

УДК 616.151.5-053.31

**ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА
В РАННИЙ НЕОНАТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД****Е. Л. Козлова¹, Н. Н. Климович²**¹Родильный дом Минской области²Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

В статье освещена проблема нарушений гемостаза в ранний неонатальный период. Дана характеристика изменений, происходящих в системе сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза у новорожденных. Показана разнонаправленность результатов гемостазиологических тестов. Проведен анализ причин, приводящих к нарушению функционирования системы гемостаза у новорожденных. Систематизированы и описаны факторы риска геморрагических и тромботических осложнений в неонатальный период.

Ключевые слова: новорожденные, система гемостаза, геморрагический синдром, неонатальные тромботические синдромы, факторы риска.

FEATURES OF HEMOSTASIS SYSTEM IN EARLY NEONATAL PERIOD**E. L. Kozlova¹, N. N. Klimkovich²**¹Maternity hospital of Minsk region²Belarussian Medical Academy for Postgraduate Education, Minsk

The article illustrates the problem of hemostatic disorders in early neonatal period. It characterizes the changes which occur in the system of vascular-platelet and coagulation homeostasis in newborns. It also shows the diversity of the hemostasiological test results and analyzes the causes leading to the malfunction of the hemostasis system in newborns. The risk factors of hemorrhagic and thrombotic complications in the neonatal period have been systematized and described.

Key words: newborns, hemostasis system, hemorrhagic syndrome, neonatal thrombotic syndromes, risk factors.

Актуальной проблемой неонатологии и гематологии на сегодняшний день являются состояния, связанные с нарушением системы функционирования гемостаза у новорожденных. Взаимосвязь нарушений различных звеньев гемостаза (сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного) у беременных, рожениц и новорожденных представляет одну общую проблему в здравоохранении, поскольку нередко определяет летальность и инвалидность. В настоящее время, по данным различных авторов, летальность от осложнений, связанных с нарушением гемостаза в неонатальный период, составляет от 6 до 16,5 % [1–4]. Выявление изменений в системе гемостаза у новорожденных, особенно в ранний неонатальный период, позволяет своевременно оказывать квалифицированную помощь при геморрагическом и тромботическом синдромах, что, безусловно, снизит риск осложнений и улучшит состояние здоровья новорожденных и прогноз их жизни.

Гемостазиология является молодой и прогрессивно развивающейся отраслью медицины. На протяжении небольшого периода времени видны заметные достижения, которые характеризуются появлением в клинической практике новых методов исследования системы гемостаза, в том числе для новорожденных. Исследователи всего мира являются единой

командой по изучению системы гемостаза, которую составляют гематологи, неонатологи, акушеры-гинекологи, врачи лабораторной диагностики и др. Основа клинической гемостазиологии — современные теоретические знания физиологии системы гемостаза, овладение навыками выполнения гемостазиологических тестов, динамическая оценка и клиническое применение результатов гемостазиограммы, использование алгоритма диагностики нарушений гемостатических функций.

Проведение лабораторных исследований системы гемостаза в ранний неонатальный период и их клиническая оценка имеют свои сложности. Прежде всего, это связано с невозможностью получить достаточное количество венозной крови для исследования, что диктует необходимость использовать микрометоды лабораторного анализа. Поэтому сегодня актуален выбор мини-методик контроля функционирования системы гемостаза с высокой информативностью и высокой чувствительностью. Кроме того, данные об особенностях гемостаза новорожденного скудны и противоречивы, поскольку система свертывания крови в раннем возрасте претерпевает быстрые количественные и качественные изменения и ее оценка с использованием возрастных референтных интервалов затруднена [5]. Это дик-

тует необходимость формирования нормативных документов, касающихся показателей гемостаза с учетом возраста и физиологического состояния новорожденного.

На основании литературных данных нами систематизированы общие изменения, происходящие в системе гемостаза у новорожденных в ранний неонатальный период. Установлена разнонаправленность показателей в тестах коагулограммы, а в некоторых случаях — несоответствие показателей коагуляционного гемостаза, клинических проявлений и процессов, происходящих в сосудистой стенке. У новорожденных первого месяца жизни снижены плотность, ретракция сгустка и индекс тромбоцитарной активации по сравнению с показателями структурно-функциональной характеристики сгустка у детей старше года. Размер, количество и время жизни тромбоцитов в периферической крови плода сроком гестации более 30 недель и доношенных новорожденных достоверно не отличаются от норм взрослых. При электронной микроскопии структура тромбоцитов пуповинной крови и структура тромбоцитов периферической крови новорожденных также не различаются между собой и по отношению к детям старше года [6]. Однако содержание биологически активных веществ (серотонин, АДФ, адреналин и др.) в плотных гранулах тромбоцитов и экспрессия гликопротеина Пв/Ша на мембранах тромбоцитов плода и новорожденного значительно ниже, чем у взрослых. Также снижена и адреналин-индуцированная агрегация тромбоцитов, что связано с меньшей доступностью α -адреналитических рецепторов. В то же время отмечено, что экспрессия гликопротеина Ib и содержание Р-селектина на мембране тромбоцитов соответствуют аналогичным параметрам взрослых [6, 7].

Коагуляционная система в ранний неонатальный период характеризуется снижением в плазме крови уровня витамин К-зависимых факторов свертывания (F) до 40–60 % (преимущественно, за счет FVII и FIX), транзиторным дефицитом и сниженной активностью естественных физиологических антикоагулянтов (антитромбина (АТ), протеинов С, S), а также основных компонентов фибринолитической и калликреин-кининовой систем (плазминоген, прекалликреин, высокомолекулярный кининоген) [8, 9]. Так, при рождении доношенного новорожденного имеет место снижение уровня FXII (33–73 %), F Флетчера (21–53 %) и F Фитцджеральда (30–78 %), FII (37–59 %), FVII (47–85 %), FIX (34–75 %), FX (26–54 %). Своего минимума концентрация этих факторов достигает к 2–3 суткам жизни ребенка, а максимального уровня — в течение первых 6–10 месяцев жизни [10, 11]. Обращают на себя внимание нару-

шения, связанные с активацией системы гемостаза по внешнему пути. Одни исследователи определяют низкий уровень и активность FXI, FXII, FXIII при нормальном уровне FI и FV, но со сниженной их активностью. Другие выявляют повышенный уровень FVIII, фактора Виллебранда (fW) и растворимых фибриномономерных комплексов (РФМК). В то же время компенсаторные возможности новорожденного характеризуются транзиторным приростом концентрации тромбина в сосудистом русле, что позволяет физиологически предупредить развитие геморрагий в условиях усугубляющегося дефицита витамина К [10]. На наш взгляд, подобный дисбаланс показателей коагулограммы у новорожденных может быть связан с множеством причин. Одной из них является правомочность методик исследования системы гемостаза. Особая роль также отводится становлению коагуляционного потенциала клетками периферической крови и тканей, в первую очередь, моноцитами и макрофагами, которые способны продуцировать достаточное количество тромбопластина, идентичного по своим физико-химическим свойствам тканевому тромбопластину, и частично активированных витамин К-зависимыми факторами свертывания крови [7, 10, 12]. Известно, что тромбопластическая активность моноцитов циклически изменяется от нормального уровня в первые часы после рождения с резким снижением ее к 3–5 суткам жизни. Причем к концу 2 недели уровень тромбопластиновой активности моноцитов вновь нормализуется. Возможно, это свидетельствует об ограничении в раннем неонатальном периоде синтеза витамин К-зависимых факторов не только в гепатоцитах, но и макрофагах/моноцитах — известной клеточной популяции, где также продуцируются эти факторы [7, 10, 13, 14].

Поскольку активация комплекса прекалликреин/кининоген и FXII является пусковым механизмом для всех плазменных протеолитических систем, то при дефиците его компонентов нарушается механизм активации коагуляции, а в некоторых случаях и фибринолиза. Клинически в периоде новорожденности это может проявляться склонностью как к геморрагическим проявлениям, так и к тромботическим осложнениям. В первые часы после рождения у всех доношенных новорожденных существенно повышается в плазме и содержание РФМК, уровень которых растет в динамике, достигая своего пика к 3–5 суткам жизни, и к концу периода новорожденности концентрация РФМК постепенно снижается и достигает нормального значения. Также сразу после рождения в периферической крови новорожденного концентрация комплекса тромбин-АТ низкая,

но уже в первые сутки жизни наблюдается рост уровня тромбинемии с пиком концентрации тромбина на 2–5 сутки жизни ребенка [10, 15].

Наряду с изменениями уровней прокоагулянтных факторов в неонатальный период имеет место относительное снижение активности ингибирования тромбина по сравнению со взрослыми. Это обусловлено низким содержанием АТ и кофактора гепарина II. Уровень АТ при рождении у новорожденного составляет 51 %, при этом концентрация α 2-макроглобулина соответствует норме или повышается, в связи с чем его функциональное значение возрастает. Повидимому, высокое содержание α 2-макроглобулина (до 190 %) в период новорожденности является компенсаторной реакцией организма, направленной на предотвращение тромботических осложнений, за счет относительного дефицита АТ. Помимо отмеченных физиологических изменений у новорожденных имеется циркулирующий фетальный антикоагулянт, аналогичный гликозамингликанам дерматансульфата. Он обладает молекулярной массой 150 кДа, потенцирует активность кофактора гепарина II и содержится в пуповинной крови. Длительность циркуляции в периферической крови фетального антикоагулянта в крови доношенного новорожденного в настоящее время не известна, а в крови недоношенных детей он обнаруживается еще в течение недели [10, 16]. Повидимому, уровень его находится в прямой зависимости от степени зрелости новорожденного и выполняет роль защитной реакции развития геморрагического синдрома.

Несмотря на наличие транзиторной гиперкоагуляции, состояние фибринолитической системы у новорожденных также имеет в целом разнонаправленные тенденции. В первый час жизни новорожденного активность фибринолиза резко снижена, в этот период концентрация плазминогена и α 2-антиплазмина достоверно ниже, чем у взрослых. Плазминоген, как и фибриноген, имеет фетальную форму, а именно, состоит из 2-х гликоформ. Его фетальная форма содержит большее количество маннозы и сиаловой кислоты, что обуславливает его ферментативную активность и более низкую способность связываться с фибрином/фибриногеном по сравнению со зрелой формой этого белка [17–19]. Концентрация же тканевого активатора плазминогена (t-РА) и ингибитора активатора плазминогена I типа (РАI-1) низкая у плода, однако после рождения ребенка происходит значительное нарастание их активности в крови. Наиболее выражен этот процесс при поздней перевязке пуповины (до 5 мин). Уже с первых суток жизни концентрация t-РА и РАI-1 значительно возрастает и на вторые сутки жизни новорожденного вдвое превышает

норму взрослых людей. Это происходит за счет активации фибринолиза по внешнему пути в результате воздействия клеточных киназ, в том числе и за счет их освобождения при цитоллизе. Такая повышенная активность фибринолиза (за счет высокого уровня активаторов плазминогена при низком уровне их ингибиторов и тканевых активаторов плазминогена) регистрируется транзиторно и сопровождается повышением содержания продуктов деградации фибрина/фибриногена (ПДФ) и D-димеров в периферической крови [17]. В это время способность плазмы генерировать плазмин в ответ на воздействие различных активаторов фибринолиза снижена, что является следствием относительно низкого содержания плазминогена (50–60 % от уровня у детей старше одного месяца жизни и у взрослых) [17, 19]. Снижение содержания t-РА и РАI-1, а также возрастание уровня плазминогена и α 2-антиплазмина происходит постепенно и к году жизни ребенка соответствует норме взрослого человека [10, 16].

Получение подобных результатов исследования системы гемостаза новорожденных позволило предположить, что в ранний неонатальный период срабатывают компенсаторно-защитные механизмы, касающиеся как внутреннего, так и внешнего путей свертывания крови, которые при этом зависят от гестационного возраста. Таким образом, нет оснований для представлений о «несбалансированности» системы гемостаза у новорожденных. Эта система уравновешена, хотя и на более низком функциональном уровне, чем у детей младшего возраста и тем более взрослых. Возможно, сниженный уровень активности системы гемостаза является в определенной степени физиологической мерой защиты от неизбежной активации системы гемостаза в родах и раннем послеродовом периоде вследствие травматизации, гемолиза, воздействия инфекционных агентов и других факторов. Данное предположение подтверждается более частым развитием у новорожденных тромботических (около 4,5 %), чем геморрагических осложнений (около 3 %), хотя первые значительно менее манифестированы и часто являются патологоанатомической находкой [15, 20].

Согласно литературным данным, выраженность изменений тестов системы первичного гемостаза в период новорожденности напрямую зависит от гестационного возраста. У недоношенных новорожденных значительно снижена функциональная активность тромбоцитов, что является фактором риска, в первую очередь, внутрижелудочковых кровоизлияний. Кроме того, у них наблюдается более выраженное снижение уровня прокоагулянтов и антикоагулянтов, вследствие чего у этих детей

существенно возрастает риск любых геморрагических осложнений. Так, у детей, рожденных на 28–31 неделе гестационного возраста, уровень протромбинового комплекса составляет 20–40 %, F VII и F X — 25–50 %, F IX — от 8 до 18 %, тогда как у доношенных детей содержание этих белков варьирует от 40 до 60 %. Более выражено у недоношенных новорожденных снижение и таких факторов как: F XII, прекалликреина, высокомолекулярного кининогена. Кроме того, у недоношенных несколько снижено содержание в плазме F V и F VIII, тогда как у доношенных детей их уровень соответствует норме. Следует заметить, что наибольший гипокоагуляционный сдвиг у недоношенных новорожденных обнаруживается в первый день жизни, тогда как у доношенных он происходит на 3–6 сутки. Причем указанная особенность системы гемостаза обнаруживается при всех степенях недоношенности [21, 22]. Многие исследователи отмечают, что у недоношенных новорожденных наблюдается более активный, чем у доношенных фибринолиз, особенно это характерно для первых часов жизни. В последующем наступает

глубокое его угнетение при очень низком уровне ПГ и антикоагулянтов в крови. Депрессия физиологических антикоагулянтов у недоношенных новорожденных выражена гораздо больше, чем у доношенных, например: уровень АТ составляет 10–15 % нормы, а протеина С — от 20 до 60 %. В совокупности эти сдвиги обуславливают меньшую устойчивость системы гемостаза, значительную частоту развития как кровоточивости, так и внутрисосудистого свертывания крови в этой группе новорожденных. Считается, что практически любая патология, наблюдающаяся у недоношенных новорожденных, может осложниться кровоточивостью или синдромом ДВС [5, 23, 24].

Кроме физиологических изменений и малого гестационного возраста повышенную напряженность функционирования всей системы гемостаза могут вызывать различные транзиторные факторы, проявляющиеся как сразу после рождения, так и в первую неделю жизни новорожденного. К таким факторам относят: гормональные, гемодинамические, метаболические и клеточные изменения (таблица 1).

Таблица 1 — Транзиторные факторы напряженного функционирования системы гемостаза в ранний неонатальный период

Вид изменений	Транзиторные факторы
Гормональные	Повышенное содержание адренокортикотропного, соматотропного гормонов, альдостерона, ангиотензина II; стрессовая гиперкатехоламинемия (адреналин является активатором агрегации тромбоцитов, коагуляционной, калликреин-кининовой систем и системы комплемента); половой криз (избыток эстрогенов, обладающих антигемостатическими свойствами); снижение уровня тиреоидных гормонов, обладающих антикоагуляционным действием; минимальные концентрации в крови кортизола; инволюция фетальной коры надпочечников, продуцирующей андрогены — стимуляторы гемостаза.
Гемодинамические (переходное состояние системы гемодинамики, т. е. транзиторное функционирование фетальных шунтов, влияющих на гемодинамические функциональные свойства клеток крови)	Приток крови с повышенным содержанием кислорода в ранее ишемизированные отделы легких, мышц и мезентериальные сосуды активирует лейкоциты и эндотелиоциты; окончательное функциональное закрытие боталлова протока, сохранение возможности работы шунта в обоих направлениях гемодинамические сдвиги активирует клетки крови; максимально низкое давление в легочной артерии и транзиторная гипервентиляция оказывает действие на газовый состав крови и усиленную работу дыхательных мышц; транзиторный катар кишечника и усиление мезентериального кровообращения.
Метаболические	Повышенная потеря воды с поверхности кожи, оказывающая влияние на реологические свойства крови; транзиторная активация гликолиза и ацидоза; стимуляция агрегации тромбоцитов за счет непрямо́й гипербилирубинемии; транзиторная гипокальциемия; повышенное кровоснабжение легких, стимулирующее их метаболическую активность с общей фибринолитической направленностью регионарного гемостаза; транзиторная потеря массы тела и гипогидратация; мочекислый инфаркт, ведущий к нарушению продукции урокиназы.
Клеточные	повышенный эритродиерез, приводящий к поступлению АДФ и других веществ и активирующих агрегацию тромбоцитов и их адгезию; выраженная миграция лейкоцитов в ткани; поступление тканевого тромбопластина при отслойке плаценты; физиологическая полицитемия.

Кроме транзиторных факторов большое значение в изменении функционирования системы гемостаза в ранний неонатальный период придается патологическим состояниям, которые могут провоцировать развитие как геморрагического, так и тромботического синдрома. Эти состояния отнесены к факторам риска появления гемостазиологических нарушений у новорожденных. Авторами проведен анализ литературного материала и систематизация факторов риска геморрагических и тромботических состояний в раннем неонатальном периоде (рисунок 1). Факторы риска, способствующие развитию геморрагического синдрома, подразделяются на патологические состояния новорожденного и матери. Первичные факторы риска геморрагических осложнений со стороны новорожденного включают количественное и качественное нарушение тромбоцитов, дефицит факторов свертывания крови, недостаточность белково-синтетической функции печени и пороки развития сосудов. Геморрагиче-

ский синдром при тромбоцитопениях и тромбоцитопатиях обусловлен преимущественно ангиотрофическим дефектом, который развивается, как правило, при снижении количества тромбоцитов до уровня менее $50 \times 10^9/\text{л}$ и (или) низкой их функциональной активности. Сосудистый эндотелий при этих состояниях имеет повышенную проницаемость и ломкость, что приводит к возникновению петехиально-пятнистого типа кровоточивости. Недостаточность белково-синтетической функции печени ведет к дефициту факторов свертывания крови, в первую очередь, протромбинового комплекса, АТ и фибриногена [7, 17, 25].

Вторичными факторами риска развития геморрагических осложнений со стороны новорожденного являются недоношенность, задержка внутриутробного развития, пери- и постнатальная гипоксия, нарушение обмена веществ, внутриутробная инфекция, тяжелая гемолитическая болезнь, позднее прикладывание к груди и искусственное вскармливание.



Рисунок 1 — Факторы риска, обуславливающие нарушения функционирования в системе гемостаза в период новорожденности

У недоношенных, у детей с ЗВУР, детей, развивавшихся внутриутробно на фоне хронической гипоксии, при рождении выявляются снижение уровней как прокоагулянтов, так и антикоагулянтов, в первую очередь FXII, прекалликреина, высокомолекулярного кининогена, FV и FVIII. Кроме того, имеет место более активный фибринолиз при очень низком уровне плазминогена и антикоагулянтов в плазме крови, а также низкая агрегационная активность тромбоцитов, следствием чего являются высокая проницаемость и хрупкость сосудистой стенки. Эти дети склонны как к повышенной кровоточивости, так и тромбозам из-за быстрого истощения фибринолиза и антикоагулянтов в первые часы и дни жизни [25, 26]. Гипоксические состояния, которые обычно сопровождаются ацидозом и снижением периферической перфузии, могут являться причиной ДВС-синдрома за счет высвобождения тканевого фактора из поврежденных лейкоцитов и клеток эндотелия. Этот механизм играет в данном случае более важную роль, чем тромбоцитарное звено гемостаза или внутренний путь активации свертывания. При гипоксии имеет значение также снижение синтеза факторов свертывания крови печенью из-за ее гипоксического состояния. У новорожденных с гипоксическими поражениями ЦНС прослеживается изменение системы гемостаза от гиперкоагуляции до внутричерепных кровоизлияний в связи с переходом в III стадию синдрома ДВС. Инфекционная причина возникновения геморрагического синдрома связана с повышенным разрушением тромбоцитов инфекционными агентами, повышенной адгезией тромбоцитов к эндотелию из-за повреждения последнего, сниженной продукцией тромбоцитов, ретикулоэндотелиальной гиперплазией с секвестрацией, угнетением мегакариоцитарного роста токсинами возбудителя и гиперспленизмом [7, 12, 25]. Установлено, что у новорожденных, приложенных к груди в первые два часа после рождения, уровень витамин К-зависимых прокоагулянтов в среднем на 25 % выше, чем у детей, получивших грудное молоко через 8–10 ч после рождения. При этом раннее первое кормление практически адекватно по профилактическому эффекту введению лекарственных аналогов витамина К [7, 13].

Материнские факторы риска развития геморрагических осложнений в ранний неонатальный период определяются наличием фетопатальной трансфузии, предлежания плаценты, HELLP-синдромом, EPH-гестозом, иммунной тромбоцитопенией у матери и применяемыми лекарственными препаратами (антиревматические, противосудорожные, антикоагулянты). HELLP-синдром (H — Hemolysis (ге-

молиз), EL — elevated liver enzymes (повышение активности ферментов печени), LP — low platelet count (тромбоцитопения) развивается при тяжелой форме гестоза за счет иммунного повреждения эндотелия, гиповолемии и развития синдрома ДВС. При повреждении эндотелия увеличивается агрегация тромбоцитов, что, в свою очередь, способствует вовлечению в патологический процесс фибрина, коллагеновых волокон, системы комплемента, IgG и IgM. Результатом разрушения тромбоцитов является высвобождение тромбоксанов и нарушение равновесия в тромбоксан-простаглицлиновой системе, генерализованный артериолоспазм с артериальной гипертензией, отёк мозга и судороги. При исследовании системы гемостаза у беременных с поздним гестозом отмечается увеличение потенциалов свертывания крови, концентрации фибриногена и продуктов его деградации, снижение АТ, что создает условия для внутрисосудистого свертывания крови. Исследование сдвигов системы гемостаза у новорожденных от матерей с поздним гестозом выявило нарушение гемокоагуляции в раннем неонатальном периоде: высокий уровень РФМК в плазме, высокую степень поражения эндотелия сосудов, сопровождающегося высвобождением fW, признаки угнетения активности прокоагулянтов как результат угнетения тканевого метаболизма в печени под действием хронической гипоксии и ацидоза [11, 27, 28].

Факторы риска со стороны новорожденного, обуславливающие развитие тромботического синдрома, также можно подразделить на первичные и вторичные. К первичным факторам относят врожденные аномалии или дефицит антикоагулянтов (АТ, протеина С и S), ко вторичным — катетеризацию центральных вен, шок, сепсис, полицитемический синдром, пороки сердца, эксикоз. При катетеризации вен и шоке в развитии тромбозов важную роль играет повреждение эндотелия сосудов, которое сопровождается выделением интерлейкинов, индукторов агрегации тромбоцитов и коагуляционного каскада (адреналина, норадреналина, АДФ и др.). Полицитемический синдром приводит к стазу и формированию высокой агрегационной способности тромбоцитов, что предрасполагает к тромбозам.

К материнским факторам риска развития тромбофилических состояний в ранний неонатальный период можно отнести диабетическую фетопатию и антифосфолипидный синдром (АФС). АФС у матери влечет за собой нарушение развития плода. У таких женщин отмечается большая частота рождения недоношенных детей, детей с задержкой внутриутробного развития. У новорожденных от матерей с АФС

тяжелее протекает период ранней адаптации, отмечается геморрагический синдром. Кроме того, гемостазиологические и аутоиммунные нарушения у беременных с АФС и проводимая корректирующая терапия могут оказывать влияние на свертывающую систему плода и новорожденного и являться причинами отягощенного течения раннего неонатального периода. При исследовании гемостаза новорожденных, рожденных от матерей с АФС, отмечаются нестабильные разнонаправленные изменения системы гемостаза — как сниженный, так и значительно повышенный коагуляционный потенциал. Фибринолитическая активность крови у этих новорожденных значительно повышена, причем активация фибринолиза, как правило, имеет компенсаторный характер на фоне активации внутрисосудистого свертывания крови [28, 29].

Подводя итог вышеизложенного, следует сказать, что данные о состоянии системы гемостаза в ранний неонатальный период весьма противоречивы и малочисленны. В то же время гемостазиологические нарушения вносят существенный вклад в формирование здоровья ребенка. Все это определяет актуальность гемостазиологических исследований у новорожденных. К основным перспективным направлениям изучения функционирования системы гемостаза в этот период относятся определение референтных возрастных значений и выделение спектра информативных тестов для оценки состояния системы гемостаза новорожденного, установление причинных факторов риска со стороны матери и новорожденного, обуславливающих наличие геморрагического и тромботического синдромов, для разработки прогностических критериев и профилактических мероприятий против нарушения системы гемостаза у новорожденных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Катарбаев, А. К. Структура причин младенческой и детской смертности / А. К. Катарбаев // Медицинская картотека. — 2003. — № 6 (69). — С. 29–31.
2. Сорокина, З. Х. Сравнительная оценка заболеваемости и ранней неонатальной смертности в субъектах РФ для научного обоснования модели оптимизации помощи новорожденным / З.Х. Сорокина // Акушерство и гинекология. — 2010. — № 6. — С. 102–108.
3. Крачун, Г. П. Статистический анализ и компьютерное моделирование детской смертности / Г. П. Крачун, Н. Г. Леонова // Информационные технологии и компьютерные системы для медицины. — URL: <http://econf.rae.ru/article/4854>.
4. Mathews, T. J. Infant Mortality Statistics From the 2007 Period / T. J. Mathews, M. F. MacDorman // National Vital Statistics Reports. — 2011. — Vol. 59, № 6. — С. 31 p.
5. Оценка нарушений гемостаза у недоношенных новорожденных / Г. Н. Кузьменко [и др.] // Российский педиатрический журнал. — 2009. — № 5. — С. 4–8.
6. Blair, P. Platelet alpha-granules: basic biology and clinical correlates / P. Blair, R. Flaumenhaft // Blood Reviews. — 2009. — Vol. 23. — P. 177–189.
7. Гемостаз в динамике первой недели жизни как отражение механизмов адаптации ко внеутробной жизни новорожденного / Н. П. Шабалов [и др.] // Педиатрия. — 2000. — № 3. — С. 22.
8. Дмитриев, В. В. Практическая коагулология / В. В. Дмитриев. — Мн.: Бел. наука, 2004. — 544 с.
9. Corrigan, J. Neonatal thrombosis and thrombolytic system / J. Corrigan // Am. J. Pediatr. Hematol/Oncol. — 1988. — Vol. 10. — № 1. — P. 83–91.
10. Кобец, Т. В. Курс лекций по детской гематологии / Т. В. Кобец, Г. А. Бассальго. — Симферополь, 2000. — С. 4–12.
11. Hemolytic and Hemorrhagic Disease of the Newborn: educational appliance for practical classes in pediatrician for English-speaking medical students / N. S. Titova [et al.]. — Kharkov: KhSMU, 2005. — 24 p.
12. Патология системы гемостаза у новорожденных. Возможности диагностики и коррекции: учеб. пособие для врачей / А. В. Суворова [и др.] // Барнаул, 2004. — 36 с.
13. Чупрова, А. В. Система неонатального гемостаза в норме и при патологии / А. В. Чупрова // Бюлл. РАМН. — 2005. — № 4. — С. 13–19.
14. Особенности системы гемостаза у глубоко недоношенных новорожденных / И. В. Пикалов [и др.] // Сибирский консилум. — 2004. — № 4 (34). — С. 14–18.
15. Maturation of the hemostatic system during childhood / M. Andrew [et al.] // Blood. — 1992. — Vol. 80. — P. 1998–2005.
16. Development of the hemostatic system in the neonate and young infant / M. Andrew [et al.] // Am. J. of Ped. Hemat/Oncol. — 1990. — Vol. 12. — P. 95–104.
17. Третьякова, О. С. Особенности системы гемостаза в неонатальном периоде / О. С. Третьякова // Дитячий лікар. — 2011. — № 1. — С. 26–34.
18. Camet, C. N. Focus on diagnosis: a primer on D-dimer / C. N. Camet, D. L. Yee // Pediatrics in Review. — 2011. — Vol. 32. — P. 31–33.
19. Neonatal and maternal fibrinolysis: Activation at time of birth / C. R. Suarez [et al.] // Am. J. of Hematol. — 2006. — Vol. 19, № 4. — P. 365–372.
20. Haemostasis and thrombosis task force. The investigation and management of neonatal haemostasis and thrombosis / M. Williams [et al.] // Brit. J. Haematol. — 2002. — Vol. 119, № 2. — P. 295–309.
21. Особенности геморрагического синдрома и системы гемостаза у недоношенных новорожденных детей / Н. Л. Прокopcева [и др.]. — Красноярск, 2002. — С. 43–47.
22. Кузьменко, Г. Н. Особенности гемостаза у недоношенных новорожденных различного гестационного возраста / Г. Н. Кузьменко, С. Б. Назаров, В. В. Чемоданов // Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии: матер. IV Всерос. конф. — М., 2009. — С. 270–271.
23. Haemostatic profile of full-term, healthy, small for gestational age neonates / G. Mitsiakos [et al.] // Thromb. Res. — 2009. — Vol. 124, № 3. — P. 288–291.
24. Neonatal coagulopathy in preterm, small-for-gestational-age infants / S. Hannam [et al.] // Biology of the Neonate. — 2003. — Vol. 83. — P. 177–181.
25. Шабалов, Н. П. Неонатология : учеб. пособие : в 2 т. / Н. П. Шабалов. — 3-е изд., испр. и доп. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — Т. 2. — 640 с.
26. Третьякова, М. Б. Особенности агрегационной активности тромбоцитов в цельной крови и богатой тромбоцитами плазме у новорожденных с задержкой внутриутробного развития / М. Б. Третьякова // Педиатрия. — 2005. — № 3. — С. 8–11.
27. Hematologic Problems of the Neonate / R. J. Hutchinson [et al.]. — Philadelphia, 2000. — 453 p.
28. Руководство по неонатологии / Д. П. Клоерги, Э. К. Эйхенвальд, Э. Р. Старк; пер. с англ. Т. В. Кончаловской. — 6-е изд. — К.: Феникс, 2010. — 839 с.
29. Neonatal and pregnancy outcome in primary antiphospholipid syndrome: a 10-year experience in one medical center / A. K. Chou [et al.] // Pediatr. Neonatol. — 2009. — Vol. 50. — № 4. — P. 143–146.