

# Современные представления о системе гемостаза у новорожденных детей

Л.Б. Алиева

## Present views on the neonatal hemostatic system

L.B. Alieva

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, Москва

В обзоре представлены этапы формирования и становления системы гемостаза антенатально с последующей адаптацией в раннем неонатальном периоде. Приведены физиологические особенности сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного и фибринолитического звеньев. Выделены основные механизмы дисбаланса системы гемостаза у новорожденных разного гестационного возраста. Обосновано применение современных диагностических методов в неонатологии, позволяющих минимизировать объем исследуемой крови. Обсуждены новые терапевтические возможности коррекции коагулопатий у новорожденных, в том числе у глубоко недоношенных детей.

*Ключевые слова:* новорожденные дети, система гемостаза, коагулопатии, диагностика, терапия.

The paper describes the stages of antenatal formation and development of the hemostatic system, followed by adaptation in the early neonatal period. It gives the physiological features of vascular-thrombocytic, coagulative, and fibrinolytic components of hemostasis. The basic mechanisms responsible for imbalance in the hemostatic system in neonates of different gestational age are identified. The use of current diagnostic methods in neonatology, which allow the volume of blood tested to be minimized, is substantiated. New therapeutic possibilities to correct coagulopathies in neonates, including extremely premature infants, are discussed.

*Key words:* newborn infants, hemostatic system, coagulopathies, diagnosis, therapy.

Гемостаз — функция организма, обеспечивающая гемостатический потенциал крови под строгим контролем нейрогуморальной регуляции. Органы и ткани, участвующие в выполнении этой функции, а также в таких процессах жизнедеятельности, как воспаление, репарация тканей, поддержание гомеостаза, образуют систему гемостаза. Основными составляющими системы являются сосудистая стенка, все без исключения форменные элементы крови, комплекс белковых соединений [1—5].

Важное значение среди элементов сосудистой стенки имеет эндотелий. Функции эндотелия разнообразны: участие в процессах адгезии, поддержание агрегатного состояния крови, регуляция сосудистого тонуса, синтез и модификация многих компонентов свертывания крови. Уже внутриутробно в ответ на травму сосуда эмбриона 8 нед гестации способны к сокращению. По данным Y. Nako и соавт. [6], концентрация плазменного тромбомодулина у детей с очень низкой массой тела по сравнению с доношен-

ными новорожденными выше и зависит от гестационного возраста и массы тела ребенка [7].

В клинической практике одним из широко распространенных тестов, отражающих взаимодействие сосудистой стенки с тромбоцитами, является время кровотечения, значение которого обратно пропорционально гестационному возрасту ребенка. Резистентность капилляров у недоношенных детей менее выражена, чем у здоровых доношенных детей [8, 9]. Тромбоциты в фетальной циркуляции появляются с 5–6 нед гестации. Интактные тромбоциты не агрегируют и не адгезируют к неповрежденному эндотелию, представляя собой безъядерные метаболически активные фрагменты мегакариоцитов костного мозга. У новорожденных мегакариоциты вместе с предшественниками присутствуют в периферической крови, обладая достаточным пролиферативным потенциалом на фоне высокой плазменной концентрации тромбопоэтина. Тромбоциты преждевременно рожденных детей проявляют низкую агрегационную способность в ответ на специфические агонисты (АДФ, эпинефрин, коллаген и аналоги тромбосана) в связи с низким содержанием  $\alpha_2$ -адренергических рецепторов [10—13].

Одним из белков адгезии, обеспечивающих контакт тромбоцитов с сосудистой стенкой, является фактор Виллебранда. С 4 нед гестации этот фактор

© Л.Б. Алиева, 2011

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2011; 5:19–25

Адрес для корреспонденции: Алиева Лейла Байрам кызы — асп. отделения интенсивной терапии и реанимации отдела неонатологии и педиатрии Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова 117997 Москва, ул. Акад.Опарина, д. 4

Отделение интенсивной терапии и реанимации новорожденных

выявляется в эндотелиальных клетках плаценты, в костном мозге плода и только к 35 нед гестации его уровень достигает максимальных значений. Исследования пуповинной крови с помощью электронного микроскопа показали, что фактор Виллебранда у недоношенных детей состоит из высокомолекулярных мультимеров и имеет высокую функциональную (коллагенсвязывающую) активность [14, 15].

Различные повреждающие факторы вызывают активацию эндотелия, тромбоцитов и прокоагулянтов по внутреннему и внешнему пути свертывания. Большинство факторов свертывания синтезируются с 5 нед гестации в эмбриональных гепатоцитах. Уже к 12–15 нед уровень V фактора достигает нижней границы нормы у взрослых, а уровень фактора VIII и фактора Виллебранда составляет лишь 23 и 37% соответственно. Физиологическим инициатором внешнего пути свертывания является выброс в кровоток тканевого фактора. У плода тканевый фактор экспрессируется в большом количестве в экто- и эндодермальных клетках, нейроэпителиальных клетках, клетках скелетной мускулатуры, поджелудочной железы, и его величина достигает максимальных значений к 26 нед гестации [16, 17]. Вследствие активации системы гемостаза образуется тромбин, превращающий фибриноген в фибрин. Согласно данным А. Michelson [7], генерация тромбина у недоношенных детей замедлена, что обусловлено функциональными особенностями тромбоцитов, глубоким дефицитом факторов свертывания крови и отличием фибриногена. Фетальный фибриноген содержит больше сиаловых кислот, фосфора и укороченные N-концевые остатки аланина в A $\alpha$ -цепи.

Противосвертывающая система представлена антитромбином III, протеинами C и S, кофактором гепарина II и  $\alpha_2$ -макроглобулином. До 80% антикоагулянтной активности внутриутробно обусловлены  $\alpha^2$ -макроглобулином в связи с дефицитом антитромбина III и витамин K-зависимых антикоагулянтов (протеины C и S). При рождении содержание  $\alpha_2$ -макроглобулина в 2 раза выше, чем у взрослых [8, 18]. Протеин C, активированный комплексом тромбин — тромбомодулин, обеспечивает ферментативную инактивацию факторов V и VIII и тем самым дает антикоагулянтный эффект [19]. Протеин S — кофактор протеина C, синтезируется гепатоцитами, эндотелиальными клетками и мегакариоцитами. У недоношенного ребенка этот белок циркулирует в связанном и свободном состоянии. Антикоагулянтный эффект дает протеин S в свободном состоянии [8, 14, 20, 21].

Завершающий этап гемостаза — образование фибрина и последующий репаративный фибринолиз, который способствует реваскуляризации тканей и возвращению к нормальному кровообращению. Основным ферментом, разрушающим фибрин, является плазмин, который в процессе ак-

тивации свертывания образуется из неактивного плазминогена. Основное место синтеза плазминогена — печень. Уровень плазминогена, скорость генерации плазмина у новорожденных ниже, чем у взрослых. Процесс активации плазминогена включает внутренний (урокиназный активатор плазминогена) и внешний (тканевый активатор плазминогена) путь. У плода урокиназный активатор плазминогена выявляется в остеобластах и хондроцитах эндохондральной зоны оксификации. С ростом плода концентрация указанного фактора в крови увеличивается. Фибринолиз, как и процесс коагуляции, подавляется системой ингибиторов — сериновых протеаз, имеющих разную специфичность. Плазмин блокируется  $\alpha_2$ -антиплазмином,  $\alpha_2$ -макроглобулином и  $\alpha_1$ -антитрипсином. Ингибиторами инициации фибринолиза являются: ингибитор активатора плазминогена и ингибитор пути тканевого фактора TFPI. Ингибитор активатора плазминогена подавляет активность и урокиназного, и тканевого активаторов. Секрция эндотелиальными клетками TFPI у плода достигает максимальных значений к 24 нед гестации [8, 16].

При рождении ребенка уровень только факторов V, VIII и XIII соответствует значениям у взрослых. Система гемостаза новорожденного интра- и постнатально подвержена существенным изменениям. Это подтверждено исследованиями тромбоцитарного звена (повышенный уровень тромбосана A $_2$ ,  $\beta$ -тромбоглобулина, специфического тромбоцитарного белка PF4, сниженное количество гранул) и фибринолитической системы (повышение уровня продуктов деградации фибриногена/фибрина), что свидетельствует о регулируемой первичной, компенсированной активации этой системы во время родов. Гемокоагуляционный статус при рождении и компенсаторные изменения позволяют адаптироваться в процессе родов и избежать в последующем патологической активации [4, 22].

Период адаптации, по классическому определению Г. Селье, — это «самое короткое и самое опасное путешествие в жизни». Известно, что в этом периоде организм ребенка подвергается воздействию эндо- и экзогенных факторов. В последующие 5 дней жизни ребенка наблюдается снижение концентрации витамин K-зависимых факторов на фоне гипореактивности тромбоцитов. Еще в 30-е годы XX века К. Brinckous это явление назвал «физиологической коагулопатией» [23–25]. По данным М. Saxonhouse и соавт. [26], в первые 5 дней жизни ребенка отмечается не только гипореактивность тромбоцитов, но и нарастание удельного веса ретикулированных тромбоцитов. Уровень этой фракции тромбоцитов тем выше, чем меньше гестационный возраст. Количественная нормализация факторов протромбинового комплекса наступает к концу раннего неонатального периода,

а полная стабилизация происходит только к 2–12 мес жизни. Воздействие гипоксии, инфекции, травмы, гемолиза, кровопотери нарушает процесс саморегуляции и способствует развитию тромбгеморрагических осложнений. Л. З. Баркаган [3] отметил, что коагулопатии у детей в 80% случаев сопровождаются геморрагическими проявлениями.

Одним из хорошо изученных заболеваний неонатального периода, связанных с дефицитом витамин К-зависимых факторов свертывания, является геморрагическая болезнь новорожденных. Частота классической формы заболевания составляет от 0,01 до 1,5%, а поздняя форма встречается у 4–10 на 100 000 новорожденных.

Важной проблемой в неонатологии является диагностика тромбоцитопений, которые встречаются у 25–35% пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии [7, 13]. Тромбоцитопении могут быть вызваны недостаточной продукцией тромбоцитов в костном мозге, повышенным их разрушением, потреблением и/или разведением. Основные причины увеличенного потребления и разрушения тромбоцитов условно могут быть разделены на иммунные и неиммунные. Неиммунные тромбоцитопении чаще встречаются при врожденной инфекции, тромбозах, синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания, задержке внутриутробного развития, гепаринотерапии. Иммунные тромбоцитопении (врожденные и приобретенные) разделяются на изоиммунные (аллоиммунные), трансиммунные, гетероиммунные, аутоиммунные. В неонатальной практике наиболее часто наблюдаются трансиммунные тромбоцитопении.

В развитии дисбаланса системы гемостаза играет роль не только влияние внутренних и внешних факторов, но и комбинация этих факторов с наследственной предрасположенностью. Наиболее изученными формами генетических дефектов системы гемостаза, предрасполагающих к тромботическим осложнениям, являются полиморфизмы генов фактора V (мутация Лейдена), протромбина G20210A, метилентетрагидрофолатредуктазы C677T, ингибитора активатора плазминогена 4G/5G и тромбоцитарных рецепторов [27]. В последнее время в литературе появились сведения о роли общего гомоцистеина при сепсисе, внутрижелудочковых кровоизлияниях, некротизирующем энтероколите, бронхолегочной дисплазии и тромбоцитопении [28]. J. Petaja и соавт. [29] гипергомоцистеинемию расценивают как фактор риска развития ишемических и геморрагических осложнений у доношенных детей, в то время как W. Sturtz и соавт. [30] в проспективном когортном исследовании отрицают связь между уровнем гомоцистеина и внутрижелудочковыми кровоизлияниями.

Немаловажная роль в развитии постнатальных коагулопатий принадлежит сосудистым катетерам.

От 1 до 43% случаев тромбозов порталных вен встречаются у детей с пупочными катетерами. Длительное функционирование катетеров создает благоприятную среду для персистенции инфекции. Сегодня существуют рекомендации по профилактике тромбозов при использовании венозных и артериальных катетеров. Результаты двух рандомизированных контролируемых исследований с участием 267 новорожденных показали, что постоянное использование нефракционированного гепарина в дозе 0,5 ЕД/кг в час уменьшало частоту окклюзий транскутанного венозного катетера и способствовало продолжению лечения [31–33].

Одним из наиболее частых, но во многих случаях не диагностируемых нарушений гемостаза у новорожденных является синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания [3, 24]. Динамические физиологические изменения свертывающей системы часто маскируют коагулопатию потребления. Несмотря на разнообразие этиологических факторов, данный синдром в неонатальном периоде преимущественно возникает на фоне инфекции и/или тяжелого течения респираторного дистресс-синдрома. Массивный эндотелиоз запускает каскад свертывания, приводя к генерализации тромбинемии, блокаде микроциркуляции и нарастанию тканевой гипоксии. Инактивация действия тромбина истощает естественные антикоагулянты крови. У новорожденных с сепсисом в 33% случаев развивается синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, при этом в 100% случаев происходит истощение антикоагулянтной системы (антитромбина III, протенинов С и S). Активация фибринолиза в условиях дефицита факторов и их ингибиторов декомпенсирует витальные функции и способствует тотальной кровоточивости [3, 24, 34–36].

У взрослых диагностические шкалы для выявления синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания разработаны Международным обществом по тромбозу и гемостазу (ISTH) и Японской ассоциацией критической медицины (JAAM). С 1998 г. для новорожденных с очень низкой массой тела разработана диагностическая шкала синдрома, включающая количество тромбоцитов, концентрацию фибриногена и продуктов распада фибриногена/фибрина, показатели кислотно-основного состояния крови, наличие артериальной гипотензии, нарушения микроциркуляции. Отсутствие доказательной базы пока ограничивает применение этой шкалы [36].

Известно, что изменения в свертывающей системе крови не бывают однонаправленными, в связи с чем вместе со стандартными тестами рекомендуется проведение дополнительных. Наряду с определением концентрации продуктов деградации фибриногена/фибрина и Д-димеров наибольшую ценность

представляют маркеры тромбинемии (комплекс тромбин/антитромбин III, маркер тромбинемии F1+2, растворимые фибрин-мономерные комплексы). У доношенных детей с сепсисом активность антитромбина III коррелирует с тяжестью заболевания и с летальным исходом, т.е. этот показатель может быть использован для прогноза клинического исхода заболевания [37].

Исследование системы гемостаза у новорожденных и преимущественно у глубоко недоношенных детей представляет большие трудности, что обусловлено невозможностью и недопустимостью получения больших объемов крови [3, 24]. В оценке гемостаза новорожденных имелось много заблуждений, в частности, это было связано с исследованием пуповинной крови, многие параметры гемостаза которой совершенно иные. Использование микротестов представляется перспективным [4].

Результаты лабораторного исследования зависят от способа взятия крови и хранения образцов. Неверное соотношение крови с 3,2% раствором цитрата натрия, недостаточное смешивание, длительный временной промежуток от венепункции до исследования неизбежно ведут к «внутрипробирочному» свертыванию крови или к ложной гипокоагуляции при передозировке антикоагулянта. Согласно рекомендациям ВОЗ, для коагулологических тестов рекомендован 3,2% раствор цитрата натрия [38—41].

Нередко в клинической практике неонатологи сталкиваются с парадоксальным явлением, когда по показателям коагуляционного звена определяется гипокоагуляционный сдвиг, а при исследовании цельной крови (методом тромбоэластографии) — тенденция к гиперкоагуляции. Теоретически не последняя роль в этом явлении принадлежит высокомолекулярному фактору Виллебранда, количественному дефициту факторов свертывания, высоким показателям гематокрита, физиологической смене пула эритроцитов. Для выявления коагулопатий традиционные методы диагностики — определение протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинного времени и др. — не всегда обладают высокой чувствительностью и специфичностью. С большей достоверностью эти тесты оцениваются в динамике. Интерес представляет использование современного метода анализа гемостаза — теста генерации тромбина по Хемкеру, при котором гемостатический статус определяется по количеству тромбина, образующегося в плазме в ответ на строго стандартную активацию. Величина активации генерации тромбина приближается к реально существующей в организме. Благодаря этому метод является высокочувствительным как к гипо-, так и к гиперкоагуляционным нарушениям в свертывающей системе [42, 43].

В рутинной клинической практике применяется тромбоэластография — метод графической регистра-

ции процессов образования фибрина, фибринового сгустка и ретракции при исследовании образца крови или плазмы с предварительной рекальцификацией раствором хлорида кальция [27]. Используя тесты с гепариназой, можно отличить фазу гипокоагуляции синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания от гепаринемии на фоне применения нефракционированного гепарина. Однако одним из недостатков этого метода в неонатологии является использование больших объемов крови (от 250 мкл).

Современные достижения научно-технического прогресса, такие как проточная цитофлуориметрия, позволяют при использовании минимального объема крови (от 5 мкл) получить важные сведения о размерах тромбоцитов, состоянии рецепторного аппарата, состоянии тромбоцитов после стимуляции, а также оценить течение биохимических процессов на молекулярном уровне. Специфические моноклональные антитела к маркерам активации тромбоцитов позволяют выявить низкую экспрессию P-селектина в ответ на стимуляцию тромбином, АДФ, эпинефрином и т.д. у недоношенных и доношенных детей [7, 44].

Перспективны разработка и создание биологических микрочипов на основе иммуноглобулинов с использованием небольшого объема исследуемого материала. Высокая степень миниатюризации позволяет разместить на подложке 2×2 мм до нескольких тысяч разнообразных микротестов, позволяющих определить качественную и/или количественную характеристику отдельных параметров [42, 45].

Лечение коагулопатий у новорожденных — одна из сложных задач современной неонатологии. Известно, что среди компонентов донорской крови (эритроциты, тромбоциты, плазма) наиболее часто для коррекции дефицита факторов свертывания крови используется плазма. При коррекции гипо- и гиперкоагуляционных нарушений часто требуются повторные трансфузии компонентов донорской крови, что является фактором риска гемодинамических расстройств у детей с малой массой тела. Применение концентрата человеческого антитромбина III и неактивированного протеина С может явиться новой ступенью терапевтических возможностей в гемостазиологии и уменьшить потребность в компонентах донорской крови.

Используется антитромбин III в виде монотерапии, в комбинации с нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами и/или витамин К-зависимыми антикоагулянтами для лечения тромбоцистных осложнений при респираторном дистресс-синдроме, септическом шоке, синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания и других заболеваниях у новорожденных. Применяя концентрат антитромбина III в дозе 50 ЕД/кг в день и неактивированный протеин С в дозе 200 ЕД/кг с последующей инфузией 50 ЕД/кг, D. Fisher и соавт.

[19] добились за 48 ч снижения показателей прогностической шкалы NEOMOD (Neonatal Multiple Organ Dysfunction Score) с 8 до 3,5 балла у недоношенных детей с сепсисом [46].

Низкая активность протеина С у новорожденных является высоким диагностическим и жизненным прогностическим признаком. У детей с очень низкой массой тела при рождении низкая активность протеина С ассоциируется с высоким риском летального исхода [47—49]. Концентрат антитромбина III, ин-активированный концентрат протеина С обладают также противовоспалительным, цитопротективным свойствами. Еще в 1999 г. W. Kreuz и соавт. [50] ис-

пользовали человеческий вирусиактивированный концентрат протеина С и концентрат антитромбина III у новорожденных с сепсисом и фульминантной пурпурой, что сыграло немаловажную роль в выживаемости этих детей [19, 51].

Таким образом, система гемостаза у новорожденных обладает специфичностью, связанной с возрастными особенностями, внутриутробной и постнатальной адаптацией. Использование современных диагностических и лечебных методов может способствовать адекватному снижению геморрагических и тромботических осложнений у новорожденных детей.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев Н.А. Геморагические диатезы и тромбофилии. Руководство для врачей. Ст-Петербург 2004; 608.
2. Афанасьев Б.В., Волкова О.Я., Гананиев А.А. Гематология: руководство для врачей. Под ред. Н.Н. Мамаева и С.И. Рябова. Ст-Петербург 2008; 543.
3. Баркаган Л.З. Нарушение гемостаза у детей. М 1993; 176.
4. Долгов В.В., Свириц П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. М 2005; 227.
5. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и при патологии. Чита 2010; 832.
6. Nako Y., Ohki Y., Hariqaya A. et al. Plasma thrombomodulin level in very low birthweight infants at birth. Acta Paediatrica 1997; 86: 10: 1105—1109.
7. Micelson A.D. Platelets. Second Ed., 2006; 1376.
8. Manco-Johnson M.J. Development of hemostasis in the fetus. Thrombosis Res 2005; 115: Suppl 1: 55—63.
9. Sola M.C., del Vecchio A., Edwards T.J. et al. The relationship between hematocrit and bleeding time in very low birth weight infants during the first week of life. J Perinatol 2001; 21: 6: 368—371.
10. Dame C. Developmental biology of thrombopoietin in the human fetus and neonate. Acta Paediatrica 2002; 91: 54—65.
11. Mattia G., Vulcano F., Milazzo L. et al. Different ploidy levels of megakaryocytes generated from peripheral or cord blood CD 34+ cells are correlated with different levels of platelet release. Blood 2002; 99: 888—897.
12. Sola-Visner M.C., Christensen R.D., Hutson A.D. et al. Megakaryocyte size and concentration in the bone marrow of thrombocytopenic and non-thrombocytopenic neonates. Pediatr Res 2007; 61: 479—484.
13. Saxonhouse M.A., Sola M.C. Platelet function in term and preterm neonate. Clin Perinatol 2004; 31: 1: 15—28.
14. Saxonhouse M.A., Manco-Johnson M.J. The Evolution and Management of Neonatal Coagulation Disorders. Semin Perinatol 2009; 33: 1: 52—65.
15. Thomas K.B., Sutor A.H., Altinkaya N. et al. Von Willebrand factor-collagen binding activity is increased in newborns and infants. Acta Paediatrica 1995; 84: 6: 697—699.
16. Hackel C., Radig K. The urokinase plasminogen activator (UPA) and its inhibitor (PAI-1) in embryo-fetal bone formation in the human: an immunohistochemical study. Anatom Embryol 1995; 192: 4: 363—368.
17. Luther T., Flossel C., Mackman N. et al. Tissue factor expression during human and mouse development. Am J Pathol 1996; 149: 1: 101—113.
18. Rawicz M., Sitkowska B., Rudzinska I. et al. Recombinant human activated protein C for severe sepsis in a neonate. Med Sci Monitor 2002; 8: 11: CS90—CS94.
19. Fisher D., Nold M., Nold-Petry C.A. et al. Protein C preserves microcirculation in a model of neonatal septic shock. Vasc Health Risk Manag 2009; 5: 775—781.
20. He X., Shen L., Bjartell A. et al. The gene encoding vitamin K-dependent anticoagulant protein S is expressed in multiple rabbit organs as demonstrated by northern blotting, in situ hybridization and immunohistochemistry. J Histochem Cytochem 1995; 43: 1: 85—96.
21. Thromburg C., Pipe S. Neonatal thromboembolic emergencies. Semin Fetal Neonatal Med 2006; 11: 3: 198—206.
22. Сидельникова В.М., Кирющенко П.А. Гемостаз и беременность. М 2004; 208.
23. Неонатология. Национальное руководство. Под ред. Н.Н. Володина. 2007; 848.
24. Старых Э.Ф., Колесниченко А.П., Прокопцева Л.М. и др. Особенности гемостаза новорожденных детей. Красноярск 2002; 159.
25. Bednarek F.J., Bean S., Barnard M.R. et al. The platelet hyporeactivity of extremely low birth weight neonates is age-dependent. Thrombosis Res 2009; 124: 1: 42—45.
26. Saxonhouse M.A., Sola M.C., Pastos K.M. et al. Reticulated platelet percentages in term and preterm neonates. J Pediatr Hematol Oncol 2004; 26: 797—802.
27. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акинъшина С.В. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической клинике. В кн.: Молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактики тромбоэмболических осложнений. Руководство для врачей. М 2007; 1064.
28. Hogeveen M., Blom H. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for ischemic and hemorrhagic stroke in newborn infants. J Pediatr 2002; 141: 3: 429—431.
29. Petaja J., Hiltunen L., Fellman V. Increased risk of intraventricular hemorrhage in preterm infants with thrombophilia. Pediatr Res 2001; 49: 643—646.
30. Sturtz W.J., Leef K.H., Mackley A.B. et al. Homocysteine levels in preterm infants: is there an association with intraventricular hemorrhage? A prospective cohort study. BMC Pediatr 2007; 28: 7: 38.
31. Barrington K.J. Umbilical artery catheters in the newborn:

- effects of heparin. Cochrane database of systematic reviews 2000; 2: CD000507.
32. Monagle P., Chalmers E., Chan A. et al. Antithrombotic therapy in neonates and children. *Chest* 2008; 133: Suppl 6: 887S—968S.
  33. Shah P.S., Shah V.S. Continuous heparin infusion to prevent thrombosis and catheter occlusion in neonates with peripherally placed percutaneous central venous catheters. Cochrane database of systematic reviews 2008; 16: 2: CD002772.
  34. Шойхет Я.Н., Момот А.П. Дефиниция в учении о синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. *Пробл клин мед* 2009; 1: 104—109.
  35. El-Beshlawy A., Alaraby I., Abou Hussein H et al. Study of protein C, protein S, and antithrombin III in newborns with sepsis. *Pediat Crit Care Med* 2010; 11: 1: 52—59.
  36. Veldman A., Fischer D. Disseminated Intravascular Coagulation in Term and Preterm Neonates. *Semin Thrombosis Hemostasis* 2010; 36: 4: 419—428.
  37. Ersoy B., Nehir H., Altinoz S. et al. Prognostic Value of Initial Antithrombin Levels in Neonatal Sepsis. *Indian Pediat* 2007; 44: 8: 581—584.
  38. Момот А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. Ст-Петербург 2006; 208.
  39. Синауридзе Е.И., Шулушко Е.М., Щербакова О.В. и др. Методы анализа состояния гемостаза при введении пациентом препарата рекомбинантного фактора VIIa НовоСэвен. *Новое в трансфузиологии* 2006; 42: 17—34.
  40. Управление качеством клинических лабораторных исследований. Нормативные документы. Под ред. В.В. Меньшикова. М: Лабпресс 2000; 151.
  41. Adcock D.M., Kressin D.C., Marlar R.A. Effect of 3.2% vs 3.8% sodium citrate concentration on routine coagulation testing. *Am J Clin Pathol* 1997; 107: 1: 105—110.
  42. Атауллаханов Ф.И., Бутылин А.А., Витвицкий В.М. и др. Физическая биохимия крови: от описания к пониманию. *Гематол и трансфузиол* 2008; 5: 42—49.
  43. Hemker H.C., Al Dieri R., Beguin S. Thrombin generation assays: accruing clinical relevance. *Curr Opin Hematol* 2004; 11: 3: 170—175.
  44. Israels S.J., Rand M.L. Neonatal platelet function. *Semin Thrombosis Hemostasis* 2003; 29: 4: 363—372.
  45. Avseenko N.V., Morozova T.Y., Ataulakhanov F.I. et al. Immobilization of proteins in immunochemical microarrays fabricated by electrospray deposition. *Analytical Chemistry* 2001; 73: 24: 6047—6052.
  46. Fischer D., Schloesser R.L., Nold-Petry C.A. et al. Protein C concentrate in preterm neonates with sepsis. *Acta Pediat* 2009; 98: 9: 1526—1529.
  47. Goldenberg N.A., Manco-Johnson M.J. Protein C deficiency. *Haemophilia* 2008; 14: 6: 1214—1221.
  48. Lauterbach R., Pawlik D., Radziszewska R. et al. Plasma antithrombin III and protein C levels in early recognition of late-onset sepsis in newborns. *Eur J Pediat* 2006; 165: 9: 585—589.
  49. Venkateshan S., Dutta S. Low plasma protein C values predict mortality in low birth weight neonates with septicemia. *Ped Inf Dis J* 2007; 26: 8: 684—688.
  50. Kreuz W., Veldmann A., Fischer D. et al. Neonatal Sepsis: A Challenge in Hemostaseology. *Semin Thrombosis Hemostasis* 1999; 25: 6: 531—535.
  51. Cvirn G., Koestenberger M., Leschnik B. et al. Protein S modulates the anticoagulant action of recombinant human activated protein C: a comparison between neonates and adults. *Br J Pharmacol* 2005; 146: 8: 1082—1086.

Поступила 26.05.11