якої можна отримати дані про характер утворення тромбу, його стабільність, міцність і зміну властивостей при фібринолізі. За даними ТЕГ можна виявити ранні ознаки внутрішньосудинного згортання, гіпокоагуляцію на тлі дефіциту прокоагулянтів, діагностувати порушення агрегації тромбоцитів і гіперфібриноліз, оцінити ефективність протизгортальної та антиагрегантної терапії. ТЕГ дозволяє виконувати дослідження в присутності терапевтичних концентрацій гепарину, не потребує великої кількості крові; крім того, можна отримувати результати значно швидше. На підставі даних ТЕГ розроблено інноваційний спосіб прогнозування кровотеч у недоношених з використанням 4-канального тромбоеластометра. В новонародженого з дуже низькою та екстремально низькою масою тіла на 1-2-гу добу життя за допомогою ТЕГ визначають показник X1 (30-хвилинний лізис згустку крові; LY30), а також з урахуванням виду респіраторної терапії X2 (назальний CPAP, Constant Positive Airway Pressure – 1 бал, ШВЛ – 2 бали) та концентрації кисню в повітрі, що вдихається, – X3 (fO2) розраховують показник Y за формулою: $Y = 8,288 - 0,081 \times X1 - 2,553 \times X2 - 0,056 \times X3$. При значенні $Y < 0$ ймовірність кровотечі є дуже високою.

Референтні діапазони для новонароджених

«Нормальні діапазони» для гемостазіологічних показників новонароджених відсутні через те, що у здорових нормальних новонароджених не беруть кров з метою визначення таких діапазонів (як це роблять за згодою здорових дорослих добровольців). Натомість у неонатальній гемостазіології використовуються «референтні інтервали».

Вони складаються зі значень від 5-го до 95-го перцентилів, складених з лабораторних тестів, проведених на новонароджених, які, як вважається, мають мінімальну патологію, що належить до конкретного лабораторного тесту, який розглядається, або з патологією, котра навряд значно вплине на результат цього тесту. Передумова, на якій заснована концепція референтного інтервалу, полягає у тому, що ці значення наближаються до нормальних діапазонів, хоча вони, за загальним визнанням, були отримані з клінічних причин, а не в здорових добровольців.

Докладно вивчити неонатальний гемостаз наразі не виходить, адже основна проблема полягає у складності набору великих когортних груп немовлят для дослідження, тому наукові роботи тривають роками. Різні дослідники навіть не мають збігів у своїх нормальних значеннях, розкид яких сягає десятків відсотків, а іноді відрізняється в рази.

Отже, Міжнародним товариством із тромбозів та гемостазу рекомендовано визначати (залежно від віку) референтні діапазони для кожної лабораторії відповідно до технічних умов.

Варто бути обережним у разі застосування референтних діапазонів в очікуванні подальших досліджень і створення протоколів, заснованих на доказах.

У таблиці 2 представлено характеристику деяких тестів гемостазу в новонароджених (зразок – периферична кров).

Показання для тестування новонароджених на дефекти гемостазу

Зазвичай тестування на дефекти гемостазу показане всім хворим новонародженим, у т. ч. новонародженим, госпіталізованим до відділення реанімації. Зокрема, скринінг проводиться в таких випадках:

Таблиця 2. Характеристика деяких тестів гемостазу в новонароджених (зразок – периферична кров)		
Параметр	Порівняння з дорослими	Досягнення значень дорослих (протягом...)
ПЧ	↑ 120-130% норми для дорослих	від 1 міс до 16 років
АЧТЧ	↑ 120-130% норми для дорослих	від 6 міс до 16 років
ТЧ	не відрізняється від дорослих або трохи ↑	-
Фібриноген	не відрізняється	-
D-димер	↑ до 800% норми для дорослих	знижуються до 120-140% норми дорослих протягом 1 міс; можуть залишатися підвищеними до 16 років
Фактор II	↓ 40-60% норми для дорослих	до 16 років
Фактор V	↓ 70-95% норми для дорослих	до 16 років
Фактор VII	↓ 65-85% норми для дорослих	до 16 років
Фактор VIII	не відрізняється	-
Фактор IX	↓ 30-50% норми для дорослих	до 16 років
Фактор X	↓ 40-50% норми для дорослих	до 16 років
Фактор XI	↓ 30-60% норми для дорослих	1 рік
Фактор XII	↓ 35-50% норми для дорослих	до 16 років
Прекалікреїн	↓ 30-40% норми для дорослих	6 міс
Високомолекулярний кініноген	↓ 50-60% норми для дорослих	6 міс
Антитромбін III	↓ 35-65% норми для дорослих	3 міс
Протеїн С	↓ 30-45% норми для дорослих	до 16 років
Протеїн S	↓ 30-55% норми для дорослих	1 міс
Кофактор гепарину II	↓ 30-50% норми для дорослих	6 міс
TFPI	↓ 50-55% норми для дорослих	до 16 років
α2-макроглобулін	↑ 130-170% норми для дорослих	до 16 років
Фактор фон Віллебранда	↑ 140-150% норми для дорослих	3 міс
Тканинний фактор	↑ 140-150% норми для дорослих	-

- будь-який новонароджений із кровотечею;
- сімейний анамнез спадкового порушення згортання крові (залежить від дефекту фактора згортання, тяжкості дефіциту);
- тяжке порушення обміну речовин, тяжкий респіраторний дистрес-синдром, дисфункція печінки чи інші сприятливі фактори за синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові;
- новонароджені, матері котрих приймали протисудомні препарати, варфарин або протитуберкульозні препарати під час вагітності;
- всім новонародженим, які перенесли хірургічне втручання або біопсію тканин.

Тромбоз

- Вроджену тромбофілію слід підозрювати:
- у будь-якого новонародженого із клінічно значимим тромбозом, у т. ч. спонтанні тромботичні події, непередбачуваний або загальний венозний тромбоз, ішемічні ураження шкіри чи блискавична пурпура;
- при позитивному сімейному анамнезі неонатальної блискавичної пурпури.

Висновки

- ❶ Система згортання крові новонароджених кількісно та якісно відрізняється від такої у дорослих.
- ❷ Розвиток первинного гемостазу завершується до моменту народження, але формування сполучнотканинного та м'язового шарів судин у новонароджених запізнюється, що обумовлює підвищену ламкість і проникність капілярів, мінімальну скорочувальну здатність прекапілярів.
- ❸ Кількість тромбоцитів до народження практично відповідає нормальній кількості для дорослої людини, але агрегаційна активність цих клітин є зниженою. Відзначається неонатальна гіпореактивність тромбоцитів, яка може бути пов'язана з меншою кількістю щільних

- гранул і функціональними дефектами в α-гранулах.
- ❹ Здорові та доношені новонароджені схильні до гіпокоагуляції, що реєструються за тестами ПЧ, АЧТЧ і ТЧ, а це обумовлено недостатнім синтезом вітамін-К-залежних факторів згортання крові, а також транзиторною циркуляцією неонатального фібриногену.
- ❺ Під час лабораторного дослідження в здорових новонароджених виявляють нижчі рівні факторів II, VII, IX, X, XI, XII, прекалікреїну, високомолекулярного кініногену й антикоагулянтів АТ III, Протеїну С та S (від 30 до 50% від вмісту та активності в дорослих).
- ❻ Кількість фібриногену досягає фізіологічних значень, характерних для дорослих на 1-3-тю добу після народження (у зв'язку з участю в імунних реакціях). Однак його коагуляційна активність знижена, що може бути пояснено структурними особливостями молекули (фетальний фібриноген).
- ❼ Як у доношених, так і в недоношених новонароджених відзначається підвищення фактора VIII та фактора фон Віллебранда, які сприяють адгезії тромбоцитів.
- ❽ У перші дні життя антикоагулянтну активність практично на 80% забезпечує α2-макроглобулін, рівень якого при народженні є вдвічі вищим, ніж у дорослих.
- ❾ Референтні діапазони для новонароджених відрізняються від дорослих та варіюють залежно від гестаційного і постнатального віку.
- Отже, система згортання крові в новонароджених, опосередкована тромбоцитами та плазмовими факторами, є збалансованою і не виявляє тенденції ані до підвищення кровотечі, ані до зайвого тромбоутворення. Водночас через низький запас згортальних факторів гіперкоагуляція після 1-го тижня життя є нетривалою і в нормі не провокує тромбозів у зв'язку з недостатністю дії фізіологічних антикоагулянтів.

Література

1. Andrew M., Paes B., Milner R. et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant. Blood. 1987; 70 (1): 165-172.

2. Andrew M., Paes B., Milner R. et al. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant. Blood. 1988; 72 (5): 1651-1657.

3. Andrew M., Vegh P., Johnston M., Bowker J., Ofosu F., Mitchell L. Maturation of the hemostatic system during childhood. Blood. 1992; 80 (8): 1998-2005.

4. Kuhle S., Male C., Mitchell L. Developmental hemostasis: pro- and anticoagulant systems during childhood. Semin Thromb Hemost 2003; 29: 329-38.

5. Toulon P. Developmental hemostasis: laboratory and clinical implications. Int J Lab Hematol 2016; 38: 66-77.

6. Israels S.J., Kahr W.H., Blanchette V.S., Luban N.L., Rivard G.E., Rand M.L. Platelet disorders in children: a diagnostic approach. Pediatr Blood Cancer 2011; 56: 975-83.

7. Sola-Visner M. Platelets in the neonatal period: developmental differences in platelet production, function, and hemostasis and the potential impact of therapies. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2012; 2012: 506-11.

8. Saxonhouse M.A., Garner R., Mammel L. et al. Closure times measured by the platelet function analyzer PFA-100 are longer in neonatal blood compared to cord blood samples. Neonatology 2010; 97: 242-9.

9. Murray N.A., Watts T.L., Roberts I.A. Thrombopoietin in the fetus and neonate. Early Human Development. 2000; 59 (1): 1-12.

10. Del Vecchio A., Motta M., Romagnoli C. Neonatal platelet function. Clinics in Perinatology. 2015; 42 (3): 625-638.

11. Murray N.A., Watts T.L., Roberts I.A. Endogenous thrombopoietin levels and effect of recombinant human thrombopoietin on megakaryocyte precursors in term and preterm babies. Pediatric Research. 1998; 43 (1): 148-151.

12. Sola M.C., Juul S.E., Meng Y.G., Garg S., Sims P., Calhoun D.A. et al. Thrombopoietin (Tpo) in the fetus and neonate. Early Human Development. 1999; 53 (3): 239-250.

13. Clapp D.W., Bailey J.E., Gerson S.L. Gestational age-dependent changes in circulating hematopoietic stem cells in newborn infants. The Journal of Laboratory and Clinical Medicine. 1989; 113 (4): 422-427.

14. Gruel Y., Boizard B., Daffos F., Forestier F., Caen J., Wautier J.L. Determination of platelet antigens and glycoproteins in the human fetus. Blood. 1986; 68 (2): 488-492.

15. Israels S.J., Odaibo F.S., Robertson C., McMillan E.M., McNicol A. Deficient thromboxane synthesis and response in platelets from premature infants. Pediatric Research. 1997; 41 (2): 218-223.

16. Corby D.G., O'Barr T.P. Decreased alpha-adrenergic receptors in newborn platelets: Cause of abnormal response to epinephrine. Developmental Pharmacology and Therapeutics. 1981; 2 (4): 215-225.

17. Mankin P., Maragos J., Akhand M., Saving K.L. Impaired platelet – Dense granule release in neonates. Journal of Pediatric Hematology / Oncology. 2000; 22 (2): 143-147.

18. Wasiluk A., Mantur M., Kemona Chetnik I., Szczepanski M., Warda J., Bochenko-Luczynska J. Does prematurity affect thrombocytopoiesis? Platelets. 2007; 18 (6): 424-427.

19. Saxonhouse M.A., Sola M.C., Pastos K.M., Ignatz M.E., Hutson A.D., Christensen R.D. et al. Reticulated platelet percentages in term and preterm neonates. Journal of Pediatric Hematology / Oncology. 2004; 26 (12): 797-802.

20. Linder N., Shenkman B., Levin E., Sirota L., Vishne T., Tamarin I. et al. Deposition of whole blood platelets on extracellular matrix under flow conditions in preterm infants. Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition. 2002; 86 (2): F127-F130.

21. Weinstein M.J., Blanchard R., Moake J.L. and E.V. Moise K. Fetal and neonatal von Willebrand factor (vWF) is unusually large and similar to the vWF in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. British Journal of Haematology, 1989; 72 (1): 68-72.

22. Bernhard H., Rosenkranz A., Petritsch M., Kofeler H., Rehak T., Novak M. et al. Phospholipid content, expression and support of thrombin generation of neonatal platelets. Acta Paediatrica. 2009; 98 (2): 251-255.

23. Michelson A.D., Rajasekhar D., Bednarek F.J., Barnard M.R. Platelet and platelet-derived microparticle surface factor V/Va binding in whole blood: Differences between neonates and adults. Thrombosis and Haemostasis. 2000; 84 (4): 689-694.

24. Israels S.J., Daniels M., McMillan E.M. Deficient collagen-induced activation in the newborn platelet. Pediatric Research, 1990; 27 (4 Pt 1): 337-343.

25. Sitaru A.G., Holzhauser S., Speer C.P., Singer D., Obergfell A., Walter U. et al. Neonatal platelets from cord blood and peripheral blood. Platelets, 2005; 16 (3-4): 203-210.

26. Bednarek F.J., Bean S., Barnard M.R., Frelinger A.L., Michelson A.D. The platelet hyporeactivity of extremely low birth weight neonates is age-dependent. Thrombosis Research, 2009; 124 (1): 42-45.

27. Israels S.J., Rand M.L., Michelson A.D. Neonatal platelet function. Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 2003; 29 (4): 363-371.

28. Schlagenhauf A., Schweintzger S., Birner-Gruenberger R., Leschnik B., Muntean W. Newborn platelets: Lower levels of protease-activated receptors cause hypoaggregability to thrombin. Platelets, 2010; 21 (8): 641-647.

29. Revel-Vilk S. The conundrum of neonatal coagulopathy. Hematology. American Society of Hematology. Education Program; 2012: 450-454.

30. Del Vecchio A., Stronati M., Franco C., Christensen R.D. Bi-directional activation of inflammation and coagulation in septic neonates. Early Human Development, 2014; 90: S22-S25.

31. Morphology Laboratory SEALS Haematology Randwick. Authorised by G. Rozenberg, Release: 30.10.2012.

32. Monagle P., Massicotte P. Developmental haemostasis: secondary haemostasis. Semin Fetal Neonatal Med, 2011; 16 (6): 294-300. doi: 10.1016/j.siny.2011.07.007. Epub 2011 Aug 26. PMID: 21872543.

33. Weinstein M.J., Blanchard R., Moake J.L., Vosburgh E., Moise K. Fetal and neonatal von Willebrand factor (vWF) is unusually large and similar to the vWF in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. Br J Haematol, 1989; 72:68e72.

34. Widdershoven J., Kollee L., van Munster P., Bosman A.M., Monnens L. Biochemical vitamin K deficiency in early infancy: diagnostic limitation of conventional coagulation tests. Helv Paediatr Acta, 1986; 41:195e201.

35. Key N.S., Negrier C. Coagulation factor concentrates: past, present and future. Lancet, 2007; 370: 439-448.

36. Miller B., Tosone S., Guzzetta N., Miller J., Brosius K. Fibrinogen in children undergoing cardiac surgery: is it effective? Anesth Analg, 2004; 99:1341e6.

37. Ignjatovic V., Ilhan A., Monagle P. Evidence for age-related differences in human fibrinogen. Blood Coagul Fibrinolysis, 2011; 22: 110-17.

38. Ling X., Delorme M., Berry L. et al. a-2-Macroglobulin remains as important as antithrombin III for thrombin regulation in cord plasma in the presence of endothelial cell surfaces. Pediatr Res, 1995; 37: 373-378.

39. Schmidt B., Mitchell L., Ofosu F.A. et al. a-2-Macroglobulin is an important progressive inhibitor of thrombin in neonatal and infant plasma. Thromb Haemost, 1989; 62: 1074-1077.

40. Kuhle S., Male C., Mitchell L. Developmental hemostasis: pro and anticoagulant systems during childhood. Semin Thromb Hemost, 2003; 29: 329-337.