

# Неонатальные тромбозы: причины, патогенез, особенности терапии

А.В. Байрашевская, О.В. Кытько

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

## Neonatal thrombosis: causes, pathogenesis, treatment features

A.V. Bairashevskaya, O.V. Kytko

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Неонатальный тромбоз встречается у 2,4–7% новорожденных, среди которых более 50% являются недоношенными. Этот синдром характеризуется отеком конечности, болевым ощущением, гипертермией конечностей, выпотом в брюшную полость, гематурией и другими признаками. Причинами неонатального тромбоза считают как физиологические особенности системы гемостаза новорожденного, так и состояние здоровья матери, а также внешние факторы. В настоящее время для лечения больных с неонатальными тромбозами используют тромболитическую терапию, гепарины; в критических случаях выполняют тромбэктомию. В терапии особое внимание уделяется таким препаратам, как дабигатран, данапароид, гирудин, аргатробан, апиксабан, ривароксабан и фондапаринукс натрия, которые оказывают положительный эффект при лечении взрослых пациентов. Создание удобных форм антикоагулянтов, определение точных доз в соответствии с массой и возрастом ребенка, проведение исследований для оценки влияния тромболитических препаратов, применяемых во взрослой практике, на организм новорожденного, а также подтверждение эффективности рекомбинантного тканевого активатора плазминогена — вопросы, которые необходимо решить, чтобы снизить риск развития неонатальных тромбов и их тяжелых последствий.

**Ключевые слова:** дети, новорожденные, неонатальные тромбозы, гемостаз, гепарин, дабигатран, тромбэктомию.

**Для цитирования:** Байрашевская А.В., Кытько О.В. Неонатальные тромбозы: причины, патогенез, особенности терапии. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(2): 21–28. DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–2–21–28

Neonatal thrombosis occurs in 2.4–7% of newborns, more than half of them are premature. The syndrome is characterized by limb edema, pain syndrome, hyperthermia of the extremities, abdominal effusion, hematuria and other symptoms. Both the physiological characteristics of the hemostasis system of the newborn, and the state of health of the mother and external factors are considered the causes of neonatal thrombosis. For the moment thrombolytic therapy, heparins and, in critical cases, thrombectomy are used to treat neonatal thrombosis. Particular attention is paid to drugs which have a positive effect in the treatment of adults, such as dabigatran, danaparoid, hirudin, argatroban, apixaban, rivaroxaban and sodium fondaparinux. Development of convenient forms of anticoagulants, determination of age- and weight-dependent doses, study of the effect of thrombolytic drugs used in adult practice on the newborn's body, as well as confirmation of the effectiveness of the recombinant tissue plasminogen activator — these are the questions that need to be resolved to reduce the risk of developing neonatal blood clots and their severe consequences.

**Key words:** children, newborns, neonatal thrombosis, hemostasis, heparin, dabigatran, thrombectomy.

**For citation:** Bairashevskaya A.V., Kytko O.V. Neonatal thrombosis: causes, pathogenesis, treatment features. Ros Vestn Perinatol i Pediatri 2021; 66:(2): 21–28 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–2–21–28

## Введение

Неонатальный тромбоз — это тромботический синдром, развивающийся в период новорожденности или в утробе матери и характеризующийся формированием внутри сосудов сгустков, которые препятствуют свободному потоку крови по кровеносной системе. Неонатальный тромбоз встречается у 2,4–7% новорожденных, среди которых более 50% являются недоно-

шенными. Согласно результатам исследования тромбозы порталных вен составляют 57,37%, церебральных вен — 5,98%, вен сердца — 4,78%, почечных вен — 2%, вен конечностей — 16%, а на артериальные тромбозы приходится 5,18% [1]. Тромбозы, возникающие в неонатальном периоде, имеют большое значение в педиатрической практике, так как могут приводить к детской инвалидности или даже смерти пациентов [2, 3].

Существует множество факторов, которые способствуют образованию тромбов [4, 5]:

- гипоксия;
- инфекционные процессы;
- повреждения центральной нервной системы;
- генетически обусловленный дефицит естественных антикоагулянтов (антитромбин III, протеин С, протеин S);
- врожденные пороки сердца и сосудов;
- обезвоживание и полицитемия;
- наследственная тромбофилия;
- катетеризация сосудов и др.

© Байрашевская А.В., Кытько О.В., 2021

Адрес для корреспонденции: Байрашевская Анастасия Васильевна — студент III курса клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет),  
ORCID: 0000-0003-3815-1325  
e-mail: starnastya21@gmail.com

Кытько Олеся Васильевна — к.м.н., доц. кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет),  
ORCID: 0000-0001-5472-415X.

119146 Москва, Большая Пироговская ул., д. 19, с. 1

### Особенности системы гемостаза новорожденных

Одними из наиболее важных факторов, влияющих на развитие тромбов в неонатальный период, являются физиологические особенности гемостаза новорожденных.

**Тромбоцитарное звено.** Уже на начальных этапах тромбообразования наблюдаются отличия новорожденных от взрослых. Так, у первых повышена концентрация тромбопоэтина, основного стимулирующего агента тромбоцитопоэза [6]. Предшественники мегакариоцитов обладают большей пролиферативной активностью, вследствие чего можно увидеть более крупные колонии клеток на твердых средах [7]. При этом сами мегакариоциты меньше по размерам и обладают меньшей плотностью, чем и объясняется тромбоцитопения, наблюдающаяся у большинства новорожденных [8–10]. Однако необходимо отметить, что мегакариоциты у новорожденных более зрелые, чем у взрослых, так как у новорожденных более высокий уровень экспрессии CD42b, а также лучше ультраструктурные показатели [11, 12]. Данные о функциональном различии тромбоцитов новорожденных и взрослых были получены после исследования, направленного на изучение агрегации тромбоцитов. В эксперименте было показано, что тромбоциты новорожденных менее чувствительны к аденозиндифосфату, эпинефрину, коллагену и тромбину [13].

Еще одна важная особенность состоит в сниженной экспрессии гликопротеина IIb–IIIa в активированной форме на поверхности тромбоцитов [14]. Как известно, активация тромбоцитов влечет за собой высвобождение плотных гранул (содержат аденозиндифосфат, серотонин, адреналин, норадреналин, ионы кальция) и альфа-гранул (содержат тромбоцитарный фактор IV, тромбоспондин, фибронектин и другие белки, участвующие в свертывании крови). Высвобождение гранулированного содержимого дополнительно способствует ауто- и паракринной стимуляции, укреплению адгезии тромбоцитов и активации соседних тромбоцитов. У новорожденных активность процесса высвобождения плотных гранул снижена, что было доказано с помощью анти-CD62P, маркеров высвобождения альфа-гранул [15]. Экспрессия Р-селектина значительно усиливается на поверхности тромбоцитов после их активации и секреции альфа-гранул. Экспрессия Р-селектина после стимуляции тромбином была ниже в тромбоцитах новорожденных, полученных из пуповинной крови и периферической крови, по сравнению с тромбоцитами взрослых. Это различие оставалось статистически значимым до 12-го дня жизни [16]. Секреция серотонина в ответ на коллаген была заметно снижена в тромбоцитах новорожденных, полученных из пуповинной крови, по сравнению с тромбоцитами взрослых. Кроме того, согласно

измерению поглощения мепакрина тромбоциты новорожденных (из пуповинной крови) содержали такое же количество плотных гранул, что и тромбоциты у взрослых, но высвобождение плотных гранул из тромбоцитов после стимуляции тромбином было нарушено [17].

В настоящее время для оценки активности тромбоцитов используют проточную цитометрию, которая основана на цитофлуориметрической детекции специфических антител и других маркеров, связывающихся с поверхностными антигенами и позволяющих оценить функциональное состояние тромбоцитов [18, 19]. Однако до сих пор отсутствует метод для определения молекулярных механизмов, обуславливающих различие тромбоцитов у новорожденных и взрослых. Поэтому сейчас ученые могут только предполагать, связано ли это с разной скоростью метаболизма фосфолипидов и тромбоксана, с мобилизацией кальция или внутриклеточной сигнализацией [20].

**Плазменное звено.** При рождении у ребенка отмечается снижение концентрации витамин К-зависимых факторов (I, VII, IX и X), факторов контактного пути (XI, XII, прекалликреин) и высокомолекулярного кининогена [21]. Как известно, коагуляционный каскад начинается с активации X фактора VII фактором, который активируется тканевым фактором. Однако у детей наблюдается увеличение содержания тканевого фактора в периферических сосудах [22]. Одни исследователи относят это к механизмам, защищающим от травм, а другие полагают, что это следствие родового процесса и дальнейшего перерезания пуповины [23]. Кроме того, у новорожденных снижены концентрации естественных антикоагулянтов (антитромбина III и кофактора гепарина II) и уровни протеинов С и S, а концентрация  $\alpha_2$ -макроглобулина повышена [24, 25].

**Система фибринолиза.** Направленная на лизирование фибрина и образование продуктов его деградации система фибринолиза у новорожденных также отличается от таковой у взрослых. У новорожденных наблюдается повышенное содержание продуктов деградации фибрина и D-димеров, низкая концентрация фетального плазминогена и снижение его активности [26]. При этом отмечается общее снижение профибринолитиков и повышение уровня ингибиторов фибринолиза, например  $\alpha_2$ -макроглобулина [27]. Повышенный уровень D-димеров в плазме обусловлен расщеплением фибрина плазмином и служит признаком активации гемостатической и фибринолитической системы. Однако система коагуляции также активируется при инфекциях, злокачественных новообразованиях и гипоксии; следовательно, уровни D-димера также повышаются в этих ситуациях [28]. Согласно некоторым исследованиям D-димер служит маркером таких заболеваний, как острый пиелонефрит,

синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и воспалительной реакции организма в виде сепсиса [29–31].

**Сосудистое звено.** Концентрации эндотелина-1 и тромбомодулина — маркеров дисфункции эпителия — повышены в плазме крови новорожденных [32]. При этом если на уровень эндотелина-1 гестационный возраст не влияет, то с тромбомодулином находится в обратной зависимости — чем меньше гестационный возраст ребенка, тем выше концентрация тромбомодулина [33].

Основные показатели системы гемостаза новорожденных и возраст достижения уровней, характерных для взрослых, отражены в табл. 1. Таким образом, повышенная концентрация фактора Виллебранта и ингибиторов фибринолиза, а также сниженная концентрация ингибиторов свертывания и активаторов фибринолиза являются факторами риска формирования тромба в сосудах новорожденных.

Помимо физиологических особенностей новорожденных, тромбообразованию также способствуют течение тяжелой инфекции/сепсиса, системные

**Таблица 1. Основные показатели системы гемостаза новорожденных и возраст достижения значений, характерных для взрослых [34–41]**

**Table 1. The main components of the hemostasis system of newborns and the age at which adult values are reached [34–41]**

Параметр	Характеристика в неонатальный период	Достигает значений взрослых
<i>Тромбоцитарное звено</i>		
Объем тромбоцита	Уменьшен на 70–80%	До 15 лет
Гликопротеин Ib и IIb/IIIa (общая форма)	Не отличается от такого же показателя у взрослых	—
Высвобождение тромбоксана A2	Повышен при стимуляции арахидоновой кислотой, снижен при стимуляции эпинефрином, однако при стимуляции тромбином идентичен взрослому	—
<i>Плазменное звено</i>		
Тромбоцитарный фактор	Повышен до 150%	—
Фактор Виллебранта	Повышен до 150%	3 мес
V фактор	Снижен до 70–95%	До 16 лет
VII фактор	Снижен до 65–85%	До 16 лет
VIII фактор	Не отличается	—
IX фактор	Снижен до 30–50%	До 16 лет
X фактор	Снижен до 45–50%	До 16 лет
XI фактор	Снижен до 30–60%	1 год
XII фактор	Снижен до 35–50%	До 16 лет
Ингибитор пути тканевого фактора	Снижен до 50–55%	До 16 лет
Протеины S и C	Снижен до 30–55%	1 мес (S), до 16 лет (C)
<i>Плазменное звено</i>		
$\alpha_2$ -макроглобулин	Повышен до 130–170%	До 16 лет
Антитромбин III	Снижен до 35–65%	3 месяца
<i>Система фибринолиза</i>		
Плазминоген	Снижен до 30–60%	6 мес
Тканевой активатор плазминогена	Повышен до 120–190%	6 мес
Урокиназный активатор плазминогена	Снижен до 50–75%	7 мес
Ингибитор активатора плазминогена 1	Повышен до 180%	5 дней
$\alpha_2$ -антиплазмин	Снижен до 80–90%	5 дней
<i>Сосудистое звено</i>		
Эндотелин-1	Повышен до 150%	—
Тромбомодулин	Повышен в 15 раз	—

воспалительные заболевания, наличие центрального венозного катетера, пороки развития сосудов и сердца, невротический синдром, дегидратация, тромбофилии и другие генетические факторы риска развития тромбозов.

Внутриутробный тромбоз, как правило, разделяют на тромбоз, возникший при внутриутробной компрессии, и тромбоз, обусловленный тромбоэмболическими явлениями. При этом компрессия часто связана с аномалиями развития плода, его неправильным предлежанием с выпадением конечностей, маловодием, обвитием пуповиной и наличием амниотических перетяжек. В то же время тромбоэмболия может быть обусловлена развитием в плаценте эмбола, который впоследствии, пройдя через овальное отверстие, попадет в артериальную систему плода и может вызвать некроз тканей. Кроме того, ишемия плода, вызванная тромбом или эмболом, может быть связана с наличием сахарного диабета у матери, преждевременными родами, полицитемией, фетоплацентарной трансфузией, недоношенностью и перинатальной асфиксией [42].

Клинические проявления, позволяющие предположить тромбоз у детей [43]:

- отек/пастозность конечности;
- болевой синдром;
- выраженность сосудистых коллатералей, особенно у недоношенных детей вследствие сниженного количества жировой клетчатки;
- гипертермия конечности;
- изменение цвета кожи;
- асцит;
- выпот в брюшной полости;
- нарастающая гепатоспленомегалия;
- гематурия, при поражении сосудов почек также отмечается олигурия/анурия;
- нарастающая сердечно-сосудистая недостаточность;
- снижение насыщения крови кислородом;
- кашель, кровохарканье (при тромбоэмболии легочной артерии).

«Золотым стандартом» диагностики неонатальных тромбозов служит ангиография. Однако вслед-

ствие необходимости использования при этом систем и препаратов, предназначенных для наркоза, применение данного метода ограничено. Наиболее безопасный метод диагностики для новорожденных — ультразвуковое исследование, но его эффективность ниже, чем ангиография. В случае подозрения на церебральные венозные тромбозы необходимо проводить магнитно-резонансную томографию с режимом веносинусографии или компьютерную томографию с контрастированием.

### Лечение при неонатальных тромбозах

Согласно Клиническим рекомендациям ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России и Национального общества детских гематологов, онкологов России 2015 г. [44], основными препаратами для лечения тромбозов в детском возрасте признаны гепарины и антагонисты витамина К, действие и побочные эффекты которых представлены в табл. 2. Однако в настоящее время все больше исследований проводится с применением дабигатрана. Это прямой конкурентный и обратимый моновалентный ингибитор тромбина, который связывается с активным центром этого фермента и ингибирует все процессы, где участвует тромбин: активация факторов V, VIII, XI и XIII, расщепление фибриногена, активация тромбоцитов и протеина С.

Дабигатран — это вещество для внутривенного введения, однако при замене в его молекуле двух высокополярных групп на эфирные образуется дабигатран этексилат, который, благодаря своей липофильности, способен всасываться в кровь при пероральном применении [48]. Дабигатран этексилат служит субстратом гликопротеина-Р, поэтому его нельзя принимать в сочетании с ингибиторами гликопротеина-Р (например, хинидин, кетоканозол, амиодарон, верапамил и др.), так как они увеличивают концентрацию дабигатрана в плазме крови.

Применение этого препарата у новорожденных сопряжено с некоторыми трудностями. Во-первых, у новорожденного плохо развит произвольный глотательный рефлекс, поэтому требуется создать такую лекарственную форму, которую можно

Таблица 2. Краткая характеристика основных препаратов, применяемых при лечении тромбозов у детей [45–47]

Table 2. Description of the main drugs used in the treatment of thrombosis in children [45–47]

Препарат	Механизм действия	Побочные действия
Гепарин натрия	Специфически связывается с антитромбином III и повышает ингибирующее его ингибирующее действие к тромбину	Кровотечения Остеопороз Тромбоцитопения
Низкомолекулярные гепарины	Специфически связываются с антитромбином III и повышают его ингибирующее действие на Ха-фактор свертывания крови и тромбину	Кровотечения (встречаются не более чем у 3% пациентов)
Антагонисты витамина К	Снижение активности плазменных витамин К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX и X)	Кровотечения Редко кальцинация трахеи, снижение плотности костной ткани, выпадение волос Варфариновый некроз



было бы использовать у новорожденных и детей первого года жизни (например, раствор). Во-вторых, определение терапевтической дозы в соответствии с возрастом и массой ребенка также вызывают сложности [49]. Как правило, за основу берут терапевтические дозы для взрослых и затем подбирают дозы индивидуально для каждого пациента. Открытыми остаются вопросы оптимального метода подбора дозы для детей разных возрастов и поиска подходов для мониторинга терапии дабигатраном этексилатом. Соответственно необходимо проводить исследования с включением большого числа пациентов, чтобы найти ответы на поставленные вопросы.

Кроме того, особый интерес представляют препараты данапароида, гирудина, аргатробана, аписабана, ривароксабана и фондапаринукса натрия, которые оказывают положительный эффект у взрослых, однако достоверных данных об исследованиях у детей пока нет [50, 51]. Изучение действия этих лекарственных средств на организм новорожденного, а также их эффективности могут помочь снизить риск развития тромбов до минимума и создать оптимальную лекарственную форму для введения детям.

Второй вариант лечения неонатальных тромбозов — тромболитическая терапия. Существуют три тромболитических агента: стрептокиназа, урокиназа и рекомбинантный тканевый активатор плазминогена [52]. Последний, в отличие от стрептокиназы и урокиназы, обладает повышенным сродством к фибрин-связанному плазминогену, что делает препарат более эффективным в непосредственной близости к тромбу, а также снижает риск кровотечения. Однако позволяющие подтвердить это теоретическое преимущество исследования *in vivo* не проводились. По данным литературы, рекомбинантный тканевый активатор плазминогена чаще, чем стрептокиназа и урокиназа, использовался при тромболитической терапии у детей [53]. Точная дозировка препарата пока точно не установлена. Исследования *in vitro* показали, что новорожденные медленно реагируют на тромболитические препараты, что может быть объяснено более низкими, чем у взрослых, уровнями плазминогена в плазме крови. Установлено, что введение плазмы ускоряет тромболитический процесс.

При тромболитической терапии важно соблюдать следующие правила:

- тромболизис должен проводиться только в блоках интенсивной терапии или реанимационном отделении;
- в процессе тромболизиса нельзя осуществлять внутримышечные инъекции;
- необходимо обеспечить пациенту максимальный покой;
- недопустимо применение с тромболитической терапией препаратов антагонистов витамина К или антиагрегантов;

– запрещены постановка мочевого катетера, ректальное измерение температуры тела и артериальные пункции в процессе тромболитической терапии.

Сотрудники Морозовской детской городской клинической больницы в 2019 г. провели системный тромболизис с использованием уникальной технологии и получили положительный результат. Терапия состояла из 3 этапов [54].

На первом этапе осуществляют внутривенную инфузию гепарина (расчет 10 ЕД/(кг·ч). При дефиците плазминогена необходимо ввести свежезамороженную плазму из расчета 10–20 мл/кг каждые 8–12 ч или чаще (по требованию).

На втором этапе проводят непрерывную 6-часовую инфузию препаратом рекомбинантного тканевого активатора плазминогена из расчета 0,3–0,5 мг/(кг·ч). При этом необходимо обеспечить радиологический и клинический контроль эффективности терапии через 3–6 ч.

Третий этап терапии, который почти никогда не использовался в педиатрической практике, — тромбэктомия [55]. Данная процедура исключительно трудна из-за малого калибра сосудов у новорожденных. Кроме того, часто происходит повторная окклюзия [56]. Хирургическая тромбэктомия в правом предсердии — это высокоинвазивная и опасная процедура. Имеется всего несколько случаев ее применения у новорожденных. Примером хирургического вмешательства при наличии тромба в правом предсердии может служить опыт ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан [57]. Процесс тромбэктомии проходил следующим образом: доступ — срединная продольная стернотомия; подключение аппарата искусственного кровообращения; кардиоплегия; вскрытие полости правого предсердия и удаление тромба с его основанием; завершение операции: отключение аппарата искусственного кровообращения, восстановление ритма сердца, закрытие грудной клетки и ушивание кожной раны; в послеоперационном периоде назначение таких препаратов, как меропенем, ванкомицин, флуконазол, адреналин, допамин, фентанил, а также антикоагулянтной терапии гепарином.

Тромбэктомия может применяться в случае, если консервативные методы лечения неэффективны. Описан случай хирургического удаления тромба брюшной аорты девятидневной девочке через поперечную аортотомию. В течение 3 мес после операции пациентка продолжала прием терапевтического эноксапарина, а в течение 6 мес — ацетилсалициловой кислоты [58].

В 2019 г. российские ученые предложили использовать ультразвуковой метод для слежения за свертываемостью кровью. Исследователи разрабатывают новый подход к регистрации ранних этапов свертывания крови. На созданной модели сосудистого крово-

тока *in vitro* осуществляли непрерывный мониторинг агрегатного состояния крови с помощью ультразвука. Сделан вывод, что ультразвук помогает в регистрации той стадии тромбообразования, на которой тромболитическая терапия наиболее эффективна. Это позволяет предложить, что после неоднократных экспериментов и исследований будет разработана комплексная терапия неонатальных тромбозов [59].

## Заключение

Неонатальный тромбоз — актуальная проблема, которая нуждается в поиске современных и эффек-

тивных подходов к диагностике и своевременному лечению. Создание удобных лекарственных форм антикоагулянтов, определение точных доз в соответствии с массой тела и возрастом ребенка, проведение исследований по оценке влияния на организм новорожденного тромболитических препаратов, применяемых во взрослой практике, а также подтверждение эффективности рекомбинантного тканевого активатора плазминогена — вопросы, которые необходимо решить, чтобы в будущем снизить риск развития неонатальных тромбозов и их последствий, которые могут быть необратимыми.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Shaik M., Patel D., Mihir B., Chan A.K.C., Paes B. Epidemiology, Diagnosis and Management of Neonatal Thrombosis. *Blood* 2019; 134: 3656. DOI: 10.1182/blood-2019-129914
2. Szpecht D., Szymankiewicz M., Nowak I., Gadzinowski J. Intraventricular hemorrhage in neonates born before 32 weeks of gestation-retrospective analysis of risk factors. *Childs Nerv Syst* 2016; 32: 1399–1404. DOI: 10.1007/s00381-016-3127-x
3. Bikdeli B., Jiménez D., Hawkins M., Ortíz S., Prandoni P., Brenner B. et al. Rationale, design and methodology of the computerized registry of patients with venous thromboembolism (RIETE). *Thromb Haemost* 2018; 118(1): 214–224. DOI: 10.1160/TH17-07-0511
4. Sirachainan N., Limrungsikul A., Chuansumrit A., Nuntnarumit P., Thampratankul L., Wangruangsathit S. et al. Incidences, risk factors and outcomes of neonatal thromboembolism. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018; 31:347–351. DOI: 10.1080/14767058.2017.1285892
5. Haley K.M. Neonatal Venous Thromboembolism. *Front Pediatr* 2017; 5: 136–142. DOI: 10.3389/fped.2017.00136
6. Sewell E.K., Forman K.R., Wong E.C.C., Gallagher M., Luban N.L.C., Massaro A.N. Thromboelastography in term neonates: an alternative approach to evaluating coagulopathy. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed* 2017; 102: F79–F84. DOI: 10.1136/archdischild-2016-310545
7. Roshdy E.A. White Blood Cells and Platelets Indices as a Prognostic Factor in Neonatal Sepsis. *Case Med Res* 2019 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03880305>
8. Koltsova E.M., Balandina A.N., Grischuk K.I., Shpilyuk M.A., Dashkevich N.M., Poletaev A.V. et al. The laboratory control of anticoagulant thromboprophylaxis during the early postpartum period after cesarean delivery. *J Perinat Med* 2018; 46:251–260. DOI: 10.1515/jpm-2016-0333
9. Khan A.O., Pike J.A. Super-resolution imaging and quantification of megakaryocytes and platelets. *Platelets* 2020; 1: 1–11. DOI: 10.1080/09537104.2020.1732321
10. Krapivina E.V., Novikova T.V. Functional features of hemostasis in physically weakened newborn piglets and calves. *BIO Web of Conferences* 2020; 17: 1–5. DOI: 10.1051/bio-conf/20201700162
11. Ngo A.T.P., Sheriff J., Rocheleau A.D., Bucher M., Jones K.R., Sepp A.L.I. et al. Assessment of neonatal, cord, and adult platelet granule trafficking and secretion. *Platelets* 2020; 31(1): 68–78. DOI: 10.1080/09537104.2019.1573314
12. Cott E.V., Smock K., Lippi G. Innovations in Thrombosis and Hemostasis: A Glimpse Towards the Future of Diagnostic Analyzers. *Sem Thromb Hemost* 2019; 45(3): 225–227. DOI: 10.1055/s-0039-1683844
13. Ferrer-Marin F., Liu Z.J., Gutti R., Sola-Visner M. Neonatal Thrombocytopenia and Megakaryocytopoiesis. *Semin Hematol* 2010; 47: 281–8. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2010.04.002
14. Meyer A.D., Rishmawi A.R., Kamucheka R., Lafleur C., Batchinsky A.I., Mackman N. et al. Effect of blood flow on platelets, leukocytes, and extracellular vesicles in thrombosis of simulated neonatal extracorporeal circulation. *J Thromb Haemost* 2020; 18(2): 399–410. DOI: 10.1111/jth.14661
15. Urban D., Pluthero F., Christensen H., Baidya Sh., Rand M., Das A. et al. Decreased numbers of dense granules in fetal and neonatal platelets. *Haematol* 2017; 102:e36–8. DOI: 10.3324/haematol.2016.152421
16. Sitaru A.G., Holzhauser S., Speer C.P., Singer D., Obergfell A., Walter U., Grossmann R. Neonatal platelets from cord blood and peripheral blood. *Platelets* 2005; 16:203–10. DOI: 10.1080/09537100400016862
17. Haley K., Recht M., McCarty O. Neonatal platelets: mediators of primary hemostasis in the developing hemostatic system. *Pediatr Res* 2014; 76: 230–237. DOI: 10.1038/pr.2014.87
18. Monagle P. Slow progress. How do we shift the paradigm of thinking in pediatric thrombosis and anticoagulation? *Thromb Res* 2019; 173: 186–190. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.07.016
19. Kenet G., Cohen O., Bajorat T., Nowak-Göttl U. Insights into neonatal thrombosis. *Thromb Res* 2019; 181: S33–S36. DOI: 10.1016/s0049-3848(19)30364-0
20. Federici E., Al-Mondhry H. High risk of thrombosis recurrence in patients with homozygous and compound heterozygous factor V R506Q (Factor V Leiden) and prothrombin G20210A. *Thromb Res* 2019; 182:75–78. DOI: 10.1016/j.thromres.2019.07.030
21. Черкасова С.В. Гемостаз новорожденных. Практика педиатра 2020; 1:49–52. [Cherkasova S.V. Hemostasis of the newborn. *Praktika pediatra* 2020; 1:49–52. (in Russ.)]
22. Heavey E. Screening newborns for critical congenital heart defects. *Nursing* 2019; 49(1):17–18. DOI: 10.1097/01.nurse.0000549738.60681.f8
23. Koltsova E.M., Balashova E.N., Ignatova A.A., Poletaev A.V., Polokhov D.M., Kuprash A.D. et al. Impaired platelet activity and hypercoagulation in healthy term and moderately preterm newborns during the early neonatal period. *Pediatr Res* 2019; 85:63–71. DOI: 10.1038/s41390-018-0184-8
24. Yurdakök K., Oran O., Tekinalp G., Dündar S., Yurdakök M. Plasma Protein C and Antithrombin III Levels in Polycythemic Newborns. *J Pediatr Hematol Oncol* 1989; 6(1):59–61. DOI: 10.3109/08880018909014583
25. Marco A., Marco P. Cerebral Venous Thrombosis in a Pediatric Patient with Antithrombin Deficiency. *J Clinical Case Rep Case Stud* 2019; 2(1):16–20. DOI: 10.29199/2637-9309/cccs.201020

26. Koltsova E.M., Balandina A.N., Grischuk K.I., Shpilyuk M.A., Seregina E.A., Dashkevich N.M. et al. The laboratory control of anticoagulant thromboprophylaxis during the early postpartum period after cesarean delivery. *J Perinat Med* 2017; 46(3):251–260. DOI: 10.1515/jpm-2016-0333
27. Nowak-Göttl U., Limperger V., Kenet G., Degenhardt F., Arlt R., Domschikowski J. et al. Developmental hemostasis: A lifespan from neonates and pregnancy to the young and elderly adult in a European white population. *Blood Cells Mol Dis* 2017; 67: 2–13. DOI: 10.1016/j.bcmd.2016.11.012
28. Lokeshwar M.R., Sachdeva A. *Fetal & Neonatal Hematology, Oncology and Immunology*. London, Jaypee Brothers Medical Publishers; first edition. 2017; 135–137
29. Lee J.W., Her S.M., Kim J.H., Lee K.H., Eisenhut M., Park S.J., Shin J.I. D-dimer as a marker of acute pyelonephritis in infants younger than 24 months with urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 2018; 33(4):631–637. DOI: 10.1007/s00467-017-3843-9
30. Asakura H., Takahashi H., Uchiyama T., Eguchi Y., Okamoto K., Kawasaki K. et al. Proposal for new diagnostic criteria for DIC from the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis. *Thrombosis J* 2016; 14(1): 42. DOI: 10.1186/s12959-016-0117-x
31. Sharma A. Plasma Fibrinogen and D-dimer in Children With Sepsis: A Single-Center Experience. *Iran J Pathol* 2018; 13(2):272–275. DOI: 10.30699/ijp.13.2.272
32. Stefanov G., Puppala B.L., Pais G., Gulati A. Endothelin-1 levels, and renal function in newborns of various gestational ages. *J Neonatal Perinatal Med* 2016; 9:145–152. DOI: 10.3233/NPM-16915078
33. El Shemi M.S., Tawfik S., Khafagy S.M., Hamza M.T., Youssef A.M.A. Endothelin 1 as a predictor marker for bronchopulmonary dysplasia in preterm neonates with respiratory distress syndrome. *J Neonatal Perinatal Med* 2017; 10:79–83. DOI: 10.3233/NPM-1653
34. Sewell E.K., Forman K.R., Wong E.C.C., Gallagher M., Luban N.L.C., Massaro A.N. Thromboelastography in term neonates: an alternative approach to evaluating coagulopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017; 102: F79–84. DOI: 10.1136/archdischild-2016-310545
35. Gracheva M.A., Urnova E.S., Sinauridze E.I., Taran-dovskiy I.D., Orel E.B., Poletaev A.V. et al. Thromboelastography, thrombin generation test and thrombodynamics reveal hypercoagulability in patients with multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2015; 56: 3418–3425. DOI: 10.3109/10428194.2015.1041385
36. Koltsova E.M., Balashova E.N., Panteleev M.A., Balandina A.N. Laboratory aspects of hemostasis in neonates. *Pediatr Hematol Oncol Immunopathol* 2018; 17(4): 100–113. DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-4-100-113
37. Strauss T., Elisha N., Ravid B., Rosenberg N., Lubetsky A., Levy-Mendelovich S. et al. Activity of Von Willebrand factor and levels of VWF-cleaving protease (ADAMTS13) in preterm and full-term neonates, *Blood Cell Mol Dis* 2017; 67: 14–17. DOI: 10.1016/j.bcmd.2016.12.013
38. Mutch N.J., Koikkalainen J.S., Fraser S.R., Duthie K.M., Griffin M., Mitchell J. et al. Model thrombi formed under flow reveal the role of factor XIII-mediated cross-linking in resistance to fibrinolysis. *J Thromb Haemost* 2010; 8(9): 2017–24. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03963.x
39. Bhat R., Monagle P. Anticoagulation in preterm and term neonates: Why are they special? *Thromb Res* 2020; 187: 113–121. DOI: 10.1016/j.thromres.2019.12.019
40. Baker-Groberg S.M., Lattimore S., Recht M., McCarty O.J.T., Haley K.M. Assessment of neonatal platelet adhesion, activation, and aggregation. *J Thromb Haemost* 2016; 14: 815–827. DOI: 10.1111/jth.13270
41. Кольцова Е.М., Балашова Е.Н., Пантелеев М.А., Баландина А.Н. Лабораторные аспекты гемостаза новорожденных. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2018; 17(4): 100–113. [Kol'tsova E.M., Balashova E.N., Panteleev M.A., Balandina A.N. Laboratory aspects of hemostasis in newborns. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* 2018; 17(4): 100–113. (in Russ.)]
42. Abentaeva B., Charipova B., Aubakirova B. Clinical case neonatal thrombosis of preterm newborn. *J Clin Med Kaz* 2017; 3(45):84–88. DOI: 10.23950/1812-2892-JCMK-00481
43. Darwood R., Berridge D.C., Kessel D.O., Robertson I., Forster R. Surgery versus thrombolysis for initial management of acute limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 8: CD002784. DOI: 10.1002/14651858.CD002784.pub3
44. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению тромбозов у детей и подростков. ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России и Национальное общество детских гематологов, онкологов России 2015 г. [Federal clinical guidelines for the diagnosis, prevention and treatment of thrombosis in children and adolescents. FSBI “FNKTS DPOI named after Dmitry Rogachev” of the Ministry of Health of Russia and the National Society of Pediatric Hematologists, Oncologists of Russia 2015; <http://nodgo.org/sites/default/files/34.%20Тромбозы.pdf>]
45. Moustafa F., Pesavento R., Micco P.D., González-Martínez J., Quintavalla R., Peris M.I. et al. Real-life use of anticoagulants in venous thromboembolism, with focus on patients with exclusion criteria for direct oral anticoagulants. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2018; 103: 684–691. DOI: 10.1002/cpt.781
46. Monagle P., Cuello C.A., Augustine C., Bonduel M., Brandão L.R., Capman T. et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism. *Blood Adv* 2018; 2: 3292–3316. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018024786
47. Iijima S. Seasonal and meteorological associations of vitamin K-dependent coagulation factors in 1-month-old infants. *Blood Coagul Fibrinol* 2020; 31(3): 233–236. DOI: 10.1097/mbc.0000000000000896
48. Brett O.F., Brett C.N., Chin P.K.L. The effect of routine preoperative interruption of dabigatran therapy on coagulation parameters and dabigatran plasma levels in a mixed surgical population. *Anaesth Intens Care* 2019; 47(2): 183–188. DOI: 10.1177/0310057x19841009
49. Dieffenbach B. V., Nath B.D., Tracy E.T., Kim H.B. Management of symptomatic neonatal aortic thrombosis: When is surgery indicated? *J Pediatr Surg Case Rep* 2019; 47: 1–4. DOI: 10.1016/j.epsc.2019.101247
50. Utne K.K., Dahm A., Wik H.S., Jelsness-Jørgensen L.P., Sandset P.M., Ghanima W. Rivaroxaban versus warfarin for the prevention of post-thrombotic syndrome. *Thromb Res* 2018; 163: 6–11. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.01.013
51. Houghton D.E., Casanegra A., Peterson L.G., Cochuyt J., Hodge D.O., Vlazny D. et al. Treatment of upper extremity deep vein thrombosis with apixaban and rivaroxaban. *Blood* 2019; 134(1): 2158. DOI: 10.1182/blood-2019-125099
52. Mantis C., Alexopoulos D. Antithrombotic treatment in atrial fibrillation patients undergoing PCI: Is dual therapy the winner? *Thromb Res* 2019; 176: 133–139. DOI: 10.1016/j.thromres.2019.02.022
53. Sol J.S., Loo M., Boerma M., Bergman K.A., Donker A.E., van der Hoeven M.A. et al. NEONatal Central-venous Line Observational study on Thrombosis (NEOCLOT): evaluation of a national guideline on management of neonatal catheter-related thrombosis. *BMC Pediatr* 2018; 18(1): 84. DOI: 10.1186/s12887-018-1000-7
54. Аксенов Д.В., Чусов К.П., Рябкова М.Г., Свиринов П.В., Круляков А.Ю., Дубенок С.Ю. Тромболитическая терапия у новорожденного с массивным артериовенозным тромбозом. Опыт Морозовской детской городской кли-

- нической больницы. Неонатология: новости, мнения, обучение 2019; 7(2): 59–67. [Aksenov D.V., Chusov K.P., Ryabkova M.G., Svirin P.V., Kruglyakov A.Yu., Dubenok S.Yu. Thrombolytic therapy in a newborn with massive arteriovenous thrombosis. Experience of the Morozov Children's City Clinical Hospital. Neonatologiya: novosti, mneniya, obucheniye 2019; 7(2): 59–67. (in Russ.)]
55. Puangpunngam N. Endovascular thrombectomy versus open surgical thrombectomy for thrombosed arteriovenous hemodialysis graft. *Siriraj Med J* 2019; 71(6): 491–498. DOI: 10.33192/smj.2019.73
  56. Cournoyer-Rodrigue J., Bui T.B., Gilbert P., Soulez G., Perreault P., Bouchard L. et al. Percutaneous Thrombectomy with the JETi8 Peripheral Thrombectomy System for the Treatment of Deep Vein Thrombosis. *J Vascular and Interventional Radiology* 2020; 31(3): 444–453. DOI: org/10.1016/j.jvir.2019.10.022
  57. Nurmeev I.N., Kostromin A.A., Okoye B. Treatment of the newborn with a floating thrombus in the right atrium: case report. *Russ Open Med J* 2019; 8:e0111
  58. Dieffenbach B. V., Nath B.D., Tracy E.T., Kim H.B. Management of symptomatic neonatal aortic thrombosis: When is surgery indicated? *J Pediatr Surg Case Rep* 2019; 47: 1–4. DOI: 10.1016/j.epsc.2019.101247
  59. Iyev D.A., Shirinli S.N., Guria K.G., Uzlova S.G., Guria G.T. Control of fibrinolytic drug injection via real-time ultrasonic monitoring of blood coagulation. *PLOS ONE* 2019; 1–17. DOI: 10.1371/journal.pone.0211646

Поступила: 23.06.20

Received on: 2020.06.23

**Конфликт интересов:**

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

**Conflict of interest:**

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.