

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ВСЕРОССИЙСКИЙ УЧЕБНО-НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ПО НЕПРЕРЫВНОМУ МЕДИЦИНСКОМУ
И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМУ ОБРАЗОВАНИЮ**

**СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**

**СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА НОВОРОЖДЕННЫХ
В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ
(ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА)**

Учебное пособие

Томск – 2004

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ВСЕРОССИЙСКИЙ УЧЕБНО-НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ПО НЕПРЕРЫВНОМУ МЕДИЦИНСКОМУ
И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМУ ОБРАЗОВАНИЮ**

**СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**

Е.В. Михалев, Г.П. Филиппов, С.П. Ермоленко

**СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА НОВОРОЖДЕННЫХ
В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ
(ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА)**

Учебное пособие

Томск – 2004

УДК 616-005.1-08-053.31-07-08:612.648

ББК:Р731:Р733

М 692

Михалев Е.В., Филиппов Г.П., Ермоленко С.П. Система гемостаза новорожденных в норме и при патологии (диагностика, лечение, профилактика): Учебное пособие. – Томск, 2004. – 80 с.

В работе представлены данные об основных компонентах и механизмах функционирования системы гемостаза в норме. Приведены особенности системы у доношенных, недоношенных новорожденных. Приведены нормативные показатели в неонатальном периоде. Представлена методика исследования цельной нестабилизированной крови методом пьезоэлектрической гемовискозиметрии. Выявлены клинические типы агрегатограмм, встречающиеся в неонатальном периоде у новорожденных с различной перинатальной патологией. В пособии содержатся алгоритмы выявления различных нарушений системы гемостаза и лечения наиболее часто встречаемых форм.

Пособие предназначено для ординаторов, интернов, студентов старших курсов медицинских вузов. Также пособие будет полезно для врачей различных специальностей в области перинатальной медицины.

Учебное пособие рекомендовано Минздравом РФ

Рецензенты:

заведующий кафедрой неонатологии
Российской медицинской академии
последипломного образования,
доктор медицинских наук, профессор *М.С. Ефимов*

заведующий кафедрой детских болезней
лечебного факультета Кемеровской
государственной медицинской академии,
доктор медицинских наук, профессор *Б.И. Давыдов*

© Михалев Е.В., Филиппов Г.П., Ермоленко С.П., 2004

© Сибирский государственный медицинский университет, 2004

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	6
Краткая характеристика системы гемостаза	7
Особенности гемостаза у новорожденных	2
Состояние системы гемостаза у недоношенных новорожденных	17
Общие принципы диагностики геморрагических нарушений у новорожденных	18
Общие принципы лечения геморрагических нарушений у новорожденных	19
Диагностика геморрагической болезни новорожденных	20
Лечение геморрагической болезни новорожденных	20
Профилактика геморрагической болезни новорожденных	21
Диагностика ДВС – синдрома	22
Лечение ДВС – синдрома	25
Профилактика ДВС – синдрома	31
Диагностика транссиммунной тромбоцитопенической пурпуры	31
Лечение транссиммунной тромбоцитопенической пурпуры	32
Диагностика аллоиммунной тромбоцитопенической пурпуры	32
Лечение аллосиммунной тромбоцитопенической пурпуры	33
Методика оценки системы гемостаза у новорожденных на анализаторе АРП-01 «Меднорд»	34
Заключение	52
Тестовые вопросы	53
Задача	66
Литература	68
Приложение	70

ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

АДФ - аденозиндифосфат

АКТ – аутокоагуляционный тест

ВЖК – внутрижелудочковые кровоизлияния

ВМК – высокомолекулярный кининоген плазмы

ГБН – гемолитическая болезнь новорожденных

ГрБН – геморрагическая болезнь новорожденных

ОЦК – объем циркулирующей крови

ПАМБА – парааминобензойная кислота

ПДФ – продукты деградации фибриногена/фибрина

РФМК – растворимые фибринномерные комплексы

СЗП – свежезамороженная плазма

3 пф - фосфолипидный фактор тромбоцитов

Введение

В патологии детского возраста нарушения системы гемостаза занимают особое место, поскольку они не только часты сами по себе, но и входят в патогенез многих других патологических процессов. Кровоизлияния и кровотечения – распространенные симптомы различных заболеваний новорожденных. По данным различных авторов, геморрагические расстройства диагностируют у всех новорожденных от 2,2 до 16,0 %. Нарушения гемостаза развиваются значительно чаще, чем диагностируются вследствие их маловыраженного и даже бессимптомного течения. Существенным сдвигам подвергается эта система в периоде новорожденности, причем эта физиологическая перестройка существенно затрудняет раннее распознавание наследственных и приобретенных коагулопатий, препятствует правильной и своевременной коррекции системы гемостаза. Несмотря на эти особенности системы гемостаза, у здоровых новорожденных, развивавшихся в благоприятных условиях, достаточно редко встречаются геморрагические расстройства, тогда как они легко возникают у детей с перинатальной патологией – асфиксией, инфекцией. Само же исследование системы гемостаза у новорожденных представляет большие трудности и требует специальных методических подходов, что обусловлено, с одной стороны, невозможностью и недопустимостью получения у них больших количеств крови – до 10-20 мл, а с другой – необоснованностью оценки состояния гемостаза по результатам исследования плазмы, а не цельной крови, так как в периоде новорожденности эти показатели из-за существенных сдвигов гематокритного показателя и физиологического гемолиза весьма существенно отличаются друг от друга. Вместе с тем необходимо учитывать, что развернутое исследование всех компонентов системы гемостаза в повседневной практике представляет большие трудности, поэтому необходимая информация поступает клиницисту слишком

поздно, не отвечает задачам ургентной диагностики и лечения. Ввиду перечисленных трудностей отсутствуют единые физиологические параметры и параметры нарушения гемостаза у новорожденных детей, поэтому они отрывочны, зачастую односторонни и ошибочны, что, в свою очередь, приводит к ошибкам в диагностике и лечении больных, необоснованным профилактическим рекомендациям.

Краткая характеристика системы гемостаза

Система гемостаза – это биологическая система, обеспечивающая сохранение жидкого состояния крови, с одной стороны, и предупреждение и остановку кровотечений – с другой, путем поддержания структурной целостности стенок кровеносных сосудов и достаточно быстрого тромбирования последних при повреждениях. Эта система препятствует убыли крови из циркулирующего русла, способствует нормальному кровоснабжению органов, сохранению необходимого объема крови.

Для поддержания жидкого состояния крови в организме человека существуют три специальные системы: 1) свертывающая, образующая тромб; 2) противосвертывающая (антикоагулянтная), препятствующая возникновению тромба; 3) фибринолитическая, растворяющая образовавшийся тромб.

При повреждении сосуда возникает необходимость в местном образовании тромба для остановки кровотечения из поврежденного сосуда. В остальной части системы кровь останется жидкой. Образовавшийся для гемостаза тромб не растворяется компонентами фибринолитической системы.

Осуществляется гемостаз, в основном, тремя взаимодействующими между собой компонентами: сосудистой стенкой, клетками крови и плазмой. Каждый из них несет в себе следующие группы веществ:

- а) факторы свертывания и фибринолиза;
- б) активаторы обоих процессов;
- в) ингибиторы свертывания крови;
- г) ко- и профакторы обоих процессов;
- д) активаторы и ингибиторы ко- и профакторов обоих процессов.

На повреждение первыми реагируют кровеносные сосуды (спазм, открытие шунтов и др.), клетки крови – тромбоциты и частично эритроциты, далее свертывающая система крови. В связи с этим различают начальный, или первичный, сосудисто-тромбоцитарный гемостаз и вторичный, коагуляционный гемостаз.

Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз

Он осуществляется непосредственно после травмы мелких сосудов: вначале происходит спазм концевых сосудов в месте травмы, обусловленный нейрососудистым рефлексом; дальнейшее сужение сосудов обеспечивается адреналином, который рефлекторно выбрасывается в кровь. В течение 1-3 секунд после травмы начинает формироваться гемостатический тромбоцитарный тромб: в месте повреждения сосуда происходят адгезия и агрегация тромбоцитов, они прилипают к поврежденным эндотелиальным клеткам, коллагену. Ведущая роль в первичном запуске агрегации принадлежит АДФ, поступающему из поврежденных сосудистой стенки и эритроцитов. Поврежденная стенка сосуда активирует высвобождение из тромбоцитов эндогенных факторов агрегации (АДФ, адреналин, серотонин, тромбоксан). Мощный агрегант тромбин завершает «реакцию освобождения» внутрипластинчатых факторов, консолидацию армирование тромба фибрином. Тромбоцитарный тромб останавливает кровотечение лишь в микрососудах с низким артериальным давлением. В

сосудах же более крупных, с более высоким давлением крови тромбоцитарный тромб уже не в состоянии обеспечить надежный гемостаз. В таких случаях ведущая роль принадлежит свертывающей системе крови, коагуляционному гемостазу.

Коагуляционный гемостаз

Свертывание крови – многоэтапный каскадный ферментативный процесс, в котором последовательно активизируются проферменты и действуют силы аутокатализа, функционирующие как сверху вниз, так и по механизму обратной связи.

В свертывающей системе различают внутренний и внешний механизмы, активирующие запуск гемостаза. Для внутреннего необходим контакт белков плазмы с коллагеном и другими эндотелиальными структурами, при этом активируется контактный фактор (фактор XII) (см. табл. 1 приложения) с последующим запуском свертывания по внутреннему механизму. Для внешнего необходимо поступление из стенки сосуда и тканей в кровь тканевого тромбопластина (фактор III), который в комплексе с фактором VII (проконвертин) образует активатор X (фактор Стюарта-Прауэра, протромбиназа). Оба механизма необходимы для нормального гемостаза.

В коагуляционном гемостазе выделяют четыре последовательные фазы: I – формирование активной протромбиназы; II – образование тромбина; III – образование фибрина и IV – послефаза, представленная процессами ретракции и фибринолиза. Взаимодействие между ферментными и неферментными факторами происходит в сложных белково-липидных комплексах, которые образуются на разных ступенях коагуляционного каскада. В активации начальных этапов свертывания крови участвует калликреин-кининовая система.

При внутреннем механизме активации протромбиназы в контакте с коллагеном или какой-либо другой чужеродной поверхностью активируется фактор XII (XII \Rightarrow XIIa), который через калликреин-кининовую систему вступает во взаимодействие с XI фактором (плазменный предшественник тромбопластина) и превращает его в активную форму. Начальная «контактная» фаза ускоряется Зпф и не требует ионов кальция (фактор IV). Все последующие фазы коагуляционного каскада, начиная с активации фактора IX (плазменный компонент тромбопластина), нуждаются в ионизированном кальции.

В первом комплексе факторов внутреннего механизма «XIIa + XI + Зпф» активируется фактор IX; в комплексе «фактор IXa + VIII (антигемофильный глобулин) + Ca⁺⁺ + Зпф» активизируется фактор X; в комплексе «фактор Xa + фактор V (проакцелерин) + Ca⁺⁺ + Зпф» – активированный фактор V действует энзиматически на протромбин, превращая его в тромбин (протромбиновый комплекс, протромбиназа).

Во внешнем механизме формирования протромбиназной активности образуется комплекс факторов «III (тканевой тромбопластин) + VII + Ca⁺⁺», направленный на активацию фактора X. Далее процесс свертывания переходит во вторую фазу – превращения протромбина в тромбин. В третьей фазе тромбин отщепляет фибринопептиды А и В от молекулы фибриногена, превращая их в фибринмономеры, которые спонтанно полимеризуются в волокна фибрина. Тромбин активирует фактор XIII (фибринстабилизирующий фактор), который укрепляет фибрин – полимеры, переводит растворимый фибрин S (Solubile) в нерастворимый фибрин I (Insolubile). В сгустке фибрина задерживается много форменных элементов крови – эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, последние вызывают уплотнение и ретракцию сгустка.

Фибринолиз

Свертывающая система крови функционально взаимосвязана с фибринолитической, кининовой и системой комплемента. Фибринолитическая система, обеспечивающая лизис фибрина в кровяном русле, запускается теми же факторами, что и свертывание крови. Фактор XIIa взаимодействует с прекалликреином и ВМК и активизирует плазминоген. Фибринолиз идет тем быстрее, чем выше локальная концентрация плазминогена в сгустках. Кроме ферментной фибринолитической системы, в организме находится неферментативный фибринолиз, осуществляемый комплексом «гепарин – антитромбин III – адреналин» и функционирующий в физиологических условиях.

Ингибиторы свертывания крови

Важная сторона гемостаза – ингибирование процессов свертывания крови. Ингибиторы сохраняют жидкое состояние крови в циркуляции, препятствуют переходу локального тромбообразования в распространенное.

Известны две группы естественных ингибиторов свертывания крови:

1) Первичные, предшествующие свертыванию крови.

Антитромбин III является наиболее мощным ингибитором свертывания, действующим не только как антитромбин, но и как инактиватор факторов Xa, IXa, XIa, XIIa, VIIa, V. На долю антитромбина III приходится 75 % всей антикоагулянтной активности плазмы, он является основным плазменным кофактором гепарина, в присутствии гепарина его активность возрастает в 50-100 раз.

Протеин С синтезируется гепатоцитами, К – витаминзависимый профермент, активирующийся тромбином и фактором Ха (а также трипсином и ядом гадюк), расщепляет и инактивирует факторы VIII и V.

Процесс катализируется образующимся в эндотелии *белком – тромбомодулином* и еще одним К – витаминзависимым гепатогенным фактором – *протеином S*. Последний усиливает действие на факторы VIII и V. Дефицит протеина S ведет к тромбозам уже в молодом возрасте.

α_2 -макроглобулин – белок, обладающий способностью связывать активированные компоненты системы свертывания крови и фибринолиза.

2) Вторичные, образующиеся в процессе свертывания крови, протеолиза.

Антитромбин I – фибрин, на котором происходит адсорбция и инактивация тромбина, фактора Ха.

Антитромбин IV – продукт расщепления фибриногена или фибрина.

В процессе гемостаза образуются дополнительные антикоагулянты в виде «отработанных» факторов крови, продукты фибринолиза, также являющиеся антикоагулянтами, делают молекулы фибриногена недоступными воздействию тромбина. Поэтому определение в плазме продуктов расщепления фибриногена и фибрина (ПДФ) плазмином имеет значение в распознавании локального и диссеминированного свертывания крови (ДВС-синдрома).

Особенности гемостаза у новорожденных

Особенности сосудисто-тромбоцитарного гемостаза

Количество тромбоцитов у доношенных новорожденных составляет $150-400 \times 10^9/\text{л}$ и не отличается от содержания их у детей старшего возраста. Резистентность капилляров у здоровых новорожденных

нормальная. Нет различий в адгезивной функции тромбоцитов у новорожденных и детей старшего возраста. В то же время агрегационная функция пластинок снижена с АДФ, коллагеном, адреналином. Снижение агрегационной активности сочетается с ослабленной реакцией высвобождения внутрипластинчатых факторов, в основе которой лежат три механизма: 1) снижение эндогенных агонистов агрегации в гранулах; 2) меньшее образование простагландинов и тромбосана A_2 вследствие более низкого уровня в тромбоцитах циклооксигеназы; 3) незрелость мембранных рецепторов. Количество α_2 -адренорецепторов на мембране тромбоцитов новорожденных на 50 % меньше, чем у взрослых.

Гипофункция тромбоцитов сочетается с гипокоагуляцией. В связи с этим необходимо учитывать два обстоятельства:

1. При возникновении у новорожденных тромбоцитопении любого генеза порог критического снижения этих клеток, при котором возможно развитие геморрагий, у новорожденных значительно выше, чем у детей старшего возраста.
2. При назначении витамин-К-зависимых факторов следует учитывать, что они снижают функциональную активность тромбоцитов.

Особенности свертывающей системы крови

Количественные и качественные сдвиги в этой системе выявляются у новорожденных на всех уровнях гемокоагуляционного каскада. В связи с дефицитом ряда плазменных факторов в плазме выявляется гипокоагуляция. В то же время в цельной крови у тех же детей выявляется нормо- или даже гиперкоагуляция. Это связано с наличием физиологического гемолиза эритроцитов. Установлено активное действие на агрегацию тромбоцитов гемолизата эритроцитов. На систему гемостаза оказывает влияние гематокритный показатель.

У новорожденных отмечается низкий уровень антитромбинов и других антипротеаз, включая антиактиваторы X и XI факторов, что способствовало гиперкоагуляции.

Плацента обладает мощной тромбопластической активностью. Несомненна возможность попадания плацентарного тромбoplastина в кровотоки плода, особенно при патологических родах.

У новорожденных ускорен оборот факторов свертывания крови, более интенсивны как их синтез, так и распад. Этим объясняются нормальные величины некоторых общих коагуляционных тестов при одновременном низком уровне ряда факторов свертывания.

Известно активное регулирующее влияние гормонов на свертывающую систему крови, функциональное состояние клеточных мембран (тромбоцитов, лейкоцитов, эритроцитов), проницаемость сосудистой стенки. Своеобразный гормональный фон первых дней жизни не только определяет физиологический дефицит белково-синтетической функции печени в это время, что приводит к транзиторной недостаточности в крови у большинства здоровых новорожденных витамин-К-зависимых факторов свертывания крови, но и существенно модифицирует гемостаз в целом.

Особенности состояния пускового механизма свертывания крови

При рождении у ребенка уровень фактора XII составляет до 20-70 % от нормы у старших детей и нормализуется на 9-14-м месяце. Уровни прекалликреина и есть в списке сокращений ВМК также снижены – соответственно до 20-50 и 40-80 % по сравнению с детьми первого года жизни. При этом замедляется как свертывание крови, так и фибринолиз.

У новорожденных отмечается снижение уровня фактора XI до 20-50 % и восстановление до нормы к 2-месячному возрасту.

*Особенности внешнего механизма свертывания крови
и витамин-К-зависимые факторы*

Наиболее изучена и характерна для периода новорожденности депрессия К-витамин-зависимых факторов – II, VII, IX, X, синтезирующиеся в печени гепатоцитами. С этим связано удлинение протромбинового времени, отражающее суммарно степень дефицита факторов II, V, VII, X, а также коагуляционных показателей (протромбиновый индекс, тромбиновое время). Наиболее выражен этот сдвиг на 3-6-й день после рождения в 1,5-2 раза. Содержание фактора II (протромбина) в плазме к моменту рождения составляет 30-70 %; фактора VII – 35-85 %; фактора IX – более 20-40 %; фактора X – 30-50 %. В последующие 5 дней жизни концентрация этих факторов еще более снижается с достижением минимума на 3-5-й день. К 8-му дню жизни содержание факторов протромбинового комплекса достигает уровня 1-го дня и повышается до нормальных показателей к месячному возрасту. Указанные факторы свертывания хорошо синтезируются печенью детей первых дней жизни, но этот процесс останется незавершенным из-за недостатка выработки витамина К и недостаточного их карбоксилирования. Значительное влияние на содержание в крови витамина К оказывают сроки перевязки пуповины до перекачивания крови из плаценты сосудов в кровотоки ребенка, что приводит к значительному снижению уровня витамин-К-зависимых факторов. Раннее прикладывание новорожденного к груди (в первые 2 часа после рождения) значительно уменьшает послеродовой дефицит факторов свертывания крови по сравнению с теми же показателями через 6-8 часов.

Содержание фибриногена (фактор I) в крови доношенных и недоношенных детей нормально или субнормально.

У новорожденных в 2 раза снижен фактор XIII (фибринстабилизирующий фактор), но недостаток его определяется лишь иммунологическим методом. Но 10-процентный уровень фактора XIII обеспечивает полную стабилизацию фибрина.

Особенности антикоагулянтной активности крови

У доношенного новорожденного уровень антитромбина III в плазме снижен до 55-60 % и возвращается к норме взрослых к 6 месяцам жизни.

Существенно снижен уровень протеинов C и S. Это говорит о значительной депрессии противосвертывающих механизмов. Снижение указанных факторов ниже 60-70 % вызывает отчетливую склонность к тромбозам.

Таким образом, свертывающая и противосвертывающая системы гемостаза у новорожденных находятся в сбалансированном состоянии, но на ином, чем в последующих возрастных группах, функциональном уровне.

Особенности фибринолитической системы

Содержание плазминогена в периоде новорожденности снижено до 20-50 % и восстанавливается до уровня взрослых лишь к 6-месячному возрасту. Уровень активаторов плазминогена у детей первой недели жизни повышен, что сказывается на укорочении времени лизиса фибрина в эуглобулиновом тесте. Выраженное влияние на активацию фибринолитической системы оказывает время перевязки пуповины: при перевязке через 3-5 минут активация фибринолиза обнаруживается у 81 % новорожденных, тогда как при ранней перевязке – лишь у 3 %. Существенно снижен XIIa-калликреин-зависимый фибринолиз. В периоде новорожденности одним из механизмов, осуществляющих поддержание

крови в жидком состоянии, является активация фибринолиза по внешнему пути за счет воздействия клеточных киназ, в том числе и освобождающихся при гемолизе и цитолизе.

Фибринолитическая система крови у здоровых новорожденных также сбалансирована, но качественно отличается от фибринолитической системы взрослых.

Состояние системы гемостаза у недоношенных новорожденных

У недоношенных детей отмечается еще большая депрессия свертывания крови, уровень факторов протромбинового комплекса более снижен (до 36-60 %). Важно отметить, что наибольший гипокоагуляционный сдвиг у недоношенных обнаруживается в первый день жизни, тогда как у доношенных новорожденных – на третьи-шестые сутки, что объясняется сниженным синтезом факторов свертывания в печени. У недоношенных большая депрессия физиологических антикоагулянтов: уровень антитромбина III составляет 10-50 %, а протеина С – от 20-60 %. Более выражено у них и снижение фактора XII; а также компонентов фибринолитической и калликреин-кининовой систем.

В совокупности эти изменения обуславливают меньшую устойчивость системы гемостаза, большую частоту развития – как кровоточивости, так и внутрисосудистого свертывания крови в этой группе новорожденных. Практически любая патология у недоношенных новорожденных может осложняться кровоточивостью или ДВС-синдромом.

Общие принципы диагностики геморрагических нарушений у новорожденных

Строгая последовательность диагностического поиска позволяет найти наиболее рациональный путь обследования больных с патологией гемостаза. При сборе анамнеза необходимо получить следующую информацию: являются ли выявленные тромбогеморрагические сдвиги гемостаза наследственными или приобретенными. Далее определяют тип кровоточивости: гематомный, петехиально-пятнистый (микроциркуляторный), васкулитно-пурпурный, смешанный (микроциркуляторно-гематомный), микроангиоматозный.

При лабораторном обследовании следует определить локализацию дефекта в системе гемостаза. Проводится два типа лабораторных тестов: скрининговые и уточняющие. Скрининговые тесты констатируют наличие отклонений от нормы без указания на их природу. Уточняющие пробы устанавливают отсутствующий фактор, то есть локализацию дефекта в системе гемостаза.

Тщательно собранный анамнез и клиническая картина геморрагических появлений позволяют врачу выбрать необходимый набор скрининговых, а затем уточняющих тестов, отказаться от выполнения исследований, не несущих нужной информации, что позволяет значительно сократить время обследования и расход крови обследуемого ребенка.

**Нормативы некоторых гемостазиологических показателей у
новорожденных (сводные данные литературы)**

Вид гемостаза	Тесты	Норма
Первичный гемостаз	Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$ Длительность кровотечения, мин: по Дьюку Адгезия тромбоцитов, % Агрегация тромбоцитов, %	150-350 2-3 30-40 30-40
Вторичный гемостаз (коагулограмма)	Время свертывания по Ли-Уайту, мин: в несиликонированной пробирке Парциальное тромбопластиновое время, с*	4-7 45-65
<i>I фаза (протромбинообразование)</i>	Протромбиновое время, с Время рекальцификации плазмы, с Аутокоагулограмма, с	13-16 80-120 8-12
<i>II фаза (тромбинообразование)</i>	Протромбиновый индекс, % Тромбиновое время, с	80-100 10-16
<i>III фаза (фибринообразование)</i>	Фибриноген А, г/л Фибриноген В	1,5-3,0 отсутствует
<i>Антикоагулянты</i>	Толерантность плазмы к гепарину, мин Антитромбин III, %	10-16 75-80
<i>Фибринолиз</i>	Спонтанный фибринолиз, % Эуглобиновый фибринолиз, мин Ингибиторы фибринолиза, усл. ед. Продукты деградации фибрина, мг/мл	10-20 140 1,5-2,0 0-7
<i>Гемостатические свойства кровяного сгустка</i>	Ретракция кровяного сгустка, % Фибриназа XIII, с Гематокрит, %	50-70 50-100 0,35-0,5

* - секунды

**Общие принципы лечения
геморрагических нарушений у новорожденных**

Лечебная тактика зависит от причины, вида и тяжести геморрагических расстройств. Кровоточивость любого генеза в периоде новорожденности требует экстренной заместительной терапии. Еще до

окончательного установления вида геморрагического нарушения приступают к струйному введению нативной или свежзамороженной плазмы, в которой содержатся все факторы свертывания крови, в том числе факторы VIII, IX, Виллебранда и X.

Диагностика геморрагической болезни новорожденных (ГрБН)

Основывается, прежде всего, на отсутствии других «фоновых» заболеваний у ребенка (инфекции, респираторного дистресс-синдрома и др.). Фиксируют внимание на отсутствие кровоточивости у других членов семьи. Лабораторная диагностика основывается на выявлении резкого снижения факторов протромбинового комплекса до 10-20 % при удлинении времени свертывания крови. Дифференцируют ГрБН прежде всего с ДВС-синдромом и тромбоцитопеническими геморрагиями.

Лечение геморрагической болезни новорожденных

Для обеспечения немедленного гемостатического действия и повышения уровня факторов протромбинового комплекса необходимо провести струйную трансфузию свежей нативной или свежзамороженной плазмы из расчета 10-15 мл на 1 кг массы тела с одновременным введением в вену 3-5 мг викасола (водорастворимый витамин К₃). В этих дозах препараты витамина К не оказывают гемолитического действия. Более эффективен, чем последний, витамин К₁ (фитоменадион, конакион, мейфитон), выпускаемый зарубежными фирмами. Введения плазмы необходимы, так как эффект препаратов витамина К начинает проявляться через 6-8 часов после их введения и достигает достаточной выраженности через 18-24 часа. Между тем при ГрБН кровоточивость может прогрессировать так быстро и неожиданно, приводить к таким необратимым катастрофам (кровоизлияния в мозг, надпочечники, глубокая

гиповолемия, шок и др.), что ожидание гемостатического и корректирующего эффектов витамина К недопустимо. ГрБН требует незамедлительного и комплексного лечения больных трансфузиями плазмы и препаратами витамина К. Местная гемостатическая терапия. Кровоточивость из пупочной ранки: накладывается гемостатическая губка; 0,1 % раствор адреналина на ватный тампон и на пупочную ранку; 25 % раствор сернокислой магнезии; фибринная пленка.

При мелене: кормить детей сцеженным грудным молоком. Внутрь назначают раствор тромбина и андроксона в аминокaproновой кислоте (ампулу сухого тромбина растворяют в 50 мл 5 % раствора аминокaproновой кислоты, добавляют 1 мл 0,025 % раствора андроксона и дают по 5 мл 3-4 раза в день. Назначается также внутрь раствор натрия гидрокарбоната 0,5 %, по 5 мл 3 раза в день.

Введение концентрата факторов II, V, X и IX (препарат PPSB) нецелесообразно и даже опасно, поскольку в этом концентрате факторы свертывания находятся в частично активированном состоянии и не сбалансированы с физиологическими антикоагулянтами. В силу этого введение концентратов, как об этом свидетельствуют наблюдения авторов, могут спровоцировать тромбозы или ДВС-синдром.

Профилактика геморрагической болезни новорожденных

С целью профилактики ГрБН матерям, относящимся к группе риска, за 12-24 часа до родов вводят 0,5 мл 1 % раствора викасола. Детям, родившимся от матерей группы риска (хроническая внутриутробная гипоксия плода, недоношенность, многоплодие и др.), целесообразно сразу после рождения вводить однократно внутримышечно 0,2-0,5 мл 1 % раствора викасола или внутрь в течение 1-2 дней по 1 мг 3 раза в день. Витамин К в дозе 2 мг, принятый внутрь, не уступает по эффективности 1 мг, введенному внутримышечно. Детям, родившимся в асфиксии, следует

назначить комплекс профилактических и лечебных мероприятий для ликвидации гипоксемии, ацидоза, гипотермии. Назначается андроксон 0,025 % 0,1 мл внутримышечно, этамзилат 0,05 мл 3 раза в день. Поздняя перевязка пуповины после ее пульсации (повышается уровень К-зависимых факторов). Раннее прикладывание ребенка к груди матери, желательно после его рождения.

Диагностика ДВС-синдрома

Лабораторная диагностика ДВС-синдрома затруднена в связи с общей гипокоагуляцией, свойственной периоду новорожденности, физиологическим дефицитом прокоагулянтов, ингибиторов свертывания (АТ III, белки С и S, плазминоген). ДВС-синдром при ряде форм патологии является единственно возможным вариантом нарушения гемостаза (шоковое и терминальные состояния, тяжелые формы сепсиса и т.д.) и является компонентом болезни. Показаниями к экстренному обследованию больного являются тяжелые инфекционные токсикозы, расстройства периферического кровообращения, острый геморрагический синдром.

Объем лабораторных исследований зависит от условий, где проводится исследование больных.

При отсутствии лаборатории диагностики нарушений гемостаза врач должен ориентироваться на:

- 1) клинические критерии – кожный геморрагический синдром, периферический кровоток, кровотечение из слизистых;
- 2) появление фрагментированных эритроцитов (анизо-, пойкилоцитоз, скорлупки), снижение числа тромбоцитов в мазке периферической крови;
- 3) однопробирочный тест – время свертывания крови по Ли-Уайту в 1 мл венозной крови и скорости лизиса сгустка крови.

Если время свертывания крови короче 4 минут, можно предположить I стадию ДВС; более 9 минут – II стадию;

4) если сгусток образуется медленно, но не лизируется за 30-60 минут, то, вероятно, имеет место II стадия; если сгусток лизируется быстрее, чем за 30 минут, или вовсе не образуется, то можно думать о далеко зашедшей II или III стадии;

5) если сгусток не образуется, а тромбин чужой крови не растворяется в течение 30 минут, или при добавлении 0,1 мл тромбина образуется сгусток, то предполагают II стадию; если сгусток чужой крови растворяется в крови больного и тромбин не сворачивает ее, то это свидетельствует о патологическом фибринолизе III стадии ДВС.

Современные лаборатории диагностики нарушений гемостаза, помимо общих коагуляционных тестов (время рекальцификации плазмы, АПТВ и др.), дополнительно проводят следующие методики:

- 1) тромбиновое время (удлинено из-за повышенной антитромбиновой активности крови);
- 2) количество тромбоцитов (снижено во II и III стадиях ДВС);
- 3) спонтанная агрегация тромбоцитов (повышена);
- 4) ПДФ (повышены);
- 5) паракоагуляционные пробы – этаноловая и протаминсульфатная (положительные в I и II стадиях ДВС);
- 6) повреждение и фрагментация эритроцитов – во II и III стадиях ДВС;
- 7) антитромбин III (снижение);
- 8) сывороточная коагуляционная проба с ядом эфы;
- 9) тромбоцитарный фактор IV (повышение).

В более простых случаях достаточно выполнить три пробы: определение ПДФ, подсчет числа тромбоцитов и постановка этанолового

теста. Большинство этих тестов одинаково информативны при остром и хроническом ДВС-синдромах.

При регистрации процесса свертывания крови на тромбоэластографе на гиперкоагуляцию будут указывать укорочение времени ретракции (R), времени образования сгустка (K), расширение максимальной амплитуды (MA), увеличение максимальной эластичности (E). В фазе потребления факторов свертывания отмечается удлинение R, K, ускорение максимальной амплитуды. В фазе повышенного фибринолиза сгусток подвергается лизису, оставляя силуэт КГ в виде «луковицы».

Таким образом, основные критерии ДВС-синдрома у новорожденных следующие:

1. Наличие основного тяжелого заболевания.
2. Развитие кровоточивости на фоне этого заболевания.
3. Тромбоцитопения потребления менее $150 \times 10^9/\text{л}$ в сочетании с повышенной спонтанной агрегацией тромбоцитов.
4. Фазовые и разнонаправленные сдвиги показаний общих коагуляционных тестов – протромбинового, тромбинового – характерна, с одной стороны, смена фаз гипер- и гипокоагуляции, а с другой – неоднородность сдвигов в разных тестах, то есть гипокоагуляция в одних из них при одновременной гипокоагуляции в других; такой разнотестовый характер показателей характерен только для ДВС-синдрома.
5. Положительный результат одного или нескольких паракоагуляционных тестов – этанолового, протаминсульфатного, ортофенантролинового.
6. Выявление повышенного содержания РФМК и ранних ПДФ в сыворотке крови.
7. Выявление в сыворотке после свертывания тромбином «остаточного» или заблокированного фибриногена.

8. Снижение активности за счет интенсивного потребления некоторых факторов свертывания крови (VIII, V), физиологических антикоагулянтов (антитромбина III, белков C и S), плазминогена.
9. Повышенная фрагментация эритроцитов в мазке крови и нарастание числа поврежденных эритроцитов.

Динамический контроль за основными и дополнительными показателями помогает правильному лечению больных. Важны также общеклинические и биохимические методы исследования, выполняемые у тяжелых реанимационных больных.

Показатели гемостаза при различных стадиях ДВС-синдрома у новорожденных

Показатель	Норма	I ст.	II ст.	III ст.	IV ст.
Тромбоциты	150-350×10 ⁹ /л	300	150	<100	>200
Время свертывания	4-7 мин	2	9	12-20	6-9
Аутокоагулограмма	8-12 сек	7-9	11-13	15-20	9-13
Фибриноген	1,5-3 г/л	2	1,5-2	<1,5	2-3
Протромбиновое время	13-16 мин	14	16	20	14-20
Антитромбин III	75-80 %	80	70-75	30-60	80
Этаноловая проба	отр	+	++	±	±
Протаминавая проба	отр	++	+	±	±
Продукты деградации фибрина (ПДФ)	0-7 мг/мл	5-10	>10	>15	7-10
Ретракция сгустка	50-70 %	80	70	50	60

Лечение ДВС-синдрома

Особенностями ДВС-синдрома у новорожденных являются скоротечность, развитие кровоточивости, молниеносность течения и высокая летальность даже при рациональном лечении. Терапия больных с ДВС-синдромом должна быть комплексной, направленной как на устранение причины развития этого синдрома, т.е. лечение основного заболевания, так и на ликвидацию тех нарушений в системе гемостаза и в микроциркуляции органов, которые составляют сущность данного

синдрома. Следует подчеркнуть важность своевременной, правильно подобранной антибиотикотерапии при всех ДВС-синдромах бактериального генеза, а также при появлении признаков вторичного инфицирования ран, снижение барьерной функции слизистой оболочки кишечника. Лечение ДВС-синдрома представляет большие трудности и далеко не всегда бывает успешным при острых тяжелых формах с явлениями шока. Попытки купировать инфекционно-токсический ДВС-синдром одной лишь патогенетической терапией без своевременной и достаточно этиотропной в большинстве случаев обречены на неудачу.

Лечение I стадии ДВС-синдрома

Немедленно должны быть приняты меры по устранению причинных факторов развития ДВС-синдрома. Интенсивное лечение основного заболевания в реанимационном отделении. При инфекционно-воспалительных процессах проводят антибактериальную терапию путем внутривенного и внутримышечного введения антибиотиков широкого спектра действия, предпочтительно полусинтетических. Проведение мероприятий по восстановлению ОЦК, микроциркуляции, метаболизма, эффективного дыхания.

В литературе последних лет доминирует мнение о целесообразности ограничения показаний к применению гепарина. Гепарин показан только новорожденным с клиническими признаками развития тромбозов (гангренозно-некротические изменения кожи, острая почечная недостаточность, синдромы тромбозов больших сосудов). Гепарин применяется из расчета 10-15 ед/кг в течение 1 часа. Гепаринотерапия проводится обязательно под контролем времени свертывания крови. Исследуют время свертывание крови до и через 20 минут после введения гепарина: увеличение времени свертывания в 2 раза указывает на хорошую

гепаринизацию; при удлинении его более 10-15 минут дозу уменьшают в 2 раза.

Гепаринотерапию у новорожденных необходимо сочетать с вливанием СЗП, так как для новорожденных, особенно при ДВС-синдроме типичен дефицит антитромбина III, кофактором которого является гепарин, что делает применение одного гепарина малоэффективным. Внутривенно СЗП вводится из расчета 10-15 мл/кг массы тела. СЗП остается базисным компонентом терапии и обеспечивает:

- 1) коррекцию нарушений гемостаза путем возмещения компонентов, поддерживающих антитромботический потенциал крови: антитромбин III, плазминогена и его активаторов, физиологических антикоагулянтов, компонентов, нормализующих процесс свертывания крови;

- 2) восстановление антипротеазной активности крови.

Недостатком заместительной терапии СЗП является то, что при ее введении в больших дозах может наблюдаться чрезмерное повышение содержания в плазме больных фибриногена, фактора VIII, что ведет к повышению вязкости крови и агрегации тромбоцитов. За рубежом выпускается комплексный препарат антитромбин III + гепарин.

С целью улучшения микроциркуляции в терапии ДВС-синдрома применяются дезагреганты: трентал 2 мг/кг, курантил 2-3 мг/кг, тиклопедин (тиклид) 10-15 мг/кг/сут под строгим контролем коагулограммы. Мягкими дезагрегантами являются и антигистаминные препараты, вазодилататоры, глюкозо-новокаиновая смесь, реополиглюкин.

Лечение II и III стадий ДВС-синдрома

ДВС-синдром во II и III стадиях протекает тяжело, часто сопровождается гемокоагуляционным шоком. Необходимо срочно принять меры по быстрейшему устранению шока и ликвидации септической интоксикации – самых частых причин ДВС. Основу патогенетической терапии ДВС-синдрома у детей в этот период составляют внутривенные введения СЗП через инфузионный насос из расчета 10-15 мл/кг массы (часть дозы СЗП вводится в/в микроструйно со скоростью 3 мл/мин). В тяжелых случаях дозу СЗП увеличивают до 20 мл/кг с целью восполнения дефицита прокоагулянтов, антикоагулянтов, фибринолизина под лабораторным контролем системы гемостаза. При необходимости переливание плазмы повторяется каждые 8-12 часов.

Патогенетическая терапия во всех случаях должна включать методы восстановления микроциркуляции в органах, борьба со *сладж-синдромом*, поддержание ОЦК и центрального венозного давления. Гиповолемия корректируется увеличением объема циркулирующей крови при помощи переливания 5 % раствора альбумина, изотонического раствора 0,9 % натрия хлорида, раствора Рингера, 5-10 % раствора глюкозы, а также растворов, обладающих детоксицирующим действием.

При развитии инфекционно-токсического шока к антибиотикам присоединяют глюкокортикоидную терапию: преднизолон в разовой дозе 3-5 мг/кг, суточная доза 10-20 мг/кг, гидрокортизон 15-20 мг/кг или дексаметазон до 2-4 мг/кг в сутки. При крайне тяжелых состояниях вводится внутривенно капельно метипред до 500-1000 мг (пульс-терапия) до выведения больного из шокового состояния. Кортикостероиды обладают мембраностабилизирующим действием, повышают артериальное давление, являются заместительной терапией при стрессовых состояниях с надпочечниковой недостаточностью, уплотняют сосудистую стенку и пр.

Эффективность терапии ДВС-синдрома можно существенно повысить благодаря ограниченному и ни в коем случае не раннему применению гемотрансфузий, ибо последние при раннем применении лишь усугубляют внутрисосудистое свертывание и блокаду микроциркуляции в органах. Нежелательна трансфузия консервированной крови более 3 суток хранения, поскольку в этой крови уже имеется большое число собственных микросгустков. К трансфузиям свежей консервированной крови, а также взвеси отмытых эритроцитов следует прибегать только при возникновении значительной кровопотери (кишечные кровотечения и др.) и при выраженном снижении гематокритного показателя. Важно, чтобы такие трансфузии проводились после переливания плазмы, т.е. после достижения необходимой капиллярной гемодилюции. Именно поэтому нельзя рассматривать в одном контексте или противопоставлять друг другу гемотрансфузии и введение нативной или свежзамороженной плазмы – эти методы не идентичны ни по целевому назначению, ни по патогенетическому механизму действия.

Важное место в лечении больных с выраженными деструктивными изменениями в органах, а также в поздних стадиях развития ДВС-синдрома занимает капельное внутривенное введение больших доз антипротеаз: гордокс 10000 ед/кг или контрикал 500-1000 ед/кг, в тяжелых случаях до 10000 ед/кг/сут. Эти препараты блокируют протеолиз как в тканях, так и в крови, существенно ослабляя кровоточивость.

Запрещено применение при ДВС-синдроме у новорожденных аминокaproновой кислоты, амбена и других антифибринолитиков, поскольку они блокируют лишь фибринолиз, не ослабляя свертывания крови.

При развитии тяжелой тромбоцитопении для купирования геморрагического синдрома весьма существенное значение имеют трансфузии концентратов тромбоцитов до 4-8 доз в сутки (1 доза – 30-50

мл тромбоцито-концентрата, содержащего $0,5-1,5 \times 10^{11}$ тромбоцитов, что составляет 70-80 % тромбоцитов в 450 мл свежей крови).

После проведения инфузии катетер в центральной вене промывается гепарином (гепариновая пробка).

Важная группа лечебных мероприятий при ДВС-синдроме – восстановление функции «органов-мишеней». Борьба с острой дыхательной недостаточностью достигается переводом больных на ИВЛ с повышением давления на вдохе или без него. При острой почечной недостаточности, наряду с гепаринизацией, тренталом и другими перечисленными выше воздействиями, назначают внутривенно мочегонные препараты (фуросемид). В большинстве случаев функцию почек удается восстановить без применения гемодиализа.

Метод криоплазменной терапии ДВС-синдрома, разработанный школой З.С. Баркагана, получил широкое применение и позволил существенно снизить летальность, особенно при инфекционно-деструктивных и септических видах этого синдрома. Внедрение в практику современных методов лечения ДВС-синдрома позволило существенно повысить эффективность лечения больных, снизить летальность в 4-7 раз по сравнению с показателями, фигурирующими в литературе 15-20 лет назад. Интенсивная терапия, начатая на фоне кровоточивости, во многих случаях бывает неэффективной, а частота смертельных исходов достигает иногда 83 %.

Успех терапии ДВС-синдрома у новорожденных в значительной степени зависит от своевременного выявления и коррекции нарушений гемостаза. Поэтому при любой тяжелой патологии этого периода следует уделять должное внимание лабораторному выявлению этого синдрома и других возможных нарушений гемостаза.

Профилактика ДВС-синдрома

1. Своевременное устранение причин, вызывающих ДВС: правильное лечение основного заболевания, борьба с начинающимся шоком и расстройствами микроциркуляции, бережное ведение родов, менее травматическое выполнение хирургических вмешательств.
2. При наличии тромбогенной опасности (инфекции, кровопотери, травмы, ожоги) необходимо избегать назначения препаратов, которые повышают коагуляционный потенциал крови: ϵ -аминокапроновой кислоты, амбен. Не следует проводить необоснованные массивные трансфузии, а также трансфузии консервированной крови с длительным сроком хранения.
3. В терапии тяжелых инфекционно-воспалительных заболеваний рекомендуется раннее применение СЗП с гепарином, препаратов, улучшающих реологические свойства крови, а при необходимости – ингибиторы протеаз и плазмаферез.

Диагностика трансиммунной тромбоцитопенической пурпуры

Кровоточивость и тромбоцитопения возникают вне связи с какими-либо другими заболеваниями и выявляются уже в момент рождения ребенка. Трансиммунная форма констатируется при наличии у матери кровоточивости и тромбоцитопении не только во время беременности, но и в анамнезе. Иммунологическое обследование, выявление повышенного содержания на тромбоцитах матери IgG или антитромбоцитарных антител подтверждает иммунный генез данной патологии.

Лечение трансиммунной тромбоцитопенической пурпуры

Новорожденных с данной формой заболевания кормят донорским молоком или пастеризованным материнским молоком в течение 2-3 недель, далее прикладывают к груди матери под контролем количества тромбоцитов. При тяжелой кровоточивости, подозрении на кровоизлияние в мозг рассматривают следующие варианты терапии: заменное переливание крови; внутривенное вливание иммуноглобулина G (0,4 г/кг внутривенно капельно ежедневно на протяжении 5 дней) или назначение преднизолона 2 мг/кг/сутки (курс должен быть коротким – не более 2 недель). Иммуноглобулин G конкурентно ослабляет действие специфических антител на тромбоциты, повышает эффективность трансфузий тромбоцитарных концентратов.

Если тромбоцитопения сопровождается только кожным геморрагическим синдромом, то назначаются следующие препараты внутрь: аминокaproновая кислота в разовой дозе 0,05 г/кг массы тела 4 раза в день; кальция пантeнат по 0,005 г 3 раза в день; рутин 0,005 г 3 раза в день; дицинон по 0,05 г 4 раза в день.

При более стойком геморрагическом синдроме назначаются следующие препараты: 0,0025 % раствор андроксона по 0,5 мл в/м 1 раз в день; 1 % раствор АТФ по 1 мл ежедневно, курс 10-14 дней.

Диагностика аллоиммунной тромбоцитопенической пурпуры

Диагноз основывается на выявлении антитромбоцитарных антител в сыворотке крови матери, но при нормальном количестве IgG на ее тромбоцитах, а также при положительной реакции агглютинации тромбоцитов новорожденных в сыворотке крови матери. У ребенка кроме повышенной кровоточивости нет других отклонений от нормы, поэтому

при любых других гематологических изменениях, кроме тромбоцитопении, необходимо исключать другие причины тромбоцитопении.

Лечение аллоиммунной тромбоцитопенической пурпуры

При нетяжелой кровоточивости лечение – симптоматическое: кормить 1-2 недели донорским молоком. При выраженной кровоточивости, когда количество тромбоцитов в периферической крови менее 100000, показано внутривенное вливание тромбоцитарной массы 1 дозы. Назначаются глюкокортикоиды: преднизолон внутрь или внутримышечно в суточной дозе 2,0 мг/кг массы тела (3/4 дозы – утром, 1/4 дозы – днем), с отменой препарата через неделю.

Для ликвидации постгеморрагической анемии показано переливание отмытых эритроцитов из расчета 8-10 мл/кг. В тяжелых случаях – заменные трансфузии плазмы или плазмоферез (при гемолизе – плазмоцитозферез). Внутривенное вливание иммуноглобулина G (0,4-0,5 г/кг капельно ежедневно 3-5 дней). Использование всех этих методов показано при тяжело протекающих тромбоцитопениях и критически низком количестве этих клеток в крови. При лечении таких детей необходимо избегать препаратов, ухудшающих адгезивно-агрегационную активность тромбоцитов: карбенициллин, гипотиазид, фуросемид, ацетилсалициловая кислота, сульфаниламиды и др.

В большинстве случаев тромбоцитопения протекает легко или латентно и довольно быстро подвергается самопроизвольному обратному развитию. В таких ситуациях можно ограничиться наблюдением за динамикой тромбоцитов в крови и поведением симптоматической терапии.

Методика оценки системы гемостаза у новорожденных на анализаторе АРП-01 «Меднорд»

Для оценки показателей гемостаза необходимо забор крови осуществлять следующим образом: после наложения жгута пунктируют периферическую вену сухой иглой с зеленым наконечником ($d=0,8$ мм), жгут снимают сразу же после получения первой капли крови. Первым каплям крови дают стечь, после этого заполняют съемную кювету 0,6 мл крови и помещают в камеру гемокоагулографа АРП-01 «Меднорд» (патент на изобретение РФ №2063037 БИ №18 от 27.06.1996). Данный анализатор разрешен к применению в медицинской практике комиссией по лабораторному оборудованию Минздрава России (протокол № 5 от 25.06.1996), зарегистрирован в Российской Федерации и внесен в государственный реестр медицинских изделий (регистрационное удостоверение № 29/07050696/4334-02 от 15.10.2002) (ТУ 9443-001-0668933-95). Данный прибор позволял оценить процессы гемокоагуляции, ретракции сгустка крови и фибринолиза в реальном времени с получением данных и графического изображения процесса на жидкокристаллическом дисплее прибора. Определяли количественные вязкостные характеристики сосудисто-тромбоцитарного звена, коагуляционного звена и фибринолиза: A_g – интенсивность спонтанной агрегации тромбоцитов (тромбоцитарный компонент системы гемостаза), τ – период реакции (время формирования активной протромбиназы), k – константа тромбина (время формирования активного тромбина), AM – фибрин-тромбоцитарная константа крови (структурные свойства сгустка, его максимальная плотность), T – время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка (время тотального свертывания крови), F – суммарный показатель ретракции и спонтанного лизиса сгустка (фибринолитическая активность).

Далее мы приводим собственные данные исследования системы гемостаза у доношенных и недоношенных новорожденных, полученные на

анализаторе АРП-01 «Меднорд». Обследования проводились на базе родильного дома № 1, отделения патологии новорожденных, второго этапа выхаживания недоношенных и отделения интенсивной терапии и реанимации патологии новорожденных детской больницы № 1 г. Томска. Было обследовано 250 новорожденных.

Результаты представлены как $M \pm m$, где M – среднее значение, m – средняя ошибка средней величины. Проверка нормальности распределения выборок проводилась с помощью W -критерия Шапиро-Уилки. В связи с наличием ненормального распределения был применен непараметрический дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса (H). Для оценки взаимосвязи между количественными признаками проводилось вычисление коэффициента корреляции Спирмана. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

Показатели агрегатного состояния крови у доношенных новорожденных, получаемые на анализаторе АРП-01 «Меднорд», менялись однонаправленно с показателями общепринятой гемокоагулограммы (табл. 1).

Интенсивность спонтанной агрегации тромбоцитов (Ar) характеризует состояние тромбоцитарного компонента гемостаза.

Показатель r (время реакции) определяет время формирования активной протромбиназы и в основном характеризует I фазу свертывания крови. Он имеет положительный коэффициент корреляции с временем свертывания крови по Ли-Уайту ($r=0,84$), а также дает представление о внешнем (тканевой тромбопластин) механизме свертывания (отрицательный коэффициент корреляции ($r=-0,89$) с протромбиновым индексом) и внутреннем механизме свертывания (положительный коэффициент корреляции с активированным парциальным тромбопластиновым временем ($r=0,84$)). Кроме этого, время реакции имеет

отрицательный коэффициент корреляции ($r=-0,79$) с толерантностью плазмы к гепарину.

Т а б л и ц а 1

*Данные сравнения показателей гемостаза у доношенных детей
($p<0,05$)*

Показатель гемокоагулограммы	Показатель агрегатного состояния крови на анализаторе АРП-01 «Меднорд»	Коэффициент корреляции
Время свертывания крови по Ли-Уайту	Период реакции (г)	0,84
	Константа тромбина (к)	0,83
	Фибрин-тромбоцитарная константа крови (АМ, отн.ед.)	-0,65
Протромбиновый индекс	Период реакции (г)	-0,89
	Константа тромбина (к)	-0,86
	Фибрин-тромбоцитарная константа крови (АМ, отн.ед.)	0,67
	Константа тотального свертывания крови (Т)	-0,80
Активированное парциальное тромбопластиновое время	Период реакции (г)	0,84
	Константа тромбина (к)	0,77
	Фибрин-тромбоцитарная константа крови (АМ, отн.ед.)	-0,61
	Константа тотального свертывания крови (Т)	0,58
Время рекальцификации плазмы	Период реакции (г)	0,82
	Константа тромбина (к)	0,87
	Константа тотального свертывания крови (Т)	0,67
Толерантность плазмы к гепарину	Период реакции (г)	-0,79
	Константа тромбина (к)	-0,73
	Фибрин-тромбоцитарная константа крови (АМ, отн.ед.)	0,69
	Константа тотального свертывания крови (Т)	-0,74
Общий фибриноген	Период реакции (г)	0,74
	Константа тромбина (к)	0,73
	Константа тотального свертывания крови (Т)	0,67

Показатель k (константа тромбина) частично определяет внутренний механизм формирования активного тромбина, включая факторы XII, XI, IX, VIII (положительный коэффициент корреляции ($r=0,87$) с временем рекальцификации плазмы), время превращения протромбина в тромбин и характеризует II фазу свертывания крови. Константа тромбина образует прямую корреляционную взаимосвязь ($r=0,77$) с активированным парциальным тромбопластиновым временем и обратную ($r=-0,73$) – с толерантностью плазмы к гепарину.

Фибрин-тромбоцитарная константа крови (AM) характеризует структурные свойства сгустка, отражает его функциональную полноценность и зависит от концентрации тромбоцитов, фибриногена. AM имеет положительный коэффициент корреляции ($r=0,67$) с протромбиновым индексом. Фибрин-тромбоцитарная константа крови образует обратную корреляционную взаимосвязь ($r=-0,61$) с активированным парциальным тромбопластиновым временем и толерантностью плазмы к гепарину ($r=-0,73$).

Время от начала свертывания крови до образования сгустка максимальной плотности (T) характеризует общее время коагуляции и антикоагулянтную активность. Обнаружена прямая корреляционная связь с концентрацией фибриногена ($r=0,67$) и обратная – с толерантностью плазмы к гепарину ($r=-0,74$).

Фибринолитическая активность крови (F) осуществляет действие, противоположное процессу свертывания крови, тем самым способствует поддержанию крови в жидком состоянии и предупреждению внутрисосудистого тромбообразования.

Т а б л и ц а 2

**Показатели системы гемостаза у здоровых доношенных
новорожденных ($M \pm m$) (собственные данные)**

Показатели	1-е сутки	4-7-е сутки	8-19-е сутки	20-28-е сутки	H	p
Интенсивность спонтанной агрегации тромбоцитов (Ag, отн. ед.)	-7,7±1,9	-8,0±2,3	-6,8±1,6	-6,7±0,8	1,27	>0,05
Период реакции (r, мин)	2,4±0,4	5,2±0,1	4,3±0,2	3,9±0,1	73,79	<0,001
Константа тромбина (k, мин)	2,9±0,2	4,6±0,1	3,2±0,1	3,1±0,1	55,66	<0,001
Фибрин-тромбоцитарная константа крови (AM, отн.ед.)	589,8±18,9	630,2±12,0	659,5±9,9	720,0±6,3	62,37	<0,001
Время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка (T, мин)	43,7±3,5	44,2±1,4	39,1±0,9	36,2±0,9	38,30	<0,001
Суммарный показатель ретракции и спонтанного лизиса сгустка (F, %)	11,4±1,5	15,2±0,8	13,7±1,1	10,0±0,4	43,83	<0,001

Примечание: H – критерий Краскела-Уоллиса, p – достигнутый уровень значимости.

У доношенных новорожденных, по данным агрегатограммы (табл. 2), в 1-е сутки жизни отмечается выраженная хронометрическая гиперкоагуляция (снижение показателей r, k), которая сочеталась со структурной гипокоагуляцией (снижение AM). Фибринолитическая система не изменена.

В возрасте 4-7 суток жизни наблюдалась хронометрическая (увеличены показатели r, k) и структурная (снижена AM) гипокоагуляции на фоне относительного ускорения фибринолиза (F).

Доказано, что данные изменения связаны со снижением уровня свободного гепарина, антитромбина III, фактора XIII на фоне увеличения содержания антиплазминовой активности.

У детей в возрасте 8-19 суток жизни показатели гемостаза, характеризующие I и II фазы свертывания, уменьшаются, однако сохраняется тенденция к гипокоагуляции на фоне умеренного снижения фибринолитической активности.

Более выраженная активация протромбиназо- и протромбинообразования, увеличение факторов контактной фазы свертывания, усиление антитромбиновой активности наблюдаются в возрасте 20-28 суток жизни. Улучшаются структурные свойства сгустка. Активность фибринолитической системы снижается.

Т а б л и ц а 3

**Показатели системы гемостаза у недоношенных новорожденных
($M \pm m$)**

Показатели	1-е сутки	4-7-е сутки	8-19-е сутки	20-28-е сутки	H	P
Интенсивность спонтанной агрегации тромбоцитов (Ag, отн. ед.)	-6,9±1,6	-8,0±2,1	-6,6±1,2	-7,5±0,9	8,23	<0,05
Период реакции (г, мин)	2,9±0,5	6,3±0,2	4,8±0,2	4,2±0,2	66,00	<0,001
Константа тромбина (к, мин)	3,4±0,4	5,0±0,1	3,6±0,2	3,2±0,1	50,04	<0,001
Фибрин-тромбоцитарная константа крови (AM, отн.ед.)	625,1±36,3	559,3±7,4	677,2±15,1	702,9±14,6	62,15	<0,001
Время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка (Т, мин)	45,1±2,0	52,3±1,4	41,0±1,7	40,1±0,9	48,70	<0,001
Суммарный показатель ретракции и спонтанного лизиса сгустка (F, %)	12,9±1,9	16,0±0,8	13,0±0,7	11,4±0,4	37,17	<0,001

Примечание: H – критерий Краскела-Уоллиса, p – достигнутый уровень значимости.

У недоношенных новорожденных (табл. 3) в 1-е сутки жизни отмечается хронометрическая гиперкоагуляции (на что указывает снижение показателей г и к) при нормальных показателях структурных

свойствах сгустка (AM). Фибринолитическая система остается без изменений.

Хронометрические показатели коагуляционного гемостаза у недоношенных новорожденных в возрасте 4-7 суток жизни изменяются аналогично таковым у доношенных детей, но гипокоагуляция у преждевременно рожденных младенцев более выражена (отмечались более значительные увеличения показателей r , k , T). Гемостатические свойства кровяного сгустка (AM) также снижены. Следовательно, преждевременно рожденные младенцы более склонны к геморрагическим осложнениям. Кроме того, снижение интенсивности всех фаз гемокоагуляции при повышенной способности к тромбообразованию и слабой антикоагулянтной защите у недоношенных детей можно расценивать как защитно-приспособительную реакцию организма новорожденных от возможных тромбозов в результате массивного попадания тромбопластиноподобных веществ в кровь плода и новорожденного во время беременности и родов.

У недоношенных детей в возрасте 8-19 суток жизни отмечается повышение свертывающей активности крови (уменьшались показатели r и k , характеризующие I и II фазы свертывания крови). Улучшаются свойства кровяного сгустка (увеличивается показатель AM). Фибринолитическая активность умеренно снижается.

К концу неонатального периода антикоагулянтный потенциал крови недоношенных младенцев повышается параллельно укорочению параметров агрегатограммы, характеризующих активность I и II фаз свертывания крови, улучшению гемостатических свойств кровяного сгустка. Фибринолитическая активность крови еще более снижается.

В таблице 4 нормальные показатели гемокоагулограммы сравниваются с показателями опасных зон гипо- и гиперкоагуляции.

Коагулограммы у исследуемых больных включают 8 типов. Тесты в коагулограмме располагаются в той последовательности, в какой протекают реакции свертывания и противосвертывания крови. Интерпретация коагулограммы осуществляется следующим образом: в коагулограмме больного подчеркиваются все показатели, отклоняющиеся от нормы. Их анализ позволяет оценить состояние гемокоагуляции, нарушения свертывающего или противосвертывающего звена. Сопоставив данные коагулограммы с клиническим состоянием больного, делают заключение о характере нарушения гемостаза, решают вопрос о диагнозе и намечают пути коррекции системы свертывания крови.

Т а б л и ц а 4

Гемокоагулограмма у новорожденных (по данным пьезоэлектрической гемовискозиметрии цельной крови) в возрасте 4-15 дней (собственные данные)

Показатели	Критические значения гиперкоагуляции	Переходные значения гиперкоагуляции	Норма	Переходные значения гипокоагуляции	Критические значения гипокоагуляции
Интенсивность спонтанной агрегации тромбоцитов (Аг, отн. ед.)	< -1	< -4	-4 -10	> -10	> -20
Тромбоциты венозной крови, × 10 ⁹ /л	>450	>350	150 - 350	<150	<100
Период реакции (г, мин)	<1,5	<3	3 – 5	>5	>7
Константа тромбина (к, мин)	<1,5	<2,5	2,5 – 4	>4	>8
Фибрин-тромбоцитарная константа крови (АМ, отн.ед.)	>900	>700	500 - 700	<500	<300
Время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка (Т, мин)	<20	<35	35 – 55	>55	>75
Суммарный показатель ретракции и спонтанного лизиса сгустка (F, %)	<3	<7	7 –19	>19	>35

При определенных показателях различают следующие 8 типичных агрегатограмм в норме и при нарушении гемостаза. На основании расчетов можно выделить группы числовых критериев, по которым можно охарактеризовать отдельные состояния системы гемостаза (таблица 5). Клиническая интерпретация гемокоагулограммы позволяет выявить в патологии гемокоагуляции основное звено и в связи с клинической картиной, типом кровоточивости, анамнезом поставить диагноз, наметить правильное лечение.

Нормальные показатели у новорожденных: Ag – интенсивность спонтанной агрегации тромбоцитов (в норме от -4 до -10 отн. ед.; r – период реакции (в пределах нормы от 3 до 5 мин); k – константа тромбина (в норме от 2,5 до 4 мин); T – время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка (в норме от 35 до 55 мин); AM – фибрин-тромбоцитарная константа крови в норме от 500 до 700 отн. ед.; F – суммарный показатель ретракции и спонтанного лизиса (в норме от 7 до 19 %). (Агрегационная активность тромбоцитов нормальная. Физиологическая хронометрическая и структурная нормокоагуляция с нормальной фибринолитической активностью) (см. рис. 1 приложения).

Агрегатограмма 1-го типа. Агрегационная активность тромбоцитов повышена (Ag меньше -4 отн. ед.). Период реакции (r меньше 3 минут), константа тромбина (k от 2,5 до 4 мин). Уменьшение времени образования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка (T меньше 35 мин). Фибрин-тромбоцитарная константа крови не изменена (AM от 500 до 750 отн. ед.). Суммарный показатель ретракции и спонтанного лизиса сгустка снижен (F меньше 7 %). (Агрегационная активность тромбоцитов повышена. Хронометрическая гиперкоагуляция. Структурная нормокоагуляция. Снижение фибринолитической активности) (см. рис. 2 приложения).

Данный тип агрегатограммы характерен для новорожденных с тяжелой асфиксией, со среднетяжелыми локализованными формами инфекционно-воспалительных заболеваний.

Агрегатограмма 2-го типа. Агрегационная активность тромбоцитов повышена (Ag меньше -4 отн. ед.). Период реакции укорочен (r меньше 3 мин), константа тромбина укорочена (k меньше 2,5 мин) или нормальная (k от 2,5 до 4 мин). Время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка укорочено (T меньше 35 мин). Уменьшена фибрин-тромбоцитарная константа крови (AM меньше 500 отн. ед.). Суммарный показатель ретракции и спонтанного лизиса сгустка нормальный (F от 7 до 19 %). (Агрегационная активность тромбоцитов повышена. Хронометрическая гиперкоагуляция. Структурная гипокоагуляция. Фибринолитическая активность нормальная) (см. рис. 3 приложения). *Такое состояние гемокоагуляции у новорожденных может вызвать среднетяжелая асфиксия, недоношенность I-II степени к концу неонатального периода.*

Агрегатограмма 3-го типа. Агрегационная активность тромбоцитов повышена (Ag меньше -4 отн. ед.). **Резко** укорачивается период реакции (r меньше 3 мин), константа тромбина укорочена (k меньше 2,5 мин), время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка укорочено (T меньше 35 мин). Фибрин-тромбоцитарная константа крови снижена (AM меньше 500 отн. ед.) или нормальная (AM от 500 до 750 отн. ед.). Суммарный показатель ретракции и спонтанного лизиса сгустка повышен (F больше 19 %). (Агрегационная активность тромбоцитов повышена. Хронометрическая гиперкоагуляция. Структурная гипокоагуляция или нормокоагуляция. Фибринолитическая активность повышена) (см. рис. 4 приложения). *Такой тип агрегатограммы свойствен для тяжелых форм*

инфекционно-воспалительной патологии, гиперкоагуляционной фазы ДВС-синдрома, ВЖК II-III-IV степени.

Агрегатограмма 4-го типа. Отражает острую гипофибриногеномию с полным расстройством всех фаз свертывания: резко замедлено образование протромбиназы (τ больше 7 мин), снижена активность протромбинового комплекса (κ больше 4 мин), уменьшена фибрин-тромбоцитарная константа крови (AM меньше 500 отн. ед.) – сгусток неплотный. Время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка в пределах нормы (T от 35 до 55 мин). Агрегационная активность тромбоцитов снижена (Ag больше -10 отн. ед.). Исчерпываются компоненты фибринолитической системы (F меньше 7 %). (Агрегационная активность тромбоцитов снижена. Хронометрическая и структурная гипокоагуляция. Снижение фибринолитической активности) (см. рис. 5 приложения). *Данная агрегатограмма свидетельствует о течении III фазы ДВС-синдрома (коагулопатия потребления), дополнительно необходимо исследовать РФМК.*

Агрегатограмма 5-го типа. Агрегационная активность тромбоцитов нормальная (Ag от -4 до -10 отн. ед.). Период реакции увеличен (τ больше 5 мин), константа тромбина удлинена (больше 4 мин). Уменьшение времени образования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка (T меньше 35 мин). Структурная коагуляция снижена (AM меньше 500 отн. ед.) или не изменена (AM от 500 до 700 отн. ед.). Суммарный показатель ретракции и спонтанного лизиса сгустка не изменен (F от 7 до 19 %). (Агрегационная активность тромбоцитов нормальная. Хронометрическая гипокоагуляция. Структурная гипокоагуляция или нормокоагуляция. Фибринолитическая активность нормальная) (см. рис. 6 приложения). *Такая агрегатограмма характерна для недоношенных новорожденных I-II степени к концу*

раннего неонатального периода, геморрагической болезни новорожденного, необходимо исследование витамин К-зависимых факторов свертывания крови.

Агрегатограмма 6-го типа. Агрегационная активность тромбоцитов снижена (Аг больше -10 отн. ед.). Период реакции увеличен (г больше 5 мин), константа тромбина в пределах нормы (к от 2,5 до 4 мин). Увеличение времени формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка (Т больше 55 мин). Структурная гиперкоагуляция (АМ больше 700 отн. ед.). Суммарный показатель ретракции и спонтанного лизиса сгустка увеличен (F больше 19 %). (Агрегационная активность тромбоцитов снижена. Хронометрическая гипокоагуляция. Структурная гиперкоагуляция. Повышение фибринолитической активности) (см. рис. 7 приложения). *Данная агрегатограмма характеризует переходную фазу ДВС-синдрома (I-II фаза), дополнительно необходимо исследовать растворимые фибринмономерные комплексы (РФМК).*

Агрегатограмма 7-го типа. Агрегационная активность тромбоцитов умеренно повышена (Аг меньше -4 отн. ед.). Период реакции нормальный (г от 3 до 5 мин), константа тромбина не изменена (к от 2,5 до 4 мин). Время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка нормальное (Т от 35 до 55 мин). Структурная коагуляция не изменена (АМ от 500 до 700 отн. ед.). Суммарный показатель ретракции и спонтанного лизиса сгустка умеренно снижен (F меньше 7 %). (Агрегационная активность тромбоцитов умеренно повышена. Хронометрическая и структурная нормокоагуляция. Фибринолитическая активность умеренно снижена) (см. рис. 8 приложения). *Данный тип агрегатограммы свойствен для клинически стабильных новорожденных с различной соматической патологией на фоне адекватного лечения.*

Агрегатограмма 8-го типа. Агрегационная активность тромбоцитов нормальная (Ag от -4 до -10 отн. ед.) или снижена (Ag больше -10 отн. ед.). Период реакции нормальный (г от 3 до 5 мин), константа тромбина не изменена (к от 2,5 до 4 мин). Время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка нормальное (Т от 35 до 55 мин). Фибрин-тромбоцитарная константа крови не изменена (AM от 500 до 700 отн. ед.). Суммарный показатель ретракции и спонтанного лизиса повышен (F больше 19 %). (Агрегационная активность тромбоцитов нормальная или снижена. Хронометрическая и структурная нормокоагуляция. Фибринолитическая активность повышена) (см. рис. 9 приложения). *Данные изменения в коагулограмме у новорожденных могут вызывать ВЖК I-II степени.*

Пример диагностического использования анализатора реологических свойств крови АРП-01 «Меднорд»

Девочка А., родилась от 4-й беременности и 4-х родов. Во время беременности в 1-й половине наблюдался токсикоз, во 2-й половине – угроза прерывания, хроническая внутриутробная гипоксия плода. Роды в головном предлежании (гестационный возраст 32-33 недели). Амниотомия. Околоплодные воды желто-зеленые, густые, с неприятным запахом. Плацента с кальцинатами, дряблая. Оценка по Апгар 6/6 баллов. При рождении масса тела 1730 г, длина тела 43 см. При рождении состояние тяжелое за счет неврологической симптоматики: синдром общего угнетения, тонические судороги. В роддоме девочка получила следующее лечение: сернокислая магнезия, фенобарбитал, викасол, дицинон, цитохром С.

Доставлена в отделение интенсивной терапии и реанимации новорожденных в возрасте 8 дней. При поступлении состояние девочки очень тяжелое. Вялая, двигательная активность слабая. Срыгивает с прожилками свежей крови. Грубая глазная симптоматика. Мышечная гипотония. Рефлексы новорожденного угнетены, большой родничок 1,5×1,5 см, не напряжен, сагиттальный и венечный швы черепа 0,3-0,4 см.

Кожные покровы серые с цианотичным оттенком, периоральный цианоз, слизистые бледные. В области спины геморрагическая сыпь петехиального характера. Тургор и эластичность тканей снижены. Аускультативно в легких дыхание ослаблено (40-50 в мин). Сердечные тоны приглушены (150-160 в мин). Живот мягкий, печень выступает на 2,5 см, селезенка не пальпируется.

На рентгенограмме: в легких без очаговых теней, немного усилен легочной рисунок, средостение и диафрагма без особенностей. Нейросонография: визуализация тромбов в просвете обоих желудочков с их расширением, эхопризнаки незрелости головного мозга.

Результаты лабораторных исследований.

Ликвор: желтый, цитоз 6 в 1 мкл, моноциты и макрофаги 6, белок 0,33 г/л, эр. св. 1-2 в поле зрения.

Анализ крови: Hb 140 г/л, эритроциты $4,35 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $9,2 \times 10^9$ /л, э.-3%, п.-6%, с.-38%, л.-41%, м.-12%, СОЭ 8 мм/ч.

В коагулограмме: время свертывания крови по Ли-Уайту 10 мин, протромбиновый индекс 67 %, активированное парциальное тромбопластиновое время 78 с, время рекальцификации плазмы 210 с, толерантность плазмы к гепарину 18 мин, тромбиновое время 42 с, общий фибриноген 2,1 г/л.

По данным агрегатограммы: Ag - 13 отн. ед., r 5,9 мин., k 4,0 мин., T 57 мин., AM 814 отн. ед., F 31,2%. Заключение: Агрегационная активность тромбоцитов снижена. Хронометрическая гипокоагуляция. Структурная

гиперкоагуляция. Повышение фибринолитической активности (6-й тип агрегатограммы).

Клинический диагноз: Основной. Гипоксически-геморрагическое поражение ЦНС, двухстороннее внутрижелудочковое кровоизлияние III степени. Судорожный синдром, синдром общего угнетения, гидроцефальный синдром. Тяжелое течение. Острый период. Недоношенность 32-33 недели. Ателектазы легких.

Осложнение. ДВС-синдром, II-III стадия.

Была назначена антигеморрагическая терапия, которая включала прежде всего переливание свежзамороженной плазмы из расчета 10 мл/кг внутривенно микроструйно с целью восполнения дефицита прокоагулянтов, антикоагулянтов, фибринолизинов. Переливание плазмы повторялось каждые 12 часов в течение первые 3 суток. Внутривенно капельно вводились антипротеазы: контрикал 1000 ед/кг.

Через 3 дня состояние ребенка улучшилось, геморрагии поблекли, а через неделю почти исчезли. Терапия ДВС-синдрома продолжалась еще 10 дней, затем постепенно она была отменена. Отмечалась положительная динамика показателей агрегатограммы: Ag - 3 отн. ед., r 3,8 мин, k 3,5 мин, T 37 мин, AM 566 отн. ед., F 5,4 %. Заключение: Агрегационная активность тромбоцитов умеренно повышена. Хронометрическая и структурная нормокоагуляция. Фибринолитическая активность умеренно снижена (7-й тип агрегатограммы).

***Преимущества методики исследования цельной
нестабилизированной крови на анализаторе АРП-01 «Меднорд»***

- Позволяет получать комплексную оценку показателей гемокоагуляции и фибринолиза в реальном времени.
- Позволяет работать с цельной кровью, а также с цитратной кровью и плазмой в лаборатории, что особенно важно при отсутствии коагулопатической службы.
- На одно исследование требуется небольшое количество исследуемого материала (0,6 мл крови).
- Не требует дорогостоящих химических реактивов.
- В большинстве случаев полностью заменяет проведение дорогостоящих лабораторных коагуляционных тестов.

Отличительные особенности анализатора АРП-01 «Меднорд»

- Не искажает данных за счет механического и электромагнитного воздействия на исследуемую пробу.
- Не требует периодических проверок.
- Автоматическое тестирование параметров камертона.
- Отображение данных в реальном масштабе времени в графическом и текстовом виде на экране.
- Автоматическое масштабирование графика исследования.
- Аналоговый выход позволяет распечатать данные на принтере или передать их в компьютер.
- Электронная звуковая сигнализация окончания процесса исследования.
- Компактность, простота и надежность в эксплуатации, малая потребляемая мощность.
- Не требует специальных лабораторных условий и дополнительного оборудования; может работать в операционной, в палате у постели больного.

Врачам необходимо помнить:

Учитывая роль катетеров в возникновении тромбозов, целесообразно соблюдать следующие правила:

1. Не устанавливать катетеры в артериальный сосуд.
2. Избегать катетеризации пупочных сосудов из-за риска портальной гипертензии, использовать только периферические вены.
3. Избегать введения гиперосмолярных растворов.
4. Регулировать проходимость катетеров.
5. Своевременно заменять катетеры.

Заключение

Задачей настоящего пособия явилось краткое изложение современных представлений о системе гемостаза в норме и наиболее часто встречающихся геморрагических нарушениях в неонатальном периоде.

Нарушения гемостаза развиваются значительно чаще, чем диагностируются вследствие маловыраженного и даже бессимптомного течения. Экспресс-диагностика, постоянный гемостазиологический контроль и раннее начало адекватной терапии приводят к улучшению исхода заболевания. Потребность в доступной и легко используемой в ежедневной практике врача информации о системе гемостаза обусловила постоянную разработку новых методов лабораторной диагностики нарушений гемокоагуляции.

Нами разработана и внедрена в лечебную практику методика пьезоэлектрической гемовискозиметрии цельной крови, которая позволила оперативно получать объективные данные о свертывающей и суммарной литической активности крови новорожденных. Применение предлагаемого способа оценки системы гемостаза у новорожденных дало возможность дополнить, а в некоторых ситуациях и заменить общепринятые методы диагностики нарушений системы гемостаза и тем самым повысить точность, информативность полученных результатов. Данная методика позволила уменьшить количество крови для исследования, сократить время исследования, упростить чтение, интерпретацию результатов с помощью предложенных типов агрегатограмм и назначить наиболее адекватные лечебные мероприятия, тем самым уменьшить количество осложнений и предотвратить ошибки в диагностике и лечении. Этот способ может рекомендоваться для широкого использования в неонатальной практике.

Тестовые вопросы

01. Какое количество звеньев системы гемостаза обеспечивают жидкое агрегатное состояние крови.

А) 2

Б) 3

В) 4

Г) 5

02. Какой фактор, выделяясь сосудистой стенкой, препятствует тромбообразованию.

А) тромбоксан

Б) серотонин

В) тромбоспадин

Г) простациклин

Д) тканевой тромбопластин

Е) фактор Виллебранда

03. Укажите основные причины повышенной склонности новорожденных к микроциркуляторной кровоточивости.

А) снижение активности плазменного звена гемостаза

Б) повышение активности фибринолиза

В) тромбоцитопения

Г) активация антисвертывающего звена гемостаза

Д) тромбоцитопатия

04. Сколько факторов принимают участие в плазменном процессе свертывания крови.

А) 8

- Б) 9
- В) 13
- Г) 17

05. Какие факторы свертывания относятся к К-витаминозависимым.

- А) VIII
- Б) IX
- В) II
- Г) XI
- Д) XII
- Е) VII
- Ж) X
- З) XIII
- И) III
- К) V

06. Какие факторы выполняют роль антисвертывающего звена гемостаза.

- А) протеин С
- Б) плазминоген
- В) тромбопластин
- Г) ингибиторы плазмина
- Д) антитромбин III
- Е) плазмин

07. Влияют ли на уровень факторов протромбинового комплекса следующие факторы:
- А) ранняя перевязка пуповины снижает
 - Б) ранняя перевязка пуповины повышает
 - В) поздняя перевязка пуповины повышает
 - Г) поздняя перевязка пуповины снижает
08. Какой %-ный уровень факторов протромбинового комплекса является физиологичным для первых дней жизни.
- А) 5-10 %
 - Б) 80-100 %
 - В) 100-120 %
 - Г) 30-55 %
 - Д) 55-80 %
 - Е) 10-30 %
09. Какие антикоагулянты можно применять в любом сроке беременности без риска для плода.
- А) неодикумарин
 - Б) гепарин
 - В) натрия гидроцитрат
 - Г) все перечисленные
10. Тромбоцитопения у новорожденных детей может наблюдаться:
- А) при гемангиоматозе
 - Б) при внутриутробных инфекциях
 - В) при ДВС-синдроме
 - Г) при всех перечисленных заболеваниях

11. Какое число тромбоцитов у недоношенных детей позволяет думать о развитии тромбоцитопении?
- А) ниже 100 000
 - Б) ниже 150 000
 - В) ниже 200 000
 - Г) ниже 300 000
12. Как влияет время прикладывания ребенка к груди на уровень протромбина?
- А) не влияет
 - Б) раннее прикладывание повышает
 - В) раннее прикладывание снижает
 - Г) позднее прикладывание снижает
 - Д) позднее прикладывание повышает
13. У новорожденных детей адгезивно-агрегационная активность тромбоцитов:
- А) снижена
 - Б) повышена
 - В) не изменена
14. Количество тромбоцитов в периферической крови новорожденных детей в первые 7 дней жизни:
- А) увеличивается
 - Б) уменьшается
 - В) не изменяется

15. У новорожденных детей проницаемость капилляров:
- А) повышена
 - Б) снижена
16. Активность К-витаминзависимых факторов у новорожденных детей:
- А) повышена
 - Б) снижена
17. В первые часы жизни у новорожденных выявляется:
- А) гиперкоагуляция
 - Б) гипокоагуляция
18. Активность фибринолитической системы у новорожденных детей:
- А) повышена
 - Б) снижена
 - В) не изменена
19. Выберите признаки, указанные в правой колонке, которые характерны для заболеваний, перечисленных в левой колонке:
- 1) ГБН по АВО а) тромбоцитопения
 - 2) геморрагическая болезнь б) ретикулоцитоз новорожденных в) микросфероцитоз
 - 3) ранняя анемия г) дефицит витамина Е недоношенных д) дефицит витамина К
 - 4) ДВС-синдром е) снижение концентрации фибриногена

20. Какая патология гемостаза относится к приобретенным коагулопатиям?

- А) гемофилические синдромы
- Б) ингибиторная коагулопатия
- В) К-витаминзависимая коагулопатия
- Г) ДВС-синдром
- Д) гиперфибринолиз
- Е) дисфибриногенемия

21. Какая патология гемостаза относится к врожденным коагулопатиям?

- А) тромбоцитопатия
- Б) гемофилические синдромы
- В) болезнь Виллебранда
- Г) гипоконвертенемия
- Д) болезнь Мошковича

22. Укажите последовательность этапов диагностики патологии гемостаза:

- А) топическая диагностика
- Б) оценка типа кровоточивости
- В) ургентная коагулограмма
- Г) анамнестический этап
- Д) дифференцирующий этап лабораторной диагностики

23. Ведущим этиологическим фактором геморрагической болезни у новорожденных детей является:

- А) транзиторная недостаточность витамин К-зависимых факторов свертывания крови
- Б) поражение печени различного генеза
- В) тромбоцитопения
- Г) наследственный дефицит отдельных факторов свертывания

24. Причиной появления в стуле скрытой крови может являться:

- А) язвенно-некротизирующий энтероколит
- Б) травма прямой кишки
- В) непереносимость молока
- Г) язва желудка
- Д) геморрагическая болезнь новорожденного
- Е) ДВС-синдром
- Ж) трещины сосков у матери
- З) Меккелев дивертикул

25. Причиной появления в стуле прожилок алой крови может являться:

- А) язвенно-некротизирующий энтероколит
- Б) травма прямой кишки
- В) непереносимость молока
- Г) язва желудка
- Д) геморрагическая болезнь новорожденного
- Е) ДВС-синдром
- Ж) трещины сосков у матери
- З) Меккелев дивертикул

26. Причиной появления в стуле большой примеси крови (мелены) может являться:

- А) язвенно-некротизирующий энтероколит
- Б) травма прямой кишки
- В) непереносимость молока
- Г) язва желудка
- Д) геморрагическая болезнь новорожденного
- Е) ДВС-синдром
- Ж) трещины сосков у матери
- З) Меккелев дивертикул

27. Причинами появления крови в желудочном аспирате у новорожденного ребенка могут являться:

- А) введение новорожденному глюкокортикоидов
- Б) некротизирующий энтероколит
- В) дефицит витамина К
- Г) врожденный дефицит VIII и IX факторов свертывания крови
- Д) удвоение желудка
- Е) тяжелая асфиксия в родах

28. Укажите, какие тесты наиболее точно отражают дефицит К-зависимых факторов.

- А) снижение фибриногена
- Б) нормальное тромбиновое время
- В) удлинение протромбинового времени
- Г) сокращение аутокоагуляционного теста
- Д) сокращение протромбинового времени
- Е) удлинение аутокоагуляционного теста
- Ж) удлинение тромбинового времени

З) тромбоцитопения

29. Назовите основные клинико-лабораторные проявления геморрагической болезни новорожденного.

- А) гематомный тип кровоточивости
- Б) синячково-гематомный тип кровоточивости
- В) проявление геморрагий сразу после рождения
- Г) снижение протромбинового индекса ниже 10 %
- Д) снижение протромбинового индекса до 20-30 %
- Е) положительные тесты паракоагуляции
- Ж) удлинение АКТ при нормальном тромбиновом времени
- З) тромбоцитопения и увеличение ПДФ

30. Какие препараты необходимо применять для купирования геморрагической болезни новорожденных?

- А) криопреципитат
- Б) криоплазма
- В) гормоны
- Г) викасол
- Д) гепарин
- Е) тромбоцитарная масса
- Ж) конакион

31. Для исключения ДВС-синдрома и других коагулопатий у новорожденного с примесью крови в желудочном аспирате необходимо выполнить следующие лабораторные исследования:

- А) подсчет тромбоцитов
- Б) определение гематокрита

- В) проведение пробы Апта
- Г) определение протромбинового времени
- Д) определение частичного тромбопластинового времени
- Е) определение уровня фибриногена

32. Для ДВС- синдрома характерно:

- А) удлинение протромбинового времени
- Б) удлинение частичного тромбопластинового времени
- В) повышение уровня фибриногена
- Г) снижение количества тромбоцитов
- Д) наличие продуктов деградации фибрина

33. Перечислите причины кровоточивости при ДВС-синдроме.

- А) активация первичного фибринолиза
- Б) гипо- и афибриногенемия
- В) коагулопатия разведения
- Г) коагулопатия потребления
- Д) дисфибриногенемия
- Е) дефицит антигемофильного глобулина
- Ж) тромбоцитопения и тромбоцитопатия
- З) накопление РМФК
- И) накопление ПДФ
- К) дефицит ионов кальция

34. Назовите пусковые механизмы развития ДВС-синдрома при критических состояниях.

- А) гипоксия
- Б) анемия
- В) гипотония

- Г) полицитемия
- Д) гиперкатехолонемия
- Е) активация протеолиза
- Ж) эндотелиоз
- З) блок микроциркуляции
- И) гемотрансфузии
- К) гемолиз эритроцитов
- Л) эндотоксикоз
- М) полиорганная недостаточность

35. Какие препараты, из названных ниже, следует применять в лечении ДВС-синдрома?

- А) сухая плазма
- Б) криоплазма
- В) гепарин
- Г) хлористый кальций
- Д) викасол
- Е) эпсилон аминокaproновая кислота
- Ж) фибриноген
- З) стрептаза
- И) плазмоферез
- К) криопреципитат
- Л) кристаллоиды
- М) коллоиды
- Н) ингибиторы протеаз
- О) концентраты тромбоцитов

Эталоны ответов

01. В
02. Г
03. В
04. В
05. Б, В, Е, Ж
06. А, Д
07. А, Г
08. Г
09. Б
10. Г
11. Б
12. Б, Г
13. А
14. Б
15. А
16. Б
17. А
18. Б
19. 1-б,в; 2-д; 3-г; 4-а,е
20. Б, В, Г, Е
21. А, Б, В, Г
22. Г, Б, В, Д, А
23. А
24. А, В, Г, Ж
25. Б
26. А, Г, Д, Е, З
27. А, Б, В, Г, Д, Е

- 28. Б, В, Е
- 29. Б, Г, Ж
- 30. Б, Г, Е
- 31. Б, Г, Ж
- 32. А, Б, Г, Д
- 33. В, Г, Д, Ж, И
- 34. Г, Д, Е, Ж, З, И, К, Л, М
- 35. Б, В, К, Л, Н, О

Задача

Мальчик Д., 3 дней, поступил в отделение патологии новорожденных из родильного дома с диагнозом «кишечное кровотечение».

Из анамнеза известно, что ребенок от матери 18 лет. Беременность первая, протекала с угрозой прерывания на сроке 32-34 недели, по поводу чего лечилась в стационаре. Роды на 38-й неделе. 1-й период 15 часов, 2-й – 25 минут, безводный промежуток 4 часа. Масса тела при рождении 2950 г, длина тела 51 см. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Состояние при рождении расценено как среднетяжелое за счет неврологической симптоматики. К груди приложен на первые сутки, но у матери гипогалактия. На 3-й день жизни отмечалась однократная рвота с примесью крови и мелена, в связи с чем ребенку внутримышечно был введен викасол 1% 0,3 мл, внутрь назначена эпислон-аминокапроновая кислота. Несмотря на проводимую терапию, мелена сохранялась и ребенка перевели в стационар.

При осмотре: состояние средней тяжести, лануго, низко расположенное пупочное кольцо, кожные покровы слегка иктеричны, в легких дыхание пуэрильное, тоны сердца звучные, живот доступен пальпации, безболезненный, печень выступает из-под края реберной дуги на 1 см, селезенка не пальпируется, мелена. В неврологическом статусе: ребенок вялый, рефлексы новорожденного угнетены, мышечный тонус быстро истощается, при нагрузке появляется тремор рук.

Общий анализ крови: НВ 180 г/л. Эр $5,4 \times 10^{12}$ /л, Ц.п. 0,94, тромбоциты $310,0 \times 10^9$ /л, Лейк $5,9 \times 10^9$ /л, п/я 3%, с 51%, л 38%, м 8%, СОЭ 2 мм/час.

Время кровотечения по Дьюку – 1 минута (норма 2-3 минуты).

Коагулограмма: АЧТВ – 90 с (норма – 45-65 с), протромбиновое время по Квику – 26 с (норма – 13-16 с), тромбиновое время – 30 с (норма – 10-16 с), протромбиновый индекс – 25 % (норма 80-100 %).

Биохимический анализ крови: общий белок - 48,4 г/л, билирубин: непрямой – 196 мкмоль/л, прямой – нет, мочевины – 4,2 ммоль/л, калий – 4,8 ммоль/л, натрий – 140 ммоль/л, АСТ – 38 ед., АЛТ – 42 ед.

Нейросонограмма: рисунок извилин и борозд сглажен. Эхогенность подкорковых ганглиев несколько повышена. Глубина большой затылочной цистерны 8 мм (норма – до 6 мм).

Задание

1. Ваш предварительный диагноз?
2. Какие факторы могли привести к развитию этого заболевания в данном случае?
3. Какие звенья гемостаза Вы знаете?
4. Оцените результаты общего анализа крови.
5. Оцените результаты исследования коагулограммы. Что характеризуют проведенные тесты?
6. Оцените результаты биохимического анализа крови.
7. Правильной ли была тактика врачей родильного дома?
8. Нуждается ли этот ребенок в консультации невропатолога?
9. Нуждается ли этот ребенок в консультации хирурга?
10. С какими заболеваниями следует проводить дифференциальный диагноз в данном случае?
11. Назначьте лечение.
12. Каков прогноз у этого ребенка?
13. Как должен прививаться этот ребенок на первом году жизни?
14. Как следует наблюдать этого ребенка в детской поликлинике?

Литература

1. Антонов А.Г. Диагностика и терапия критических состояний у новорожденных //Руководство по безопасному материнству. – М.: «Триада-Х», 1998.
2. Асфиксия новорожденных / Н.П. Шабалов, В.А. Любименко, А.Б. Пальчик, В.К. Ярославский. – М.: МЕДпресс, 1999.
3. Гематологические болезни у детей / Под ред. М.П. Павловой. – Минск, 1996. – С. 130-142.
4. Геморрагический синдром у новорожденных / Т.С. Кривоногова, Т.Е. Тропова, Н.А. Рыжакова. – Томск, 1997. – 12 с.
5. Бочкова Л.Г. Коагуляционный гемостаз новорожденных детей, перенесших острую гипоксию плода //Педиатрия. – 1995. – № 3. – с. 24–28.
6. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. – М.: Медицина, 1988. – 526 с.
7. Баркаган Л.З. Нарушение гемостаза у детей. - М., 1993. – 176 с.
8. Кузьмина Л.А. Гематология детского возраста. – М. МЕДпресс-информ, 2001.
9. Михалев Е.В., Филиппов Г.П., Ермоленко С.П. Онтогенетические особенности гемостаза у новорожденных детей //Анестезиология и реаниматология. - 2003. - № 1. - С. 28-30.
10. Образовательная программа непрерывного профессионального образования по специальности «неонатология». – М.: ВУНМЦ, 1999. - С. 121-157.
11. Папаян А.В. Шабалов Н.П. Геморрагические диатезы у детей. – М.: Медицина, 1982.

12. Сидоркина А.Н., Сидоркин В.Г., Преснякова М.В. Биохимические основы системы гемостаза и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови. – Н. Новгород, 2001.
13. Тютрин И.И., Пчелинцев О.Ю., Шписман М.Н. и др. Новый способ интегративной оценки функционального состояния системы гемостаза // Клин. лаб. диагностика. - 1994. - № 6. - С. 26-27.
14. Шабалов Н.П. Неонатология. – СПб: «Специальная литература», 1997. – Т.2. – С. 152-177.
15. Шабалов Н.П., Иванов Д.О., Шабалова Н.Н. Гемостаз в динамике первой недели жизни как отражение механизмов адаптации к внеутробной жизни новорожденного // Педиатрия. – 2000. - № 3. - С. 84–86.
16. Buchanan G.R. // Pediatric Clinik of Nort America.- 1986.- Vol. 33, №1. – P. 203 -220.
17. Maureen A., Paes B., Johnston M. // Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol. – 1990. – Vol. 12, № 1. – P. 95-104.
18. Seshardi R.S., Zoodoll R. // Pediatr. – 1980. – Vol. 9, № 2. – P. 90-101.
19. Uzar T., Gurman C., Kemahli S. Platelet functions in preterm and term newborns // J. Trombosis and Haemostasis. – 2001. – July.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Т а б л и ц а 1

Номенклатура плазменных факторов свертывания крови

Цифровое обозначение	Наименование
I	Фибриноген
II	Протромбин
III	Тканевый тромбопластин, тканевый фактор
IV	Ионы кальция
V	Проакцелерин, Ас-глобулин
VII	Проконвертин
VIII:С	Антигемофильный глобулин (АГГ) - коагулянтная часть
VIII:ФВ (VIII:Р _{коф})	Фактор Виллебранда, ристоцетиновый кофактор
VIII: Р _{ар}	Антиген, связанный с фактором Виллебранда
IX	Плазменный компонент тромбопластина (РТС-фактор)
X	Фактор Стюарта-Прауэр
XI	Плазменный предшественник тромбопластина (РТА-фактор)
XII	Фактор Хагемана, контактный фактор
XIII	Фибринстабилизирующий фактор, фибриназа, плазменная трансглутаминаза

Отпечатано в лаборатории оперативной полиграфии СибГМУ

Заказ № _____ Тираж _____ экз.