

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616-053.32-005.1-08-07

Кузьменко Г.Н., Назаров С.Б., Попова И.Г., Клычева М.М., Харламова Н.В., Малышкина А.И.

## ИННОВАЦИОННАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ОЦЕНКИ ГЕМОСТАТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА КРОВИ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова Минздрава России, 153045, г. Иваново, ул. Победы, 20

Обследовано 180 недоношенных новорожденных на 1–15-й дни жизни (основная группа). Группу сравнения составили 40 доношенных новорожденных с физиологическим течением раннего неонатального периода (контрольная группа). Дана характеристика гемостатического потенциала крови недоношенных новорожденных с различной массой тела при рождении по данным тромбоэластографии. Установлено, что общим для недоношенных детей являются снижение прочности образующихся сгустков и индекса коагуляции. У новорожденных с низкой массой тела в сравнении с доношенными новорожденными отсутствуют различия в скорости ферментативных реакций гемостаза на стадии иницирования свертывания, замедлена скорость роста фибриновой сети, снижена прочность образующихся сгустков, лизис которых ускорен. У детей с экстремально низкой массой тела замедлены фазы иницирования и усиления свертывания, снижена прочность сгустков на стадии распространения коагуляции, лизис значительно варьирует.

Ключевые слова: новорожденные; глубоко недоношенные новорожденные; новорожденные с экстремально низкой массой тела; гемостатический потенциал крови; тромбоэластограмма.

Для цитирования: Российский педиатрический журнал. 2015; 18 (2): 4–10

Kuzmenko G. N., Nazarov S. B., Popova I. G., Klycheva M. M., Kharlamova N. V., Malyshkina A. I.

INNOVATIVE TECHNOLOGY IN THE EVALUATION OF THE HAEMOSTATIC POTENTIAL OF BLOOD IN PRETERM NEONATES

Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood named after V. N. Gorodkov, 20, Pobedy Str., Ivanovo, Russian Federation, 153045

180 preterm neonates were examined at the age of 1-15 days after birth (main group). The comparison group consisted of 40 full-term newborns with physiological course of the early neonatal period (the control group). There is given a characteristic of the hemostatic potential of the blood in premature infants with various body weight at birth, according to the data of thromboelastography. The decline as in stability of forming clots and as well in coagulation index are established to be common for premature infants. In low birth weight infants if compared with full-term newborns there are no differences in the rate of enzymatic reactions of hemostasis at the stage of initiation of coagulation, there is retarded the velocity of the growth of the fibrin network, there is reduced the stability of the formed clots, lysis of which is accelerated. In extremely low birth weight infants there are retarded phases of initiation and amplification of the coagulation, there is reduced the stability of clots at the stage of diffusion of coagulation, lysis varies considerably.

Key words: small premature infants; extremely low birth weight infants; hemostatic potential of blood; thromboelastogram.

Citation: Rossiiskii Pediatricheskii Zhurnal. 2015; 18(2): 4–10. (In Russ.)

Научные достижения в области перинатальных технологий способствовали повышению уровня выживаемости и снижению инвалидизации детей, родившихся с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой (ЭНМТ) массой тела [1]. Исследование свертывания крови имеет особое значение для недоношенных детей, которые подвергаются риску серьезных осложнений. Геморрагиче-

ские и тромботические расстройства значительно увеличивают заболеваемость и смертность в этой возрастной группе [2].

В настоящее время отмечен повышенный интерес к методу тромбоэластографии (ТЭГ), суть которого заключается в интегральной оценке состояния системы гемостаза. ТЭГ оценивает одновременно: плазменные ферментные системы крови, результирующее влияние на коагуляцию про- и антикоагулянтов, клетки крови (тромбоциты, эритроциты, лейкоциты) и систему фибринолиза, причем оценивает их во взаимодействии, с компьютерной графической оценкой вязкоупругих свойств сгустка с течением времени, что принципиально отличает ТЭГ от стандартных

Для корреспонденции: Кузьменко Галина Николаевна, доктор мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. клинической биохимии и генетики, зав. клинико-диагностической лаб., e-mail: kuzmenko\_gnk@mail.ru

Таблица 1

Клиническая характеристика новорожденных ( $M \pm m$ )

Показатель	Контрольная группа: 0 подгруппа ( $n = 40$ )	Основная группа		
		1-я подгруппа (масса от 2500 до 1500 г) ( $n = 100$ )	2-я подгруппа (масса менее 1500 г) ( $n = 80$ )	3-я подгруппа (масса менее 1000 г) ( $n = 30$ )
Срок гестации, нед	$39,1 \pm 0,10$	$33,0 \pm 0,18$	$29,5 \pm 0,30$	$27,2 \pm 0,21$
Масса тела, г	$3403,4 \pm 59,2$	$1922,0 \pm 35,5$	$1159,5 \pm 27,3$	$920,1 \pm 18,0$
Длина, см	$52,2 \pm 0,48$	$42,5 \pm 0,34$	$36,6 \pm 0,40$	$32,6 \pm 0,44$
ВЖК I степени	–	43 (43,4%)	21 (26,3%)	9 (29%)
ВЖК II степени	–	35 (35,5%)	29 (36,2%)	12 (38,7%)
ВЖК III степени	–	Нет	11 (13,8%)	4 (12,9%)

коагулологических тестов. ТЭГ позволяет получить характеристику функционального состояния всех этапов коагуляции от инициации свертывания до его распространения, оценить кинетику образования сгустка, а также его прочность и интенсивность лизиса. Применение этого метода обеспечивает быструю и комплексную оценку состояния гемостаза, что недоступно при выполнении обычных базисных тестов коагуляции.

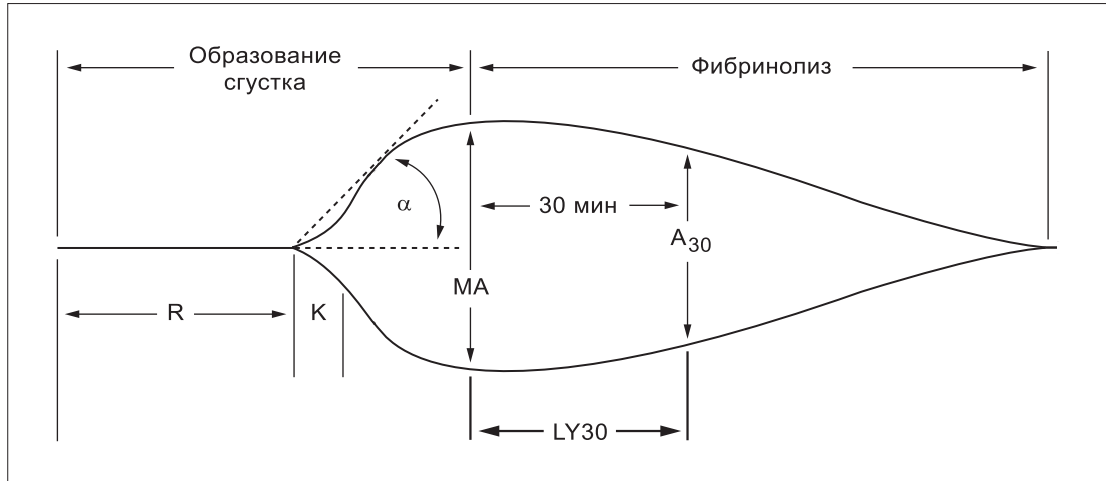
На современном этапе существуют трудности внедрения данного метода в неонатальную медицину, поскольку отсутствуют данные о грани между патологическими и физиологическими показателями тромбоэластограмм у недоношенных новорожденных, состояниями гипо- и гиперкоагуляции. Сведения о показателях тромбоэластограммы у новорожденных ограничиваются небольшим числом исследований здоровых детей [3] и практически отсутствуют для детей с ЭНМТ. Между тем среди пациентов, находящихся в критическом состоянии, риск развития ДВС-синдрома самый высокий у новорожденных [4]. Низкие запасы факторов свертывания и антикоагулянтов, гиповолемия и высокая частота гипоксии и пневмонии у новорожденных в критическом состоянии может быстро привести к декомпенсации системы гемостаза в этой группе детей. Недавнее ретроспективное исследование случай–контроль 72 детей, нуждающихся в ИВЛ, показало, что использование ТЭГ обеспечило улучшение выживаемости по сравнению с обычными методами исследования гемостаза [5]. Сведения, полученные из различных источников, позволяют заключить, что до настоящего времени остается множество нерешенных вопросов, связанных с экстренной и правильной оценкой нарушений гемостаза у недоношенных новорожденных. Одним из факторов, способствующих неправильной оценке результатов ТЭГ, является отсутствие диапазонов физиологических и патологических отклонений для новорожденных различного гестационного возраста. В связи с этим необходимо представить характеристику гемостаза недоношенных новорожденных с различной массой тела при рождении на основании комплексной оценки клеточных и плазменных компонентов цельной крови по данным тромбоэластограммы.

## Материалы и методы

Обследовано 180 недоношенных новорожденных на 1–15-й день жизни (основная группа). Контрольную группу составили 40 доношенных новорожденных с физиологическим течением раннего неонатального периода (0 подгруппа).

Анализ гемостаза у недоношенных новорожденных выполнен с учетом массы тела. Все дети основной группы разделены на 2 подгруппы: 1-ю составили 100 недоношенных новорожденных с низкой массой тела (НМТ) при рождении от 2500 до 1500 г, 2-ю – 80 детей с ОНМТ и ЭНМТ менее 1500 г. Из 2-й подгруппы отдельно были выделены 30 недоношенных детей с массой тела менее 1000 г, рожденных в срок гестации 24–28 нед, которые составили 3-ю подгруппу (табл. 1). Критериями включения недоношенных детей в основную группу были гестационный возраст менее 37 полных недель (менее 259 дней) и масса тела менее 2500 г. Исключались дети с гемолитической болезнью новорожденного, диафрагмальной грыжей, пороками развития легких и сердца, сепсисом, травматическими перинатальными поражениями ЦНС и массивными кровотечениями. Клиническое обследование проводилось в динамике раннего неонатального периода.

*Лабораторные методы исследования.* Измерение параметров в стабилизированной цитратом венозной крови проводили на тромбоэластографе TEG 5000 ("Haemoscope Corporation", США). Образцы крови были взяты из периферической вены до выполнения лечебных процедур стандартизированным способом с использованием 3,2% раствора цитрата. Исследование выполняли из микроколичества крови (340 мкл) в течение 20–30 мин от момента взятия крови до старта теста после рекальцификации цельной крови 0,2 М раствором хлорида кальция (20 мкл). Для интерпретации графической информации оценивались следующие параметры тромбоэластограммы (см. рисунок):  $R$  – время с момента, когда образец был помещен в кювету тромбоэластографа до образования первых нитей фибрина;  $K$  – время с момента начала образования сгустка до достижения фиксированного уровня прочности сгустка (амплитуды в 20 мм). Угол



Графическое изображение показателей тромбоэластограммы.

$\alpha$  строится по касательной к тромбоэластограмме из точки начала образования сгустка. Максимальная амплитуда (МА) – наибольший диаметр сгустка, ТМА – время достижения максимальной амплитуды в минутах,  $G$  – твердость сгустка,  $E$  – максимальная эластичность сгустка. LY30 – изменение площади под кривой тромбоэластограммы на 30-й минуте (МА 30 мин) по отношению к площади под кривой тромбоэластограммы без признаков лизиса. CI – коагуляционный индекс, который является производным параметром от  $R$ ,  $K$ , МА и угла  $\alpha$  и характеризует гемостатический потенциал крови пациента в целом. Интервал  $r$  отражает инициацию тромбообразования (initiation),  $k$  – фазу усиления (amplification), а угол  $\alpha$  и МА – фазу распространения (propagation), LY30 отражает интенсивность фибринолиза [6, 7].

Статистический анализ результатов исследования выполнен с помощью компьютерной программы Statistica 6.0 ("Statsoft") for Windows. В случаях, когда гипотеза нормальности отвергалась, показатель достоверности  $p$  рассчитывали на основе рангового непараметрического критерия Манна–Уитни, в остальных случаях вычисления проводили с помощью критерия Стьюдента. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы  $p$  принимался равным 0,05.

Оценка состояния детей в раннем неонатальном периоде показала, что подавляющее большинство детей родились в состоянии средней тяжести и тяжелой асфиксии (40,8%). Степень дыхательной недостаточности при рождении оценивалась по шкале Даунса, при этом дыхательная недостаточность II–III степени чаще наблюдалась у новорожденных 3-й подгруппы. Большинство новорожденных с ЭНМТ нуждались в респираторной поддержке вследствие выраженной морфофункциональной незрелости легких и реализации РДС. Терапию сурфактантом получили 24,4% детей.

У всех обследованных диагностировано перинатальное поражение центральной нервной системы, преимущественно ишемически-геморрагического характера. Ведущим неврологическим синдромом

в раннем неонатальном периоде у детей всех групп был синдром угнетения. Клинические проявления инфекционно-воспалительных заболеваний были выявлены у 71,6% новорожденных, в том числе пневмония у 62%. У пациентов основной группы имели место внутричерепные кровоизлияния, причем внутрижелудочковые кровоизлияния III степени чаще выявлялись у детей с массой тела менее 1500 г.

## Результаты и обсуждение

При обследовании новорожденных различной массы тела при рождении определены диапазоны значений параметров гемостаза (табл. 2).

По данным исследований выявлено, что у новорожденных 1-й подгруппы и доношенных детей показатели тромбоэластограммы, характеризующие время свертывания цельной крови  $R$  и  $K$ , существенно не различались, что показывает отсутствие различий в активности ферментных систем плазмы на стадии инициирования и усиления коагуляции. У детей 1-й подгруппы по сравнению с доношенными новорожденными скорость роста фибриновой сети (угол  $\alpha$ ) замедлена, МА снижена, что является следствием дисфункции тромбоцитов или снижения их количества, ТМА не изменено. Прочность образовавшегося сгустка  $G$  (в  $\text{dyn/cm}^2$ ) и его эластичность  $E$  (в  $\text{d/sc}$ ) у детей 1-й подгруппы ниже, чем у доношенных новорожденных, что может быть связано с особенностями процессов полимеризации фибрина, изменением активности XIII фактора, а также образованием растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК). Лизис сгустка на 30-й минуте у этих детей ускорен в 1,4 раза. Оперативный анализ состояния гемостаза у детей с низкой массой тела показал снижение индекса коагуляции в 1,7 раза в сравнении с доношенными новорожденными.

У новорожденных 2-й подгруппы время начальной активации образования тромбина  $R$  (в мин) пролонгировано, по сравнению с доношенными и детьми 1-й подгруппы время формирования сгустка  $K$  (в мм) увеличено в 1,6 раза по сравнению с доношенными

Таблица 2

Показатели тромбоэластограмм доношенных новорожденных и недоношенных с НМТ и ОНМТ при рождении ( $M \pm m$ , 95% CI)

Параметр тромбоэластограммы	Контрольная группа: (0 подгруппа) ( $n = 40$ )	Основная группа		Достоверность различий
		1-я подгруппа ( $n = 100$ )	2-я подгруппа ( $n = 80$ )	
$R$ , мин	$9,11 \pm 0,60$	$10,5 \pm 0,45$	$13,1 \pm 0,66$	$p_{0-2} < 0,001; p_{1-2} < 0,001$
	7,90–10,3	9,66–11,4	11,8–14,4	
$K$ , мм	$2,98 \pm 0,33$	$3,98 \pm 0,31$	$4,70 \pm 0,34$	$p_{0-2} < 0,01$
	2,31–3,65	3,37–4,59	4,03–5,37	
Угол $\alpha$ , град	$57,5 \pm 2,01$	$50,0 \pm 1,49$	$45,8 \pm 1,72$	$p_{0-1} < 0,01; p_{0-2} < 0,001$
	53,4–61,5	46,9–52,8	42,4–49,2	
МА, мм	$59,4 \pm 1,40$	$52,3 \pm 1,06$	$51,9 \pm 1,24$	$p_{0-1} < 0,001; p_{0-2} < 0,001$
	56,6–62,2	50,3–54,5	49,4–54,3	
ТМА, мин	$29,4 \pm 1,23$	$29,6 \pm 0,80$	$33,6 \pm 1,12$	$p_{0-2} < 0,05; p_{1-2} < 0,001$
	26,9–31,9	28,0–31,2	31,4–35,8	
$G$ , дуп/см <sup>2</sup>	$7,87 \pm 0,41$	$5,96 \pm 0,25$	$5,85 \pm 0,27$	$p_{0-1} < 0,001; p_{0-2} < 0,001$
	7,03–8,70	5,46–6,45	5,32–6,38	
$E$ , d/sc	$156,7 \pm 8,35$	$121,6 \pm 5,50$	$118,6 \pm 5,48$	$p_{0-1} < 0,001; p_{0-2} < 0,001$
	139,9–173,6	110,7–132,5	107,7–129,5	
LY30 – лизис на 30-й минуте, %	$1,21 \pm 0,29$	$2,62 \pm 0,38$	$3,17 \pm 0,59$	$p_{0-1} < 0,05; p_{0-2} < 0,05$
	0,63–1,79	1,87–3,38	2,00–4,33	
CI	$1,25 \pm 0,28$	$-0,05 \pm 0,18$	$-0,67 \pm 0,25$	$p_{0-1} < 0,001; p_{0-2} < 0,001$
	0,66–1,82	-0,44–(+0,34)	-1,17–(-1,18)	

Примечание.  $p_0$  – контрольная группа (0 подгруппа),  $p_{0-1}$  – статистическая значимость различий между 0 и 1-й подгруппами детей;  $p_{0-2}$  – 0 и 2-й подгруппами детей,  $p_{2-1}$  – статистическая значимость различий между детьми 2-й и 1-й подгрупп.

детьми. Угол отклонения  $\alpha$  и МА у детей с ОНМТ снижены в 1,2 раза, время достижения максимальной амплитуды (ТМА) увеличено по сравнению с доношенными новорожденными. У новорожденных 1-й и 2-й подгрупп прочность образовавшегося сгустка  $G$  и его эластичность  $E$  ниже, лизис сгустка на 30-й минуте ускорен, индекс коагуляции (CI) в 2 раза ниже, чем у доношенных, что указывает на развитие гипокоагуляции. Различия параметров тромбоэластограммы у детей 1-й и 2-й подгрупп состоят в замедлении иницирования коагуляции и времени достижения максимальной амплитуды у последних.

Количественные характеристики тромбоэластограммы в большей степени изменены у новорожденных с ЭНМТ при рождении (табл. 3).

У недоношенных новорожденных с ЭНМТ (3-я подгруппа) все параметры тромбоэластограммы существенно отличаются от таковых у доношенных детей (см. табл. 3). Время начальной активации тромбообразования  $R$  (в мин) у этих детей пролонгировано, кинетика увеличения прочности сгустка ( $K$ ) замедлена по сравнению с доношенными детьми, угол  $\alpha$  в 1,22 раза меньше, чем у доношенных новорожденных. ТМА у новорожденных с ЭНМТ длительнее, чем у доношенных, что свидетельствует о замедлении процессов образования фибрина, а МА

меньше, что показывает сниженную функциональную активность тромбоцитов, индекс коагуляции (CI) снижен, гемостатический потенциал изменен в сторону гипокоагуляции.

Механизмы гемостаза в естественных условиях лучше всего объясняет клеточная модель свертывания, которая учитывает взаимодействия между несущими тканевый фактор клетками, тромбоцитами и факторами свертывания крови [8]. При этом гемостаз описывается в три этапа: иницирование, усиление и распространение свертывания [9,10]. Иницирование происходит, когда клетки, содержащие тканевый фактор, связываются с ним и активируют фактор VII. По данным нашего исследования, этот этап у детей с массой тела менее 1500 г замедлен (по сравнению с доношенными детьми). Время начальной активации образования тромбина  $R$  у детей 2-й подгруппы длительнее, чем у детей 1-й подгруппы. У новорожденных с ЭНМТ также замедлен этап иницирования коагуляции.

На стадии усиления генерируется небольшое количество тромбина, который активирует тромбоциты и кофакторы. Кинетику образования сгустка и процессы полимеризации фибрина отражает показатель  $K$ , он зависит от уровней и свойств фибриногена и тромбоцитов. У детей с массой тела менее 1500 г и



Показатели тромбоэластограмм доношенных новорожденных и недоношенных новорожденных с НМТ и ЭНМТ при рождении ( $M \pm m$ , 95% CI)

Параметр ТЭГ	Контрольная группа	Основная группа			$p$ – показатель достоверности различий
	(0 подгруппа) ( $n = 40$ )	1-я подгруппа ( $n = 100$ )	3-я подгруппа ( $n = 30$ )		
$R$ , мин	$9,11 \pm 0,60$	$10,5 \pm 0,45$	$13,3 \pm 0,97$		$p_{0-3} < 0,001$
	7,90–10,3	9,66–11,4	11,3–15,2		$p_{1-3} < 0,01$
$K$ , мм	$2,98 \pm 0,33$	$3,98 \pm 0,31$	$4,75 \pm 0,58$		$p_{0-3} < 0,01$
	2,31–3,65	3,37–4,59	3,57–5,94		
$\alpha$ угол, deg	$57,5 \pm 2,01$	$50,0 \pm 1,49$	$47,0 \pm 2,97$		$p_{0-1} < 0,01$
	53,4–61,5	46,9–52,8	40,9–53,1		$p_{0-3} < 0,01$
МА, мм	$59,4 \pm 1,40$	$52,3 \pm 1,06$	$53,4 \pm 2,20$		$p_{0-1} < 0,001$
	56,6–62,2	50,3–54,5	48,9–57,9		$p_{0-3} < 0,02$
ТМА, мин	$29,4 \pm 1,23$	$29,6 \pm 0,80$	$33,7 \pm 1,79$		$p_{0-3} < 0,05$
	26,9–31,9	28,0–31,2	30,0–37,3		$p_{1-3} < 0,02$
$G$ , дун/см <sup>2</sup>	$7,87 \pm 0,41$	$5,96 \pm 0,25$	$6,24 \pm 0,49$		$p_{0-1} < 0,05$
	7,03–8,70	5,46–6,45	5,24–7,32		$p_{0-3} < 0,02$
$E$ , d/sc	$156,7 \pm 8,35$	$121,6 \pm 5,50$	$128,6 \pm 10,1$		$p_{0-1} < 0,001$
	139,9–173,6	110,7–132,5	108,0–149,2		$p_{0-3} < 0,05$
LY30, %	$1,21 \pm 0,29$	$2,62 \pm 0,38$	$2,71 \pm 0,84$		$p_{0-1} < 0,05$
	0,63–1,79	1,87–3,38	1,00–4,42		
CI	$1,25 \pm 0,28$	$-0,05 \pm 0,18$	$-0,46 \pm 0,43$		$p_{0-1} < 0,001$
	0,66–1,82	-0,44–(+0,34)	-1,34–(+0,42)		$p_{0-3} < 0,01$

Примечание.  $p_0$  – контрольная группа (0 подгруппа),  $p_{0-1}$  – статистическая значимость различий между 0 и 1-й подгруппами детей;  $p_{1-3}$  – между 1-й и 3-й подгруппами детей.

недоношенных с 24–28 нед кинетика образования сгустка ( $K$ ) замедлена по сравнению с доношенными детьми, что указывает на торможение фазы усиления свертывания. ТЭГ-исследование – чувствительный к обнаружению возрастающих концентраций тромбина метод [11]. В фазу распространения факторы свертывания, собранные на активированных тромбоцитах, генерируют большое количество тромбина. Угол  $\alpha$  (в град.) оценивает скорость образования тромба и уменьшается при гипофибриногемии, тромбоцитопении, дисфункции тромбоцитов, наличии дефицита факторов свертывания крови [12, 13]. Суммируя полученные результаты, следует отметить, что скорость роста фибриновой сети (угол  $\alpha$ ) замедлена у новорожденных с НМТ в сравнении с доношенными новорожденными, что указывает на замедление процессов образования тромбина и полимеризации фибрина. У детей с массой тела менее 1500 г и детей с ЭНМТ (по сравнению с доношенными детьми) скорость образования тромба снижена, что обусловлено замедлением фазы распространения свертывания.

Для оценки взаимодействия между рецепторами тромбоцитов (рецепторами гликопротеина IIb/IIIa) и фибриногеном можно использовать метод ТЭГ [14]. Максимальная амплитуда характеризует максимум динамических свойств соединения фибрина и GPIIb/IIIa-рецепторами тромбоцитов, корреляция между

количеством тромбоцитов и МА в ТЭГ были недавно подтверждены [12]. Известно, что существуют тесные связи между МА, прочностью сгустка и количеством тромбоцитов и фибриногена [15]. На заключительном этапе серия ферментативных реакций, ведущих к образованию тромбина, включает конверсию растворимого белка-фибриногена в нерастворимый фибрин путем активации факторов XIII в XIIIa, который сшивает нити фибрина и стабилизирует сгусток [16]. Итак, МА, которая на 80% обусловлена количеством и способностью тромбоцитов к агрегации, на 20% – количеством образовавшегося фибрина, указывает на качество сгустка, зависит от количества и функции тромбоцитов, содержания фибриногена и процессов его полимеризации, активности фактора XIII и отражает конечный этап взаимодействия тромбоцитов и фибрина. У детей с НМТ, массой тела менее 1500 г и ЭНМТ (по сравнению с доношенными детьми) МА уменьшена, что свидетельствует о гипофункции тромбоцитов или более низких уровнях фибриногена. От структуры фибринового сгустка и степени его стабилизации зависят механические свойства сгустка. Плотность образовавшегося сгустка ( $G$ ) и его эластичность ( $E$ ) у недоношенных детей ниже, чем у доношенных, что может быть связано с особенностями процессов полимеризации фибрина, которые регулируются прокоагулянтной активностью тром-

боцитов и активностью XIII фактора, особенностями фетального фибриногена.

При анализе ТЭГ выявлены общие для недоношенных детей изменения. У недоношенных МА меньше, чем у доношенных новорожденных, что указывает на замедление фазы распространения (propagation) свертывания, и может быть связано с нарушениями процессов полимеризации фибрина, особенностями фибриногена и изменением активности XIII фактора, образованием РКФМ, гипореактивностью тромбоцитов. Биологический смысл этой особенности может быть в поддержании жидкого состояния крови при тромбоинемии, что препятствует избыточному отложению фибрина. Ранее показано повышенное содержание РКФМ у недоношенных новорожденных [17].

Механические свойства фибриновой сети зависят от ее архитектуры и механических свойств отдельных волокон [18]. Известно, что сгустки с измененной структурой фибрина демонстрируют различную восприимчивость к фибринолизу [19–22]. Сгустки, которые образуются низкими концентрациями тромбина, состоят из толстых волокон фибрина, более восприимчивых к фибринолизу, чем сгустки, образованные большей активностью тромбина, состоящих из плотно упакованных тонких фибриновых волокон [21–23]. При наличии системного фибринолиза (например, при усиленном образовании тканевого активатора плазминогена), МА в динамике может быстро уменьшаться [24]. Лизис сгустка на 30-й минуте ускорен у детей 1-й и 2-й подгрупп в сравнении с доношенными. У детей с ЭНМТ этот параметр ТЭГ значительно варьирует – от 1,00 до 4,42%. Можно полагать, что усиленный фибринолиз у недоношенных новорожденных обусловлен особенностями структуры фибрина и сниженной плотностью сгустка, который более подвержен лизису, а также изменениями компонентов системы фибринолиза. Усиление фибринолиза у недоношенных может носить компенсаторный характер, что имеет важное значение в условиях усиленного тромбообразования.

Таким образом, общими особенностями ТЭГ недоношенных новорожденных являются снижение функциональной активности тромбоцитов, прочности образующихся сгустков и индекса коагуляции, что отражает сдвиг гемостатического потенциала крови в сторону гипокоагуляции.

У новорожденных с НМТ в сравнении с доношенными новорожденными отсутствуют различия в скорости ферментативных реакций плазменного звена гемостаза на стадии иницирования свертывания, замедлена скорость роста фибриновой сети, снижена прочность образующихся сгустков, которые более подвержены лизису, что поддерживает гемостатическое равновесие на фоне изменения гемостатического потенциала в сторону гипокоагуляции.

У детей с ЭНМТ гемостатический потенциал крови существенно отличается от такового у доношенных новорожденных: замедлены фазы иницирования и усиления свертывания, снижена прочность образующихся сгустков на стадии распространения коагуляции, что может быть обусловлено замедлением ферментативных реакций плазменного звена гемостаза,

гипофункцией тромбоцитов, замедление процессов тромбообразования и особенностями полимеризации фибрина. У этих детей гемостатический потенциал крови снижен, лизис значительно варьирует.

Полученные значения показателей ТЭГ в крови недоношенных новорожденных могут применяться как ориентировочные интервалы при диагностике изменений гемокоагуляции, что позволит оценивать состояние плазменного и клеточного компонентов гемостаза, осуществлять динамический контроль эффективности терапевтических воздействий на систему гемостаза.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Володин Н.Н., Антонов А.Г., Байбарина Е.Н. и др. Современная модель организации помощи новорожденным на региональном уровне. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2003; 2 (4): 68–70.
2. Andrew M., Paes B., Milner R. et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood*. 1987; 70: 165–72.
3. Edwards R.M., Naik-Mathuria B.J., Gay A.N. et al. Parameters of thromboelastography in healthy newborns. *Am. J. Clin. Pathol.* 2008; 130 (1): 99–102.
4. Veldman A., Fischer D., Nold M.F., Wong F.Y. Disseminated intravascular coagulation in term and preterm neonates. *Semin. Thromb. Hemost.* 2010; 36: 419–20.
5. Drews T., Stiller B., Hubler M. et al. Coagulation management in pediatric mechanical circulatory support. *ASAIO J.* 2007; 53: 640–5.
6. Kawasaki J., Katori N., Kodaka M. et al. Electron microscopic evaluation of clot morphology during thromboelastography. *Anesth. Analg.* 2004; 99: 1440–4.
7. Johansson P.I., Stissing T., Bochsén L., Ostrowski S.R. Thromboelastography and thromboelastometry in assessing coagulopathy in trauma. *Scand. J. Trauma, Resuscit. Emerg. Med.* 2009; 17: 45.
8. Hoffman M., Monroe D.M. Coagulation 2006: a modern view of hemostasis. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* 2007; 21: 1–11.
9. Roberts H.R., Monroe D.M., Escobar M.A. Current concepts of hemostasis: implications for therapy. *Anesthesiology*. 2004; 100 (3): 722–30.
10. Monroe D.M., Hoffman M., Roberts H.R. Platelets and thrombin generation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002; 22 (9): 1381–9.
11. Wolberg A.S. Thrombin generation and fibrin clot structure. *Blood Rev.* 2007; 21: 131–42.
12. Lang T., Bauters A., Braun S.L. et al. Multi-centre investigation on reference ranges for ROTEM thromboelastometry. *Blood Coagul. Fibrinolys.* 2005; 16: 301–10.
13. Rumph B., Bolliger D., Narang N. et al. In vitro comparative study of hemostatic components in warfarin-treated and fibrinogen-deficient plasma. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2010; 24: 408–12.
14. Lang T., Toller W., Gutl M. et al. Different effects of abciximab and cytochalasin D on clot strength in thromboelastography. *J. Thromb. Haemost.* 2004; 2: 147–53.
15. Moganasundram S., Hunt B.J., Sykes K. et al. The relationship among thromboelastography, hemostatic variables, and bleeding after cardiopulmonary bypass surgery in children. *Anesth. Analg.* 2010; 110 (4): 995–1002.
16. Lorand L. Factor XIII: structure, activation and interaction with fibrinogen and fibrin. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2001; 936: 291–11.
17. Кузьменко Г. Н., Назаров С. Б. Комплексная клиничко-лабораторная характеристика нарушений гемостаза у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2006; 4: 50–3.
18. Liu W., Jawerth L. M., Sparks E. A. et al. Fibrin fibers have extraordinary extensibility and elasticity. *Science*. 2006; 313: 634–5.
19. Collet J.P., Park D., Lesty C. et al. Influence of fibrin network conformation and fibrin fiber diameter on fibrinolysis speed: dynamic and structural approaches by confocal microscopy. *ArterioThromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 1354–61.
20. Marchi R., Lundberg U., Grimbergen J. et al. Fibrinogen Caracas V, an abnormal fibrinogen with an Aalpha 532 Ser > Cys substitution associated with thrombosis. *Thromb. Haemost.* 2000; 84: 263–70.
21. Collet J.P., Soria J., Mirshahi M. et al. Dusart syndrome: a new concept of the relationship between fibrin clot architecture and

fibrin clot degradability: hypofibrinolysis related to an abnormal clot structure. *Blood*. 1993; 82: 2462–9.

22. Collet J.P., Woodhead J.L., Soria J. et al. Fibrinogen Dusart: electron microscopy of molecules, fibers and clots, and viscoelastic properties of clots. *Biophys. J.* 1996; 70: 500–10.
23. Gabriel D.A., Muga K., Boothroyd E.M. The effect of fibrin structure on fibrinolysis. *J. Biol. Chem.* 1992; 267: 24 259–63.
24. Spiel A.O., Mayr F.B., Firbas C., Quehenberger P., Jilma B. Validation of rotation thrombelastography in a model of systemic activation of fibrinolysis and coagulation in humans. *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4: 411–6.

## REFERENCES

1. Volodin N.N., Antonov A.G., Baybarina E.N. et al. Modern model of the organization of care at the regional level. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2003; 2 (4): 68–70. (in Russian)
2. Andrew M., Paes B., Milner R. et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood*. 1987; 70: 165–72.
3. Edwards R.M., Naik-Mathuria B.J., Gay A.N. et al. Parameters of thrombelastography in healthy newborns. *Am. J. Clin. Pathol.* 2008; 130 (1): 99–102.
4. Veldman A., Fischer D., Nold M.F., Wong F.Y. Disseminated intravascular coagulation in term and preterm neonates. *Semin. Thromb. Hemost.* 2010; 36: 419–20.
5. Drews T., Stiller B., Hubler M. et al. Coagulation management in pediatric mechanical circulatory support. *ASAIO J.* 2007; 53: 640–5.
6. Kawasaki J., Katori N., Kodaka M. et al. Electron microscopic evaluation of clot morphology during thrombelastography. *Anesth. Analg.* 2004; 99: 1440–4.
7. Johansson P.I., Stissing T., Bochsén L., Ostrowski S.R. Thrombelastography and thromboelastometry in assessing coagulopathy in trauma. *Scand. J. Trauma, Resuscit. Emerg. Med.* 2009; 17: 45.
8. Hoffman M., Monroe D.M. Coagulation 2006: a modern view of hemostasis. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* 2007; 21: 1–11.
9. Roberts H.R., Monroe D.M., Escobar M.A. Current concepts of hemostasis: implications for therapy. *Anesthesiology*. 2004; 100 (3): 722–30.
10. Monroe D.M., Hoffman M., Roberts H.R. Platelets and thrombin generation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002; 22 (9): 1381–9.
11. Wolberg A.S. Thrombin generation and fibrin clot structure. *Blood Rev.* 2007; 21: 131–42.
12. Lang T., Bauters A., Braun S.L. et al. Multi-centre investigation on reference ranges for ROTEM thromboelastometry. *Blood Coagul. Fibrinolys.* 2005; 16: 301–10.
13. Rumph B., Bolliger D., Narang N. et al. In vitro comparative study of hemostatic components in warfarin-treated and fibrinogen-deficient plasma. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2010; 24: 408–12.

14. Lang T., Toller W., Gutl M. et al. Different effects of abciximab and cytochalasin D on clot strength in thrombelastography. *J. Thromb. Haemost.* 2004; 2: 147–53.
15. Moganasundram S., Hunt B.J., Sykes K. et al. The relationship among thromboelastography, hemostatic variables, and bleeding after cardiopulmonary bypass surgery in children. *Anesth. Analg.* 2010; 110 (4): 995–1002.
16. Lorand L. Factor XIII: structure, activation and interaction with fibrinogen and fibrin. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2001; 936: 291–11.
17. Kuz'menko G.N., Nazarov S.B. Comprehensive clinical and laboratory characteristics of hemostasis disorders in premature infants with respiratory distress syndrome. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2006; 4: 50–3. (in Russian)
18. Liu W., Jawerth L. M., Sparks E. A. et al. Fibrin fibers have extraordinary extensibility and elasticity. *Science*. 2006; 313: 634–5.
19. Collet J.P., Park D., Lesty C. et al. Influence of fibrin network conformation and fibrin fiber diameter on fibrinolysis speed: dynamic and structural approaches by confocal microscopy. *ArterioThromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 1354–61.
20. Marchi R., Lundberg U., Grimbergen J. et al. Fibrinogen Caracas V, an abnormal fibrinogen with an Aalpha 532 Ser > Cys substitution associated with thrombosis. *Thromb. Haemost.* 2000; 84: 263–70.
21. Collet J.P., Soria J., Mirshahi M. et al. Dusart syndrome: a new concept of the relationship between fibrin clot architecture and fibrin clot degradability: hypofibrinolysis related to an abnormal clot structure. *Blood*. 1993; 82: 2462–9.
22. Collet J.P., Woodhead J.L., Soria J. et al. Fibrinogen Dusart: electron microscopy of molecules, fibers and clots, and viscoelastic properties of clots. *Biophys. J.* 1996; 70: 500–10.
23. Gabriel D.A., Muga K., Boothroyd E.M. The effect of fibrin structure on fibrinolysis. *J. Biol. Chem.* 1992; 267: 24 259–63.
24. Spiel A.O., Mayr F.B., Firbas C., Quehenberger P., Jilma B. Validation of rotation thrombelastography in a model of systemic activation of fibrinolysis and coagulation in humans. *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4: 411–6.

Поступила 09.12.14  
Received 09.12.14

Сведения об авторах:

**Назаров Сергей Борисович**, доктор мед. наук, проф., зам. директора института по научной работе, зав. лаб. клинической биохимии и генетики, e-mail: ivniimid@inbox.ru; **Попова Ирина Геннадьевна**, канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. клинической биохимии, врач клинической лабораторной диагностики, e-mail: i\_g\_pорова@mail.ru; **Клычева Майя Михайловна**, мл. науч. сотр. лаб. клинической биохимии и генетики, e-mail: ivniimid@inbox.ru; **Харламова Наталья Валерьевна**, доктор мед. наук, ст. науч. сотр. отдела неонатологии, e-mail: nataliakhar13@yandex.ru; **Малышкина Анна Ивановна**, доктор мед. наук, директор института, e-mail: ivniimid@inbox.ru.