

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Кафедра педиатрии ИПО

Зав.кафедрой: д.м.н., проф. Таранушенко Т. Е.

Проверила к.м.н., асс. Моргун А. В.

Реферат:

Тема: «Плазменный гемостаз в неонатологии»

Выполнила: врач-ординатор Городилова А. С.

*Хорошо. На вопросы
ответила
к.м.н. Моргуна*

Красноярск, 2017 г.

*28.12.17г.
вн. проф.
Григорьев*

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Кафедра педиатрии ИПО

Зав.кафедрой: д.м.н., проф. Таранушенко Т. Е.

Проверила к.м.н., асс. Моргун А. В.

Реферат:

Тема: «Плазменный гемостаз в неонатологии»

Выполнила: врач-ординатор Городилова А. С.

Красноярск, 2017 г.

Оглавление

Введение.....	3
1. Номенклатура и характеристика основных плазменных факторов свертывания	4
2. Особенности становления системы гемостаза у плода и новорожденного...	8
3.Функционирование гемостаза в ранний неонатальный период.....	10
4. Факторы риска, обуславливающие нарушения функционирования в системе гемостаза в период новорожденности.....	11
5.Особенности гемостаза у недоношенных новорожденных.....	13
Заключение.....	16
Список использованной литературы.....	17

Введение

Актуальной проблемой неонатологии и гематологии на сегодняшний день являются состояния, связанные с нарушением системы функционирования гемостаза у новорожденных. Взаимосвязь нарушений различных звеньев гемостаза у беременных, рожениц и новорожденных представляет одну общую проблему в здравоохранении, поскольку определяет летальность и инвалидность. По данным разных авторов, летальность от осложнений, связанных с нарушением гемостаза в неонатальный период, составляет от 6 до 16,5 % [1]. Выявление изменений в системе гемостаза у новорожденных, особенно в ранний неонатальный период, дает возможность своевременному оказанию квалифицированной помощи при тромботическом и геморрагическом синдромах, что снижает риск осложнений и улучшает состояние здоровья новорожденных и прогноз жизни.

1. Номенклатура и характеристика основных плазменных факторов свертывания

Факторы свёртывания крови – это группа веществ, содержащихся в плазме крови и тромбоцитах и обеспечивающих свертывание крови. Большинство факторов свёртывания – белки. К факторам свёртывания относятся также ионы кальция и некоторые низкомолекулярные органические вещества. В норме белковые факторы свёртывания крови находятся в плазме в неактивном состоянии. Если фактор активируется, то к его обозначению добавляют букву «а». Международный комитет по гемостазу и тромбозу присвоил римскую нумерацию плазменным факторам. Всего выделяют 13 плазменных факторов.

На основании изучения функции и взаимодействия отдельных факторов свертывания крови в 1964 году была предложена «каскадная» модель процесса свертывания крови. Были выделены два различных механизма начального этапа свертывания крови – внутренний и внешний. [4]

В самом простом виде процесс свёртывания крови может быть разделён на три фазы:

1. *фаза активации* включает комплекс последовательных реакций, приводящих к образованию протромбиназы и переходу протромбина в тромбин;
2. *фаза коагуляции* – образование фибрина из фибриногена;
3. *фаза ретракции* – образование плотного фибринового сгустка.

Вследствие разрушения тканевых клеток и активации тромбоцитов высвобождаются белки фосфолиппротеины, которые вместе с плазменными факторами Ха и Va, а также ионами Ca^{2+} образуют ферментный комплекс, который активирует протромбин. Если процесс свёртывания начинается под действием фосфолиппротеинов, выделяемых из клеток повреждённых сосудов или соединительной ткани, речь идёт о внешней системе свёртывания крови (внешний путь активации свертывания, или путь

тканевого фактора). Основными компонентами этого пути являются 2 белка: фактор VIIa и тканевый фактор, комплекс этих 2 белков называют также комплексом внешней теназы. Если же инициация происходит под влиянием факторов свёртывания, присутствующих в плазме, используют термин «внутренняя система свёртывания». Комплекс факторов IXa и VIIIa, формирующийся на поверхности активированных тромбоцитов, называют внутренней теназой. Таким образом, фактор X может активироваться как комплексом VIIa–TF (внешняя теназа), так и комплексом IXa–VIIIa (внутренняя теназа). Внешняя и внутренняя системы свертывания крови дополняют друг друга.

В процессе адгезии форма тромбоцитов меняется – они становятся округлыми клетками с шиповидными отростками. Под влиянием АДФ (частично выделяется из повреждённых клеток) и адреналина способность тромбоцитов к агрегации повышается. При этом из них выделяются серотонин, катехоламины и ряд других веществ. Под их влиянием происходит сужение просвета повреждённых сосудов, возникает функциональная ишемия. В конечном итоге сосуды перекрываются массой тромбоцитов, прилипших к краям коллагеновых волокон по краям раны.

На этой стадии гемостаза под действием тканевого тромбопластина образуется тромбин. Именно он инициирует необратимую агрегацию тромбоцитов. Реагируя со специфическими рецепторами в мембране тромбоцитов, тромбин вызывает фосфорилирование внутриклеточных белков и высвобождение ионов Ca^{2+} . При наличии в крови ионов кальция под действием тромбина происходит полимеризация растворимого фибриногена и образование бесструктурной сети волокон нерастворимого фибрина. Начиная с этого момента в этих нитях начинают фильтроваться форменные элементы крови, создавая дополнительную жёсткость всей системе, и через некоторое время образуется сгусток (физиологический тромб), который закупоривает место разрыва, с одной стороны,

предотвращая потерю крови, а с другой – блокируя поступление в кровь внешних веществ и микроорганизмов.

Номенклатура и характеристика основных плазменных факторов свертывания представлены в таблице 1.

Таблица 1. Международная номенклатура плазменных факторов свертывания крови (по В. П. Балуде и др., 1980) [4]

Фактор	Наименование	Краткая характеристика
I	Фибриноген	Образуется в печени, белок преципитирует при 56 –60 С, стабилен при хранении плазмы, свертывается тромбином, отсутствует в сыворотке. Время полужизни (ВПЖ) в кровяном русле реципиентов с дефицитом фибриногена 4 – 6 дней
II	Протромбин	Образуется в печени, гликопротеин, Квитаминзависим, термостабилен, сохраняется в плазме при хранении. Отсутствует в сыворотке, трансформируется в активный фермент под влиянием фактора Ха. ВПЖ 3 – 4 дня
III	Тканевой тромбопластин	Липопротеин, при взаимодействии с фактором VII активирует фактор X (протромбиназу)
IV	Ионы кальция	Участвуют в активации ряда факторов свертывания крови, включаясь в состав их комплексов (кроме комплекса факторов XII + XI, контактная активация которых происходит и в декальцинированной плазме)
V	Проакцелерин, AC – глобулин, лабильный фактор	Образуется в печени, К-витаминзависим, термолабилен, малостоек при хранении плазмы, не обладает ферментными свойствами, но в комплексе с фактором Ха ускоряет в 1000 раз превращение протромбина в тромбин. ВПЖ 15 – 24 ч
VII	Проконвертин, сывороточный ускоритель превращения протромбина, стабильный фактор	Образуется в печени, К-витаминзависим, термолабилен, сохраняется в сыворотке, стабилен при хранении плазмы. ВПЖ 4 – 6 ч
VIII	Антигемофильный глобулин	Место синтеза точно не установлено. Белок, образующий комплексную молекулу с фактором Виллебранда. При хранении плазмы быстро инактивируется, в сыворотке отсутствует. Ферментным действием не обладает, резко усиливает влияние

		фактора IX на фактор X. ВПЖ 12 -18 ч.
IX	Плазменный тромбопластиновый компонент, фактор Кристмаса	Образуется в печени, К-витаминзависим, присутствует в плазме и сыворотке, в которых длительно сохраняется, термостабилен. ВПЖ 18 – 30 ч
X	Фактор Стюарта – Прауэра	Образуется в печени, гликопротеин, К-витаминзависим, присутствует в плазме и сыворотке, в которых длительно сохраняется, термостабилен. ВПЖ 48 – 60 ч
XI	Плазменный предшественник тромбопластина	Место синтеза не установлено, глобулин, инактивируется при 56°С, сохраняется в плазме и сыворотке, подвержен контактной и ферментной активации, активируется и сорбируется каолином и целлитом. ВПЖ 60 ч.
XII	Фактор Хагемана, контактный Фактор	Место синтеза не установлено. Сиалогликопротеин, стабилен при 56°С, сохраняется в плазме и сыворотке, подвержен контактной и ферментной активации, адсорбируется каолином и целлитом. ВПЖ 60 ч.
XIII	Фибринстабилизирующий фактор, фибриназа	Место синтеза неизвестно. Глобулин, термолабилен, стабилен при хранении плазмы, в сыворотке отсутствует. ВПЖ 3 – 4 дня.

2. Особенности становления системы гемостаза у плода и новорожденного

Многие коагуляционные белки в эмбриональный период уже синтезированы, но с середины внутриутробного периода продукция данных белков приостанавливается до момента родов. Причины данных процессов в настоящее время неизвестны. [2]

Известно, что синтез белков системы гемостаза начинается уже в период внутриутробного развития, но они еще не способны проникать через плацентарный барьер. Концентрацию большинства плазменных факторов свертывания крови можно измерить после 10-й нед внутриутробного развития ребенка, и в дальнейшем, по мере его созревания, происходит повышение их уровня. Однако, активность витамин-К-зависимых факторов у еще не родившихся и новорожденных детей ниже, чем у взрослых, и повышается постепенно, достигая должного уровня к 6 мес жизни. Плазменный уровень фактора Виллебранда и XIII фактора у новорожденных практически не отличаются от таковых значений взрослых. Внутриутробно у ребенка активность V и VIII факторов снижена на ранних сроках гестации и повышается до нормы взрослого человека ко времени рождения.[3]

Концентрация фибриногена у плодов значительно ниже, чем у взрослых, повышается также постепенно [7]. Здоровые дети при рождении имеют уровень фибриногена, близкий к взрослым нормам, однако показатель может повышаться в течение 1-й нед жизни. Среди ингибиторов тромбина, таких как антитромбин-III, кофактор гепарина II, 2-макроглобулин, наибольшую значимость у новорожденных отводят последнему. В пуповинной крови также присутствует циркулирующий фетальный антикоагулянт. Он может способствовать повышению активности кофактора гепарина II. Длительность циркуляции фетального антикоагулянта в крови новорожденного неизвестна, однако он в течение недели обнаруживается в крови недоношенных детей. При рождении плазменная концентрация протеина С значительно ниже, чем у взрослых, и не увеличивается в течение

первого полугодия жизни. Концентрация общего протеина S также имеет низкие значения. Активация системы коагуляции в момент рождения не влечет за собой значимого потребления факторов свертывания крови и не является причиной низкой активности ряда компонентов гемостаза.

Активность фибринолитической системы у новорожденных имеет разнонаправленные тенденции. С одной стороны, из-за активации в родах происходит повышение уровня продуктов фибринолиза в плазме новорожденных. Витамин К очень слабо проникает через плаценту. Первичная геморрагическая болезнь связана с тем, что содержание витамина К у внутриутробного ребенка невелико (не превышает 50% уровня взрослого человека). После рождения витамин К поступает с грудным молоком в малых количествах, а активная его выработка кишечной микрофлорой начинается с 3-5 дня жизни ребенка.

3. Функционирование гемостаза в ранний неонатальный период

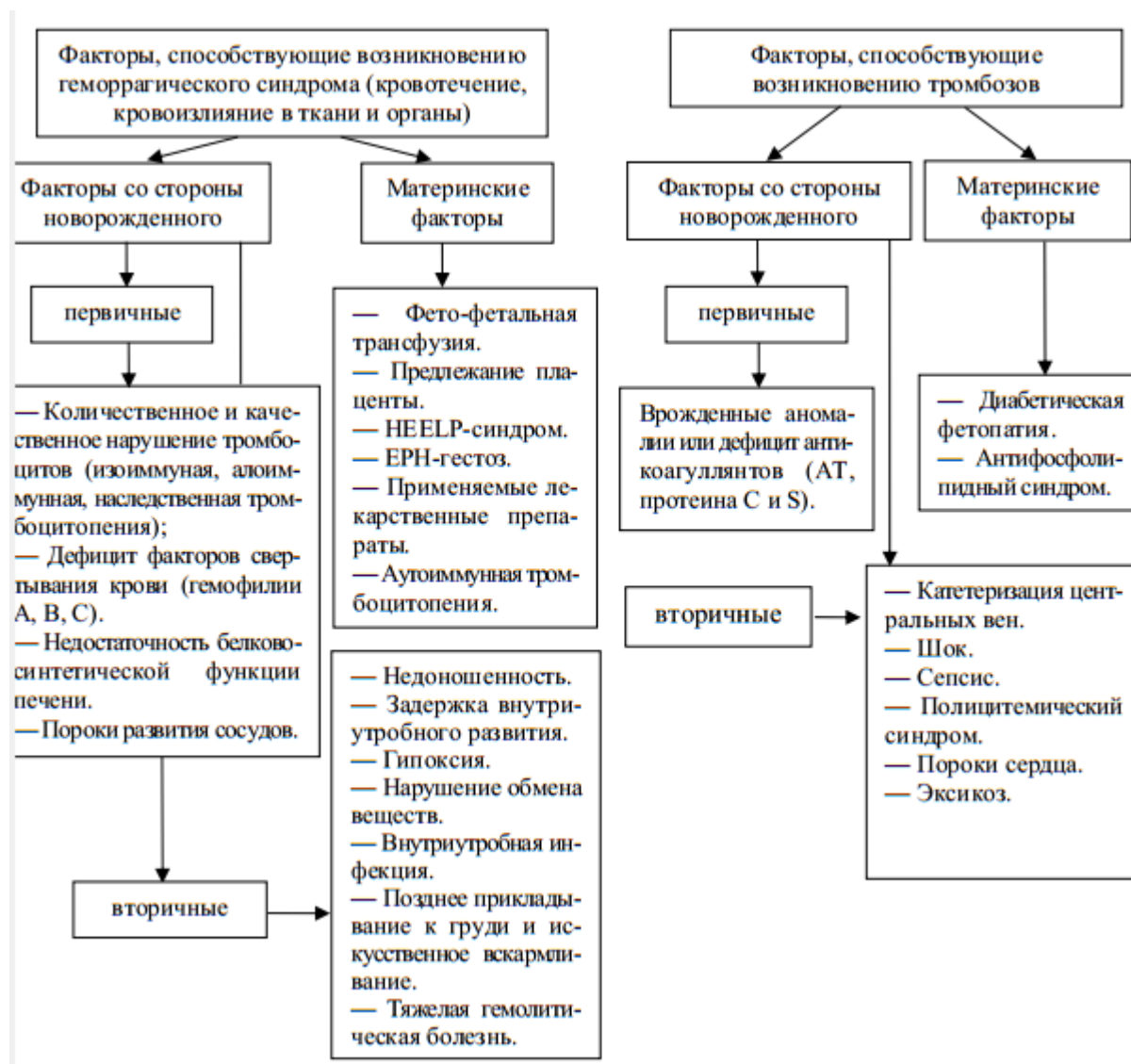
Коагуляционная система в ранний неонатальный период характеризуется снижением в плазме крови уровня витамин К-зависимых факторов свертывания до 40–60 % (преимущественно, за счет VII и IX), транзиторным дефицитом и сниженной активностью естественных физиологических антикоагулянтов (антитромбина, протеинов С, S), а также основных компонентов фибринолитической и калликреин-кининовой систем (плазминоген, прекалликреин, высокомолекулярный кининоген). Так, при рождении доношенного новорожденного имеет место снижение уровня XII (33–73 %), Флетчера (21–53 %) и Фитцджеральда (30–78 %), II (37–59 %), VII (47–85 %), IX (34–75 %), X (26–54 %). Своего минимума концентрация этих факторов достигает к 2–3 суткам жизни ребенка, а максимального уровня — в течение первых 6–10 месяцев жизни. Обращают на себя внимание нарушения, связанные с активацией системы гемостаза по внешнему пути. Одни исследователи определяют низкий уровень и активность XI, XII, XIII при нормальном уровне I и V, но со сниженной их активностью. Другие выявляют повышенный уровень VIII, фактора Виллебранда и растворимых фибринмономерных комплексов. В то же время компенсаторные возможности новорожденного характеризуются транзиторным приростом концентрации тромбина в сосудистом русле, что позволяет физиологически предупреждать развитие геморрагий в условиях усугубляющегося дефицита витамина К. Поскольку активация комплекса прекалликреин/кининоген и XII является пусковым механизмом для всех плазменных протеолитических систем, то при дефиците его компонентов нарушается механизм активации коагуляции, а в некоторых случаях и фибринолиза. Клинически в периоде новорожденности это может проявляться склонностью как к геморрагическим проявлениям, так и к тромботическим осложнениям. [8]

4. Факторы риска, обуславливающие нарушения функционирования в системе гемостаза в период новорожденности

Большое значение в изменении функционирования системы гемостаза в ранний неонатальный период придается патологическим состояниям, которые могут провоцировать развитие как геморрагического, так и тромботического синдрома.

Факторы риска, способствующие развитию геморрагического синдрома, подразделяются на патологические состояния новорожденного и матери (рис.1). Первичные факторы риска геморрагических осложнений со стороны новорожденного включают количественное и качественное нарушение тромбоцитов. Геморрагический синдром при тромбоцитопениях и тромбоцитопатиях обусловлен преимущественно ангиотрофическим дефектом, который развивается, как правило, при снижении количества тромбоцитов до уровня менее $50 \times 10^9/\text{л}$ и (или) низкой их функциональной активности. Сосудистый эндотелий при этих состояниях имеет повышенную проницаемость и ломкость, что приводит к возникновению петехиально-пятнистого типа кровоточивости. Недостаточность белково-синтетической функции печени ведет к дефициту факторов свертывания крови, в первую очередь, протромбинового комплекса, АТ и фибриногена [1]. Вторичными факторами риска развития геморрагических осложнений со стороны новорожденного являются недоношенность, задержка внутриутробного развития, пери- и постнатальная гипоксия, нарушение обмена веществ, внутриутробная инфекция, тяжелая гемолитическая болезнь, позднее прикладывание к груди и искусственное вскармливание.

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



5. Особенности гемостаза у недоношенных новорожденных

У недоношенных, у детей с ЗВУР, детей, развивавшихся внутриутробно на фоне хронической гипоксии, при рождении выявляются снижение уровней как прокоагулянтов, так и антикоагулянтов, в первую очередь фактор XII, прекалликреина, высокомолекулярного кининогена, V и VIII. Кроме того, имеет место более активный фибринолиз при очень низком уровне плазминогена и антикоагулянтов в плазме крови, а также низкая агрегационная активность тромбоцитов, следствием чего являются высокая проницаемость и хрупкость сосудистой стенки. Эти дети склонны как к повышенной кровоточивости, так и тромбозам из-за быстрого истощения фибринолиза и антикоагулянтов в первые часы и дни жизни. Гипоксические состояния, которые обычно сопровождаются ацидозом и снижением периферической перфузии, могут являться причиной ДВС-синдрома за счет высвобождения тканевого фактора из поврежденных лейкоцитов и клеток эндотелия. Этот механизм играет в данном случае более важную роль, чем тромбоцитарное звено гемостаза или внутренний путь активации свертывания. При гипоксии имеет значение также снижение синтеза факторов свертывания крови печенью из-за ее гипоаэробного состояния [5].

Эмбриональный гемостаз — динамическая система, которая развивается стадиями, постепенно достигая уровней взрослых, но всегда поддерживает равновесие между активаторами и ингибиторами коагуляции, а также фибринолитической системой на всем протяжении внутриутробной жизни.

Уровень фактора II значительно увеличивается в III триместре беременности. Увеличение уровней факторов II, IX и X отмечается при рождении, но остается сниженным по сравнению с взрослыми. Кроме того, PIVKA уровни (функционально неполноценные молекулы предшественницы коагулирующих белков, образующиеся при дефиците витамина К и действующие как антикоагулянты), определяемые

твёрдофазным иммуноферментным анализом, были ниже у плода, чем у новорожденного и взрослого человека, независимо от срока гестации [6].

Уровни факторов V и VIII выше, чем уровни K-витаминзависимых факторов и достаточно стабильны в период 19—30 недель гестации. Увеличение их до уровней взрослых происходит к 20 неделям гестации. Поскольку фактор VIII созревает рано, диагноз гемофилии A может быть поставлен внутриутробно после 18 недель гестации с помощью диагностического кордоцентеза [2].

В возрасте 30—38 недель большинство факторов коагуляции немного увеличивается, тогда как факторы V, VII, VIII составляют около 50% от уровней взрослых. Уровни IX и X факторов остаются неизменными с 19 по 38 неделю гестации, тогда как уровень VII фактора постепенно увеличивается.

Уровни фактора XI, прекалликреина, высокомолекулярного кининогена остаются сниженными в период внутриутробной жизни. Фактор XII регулярно увеличивается во время внутриутробной жизни.

Фактор XIII развивается рано в эмбриональном периоде, его недостаток может быть связан с внутричерепными кровоизлияниями в период новорожденности.

Фактор Виллебранда значительно выше у детей, рожденных через естественные родовые пути, чем у рожденных путем кесарева сечения [2].

У плодов старше 34 недель гестации некоторые уровни факторов свертывающей системы близки или равны таковым у новорожденных, что говорит о значительном печеночном созревании в этой стадии развития.

У плода в возрасте 19—29 недель гестации ингибиторы коагуляции: антитромбин-III (АТ III), протеин С (Pr. С), протеин S (Pr. S) снижены. Таким образом, можно предположить, что в этом возрасте хорошо сбалансировано гемостатическое равновесие. АТ III, Pr. С, Pr. S регулярно увеличиваются в течение внутриутробной жизни, но

остаются значительно ниже, чем у новорожденных. Рг. С также снижен у недоношенных новорожденных. Уровни Рг. С быстро снижаются при сепсисе, ДВС, дыхательной недостаточности. Рг. S особенно снижен в период 30—38 недель. Сниженные концентрации АТ III способствуют устойчивости гепарина в крови новорожденного и уязвимости в развитии ДВС-синдрома.

В таблице 2 представлены факторы коагуляции в зависимости от срока гестации в сравнении со здоровыми новорожденными и взрослыми.

Таблица 2. Факторы коагуляции плода в зависимости от срока гестации в сравнении со здоровыми новорожденными и взрослыми. [2]

Показатель	19-23 нед.	24-29 нед.	30-38 нед.	Новорожд.	Взрослый
Протромбиновое время, с	32,5±13,0	32,2±12,5	22,6±7,0	16,7±5,6	13,5±2,4
АЧТВ, с	168,8±83,5	154,0±61,5	104,8±26,0	44,3±8,5	33,0±7,0
Тромбиновое время, с	34,2±10,1	26,2±2,0	21,4±3,2	20,4±5,0	14,0±2,0
Фактор I, г/л (фибриноген)	0,85±0,47	1,12±0,50	1,35±0,20	1,68±0,75	3,0±1,36
Фактор II, %	16,9±7,0	19,9±10,0	27,9±17,5	43,5±18,5	98,7±27,5
Фактор V, %	32,1±11,5	36,8±12,5	48,9±23,5	89,9±45,0	99,8±37,5
Фактор VII, %	27,4±10,0	33,8±15,0	45,9±15,5	52,5±25,0	101,3±31,0
Фактор VIII, %	34,5±16,0	35,5±16,0	50,1±25,5	94,3±56,0	101,8±60,0
Фактор IX, %	10,1±4,0	9,9±5,0	12,3±9,5	31,8±17,5	104,8±36,0
Фактор XI, %	13,2±5,5	12,1±8,0	14,8±10,0	37,2±24,5	100,2±32,5
Фактор XII, %	14,9±9,5	22,7±17,0	25,8±19,5	69,8±40,0	101,4±39,5
Прекалликреин, %	12,8±5,5	15,4±9,0	18,1 ±10,0	35,4±16,0	99,8±35,0
Высокомолекулярный кининоген, %	15,4±6,0	19,3±8,0	23,6±11,0	38,9±12,5	98,8±33,5

Заключение

Таким образом, дети имеют тенденцию к гипокоагуляции за счет физиологически сниженного содержания факторов внутреннего и внешнего пути активации процесса коагуляции, низкого физиологического уровня некоторых компонентов системы фибринолиза, умеренно сниженной адгезивно-агрегационной активности тромбоцитов при одновременно пониженной чувствительности к гепарину, обусловленной физиологически сниженным уровнем основных антикоагулянтов.

Список использованной литературы

1. Козлова Е. Л. Особенности функционирования системы гемостаза в ранний неонатальный период. / Проблемы здоровья и экологии – 2011 – Стр. 13-19
2. Бессонова М. А. Становление гемостаза плода и новорожденного./ Бессонова М. А., Буслаевна Г. Н., Цимбалова Т. Е., Никушкин Е. В. // Кремлевская медицина. Клинический вестник – 2008– Стр. 81-85
3. Тепаев Р. Ф. Геморрагический синдром у детей грудного возраста. / Тепаев Р. Ф., Гордеева О. Б., Ботвиньева В. В. // Педиатрическая фармакология – 2015– Т.12 №3–Стр. 310-314
4. Геморрагический синдром в клинической практике. В.В. Войцеховский, Ю. С. Ландышев, Заболотских Т. В. Благовещенск, 2014
5. Кузьменко Г. Н. Показатели гемостаза у детей, рожденных на 35-36 неделе гестации. / Кузьменко Г. Н, Назаров С. Б.// Российский вестник перинатологии и педиатрии – 2015 – Т.1– Стр. 38-43
6. Дронь А. Н. Физиологические изменения гемостаза в различные возрастные периоды жизни. / Медицинская наука и образование Урала– 2012– № 3– тр. 123-127
7. Колосков А. В. Развивающийся гемостаз и наследственные нарушения свертывающей системы крови у новорожденных./ Здоровье и образование в XXI веке – 2017 – Стр.20-23
8. Е. Ю. Леонова. Особенности гемостаза у новорожденных детей. / Охрана материнства и детства – 2016– №2 – Стр. 76-81