

В. М. Лазанюк

ОСОБЛИВОСТІ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ДІТЕЙ З «ЦІАНОТИЧНИМИ» ВРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ СЕРЦЯ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.12-007-053.1-06:616.155.191:616.151.5

В. Н. Лазанюк

ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ДЕТЕЙ С «ЦИАНОТИЧЕСКИМИ» ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Система гемостаза у детей с «цианотическими» врожденными пороками сердца (ВПС) имеет свои особенности, так как гипоксия является значительным фактором в нарушении системы гемостаза. Приведенный обзор литературных источников свидетельствует о том, что для данной группы больных, в отличие от здоровых детей, характерны гиперкоагуляционные сдвиги за счет сосудисто-тромбоцитарного звена, снижения антикоагулянтной активности и резкого угнетения фибринолитических свойств плазмы крови. В то же время наблюдаются низкая концентрация факторов свертывания крови и уменьшение количества тромбоцитов. Поэтому дети с «цианотическими» ВПС составляют особый контингент кардиохирургических больных, где знание особенностей и своевременный анализ изменений системы гемостаза является очень важным для правильного выбора тактики терапии при оперативном лечении и в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: система гемостаза, гиперкоагуляция, «цианотические» врожденные пороки сердца, дети до 1 года.

UDC 616.12-007-053.1-06:616.155.191:616.151.5

V. M. Lazaniuk

HEMOSTATIC FEATURES AMONG CHILDREN WITH CYANOTIC CONGENITAL HEART DISEASE

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Hemostatic system among children with cyanotic congenital heart disease (CHD) has its own characteristics, because hypoxia is a significant factor in the violation of hemostasis.

The purpose of this literature review is to analyze the features of the hemostatic system healthy children and patients with cyanotic CHD under 1 year of age and a comparison of the main parameters of the hemostatic system with indicators of adults.

The review suggests that patients with cyanotic CHD, in contrast to healthy children, is characterized by hypercoagulation shifts due to vascular-platelet chain, decreased anticoagulant activity and a sharp inhibition of fibrinolytic properties of plasma.

At the same time there is a low concentration of coagulation factors and platelet count decrease. Therefore, children with cyanotic CHD form a special contingent of cardiac patients, where the knowledge of the characteristics and timely analysis of changes in the haemostatic system is very important for the proper choice of the management in the surgical treatment and postoperative period.

Key words: hemostasis, hypercoagulation, congenital heart disease, children under 1 year.

Система гемостаза — це сукупність функціонально-морфологічних і біохімічних механізмів, що забезпечують збереження рідкого стану крові, запобігання та припинення кровотечі, а також цілісність кровоносних судин. Система гемостаза, як і всі інші системи організму, зазнає змін у процесі росту та розвитку людини. Протягом перших 6 міс. життя стан гемостаза змінюється відповідно до змінених умов існування й у 6 міс. відповідає статусу зрілого організму [1; 2].

Як відомо, система гемостаза складається з системи згортання та з протизгортальної системи. Перша включає в себе судинно-тромбоцитарну та коагуляційну ланки. Протизгортальна система складається з фібринолітичної й антикоагулянтної систем [3]. Більшість показників системи гемостаза в дітей у віці від 1 до 14 років суттєво не відрізняються між собою, а також від значень відповідних показників у дорослих [3]. У дітей до 1 року окремі величини (час згортання крові, вміст тромбоцитів та ін-

декс тромбоцитарної активації, низка параметрів, що характеризують гемостатичні властивості кров'яного згустка) можуть незначно відрізнятися від таких у дітей більш старшого віку, що відображає функціональні особливості періоду новонародженості [4].

Новонароджені і діти перших місяців життя мають особливості як клітинної, так і плазмової ланок гемостаза [5]. Процеси перебудови всіх функціональних систем організму дитини надають різноспрямованого впливу на окремі ком-



поненти гемостазу, що позначається не стільки на загальному гемостатичному потенціалі, скільки на окремих його компонентах. До них зараховують зміну концентрації прокоагулянтів і спектра антикоагулянтів, зміну функціональної активності тромбоцитів у відповідь на вплив окремих агрегантів, зміну характеру взаємодії між клітинами — учасниками гемостазу [6].

Крім цього, на стан системи згортання впливають стресові фактори, серед яких особливе місце посідає гіпоксія, яка є одним з екстремальних факторів, що впливають на організм людини. Гіпоксія, надаючи комплексного впливу на організм, здатна викликати серйозні порушення в коагуляційній системі крові [7]. Саме тому на особливу увагу стан системи гемостазу заслуговує у дітей з «ціанотичними» вродженими вадами серця (ВВС), при яких гіпоксія є основним і значним фактором у зміні та порушенні гематологічних показників у хворих даної категорії. При цьому зміни в системі гемостазу явно корелюють з тяжкістю гіпоксемії та поліцитемії [8].

Враховуючи все вищесказане, **метою** даної роботи є аналіз особливостей системи гемостазу у здорових дітей і пацієнтів з «ціанотичними» ВВС у віці до 1 року та порівняння основних параметрів системи гемостазу з показниками у дорослих.

Особливістю судинно-тромбоцитарної ланки системи згортання крові у дітей перших місяців життя є відносно низька функціональна активність тромбоцитів за рахунок зниження агрегації з АДФ, колагеном, адреналіном, через незрілість мембранних рецепторів. Також знижено утворення простагландинів і тромбоксану А2 через низький рівень циклооксигенази в тромбоцитах. Щодо кількості тромбоцитів, то встановлено, що вона вірогідно не

відрізняється від їх кількості у дорослих [1; 9].

Що стосується дітей з «ціанотичними» ВВС, то достовірно встановлено, що активність тромбоцитів у даної категорії хворих значно вища, ніж у здорових дітей [10], однак їх кількість зменшується при тривалому впливі гіпоксії [11; 12]. Установлено, що рівень високомолекулярного кофактора адгезії — фактора Віллебранда, який у зоні ушкодження надходить з плазми крові, вивільнюється з ендотелію, секретується тромбоцитами [13], у новонароджених і дітей першого року життя достовірно вищий, ніж у дорослих [14]. Значно вищий цей показник у дітей з «ціанотичними» ВВС [15].

Свої особливості спостерігаються в коагуляційній ланці системи гемостазу. Справа в тому, що в усіх здорових дітей у перші дні життя відзначається низький рівень вітаміну К (при народженні його рівень часто нижчий за межу виявлення — 0,2 нмг/мл), тому що він погано передається через фетоплацентарний бар'єр [16]. У зв'язку з цим встановлено, що на 5–7-й день життя відзначається зниження плазматичних К-вітамінзалежних факторів згортання (протромбіну, проконвертину, Стюарт — Прауера). Найінтенсивніше вміст цих факторів підвищується протягом 2–6-го місяців життя, досягаючи до року рівня старших дітей [3]. Лише до 16 років вміст К-вітамінзалежних факторів досягає рівня дорослого організму [17].

За даними деяких авторів встановлено, що активність V, VII, VIII, IX, X, XI і XIII факторів становить усього 40–80 % від нормального рівня, і такі особливості зберігаються аж до 6-місячного віку здорової дитини [18; 19]. Деякі коагуляційні білки (фактори XII і VII, прекалікρείн, фібриноген) мають фетальну форму. Особливістю фетального фібриногену є знижена його активність, а та-

кож підвищений щодо зрілої форми вміст сіалової кислоти. Функціонально зрілою структура фібриногену стає лише на 12-му місяці життя [20]. Крім того, сам рівень фібриногену вірогідно нижчий у дітей до 3 міс. порівняно з дітьми старшого віку [1; 21].

Аналогічна картина спостерігається й у дітей з гіпоксією [5]. Наслідком цього є зниження як зовнішнього, так і внутрішнього шляху згортання крові, про що свідчать триваліший тромбіновий час, активований частковий тромбопластиновий час і підвищення показників міжнародного нормалізованого відношення у дітей більш раннього віку [1; 6; 22].

Незважаючи на гіпокоагуляційні явища, встановлено, що в перші дні життя у всіх здорових дітей суттєво підвищується в плазмі крові вміст продуктів деградації фібрину: D-димерів і розчинних фібринмономерних комплексів (РФМК) — проміжних продуктів посиленої ферментативної активності тромбіну, рівень яких нормалізується до кінця періоду новонародженості [23]. У хворих з гіпоксією підвищення даних показників більш виражене [5].

Свої особливості у дітей має і протизгортальна система. Це стосується як системи фібринолізу, так і рівня природних антикоагулянтів. У зв'язку з наявністю фізіологічної гіпокоагуляції, пов'язаної з дефіцитом К-вітамінзалежних факторів згортання крові, у дітей раннього віку спостерігається зниження рівня основних компонентів системи фібринолізу — плазміногену та його активаторів, антитромбіну III, а також К-вітамінзалежних антикоагулянтів (протеїну S і протеїну C), рівень яких після народження удвічі менший, ніж у дітей старшого віку [3; 16; 18; 22].

В організмі новонародженого присутня фетальна форма молекули плазміногену, точні-



ше дві глікоформи, які містять більшу кількість манози та сіалової кислоти. Ензиматична активність фетального плазміногену і його здатність зв'язуватися з фібрином/фібриногеном нижча, ніж у зрілої форми. Крім того, сам рівень плазміногену, а також гепаринового кофактора II і фібринолітичної активності плазми крові становить приблизно 50 % від показників у дорослих [18]. Ця особливість призводить до загального зниження продукції плазміну та зниження фібринолітичної активності у новонароджених [24]. Установлено, що показники антитромбіну III — універсального інгібітора згортання, на частку якого припадає до 80 % усієї антикоагуляційної активності плазми, вірогідно нижчі, ніж у дітей старшого віку, і значно менший його вміст у дітей з «ціанотичними» ВВС незалежно від віку [21]. Також зменшена концентрація протеїнів C і S, синтез яких відбувається в печінці в присутності вітаміну K [17].

Подібна картина спостерігається й у хворих з «ціанотичними» ВВС, що сприяє посиленню прокоагулянтного потенціалу крові [5]. Тому, на відміну від дітей старшого віку, основну роль природного антикоагулянту бере на себе α_2 -макроглобулін, концентрація якого в крові новонароджених вища [25].

Інша картина спостерігається у дітей з ВВС у віці до 1 міс., де окрім зниження рівня основних антикоагулянтів, також спостерігається низький рівень α_2 -макроглобуліну (85 % від показника у дорослих). Тільки у 6 міс. життя показник даного антикоагулянту досягає рівня дорослих [26].

Ще одним фактором, що сприяє гіперкоагуляції, є зниження рівня прекалікреїну (факторів Флетчера) і високомолекулярного кініногену (Фіцджеральда Фложе), які є пусковими для всіх плазмових протеолітичних систем і впливають

на внутрішній механізм активації фібринолізу. Їхні показники у дітей першого місяця життя більш ніж на 60 і 40 % відповідно нижчі, ніж у дітей першого року життя. Найбільш інтенсивно рівень перерахованих факторів згортання підвищується протягом 6 міс., а у віці 1 року їх вміст не відрізняється від дітей старшого віку [6]. Найбільш фізіологічно значущим є інгібітор активатора плазміногену ендотеліального типу (PAI-1) [13], плазматична концентрація якого при народженні вища за рівень у дорослих. Вірогідне збільшення його вмісту зберігається аж до підліткового віку [17]. Значно вищий рівень PAI-1 у дітей з ВВС [27]. Підвищений вміст цього інгібітора призводить до гіперкоагуляції, яка часто супроводжується тромботичними ускладненнями, що дозволяє вважати PAI-1 важливою складовою в регуляції балансу між коагуляцією та фібринолізом [28].

Таким чином, в організмі всіх здорових доношених новонароджених дітей створена біологічна закономірність, що відображає урівноваження всіх ланок системи гемостазу на іншому, властивому тільки періоду новонародженості, функ-

ціональному рівні. Саме через це явища тромбозу у дітей раннього віку трапляються вкрай рідко (1 на 100 000 випадків) і, як правило, мають вторинний характер [28].

Інша картина спостерігається у дітей, які перебувають у стані хронічної гіпоксемії. Для хворих з «ціанотичними» ВВС характерні гіперкоагуляційні зрушення за рахунок судинно-тромбоцитарної ланки. При гіпоксії зростаюча гіперкоагуляція супроводжується ознаками внутрішньосудинного тромбонезу, споживанням тромбоцитів, зниженням антикоагулянтної активності та різким пригніченням фібринолітичних властивостей плазми крові (табл. 1). Крім того, наявність гіпоксії запускає компенсаторні механізми в організмі, спрямовані на поліпшення доставки тканинам кисню. Зниження рівня забезпечення киснем тканин і органів передусім призводить до підвищення синтезу та секреції гуморального регулятора еритропоезу — еритропоетину [29], що викликає вторинний еритроцитоз у хворих з «ціанотичними» ВВС. Зазначені зміни ведуть до збільшення в'язкості крові, що разом з перебудовою судинної

Таблиця 1

Порівняльна характеристика системи гемостазу дітей до 1 року життя і дорослих

Ланка системи гемостазу	Показники у здорових дітей до 1 року	Показники у дітей до 1 року з «ціанотичними» ВВС
Судинно-тромбоцитарний гемостаз	↔ Тромбоцити ↓ Функція тромбоцитів ↑ Фактор Віллебранда ↔ Тромбоксан A ₂	↓ Тромбоцити ↑ Функція тромбоцитів ↑↑ Фактор Віллебранда ↑ Тромбоксан A ₂
Фактори згортання крові	↓ II, V, VII, IX, X, XI, XII ↑ VIII ↓ Фібриноген ↔ РФМК	↓ II, V, VII, IX, X, XI, XII ↑ VIII ↓ Фібриноген ↑ РФМК
Система фібринолізу	↓ Плазміноген ↓ α_2 -антиплазмін ↑ PAI-1	↓ Плазміноген ↓ α_2 -антиплазмін ↑↑ PAI-1
Природні антикоагулянти	↓ Антитромбін III ↓ Протеїн C і S ↑ α_2 -макроглобулін ↓ Гепариновий кофактор II	↓↓ Антитромбін III ↓ Протеїн C і S ↓ α_2 -макроглобулін ↓ Гепариновий кофактор II



системи створює в організмі умови для тромбоутворення. Установлено, що зі збільшенням тривалості впливу гіпоксії посилюється ступінь гіперкоагуляційних зрушень у системі [11].

Водночас низька концентрація факторів згортання і зменшення кількості тромбоцитів можуть бути причиною післяопераційних кровотеч, описаних у літературі [30]. Аналіз літературних джерел свідчить про те, що діти з «ціанотичними» ВВС становлять особливий контингент кардіохірургічних хворих, де знання особливостей і своєчасний аналіз змін системи гемостазу є дуже важливим для правильного вибору тактики терапії під час оперативного лікування та в післяопераційному періоді.

ЛІТЕРАТУРА

1. Долгов В. В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В. В. Долгов, П. В. Свиринов. – М.; Тверь: ООО «Издательство "Триада"», 2005. – 227 с.

2. Kenet G. Bleeding and thrombosis issues in pediatric patients: current approach to diagnosis and treatment / G. Kenet, U. Nowak-Gottl // *Acta Haematol.* – 2006. – Vol. 115. – P. 137–140.

3. Патологическая физиология системы крови и гемостаза: учеб. пособие / Н. Е. Максимович, Д. А. Маслаков, К. А. Эйсмонт [и др.]. – Гродно, 2010. – 343 с.

4. Кобец Т. В. Курс лекций по детской гематологии / Т. В. Кобец, Г. А. Бассальго. – Симферополь, 2000. – С. 77.

5. Характеристика системы гемостаза у кардиохирургических пациентов первого года жизни с врожденными пороками сердца / Н. Н. Самсонова, Е. Ф. Козар, М. Г. Плющ [и др.] // *Детские болезни сердца и сосудов.* – 2005. – № 4. – С. 54–58.

6. Третьякова О. С. Особенности системы гемостаза в неонатальном периоде / О. С. Третьякова // *Дитячий лікар.* – 2011. – № 1. – С. 26–34.

7. Schobersberger W. Interaction of hypoxia and haemostasis — hypoxia as a prothrombotic factor at high altitude? / W. Schobersberger, G. Hoffmann, H. C. Gunga // *Wien. Med. Wochenschr.* – 2005. – Vol. 155, N 7/8. – P. 157–162.

8. Rate of abnormalities coagulation test results in patients with congenital

heart disease / M. T. Arslan, M. Ozcetin, R. Ozyurek, K. Kavakli // *Journal of contemporary medicine.* – 2011. – Vol. 1, N 1. – P. 6–10.

9. Chair antithrombotic therapy in children / P. Monagle, A. D. Michelson, E. Bovill, M. Andrew // *Chest.* – 2001. – Vol. 119. – P. 344–370.

10. Platelet activation in congenital heart diseases / N. Olgun, K. M. Uysal, G. Irken [et al.] // *Acta. Paediatr. Jpn.* – 1997. – Vol. 39. – P. 566–569.

11. Шахматов И. И. Состояние системы гемостаза при различных видах гипоксического воздействия / И. И. Шахматов, В. М. Вдовин, В. И. Киселев // *Бюллетень СО РАМН.* – 2010. – Т. 30, № 2. – С. 131–138.

12. Puspitasari F. Hyperviscosity in cyanotic congenital heart disease / F. Puspitasari, G. Harimurt // *J. Cardiol. Indones.* – 2010. – Vol. 31, N 1. – P. 41–47.

13. Папаян Л. П. Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний / Л. П. Папаян; под ред. Н. Н. Петрищева. – СПб., 1999. – 121 с.

14. Coagulation testing in pediatric patients: the young are not just miniature adults / G. Lippi, M. Franchini, M. Montagnana, G. C. Guidi // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2007. – Vol. 33. – P. 816–820.

15. Ismail E. A. Platelet-derived microparticles and platelet function profile in children with congenital heart disease / E. A. Ismail, O. I. Youssef // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* – 2013. – Vol. 19, N 4. – P. 424–432.

16. Чупурова А. В. Система неонатального гемостаза в норме и при патологии / А. В. Чупурова // *Бюллетень СО РАМН.* – 2005. – № 4. – С. 13–19.

17. Maturation of the hemostatic system during childhood / M. Andrew, P. Vegh, M. Johnston [et al.] // *Blood.* – 1992. – Vol. 80. – P. 1998–2005.

18. Manco-Johnson M. Hemostasis in the neonate / M. Manco-Johnson, R. Nuss // *Neo. Rev.* – 2000. – Vol. 1. – P. 191–195.

19. Кузьмина Л. А. Гематология детского возраста / Л. А. Кузьмина. – М.: Медпресс-информ, 2001. – 400 с.

20. Fibrinogen in children undergoing cardiac surgery: is it effective? / B. E. Miller, S. R. Tosone, N. A. Guzzetta [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2004. – Vol. 99. – P. 1341–1346.

21. Activated thrombelastogram in neonates and infants with complex congenital heart disease in comparison with healthy children / B. Haizinger, H. Gombotz, P. Rehak [et al.] //

J. Anaesth. – 2006. – Vol. 97, N 4. – P. 545–552.

22. Antithrombotic therapy in neonates and children / P. Monagle, E. Chalmers, A. Chan [et al.] // *Chest.* – 2008. – Vol. 133. – P. 887–968.

23. Роль и физиологическое значение тромбинемии у здоровых новорожденных / Л. З. Баркаган, А. В. Чупрова, И. В. Королева, Д. Г. Браим // *Гематология и трансфузиология.* – 1990. – № 5. – С. 5–7.

24. The fibrinolytic system in newborns and children / N. Parmar, M. Al-bisetti, L. R. Berry [et al.] // *Clin. Lab.* – 2006. – Vol. 52. – P. 115–124.

25. α -2-Macroglobulin remains as important as antithrombin III for thrombin regulation in cord plasma in the presence of endothelial cell surfaces / X. Ling, M. Delorme, L. Berry [et al.] // *Pediatr. Res.* – 1995. – Vol. 37. – P. 373–378.

26. Clinical Measures of Heparin's Effect and Thrombin Inhibitor Levels in Pediatric Patients with Congenital Heart Disease / N. A. Guzzetta, B. E. Miller, K. Todd [et al.] // *Anesthesia and Analgesia.* – 2006. – Vol. 103, N 5. – P. 1131–1138.

27. Plasma von Willebrand factor as a predictor of survival in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease / A. A. Lopes, A. C. Barreto, N. Y. Maeda [et al.] // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2011. – Vol. 44. – P. 1269–1275.

28. Interaction of fibrinolysis and prothrombotic risk factors in neonates, infants and children with and without thromboembolism and underlying cardiac disease: a prospective study / U. Nowak-Gottl, S. Kotthoff, E. Hagemeyer [et al.] // *Thrombosis Research.* – 2001. – Vol. 103. – P. 93–101.

29. Зинчук В. В. Эритропоэтин и кислородтранспортная функция крови / В. В. Зинчук, С. В. Глуткин, Е. В. Шульга // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 2012. – № 75 (1). – С. 39–42.

30. Faraoni D. Factors affecting postoperative blood loss in children undergoing cardiac surgery / D. Faraoni, P. Van der Linden // *Journal of Cardiothoracic Surgery.* – 2014. – Vol. 9. – P. 32.

REFERENCES

1. Dolgov V.V., Svirin P.V. *Laboratornaya diagnostika narusheniy gemostaza* [Laboratory diagnosis of hemostatic disorders]. M.; Tver: OOO "Izdatelstvo "Triada", 2005. 227 p.

2. Kenet G., Nowak-Gottl U. Bleeding and thrombosis issues in pediatric patients: current approach to diagnosis and treatment. *Acta Haematol* 2006; 115: 137-140.



3. Maksimovich N.E., Maslakov D.A., Eysmont K.A., Troyan E.I., Hodosovskiy M.N., Lelevich A.V., Maksimovich N.A. *Patofiziologiya sistemy krovi i gemostaza* [Pathophysiology of blood and hemostasis]. Uchebnoe posobie [teaching aid]. — Grodno, 2010. 343 s.
4. Kobets T.V., Bassalygo G.A. Kurs lektsiy po detskoy gematologii (Dlya studentov-internov i prakticheskikh vrachey) [Lectures on Pediatric Hematology (For students interns and practitioners)]. Simferopol, 2000: 77.
5. Samsonova N.N., Kozar E.F., Plyusch M.G., Klimovich L.G., Samuilova D.Sh. Characteristics of the haemostatic system in patients undergoing cardiac surgery first year of life with congenital heart disease. *Detskie bolezni serdtsa i sosudov.* 2005; 4: 54-58.
6. Tretyakova O.S. Features of the haemostatic system in the neonatal period. *Dityachiy Ilkar* 2011; 1: 26-34.
7. Schobersberger W., Hoffmann G., Gunga H.C. Interaction of hypoxia and haemostasis — hypoxia as a prothrombotic factor at high altitude? *Wien Med. Wochenschr* 2005; 155 (7/8): 157-162.
8. Arslan M.T., Ozcetin M., Ozyurek R., Kavakli K. Rate of abnormalities coagulation test results in patients with congenital heart disease. *Journal of contemporary medicine* 2011; 1 (1): 6-10.
9. Monagle P., Michelson A.D., Bovill E., Andrew M. Chair antithrombotic therapy in children. *Chest* 2001; 119: 344-370.
10. Olgun N., Uysal K.M., Irken G., Unal N., Undar B., Akkoc N., Akzorak A., Sarialioplu F., Cevik N. Platelet activation in congenital heart diseases. *Acta Paediatr. Jpn.* 1997; 39: 566-569.
11. Shakhmatov I.I., Vdovin V.M., Kiselev V.I. The haemostatic system in different types of hypoxia. *Byulleten SO RAMN* [Bulletin SS RAMS] 2010; 30 (2): 131-138.
12. Puspitasari F., Harimurt G. Hyperviscosity in cyanotic congenital heart disease. *J. Kardiologi. Indones* 2010; 31: 41-47.
13. Papayan L.P. Gemostaz. *Fiziologicheskie mehanizmy, printsipy diagnostiki osnovnykh form gemorragicheskikh zabolevaniy* [Haemostasis. Physiological mechanisms, principles of diagnosis of the main forms of hemorrhagic diseases]. Pod red. Petrisheva N.N. Peterburg, 1999. 121 p.
14. Lippi G., Franchini M., Montagnana M., Guidi G.C. Coagulation testing in pediatric patients: the young are not just miniature adults. *Semin. Thromb. Hemost* 2007; 33: 816-820.
15. Ismail E.A., Youssef O.I. Platelet-derived microparticles and platelet function profile in children with congenital heart disease. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2013; 19 (4): 424-32.
16. Chupurova A.V. Neonatal hemostasis system in health and disease. *Byulleten SO RAMN* [Bulletin SS RAMS] 2005; 4: 13-19.
17. Andrew M., Vegh P., Johnston M., Bowker J., Ofosu F., Mitchell L. Maturation of the hemostatic system during childhood. *Blood* 1992; 80: 1998-2005.
18. Manco-Johnson M., Nuss R. Hemostasis in the neonate. *Neo. Rev.* 2000; 1: 191-195.
19. Kuzmina L.A. Gematologiya detskogo vozrasta. [Hematology childhood]. Moscow, Medpress-inform, 2001. 400 p.
20. Miller B.E., Tosone S.R., Guzzetta N.A., Miller J.L., Brosius K.K. Fibrinogen in children undergoing cardiac surgery: is it effective? *Anesth. Analg* 2004; 99: 1341-1346.
21. Haizinger B., Gombotz H., Rehak P., Geiselseder G., Mair R.B. Activated thrombelastogram in neonates and infants with complex congenital heart disease in comparison with healthy children. *J. Anaesth.* 2006; 97 (4): 545-52.
22. Monagle P., Chalmers E., Chan A., deVeber G., Kirkham F., Massicotte P., Michelson A.D. Antithrombotic therapy in neonates and children. *Chest* 2008; 133: 887-968.
23. Barkagan L.Z., Chuprova A.V., Koroleva I.V., Braim D.G. Role and physiological thrombinemia value in healthy newborns. *Gematologiya i transfuziologiya* 1990; 5: 5-7.
24. Parmar N., Albisetti M., Berry L.R., Chan A.K. The fibrinolytic system in newborns and children. *Clin. Lab* 2006; 52: 115-124.
25. Ling X., Delorme M., Berry L., Ofosu F., Mitchell L., Paes B., Andrew M. α -2-Macroglobulin remains as important as antithrombin III for thrombin regulation in cord plasma in the presence of endothelial cell surfaces. *Pediatr. Res.* 1995; 37: 373-378.
26. Guzzetta N.A., Miller B.E., Todd K., Szlam F., Moore R.H., Brosius K.K., Wilson E.C., Cohen A.M., Tosone S.R. Clinical Measures of Heparin's Effect and Thrombin Inhibitor Levels in Pediatric Patients with Congenital Heart Disease. *Anesthesia and Analgesia* 2006; 103 (5): 1131-1138.
27. Lopes A.A., Barreto A.C., Maeda N.Y., Cicero C., Soares R.P.S., Bydlowski S.P., Rich S. Plasma von Willebrand factor as a predictor of survival in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2011; 44: 1269-1275.
28. Nowak-Gottl U., Kotthoff S., Hagemeyer E., Junker R., Kehl H., Vielhaber H., Kececioglu D. Interaction of fibrinolysis and prothrombotic risk factors in neonates, infants and children with and without thromboembolism and underlying cardiac disease: a prospective study. *Thrombosis Research* 2001; 103: 93-101.
29. Zinchuk V.V., Glutkin S.V., Shulga E.V. Erythropoietin and blood oxygen. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya* 2012; 75 (1): 39-42.
30. Faraoni D., Van der Linden P. Factors affecting postoperative blood loss in children undergoing cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2014; 9: 32.

Надійшла 16.04.2015

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Р. Й. Лекан

