

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ИВАНОВСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА ИМЕНИ В.Н. ГОРОДКОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

БУДАЛОВА

Анастасия Владимировна

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ И
ПРОГНОЗА ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ГЛУБОКО
НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

3.1.21. – Педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Харламова Наталья Валерьевна

Иваново – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1 Факторы риска развития геморрагических нарушений у глубоко недоношенных новорожденных.....	15
1.2 Морфофункциональные особенности тромбоцитов у глубоко недоношенных новорожденных, факторы, их определяющие.....	18
1.3 Полиморфизм генов, контролирующих сосудисто-тромбоцитарное и плазменное звенья системы гемостаза.....	21
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	26
2.1 Клинические методы исследования.....	29
2.2 Лабораторные методы исследования.....	30
2.3 Молекулярно-генетические методы исследования.....	31
2.4 Статистическая обработка данных.....	35
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ.....	37
3.1 Данные акушерско-гинекологического, социально-биологического анамнеза, особенности течения беременности и родов у матерей глубоко недоношенных новорожденных.....	37
3.2 Состояние здоровья глубоко недоношенных новорожденных в неонатальном периоде в зависимости от наличия геморрагических нарушений.....	47
3.3 Характеристика результатов клинических лабораторных методов исследования у глубоко недоношенных новорожденных.....	60
ГЛАВА 4. МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТРОМБОЦИТОВ У ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ В РАННЕМ	

НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАЗВИТИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ.	66
4.1 Характеристика показателей тромбоцитов у глубоко недоношенных новорожденных без геморрагических нарушений.....	70
4.2 Особенности показателей тромбоцитов у глубоко недоношенных новорожденных с геморрагическими нарушениями.....	83
4.3 Значение показателя гранулярности тромбоцитов для прогнозирования развития внутрижелудочковых кровоизлияний у глубоко недоношенных новорожденных.....	89
4.4 Факторы риска развития внутрижелудочковых кровоизлияний III-IV степени у глубоко недоношенных новорожденных. Возможности прогнозирования.....	92
 ГЛАВА 5. ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ, КОНТРОЛИРУЮЩИХ ОСНОВНЫЕ ЗВЕНЬЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА, У ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ГЕМОРРАГИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ.....	104
5.1 Особенности полиморфизма генов, контролирующих систему гемостаза у глубоко недоношенных новорожденных с геморрагическими нарушениями в раннем неонатальном периоде.....	104
5.2 Особенности полиморфизма генов, контролирующих систему гемостаза у глубоко недоношенных новорожденных с внутрижелудочковыми кровоизлияниями.....	112
5.3 Сравнительный анализ сочетанного присутствия в генотипе полиморфных вариантов генов, контролирующих сосудисто-тромбоцитарное и плазменное звенья системы гемостаза у глубоко недоношенных новорожденных с геморрагическими нарушениями.....	117
 ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	122

ВЫВОДЫ.....	136
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	138
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	139
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	141

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В настоящее время сложилось довольно полное представление о состоянии системы гемостаза у доношенных новорожденных. Доказано, что ввиду своих анатомо-физиологических особенностей новорожденным свойственен повышенный риск развития тромботических и геморрагических нарушений [67,97,131]. Несмотря на то, что в общей популяции новорожденных детей частота развития геморрагических нарушений невелика, риск их формирования у глубоко недоношенных новорожденных повышен, особенно при осложненном течении неонатального периода [68,66].

Ввиду морфофункциональной незрелости течение раннего неонатального периода у глубоко недоношенных новорожденных часто осложнено развитием патологических состояний со стороны внутренних органов и систем, что часто ассоциировано с изменениями со стороны системы гемостаза [34,105]. Ряд отечественных авторов описывают изменения коагуляционного звена гемостаза недоношенных новорожденных, возникающие у детей с патологией респираторной системы, которые свидетельствуют о гипокоагуляции в первые несколько суток жизни и повышенном фибринолизе [30,22,82,45].

Дети, рожденные преждевременно, имеют статистически значимо более высокие значения активированного частичного тромбопластинового времени, протромбинового времени, международного нормализованного отношения, тромбинового времени и D-димера на фоне низких значений протромбинового индекса и фибриногена [47,2], что и обуславливает повышенную частоту развития геморрагических нарушений в течение раннего неонатального периода у данной категории пациентов.

Большое значение у глубоко недоношенных новорожденных имеют нарушения со стороны центральной нервной системы (ЦНС), среди которых особое значение отведено геморрагическим поражениям ЦНС [51], в структуре которых

преобладают внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) различной степени тяжести [9,24]. Внутричерепные кровоизлияния часто приводят к развитию широкого спектра психоневрологических расстройств, инвалидизации, а тяжелые ВЖК нередко заканчиваются летальным исходом [10,19,39].

Поэтому исследование параметров системы гемостаза у глубоко недоношенных новорожденных с отягощенным течением неонатального периода, необходимо для поиска новых предикторов формирования геморрагических нарушений в том числе и ВЖК у данной категории пациентов.

Степень разработанности темы исследования

Механизмы формирования геморрагических нарушений у новорожденных, в том числе рожденных преждевременно, до конца не изучены, а данные многих исследований остаются спорными [46]. Система гемостаза в течение неонатального периода претерпевает количественные и качественные изменения, поэтому ее оценка с использованием возрастных референтных промежутков затруднена [32]. Большинство исследований системы гемостаза у глубоко недоношенных новорожденных посвящены изучению коагуляционного звена гемостаза, антикоагулянтной системы крови и состоянию сосудистой стенки [29,86]. В последние годы интерес исследователей все чаще направлен на изучение морфофункциональных свойств тромбоцитов и генов, контролирующих как сосудисто-тромбоцитарное, так и плазменное звенья системы гемостаза у новорожденных разного гестационного возраста [4,8].

В настоящее время литературные данные, посвященные описанию параметров тромбоцитов у глубоко недоношенных новорожденных с геморрагическими нарушениями немногочисленны, а описанные индексы тромбоцитов у недоношенных новорожденных представлены только описанием количества тромбоцитов, тромбокрита, среднего объема тромбоцитов и количества больших форм тромбоцитов [115,61].

Исследования, посвященные изучению полиморфизма генов, контролирующих систему гемостаза, у глубоко недоношенных новорожденных с геморрагическими нарушениями в доступных источниках, отсутствуют. Интерес исследователей в большей степени направлен на изучение связи полиморфизма генов с развитием тромботических осложнений [5].

Цель научного исследования: исследование морфофункциональных особенностей тромбоцитов и полиморфизма генов, контролирующих основные звенья системы гемостаза, у глубоко недоношенных новорожденных для прогнозирования геморрагических нарушений в раннем неонатальном периоде.

Задачи научного исследования

1. Уточнить факторы риска развития геморрагических нарушений, в том числе внутрижелудочных кровоизлияний, у глубоко недоношенных новорожденных.
2. Дать морфофункциональную характеристику тромбоцитов у глубоко недоношенных новорожденных в зависимости от гестационного возраста, массы тела при рождении, развития у них геморрагических нарушений.
3. Выявить особенности полиморфизма генов, контролирующих основные звенья системы гемостаза (*F2, F5, F7, F13A1, FGB, PAI-1, ITGA2-a2, ITGB3-b3*) у глубоко недоношенных новорожденных и установить их роль в формировании геморрагических нарушений, в том числе внутрижелудочных кровоизлияний.
4. Разработать способы прогнозирования развития геморрагических нарушений, в том числе внутрижелудочных кровоизлияний, у глубоко недоношенных новорожденных.

Научная новизна

1. Впервые выявлены морфофункциональные особенности тромбоцитов у глубоко недоношенных новорожденных в зависимости от срока гестации, массы тела при рождении и наличия геморрагических нарушений, в том числе ВЖК.

2. Установлено прогностическое значение гранулярности тромбоцитов в формировании внутрижелудочных кровоизлияний у глубоко недоношенных новорожденных.
3. Впервые у глубоко недоношенных новорожденных описаны полиморфизмы генов, контролирующих гемостаз; показано, что сочетанное присутствие в генотипе гетерозиготных вариантов генов *F2* 20210G/A и *F13A1* 103G/T повышают риск формирования геморрагических нарушений, а сочетанное присутствие в генотипе «негативных» аллелей генов *F13A1* 103T, *FGB* (-455)A, *PAI-1* (-675)4G, *ITGB3-b3* 1565C, *ITGA2-a2* 807T ассоциировано с повышенным риском развития внутрижелудочных кровоизлияний.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Уточнены факторы риска формирования геморрагических нарушений у глубоко недоношенных новорожденных, наиболее значимыми из которых являются: истмико-цервикальная недостаточность (ОШ=3,94), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ОШ=3,23), развитие дистресса плода с изменением ЧСС (ОШ=2,96), проведение ИВЛ в родильном зале (ОШ=4,21), экстремально низкая масса тела при рождении (ОШ=3,25), использование дополнительного кислорода при стабилизации состояния в родильном зале (ОШ=3,03), потребность в введении экзогенного сурфактанта (ОШ=2,97), состояние крайней степени тяжести при рождении (ОШ=2,93). Уточнены факторы риска развития ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных: наличие хронической внутриутробной гипоксии плода (ОШ=2,31); отсутствие самостоятельного дыхания при рождении (ОШ=3,88), проведение ИВЛ в родильном зале (ОШ=2,61) с более высокими значениями пикового давления.
2. Установлены референтные значения параметров тромбоцитов у доношенных новорожденных: PLT: 171,0 - 412,0×10³ кл/мкл, PCT: 0,17 - 0,30 %, MPV: 7,2 - 10,5 фл, PDW: 50,7 - 70,8 %, MPC: 23,3 - 27,7 г/дл, MPM: 1,79 - 2,26 г/дл, Large-Plt: 3,0 - 11,0 ×10³ кл/мкл.

3. Определены особенности параметров тромбоцитов у глубоко недоношенных новорожденных в зависимости от массы тела при рождении и от наличия геморрагических нарушений, в том числе ВЖК. Глубоко недоношенные новорожденные ЭНМТ при рождении в сравнении с детьми ОНМТ имеют в крови более высокую концентрацию тромбоцитов ($p=0,04$), тромбокрита (PCT) ($p=0,04$), среднего объема тромбоцитов (MPV) ($p=0,01$), ширины распределения тромбоцитов по объему (PDW) ($p=0,03$), и концентрации больших форм тромбоцитов (Large-Plt) ($p=0,03$). Глубоко недоношенные новорожденные ОНМТ в сравнении с новорожденными НМТ имеют более низкие значения концентрации тромбоцитов (PLT) ($p=0,04$), тромбокрита (PCT) ($p=0,01$) и концентрации больших форм тромбоцитов (Large-Plt) ($p=0,005$).

У глубоко недоношенных новорожденных с геморрагическими нарушениями установлена меньшая концентрация тромбоцитов в крови (PLT) ($p=0,002$) и повышенное содержание тромбоцитов с большей средней концентрацией компонентов тромбоцитов (MPC) ($p=0,006$); при развитии внутрижелудочных кровоизлияний: меньшие показатели тромбокрита (PCT) ($p=0,004$) и повышенные параметры средней концентрации компонентов тромбоцитов (MPC) ($p=0,002$).

4. Установлено, что присутствие в генотипе гетерозиготных вариантов генов *F2* 20210G/A и *F13A1* 103G/T у глубоко недоношенных новорожденных, ассоциировано с развитием геморрагических нарушений, а сочетанное присутствие в генотипе «негативных» аллелей генов *F13A1* 103T, *FGB* (-455)A, *PAI-1* (-675)4G, *ITGB3-b3* 1565C, *ITGA2-a2* 807T увеличивает риск формирования ВЖК.

5. Разработан способ прогнозирования развития ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных с использованием значений средней концентрации компонентов тромбоцитов и общего кальция в крови.

6. Разработана программа для ЭВМ «Прогнозирование риска развития тяжелых внутрижелудочных кровоизлияний у глубоко недоношенных новорожденных» (нейронная сеть).

Методология и методы исследования

Методология настоящей работы построена на изучении и систематизации данных литературы о формировании геморрагических нарушений у глубоко недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде; про- и ретроспективном анализе данных, полученных при обследовании 203 новорожденных детей. В зависимости от гестационного возраста и наличия геморрагических нарушений, регистрируемых в течение раннего неонатального периода, новорожденные подразделены на группы.

Первую группу (I) составили 58 глубоко недоношенных новорожденных сроком гестации до 32 недель, у которых в течение раннего неонатального периода было зарегистрировано развитие геморрагических нарушений. Вторая группа (II) сформирована из 74 глубоко недоношенных новорожденных со сроком гестации до 32 недель, геморрагические нарушения у которых отсутствовали. В группу контроля (III) вошли 42 здоровых доношенных новорожденных. Для оценки факторов риска и поиска возможностей прогнозирования тяжелых внутрижелудочных кровоизлияний, проведен дополнительный ретроспективный анализ данных историй развития 29 глубоко недоношенных новорожденных с ВЖК III–IV степени.

При обследовании новорожденных использовались общеклинические методы: развернутый общий анализ крови с определением параметров тромбоцитов, биохимический анализ крови, коагулограмма; инструментальные методы (нейросонография (НСГ)), генетические методы (исследование полиморфизма ключевых генов системы гемостаза). Статистическая обработка осуществлялась с помощью компьютерных программ: «Statistica 13.0», «Microsoft Excel 2017».

Положения, выносимые на защиту

1. Геморрагические нарушения у глубоко недоношенных новорожденных имеют мультифакториальную природу, наиболее значимыми факторами риска их

развития являются: истмико-цервикальная недостаточность, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, развитие дистресса плода с изменением ЧСС, проведение ИВЛ в родильном зале, экстремально низкая масса тела при рождении, использование дополнительного кислорода при стабилизации состояния в родильном зале, потребность в введении экзогенного сурфактанта, состояние крайней степени тяжести при рождении, что следует учитывать при формировании терапевтической стратегии у данной категории новорожденных.

2. У глубоко недоношенных новорожденных отмечаются более высокие значения среднего объема тромбоцита (MPV) при более низких значениях концентрации компонентов тромбоцитов (MPC). Развитие геморрагических нарушений у глубоко недоношенных новорожденных сопровождается меньшей концентрацией тромбоцитов в крови (PLT) с большей средней концентрацией компонентов (MPC).

3. Моррофункциональными особенностями тромбоцитов у глубоко недоношенных новорожденных с ВЖК III–IV степени являются: меньшие значения концентрации тромбоцитов в крови (PLT), более высокие значения ширины распределения тромбоцитов по объему (PDW), средней концентрации компонентов тромбоцитов (MPC) и концентрации больших форм тромбоцитов (Large-Plt).

4. Наследственная предрасположенность к развитию геморрагических нарушений у глубоко недоношенных новорожденных обусловлена сочетанным присутствием в генотипе «негативных» аллелей в генах протромбина, фибриногена, фибрин стабилизирующего фактора, антагониста тканевого активатора плазминогена и тромбоцитарных рецепторов к коллагену и фибриногену.

Степень достоверности и аprobация результатов

Степень достоверности результатов исследования определяется количеством проанализированных случаев нарушений у глубоко недоношенных

новорожденных и подтверждается актом проверки первичной документации от 22.12.2022 года.

Основные разделы работы представлены на Российском форуме по тромбозу и гемостазу, совместно с 10-ой (юбилейной) всероссийской конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии (Москва, 2020); на международной научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка 2020» посвященной памяти доктора биологических наук Анциферовой Юлии Станиславовны (Иваново, 2020); на научно-практической конференции молодых ученых с конкурсом на лучший доклад (Иваново, 2021); на V научно-практической интернет-конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка. Уроки пандемии COVID-19» (Иваново, 2021); на научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Студеникинские чтения-2021» (Москва, 2021); на научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка» (Иваново, 2022); на VI научно-практической интернет-конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка. Уроки пандемии COVID-19» (Иваново, 2022); на монотематической межвузовской конференции «Преждевременные роды и недоношенный ребенок» в рамках VIII Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (Иваново, 2022); на I региональной научно-практической конференции консорциума «Иваново» (Иваново, 2022); на XXIII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (г. Москва, 2022); на научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. VI Городковские чтения», посвященной 90-летию со дня рождения доктора медицинских наук, профессора, Заслуженного врача РФ, Заслуженного деятеля науки РФ В.Н. Городкова (Иваново, 2022); на XV Всероссийском образовательном конгрессе «Аnestезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (г. Москва, 2022); на XX юбилейной ежегодной

городской научно-практической конференции с международным участием «Современные проблемы педиатрии» (г. Санкт-Петербург, 2022), на XXIV Конгрессе педиатров России с международным участием» (г. Москва, 2023).

Апробация диссертации проведена на совместной конференции сотрудников отдела охраны здоровья детей, отдела медико-социальных исследований, мониторинга и курации, отдела неонатологии и клинической неврологии детского возраста, лаборатории клинической биохимии и генетики, лаборатории клинической иммунологии, лаборатории патоморфологии и электронной микроскопии, отдела акушерства и гинекологии, кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии, отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных, отделения выхаживания недоношенных детей II-го этапа, консультативно-диагностического центра федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации 13.01.2023 года.

Публикации по теме диссертации

По результатам диссертационной работы опубликовано 17 печатных работ, из них 5 – в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации, в том числе 3 статьи в журналах, индексируемых в международных базах данных. Получен 1 патент на изобретение и 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Личный вклад автора

Представленные по результатам работы данные получены при непосредственном участии автора. Проведен анализ литературных данных по вопросам прогнозирования развития геморрагических нарушений у глубоко

недоношенных новорожденных. Автор лично принимал участие в организации и проведении лечебно-диагностических мероприятий у новорожденных, осуществлял сбор клинико-лабораторных данных. Автор определил цель, основные задачи и разработал дизайн исследования, индивидуальные регистрационные карты, определил критерии включения и невключения в исследование, осуществлял статистический анализ и интерпретацию клинико-лабораторных данных, сформулировал выводы и практические рекомендации. Личный вклад автора в работу является определяющим и составляет более 80%.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 153 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав результатов собственного исследования, обсуждения полученных данных, выводов, практических рекомендаций, списка использованных сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 70 отечественных и 73 иностранных источника. Работа иллюстрирована 45 таблицами, 20 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Факторы риска развития геморрагических нарушений у глубоко недоношенных новорожденных

Тщательный контроль за прогнозированием и ранним выявлением состояний, утяжеляющих течение раннего неонатального периода, затрудняющих стабилизацию состояния недоношенного ребенка, а также совершенствование методов профилактики развития осложнений основного заболевания, способствуют снижению показателей инвалидности и младенческой смертности, что и является приоритетной задачей современной перинатологии [58,39]. Так как, основные стратегии по прогнозированию и профилактике развития геморрагических нарушений, в том числе и внутрижелудочных кровоизлияний, у глубоко недоношенных новорожденных основаны на минимизации факторов риска в течение перинатального периода, то существует необходимость в тщательном выявлении факторов способствующих формированию геморрагических нарушений у глубоко недоношенных новорожденных и выделение наиболее значимых из них. Выявление факторов риска и профилактика нарушений в системе гемостаза определяет не только эффективность проводимого лечения, но и повышает качество выхаживания глубоко недоношенных новорожденных.

Наиболее изученными материнскими факторами риска развития геморрагических нарушений у новорожденных любого срока гестации являются: предлежание и преждевременная отслойка плаценты [27], артериальная гипертензия и преэклампсия, в том числе, тяжелая преэклампсия [62,130,80,120], антифосфолипидный синдром, сахарный диабет, инфекционно-воспалительные заболевания во время беременности, тромбофилия [35,77], плацентарная недостаточность, дородовое излитие околоплодных вод и длительный безводный промежуток [121,65]. Также ряд авторов связывают повышенный риск развития геморрагических нарушений у новорожденных при таких состояниях у матери

как: HELLP-синдром, аутоиммунные заболевания у матери, прием женщины некоторых лекарственных препаратов во время беременности, таких как: антиревматические, противосудорожные, антикоагулянты и т. д. [26,85].

Наиболее значимым фактором риска развития геморрагических нарушений у недоношенных новорожденных является гестационный возраст [44]. Доказано, что чем меньше срок гестации ребенка, чем больше вероятность развития у него геморрагических нарушений [69]. Факт использования искусственной вентиляции легких (ИВЛ) у глубоко недоношенных новорожденных, как при оказании реанимационной помощи в родильном зале, а также применение принудительных режимов ИВЛ при проведении респираторной терапии и стабилизации состояния в ОРИТН [63,128], также являются значимыми факторами риска развития геморрагических нарушений, в том числе и внутрижелудочных кровоизлияний [3].

Ряд авторов описывают вклад в развитие геморрагических нарушений, таких состояний как: задержка внутриутробного развития, гипоксия, нарушение обмена веществ, внутриутробное инфицирование, тяжелая гемолитическая болезнь новорожденных, позднее прикладывание к груди и искусственное вскармливание [20,12,33]. Доказано, что у недоношенных новорожденных с отклонениями в физическом развитии на фоне хронической внутриутробной гипоксии при рождении регистрируются более низкие значения активности как прокоагулянтов, так и антикоагулянтов [40]. Тяжелая асфиксия и состояние гипоксии обычно сопровождаются ацидозом и снижением периферической перфузии тканей, что приводит к повреждению сосудистой стенки и высвобождению тканевых медиаторов, запускающих синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) [76], самое тяжелое нарушение в системе гемостаза.

По данным Голубь И.Е. и соавторов (2017), у новорожденных, перенесших интранатальную асфиксию, отмечается высокий риск кровотечений в течение первых суток жизни [137]. По мнению Sola-Visner M. et al., (2008) хроническая внутриутробная гипоксия плода способна вызывать усиленный синтез эритропоэтина, что приводит к стимуляции эритропоэза, но впоследствии

чрезмерного эритропоэза новорожденные, рожденные с задержкой развития, часто страдают от тромбоцитопении, так как происходит угнетение других ростков кроветворения [134].

Точные механизмы этого феномена до сих пор не ясны, однако одна из гипотез заключается в том, что чрезмерно стимулированный эритропоэз вызывает последующее подавление производства тромбоцитов, поскольку плорипотентные клетки-предшественники делятся в сторону усиления эритропоэза [139].

В качестве фактора риска формирования геморрагических нарушений выступает и наличие дыхательной недостаточности, свойственной большинству глубоко недоношенных новорожденных, связанной или с первичным дефицитом сурфактанта или с развитием инфекционно-воспалительного процесса в легких [23].

Показано, что наличие инфекционного процесса в течение раннего неонатального периода (врожденная пневмония, сепсис, менингит, остеомиелит и т.д.) [110,112], способно запустить механизмы повышенного разрушения тромбоцитов инфекционными агентами (тромбоцитопения потребления), а также способствует снижению продукции тромбоцитов, путем угнетения мегакариоцитарного ростка костного мозга. Возможно, данный процесс затрагивает не только количество, но и другие параметры тромбоцитов.

Самым неблагоприятным по развитию осложнений, утяжелению состояния новорожденного ребенка, является развитие у него внутрижелудочных кровоизлияний различной степени тяжести [95,94], что определяется многими факторами, но в первую очередь связано с незрелостью сосудистой системы герминативного матрикса, нарушениями мозгового кровотока и отклонениями в тромбоцитарном и плазменном звеньях системы гемостаза [100].

Многие исследователи описывают факторы риска развития ВЖК, включающие в себя: срок гестации, роды через естественные родовые пути, низкую оценку по шкале Апгар и тяжелую асфиксию при рождении, тяжелые дыхательные нарушения при респираторном дистресс-синдроме, пневмотораксе, инфекционных заболеваниях [123]. Использование искусственной вентиляции

легких, как метода респираторной стабилизации при дыхательной недостаточности у глубоко недоношенных новорожденных, также рядом авторов отнесено к фактору способствующему формированию ВЖК у данной категории пациентов [13,142]. Родоразрешение через естественные родовые пути, тяжелый респираторный дистресс-синдром, синдром утечки воздуха, оценка по шкале Апгар менее 5 баллов в конце пятой минуты жизни, гипоксия, гиперкапния, судороги регистрируемые в неонатальном периоде, открытый артериальный проток, внутриутробное инфицирование и многие другие факторы, по-видимому, увеличивают колебания мозгового кровотока и, таким образом, являются неоспоримыми факторами риска в развитии ВЖК [113, 48, 28].

Немаловажным фактом является и то, что часто течение неонатального периода у глубоко недоношенного ребенка отягощено наличием множественной сопутствующей патологии, что в конечном итоге повышает вероятность формирования геморрагических нарушений и может приводить к развитию ВЖК III-IV степени [122].

1.2 Морфофункциональные особенности тромбоцитов у глубоко недоношенных новорожденных, факторы, их определяющие

Именно тромбоцитам принадлежит ведущая роль в первичной остановке кровотечений [84,49]. В последнее время все чаще обсуждается «клеточная теория гемостаза», в которой основная роль в процессе остановки кровотечения, и запуске каскадного механизма гемостаза отводится тромбоцитам [59]. Тромбоциты, являясь основными клетками системы гемостаза, в какой-то мере регулируют работу всех ее звеньев, путем регуляции состояния сосудистой стенки, образования тромбов и регуляции выделения факторов свёртывания [101].

Уровень тромбоцитов в крови новорожденного соответствует уровню взрослого человека. Однако, для недоношенных новорожденных свойственно преобладание юных форм тромбоцитов и развитие тромбоцитопении [138]. Установлено, что снижение количества тромбоцитов в крови обратно

пропорционально сроку гестации, и может быть диагностировано у 70% глубоко недоношенных новорожденных [117]. Margraf A, et al., (2019) при обследовании глубоко недоношенных новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении показали, что в течение раннего неонатального периода у данной категории детей, наблюдается сниженное количество тромбоцитов и тромбокрита крови, которое достигает нормальных значений лишь к 18 суткам жизни, и связано с усиление выработки тромбопоэтина, при этом к концу раннего неонатального периода наблюдается увеличение среднего объема тромбоцита и ширины распределения тромбоцитов по объему [101]. Ferrer-Marin F,et al., (2010) также описали зависимость количества тромбоцитов в крови от определенных дней после рождения, связывая данную особенность также с выработкой тромбопоэтина [111].

Однако, несмотря на большое количество исследований, посвященных развитию тромбоцитопении у глубоко недоношенных новорожденных, причины снижения количества тромбоцитов до конца не ясны, а многие данные противоречивы. Liu Z.J, et al., (2011) связывают развитие тромбоцитопении у глубоко недоношенных новорожденных с особенностями функционирования неонатальных мегакариоцитов и сниженной продукцией тромбопоэтина [79]. A Wasiluk, et al., (2011) описывают особенности параметров тромбоцитов у недоношенных новорожденных в виде: снижения количества тромбоцитов, тромбокрита и количества больших форм тромбоцитов в крови, увеличения ширины распределения тромбоцитов по объему, указывая на незрелость тромбоцитопоэза [116]. В качестве фактора, определяющего особенности параметров тромбоцитов, описан синдром задержки внутриутробного развития, при наличии которого у новорожденных наблюдается снижение количества тромбоцитов, тромбокрита и количества больших форм тромбоцитов в крови, увеличение среднего объема тромбоцитов [116]. По мнению F.Sekmez, et al., (2013) высокие значения среднего объема тромбоцита (MPV) в первые сутки жизни могут быть ассоциированы с повышенными рисками развития некротизирующего энтероколита, бронхолегочной дисплазии и

внутрижелудочных кровоизлияний у недоношенных детей [104].

Для доношенных новорожденных в свою очередь характерны более низкие значения ширины распределения тромбоцитов по объему (PDW) [143]. Patrick C. et al. (1987), установили, что количество тромбоцитов и средний объем тромбоцита, коррелируют с гестационным возрастом и с массой тела при рождении, а также определили значительную отрицательную корреляционную связь PDW со сроком гестации и массой тела при рождении [103].

Наряду с определением морфологических особенностей тромбоцитов у новорожденных, ряд параметров отражает и их функциональные возможности [70,72]. На современных автоматических гематологических анализаторах помимо количества тромбоцитов, возможно определить несколько показателей тромбоцитов, часть из которых отражает моррофункциональные особенности тромбоцитарного звена гемостаза [38].

Стандартными тромбоцитарными индексами принято считать: 1) MPV (mean platelet volume) – средний объем тромбоцита, характеризующий размер кровяных пластинок; 2) PCT (platelet crit) – тромбокрит, означающий отношение объема тромбоцитов в крови к общему объему крови и зависящий от числа тромбоцитов в крови и их размера; 3) PDW (platelet size distribution width) – ширина распределения тромбоцитов по объему, отражает степень гетерогенности размеров тромбоцитов; 4) P-LCR (Largy-Plt) (platelets large cell ratio) – количество больших форм тромбоцитов [96]. Дополнительные возможности гематологического анализатора позволяют определить: MPC (mean platelet concentration) – средняя концентрация компонентов тромбоцита и MPM (mean platelet mass) – средняя сухая масса тромбоцита.

Известно, что для успешной остановки кровотечения в ответ на повреждение сосуда и образование первичного тромба необходимы полноценные адгезия и активация тромбоцитов [106]. Данные процессы зависят от многих факторов, в том числе и определены сроком гестации новорожденного [135]. Процессы адгезии тромбоцитов к поврежденной сосудистой стенке в основном определены состоянием рецепторов [119], а активация тромбоцитов во многом зависит от

количества активных гранул тромбоцита [78] и регулируется концентрацией внутриклеточного кальция [91]. Центральная роль в запуске механизмов адгезии тромбоцита к стенке сосуда, принадлежит гликопротеиновому комплексу на поверхности тромбоцита и тромбоцитарным рецепторам к коллагену [132]. В своем исследовании Hardy A.T., et al., (2018), сообщают о снижении экспрессии рецепторов к коллагену на поверхности тромбоцитов у глубоко недоношенных новорожденных [133]. Не исключается генетическая предрасположенность к сниженной экспрессии рецепторов. Sitaru A.G. et al., (2005) в своих исследованиях, также описал значимо более низкий уровень экспрессии рецепторов к коллагену на тромбоцитах недоношенных новорожденных [109].

Параллельно адгезии протекает процесс агрегации тромбоцитов. Стимуляторами агрегации являются коллаген, катехоламины (адреналин, норадреналин), серотонин, тромбоксан А2, которые выделяются из сосудистой стенки. В последующем стимуляторы агрегации в ходе дегрануляции выделяют сами тромбоциты [118]. Непосредственным регулятором процесса дегрануляции является кальций [140]. Для тромбоцитов недоношенных новорожденных свойственна гипореактивность [102], обусловленная снижением активации тромбоцитов вследствие относительного мобилизации внутриклеточного кальция, секреции гранул и агрегации [78]. По параметру MPC можно судить об активности тромбоцита. Установлено, что тромбоциты с небольшим количеством гранул (низкие значения MPC) и тромбоциты без них не проявляют адгезивных свойств [125]. Это свидетельствует о сниженной функциональной способности тромбоцитов.

1.3 Полиморфизм генов, контролирующих сосудисто-тромбоцитарное и плазменное звенья системы гемостаза

В настоящее время, все большее внимание исследователей посвящено изучению полиморфизма генов, ассоциированных как с геморрагическими нарушениями, так и тромботическими осложнениями, у новорожденных детей [8].

Однако в доступных научных источниках данные об особенностях полиморфизма генов, контролирующих сосудисто-тромбоцитарное и плазменное звенья системы гемостаза у глубоко недоношенных новорожденных, и их вклад в развитие геморрагических нарушений, отсутствуют. Большинство исследований посвящено только проблеме развития тромботических осложнений у новорожденных, в том числе и у глубоко недоношенных [6,52,54].

Под полиморфизмом генов принято понимать генетическую вариабельность, возникающую только на генном уровне, но фенотипическое представление данной ситуации зависит от сочетания различных факторов. Самым частым видом генетического полиморфизма человека выступает качественный полиморфизм, представленный заменой нуклеотидов в составе молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), данные изменения приводят к перестройке генетического кода с заменой в полипептидной цепочке одной аминокислоты на другую, но фенотипическое проявление полиморфизма в отличие от мутации не всегда имеет клиническое значение, и может не проявляться в течение длительного времени, а иногда и до действия на организм определенных факторов [15,17].

Состояния, в основе которых находится сочетание наследственной предрасположенности и неблагоприятных факторов среды, получили название мультифакториальной патологии. В последние годы все чаще в доступных источниках научной литературы геморрагические нарушения в том числе и ВЖК, представлены как раз как заболевания с мультифакториальной основой [18]. В свою очередь, генетическая основа данных заболеваний представлена генами предрасположенности. Гены предрасположенности – это мутантные гены, не препятствующие рождению и жизни, но при определенных неблагоприятных условиях окружающей среды, или при сочетании факторов риска реализации этой предрасположенности, они способствуют развитию того или иного заболевания или осложнения [123].

За последние десять лет исследователи активно изучают связь различных генов и их полиморфных вариантов с осложненным течением неонatalного периода. В

частности, при патологии бронхолегочной системы, изучены гены активных белков, окислительного стресса, метаболизма липидов, повреждения эндотелия и контроля иммунного статуса [55,56,14]. Наиболее изученными генными маркерами наследственной предрасположенности к развитию тромботических нарушений у новорожденных детей, относятся мутации в генах: фактора свертывания крови – II (*F2*-протромбин), фактора V (*F5*-проакцелерин), фактора VII (*F7*-проконвертин), фактора XIII (*F13A1* -фибриназа), фактора I (*FGB* -фибриноген), антагониста тканевого активатора плазминогена (*PAI-1* - серпин), тромбоцитарного рецептора к коллагену *ITGA2*- $\alpha 2$ -интегрин), тромбоцитарного рецептора к фибриногену (*ITGB3*- $\beta 3$ -интегрин) [70,16]. Изучению генных маркеров наследственных предрасположенностей развития геморрагических нарушений у новорожденных детей, в том числе и рожденных преждевременно, посвящено ограниченное количество исследований.

Протромбин, является одним из основных факторов свертывающей системы крови. Это витамин-К-зависимый гликопротеин, синтез которого происходит в печени, после чего он в неактивной форме циркулирует в крови. Для активации протромбина и перехода его в тромбин необходим комплекс из фосфолипидов, ионы кальция, активированных факторов V и X [53]. Замена гуанилового нуклеотида на адениловый в положении 20210 молекулы ДНК приведет к повышенной экспрессии гена, что определяет повышенный риск тромбообразования.

Ген *F5* кодирует коагуляционный фактор V, основная функция которого – активизация образования тромбина из протромбина. Полиморфизм *F5* 1691G>A характеризуется заменой гуанилового нуклеотида на адениловый в позиции 1691 и заменой аргинина на глутамин в позиции 506 в молекуле белка. В конечном результате V фактор приобретает устойчивость к расщепляющему действию протеина С, что приводит к гиперкоагуляции [107].

Некоторые исследования в области перинатологии посвящены изучению данных о связи неблагоприятных полиморфизмов в генах *F2* и *F5* с развитием перинатальной патологии, патогенезом которой служат тромбофилические

нарушения: тромбозы сагиттального синуса, тромбозы в системе воротной вены [42], развитием патологических состояний характерных для глубоко недоношенных новорожденных, а именно ретинопатии недоношенных [88].

Однако, мнения авторов не однозначны. Большинство исследований посвящено вкладу данных полиморфизмов в развитие тромботических осложнений, и лишь единичные авторы связывают их с прогрессированием геморрагических нарушений.

Ген *F7* кодирует свертывающий фактор VII (проконвертин) – белок, ответственный за активацию X и IX факторов. Повышение активности фактора VI связывают с предрасположенностью к тромбозу [97]. Полиморфизм *F7* G10976A возникает в результате замены гуанилового нуклеотида на адениловый в позиции 10976, вследствие чего в молекуле белка в 353-м положении происходит замена аргинина на глутамин. В результате значительно снижается активность проконвертина, что способствует снижению риска тромбообразования, но при развитии такой ситуации возможно и прогрессирование кровотечения, вследствие образования нестабильного тромба. Полиморфизм гена *F7* изучается в основном у новорожденных с сердечно-сосудистой патологией. Эти исследования подтверждают мнение об увеличении риска развития тромбофилических процессов у носителей аллеля «дикого типа», ограничивая представления о связи с развитием геморрагических нарушений.

Ген *F13A1* кодирует фибрин стабилизирующий фактор, отвечающий за конечную стадию каскада свертывания крови. Активный белок катализирует «сшивание» мономеров фибрлина. Полиморфный вариант гена *F13A1* 103T отвечает за замену валина на лейцин в 34-м положении молекулы белка. В следствие замены изменяется способность гена «сшивать» мономеры фибрлина, вследствие чего сгустки фибрлина становятся более тонкими и не стабильными, что может служить фактором, способствующим прогрессированию геморрагического нарушения [81].

Ген *FGB* кодирует бета-полипептидную цепь фибриногена (I фактор свертывания крови), который под действием тромбина преобразуется в фибрин,

определяя основу кровяного сгустка и завершая процесс свертывания. Замена гуанилового нуклеотида на адениловый в позиции -455 приводит к повышению интенсивности работы гена, в результате чего продукция фибриногена увеличивается [74].

Ингибитор активатора плазминогена-1 является основным антагонистом тканевого активатора плазминогена. Полиморфизм гена *PAI-1* (-675)4G приводит к повышенной экспрессии гена и увеличению активности фермента PAI-1, что обуславливает снижение активности фибринолитической системы и повышение риска тромбообразования [71].

Особая роль в тромбофилических процессах принадлежит функционированию интегринов (тромбоцитарных рецепторов), которые участвуют во взаимодействии тромбоцитов с белками поврежденной стенки сосуда, что является важным условием в активации каскада свертывания крови [141].

Ген *ITGA2- α 2* определяет строение тромбоцитарного рецептора к коллагену с помощью которого происходит адгезия тромбоцитов к стенке сосуда. При нуклеотидной замене C807T происходит изменение свойств белков-рецепторов тромбоцитов, результатом которого является увеличение скорости их склеивания, что повышает риск тромбоза.

Ген *ITGB3- β 3* определяет строение тромбоцитарного рецептора к фибриногену, обуславливая процессы адгезии и агрегации тромбоцитов. Изменения в строении генов, кодирующих рецептор, могут увеличивать чувствительность рецептора к специфическим лигандам, приводя к повышенной агрегации тромбоцитов и, следовательно, повышая риск тромбообразования. По мнению ряда авторов, полиморфизм генов, регулирующих экспрессию тромбоцитарных рецепторов, может влиять на течение и исход заболеваний, в патогенез которых вовлечена система гемостаза [75].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на базе отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных (заведующий отделением, врач высшей категории С. Э. Филиппов), отделения выхаживания недоношенных детей II этапа стационара клиники (заведующий отделением, врач высшей категории, к.м.н. Н. Н. Панащатенко), отделения новорожденных детей I акушерской клиники (заведующий отделением, врач высшей категории, к.м.н. Т. Г. Кулагина) в ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В. Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – доктор медицинских наук, профессор А. И. Малышкина).

Всего обследовано 203 новорожденных ребенка. Все дети включены в исследование после оформления законным представителем письменного добровольного информированного согласия, одобренного этическим комитетом института, протокол № 1 от 28.11.2019 года. На каждого ребенка составлена карта исследования, включающая данные об акушерско-гинекологическом, социально-биологическом анамнезе матерей новорожденных, данные о течении настоящей беременности и родов, данные о состоянии органов и систем, физического развития детей, а также результаты лабораторных и инструментальных методов исследования. Разделение новорожденных на группы проведено с учетом гестационного возраста, наличия клинико-инструментальных признаков геморрагических нарушений, зарегистрированных в течение раннего неонatalного периода. Геморрагические нарушения классифицированы в соответствии с Международной классификацией болезней X пересмотра (МКБ-X).

Критериями невключения в исследование являлись: наличие у детей гемолитической болезни новорожденных, хромосомных заболеваний, врожденных пороков развития, травматических повреждений центральной нервной системы, факт транспортировки детей из других родовспомогательных

учреждений.

В основную группу вошло 58 глубоко недоношенных новорожденных сроком гестации до 32 недель, у которых в течение раннего неонатального периода были зарегистрированы следующие варианты геморрагических нарушений:

P26.9 Легочное кровотечение, возникшее в перинатальном периоде неуточненное – 10 детей (17,2%);

P51.9 Кровотечение из пуповины у новорожденного неуточненное – 2 ребенка (3,4%);

P52.0 Внутрижелудочковое кровоизлияние (нетравматическое) I степени у плода и новорожденного – 19 детей (32,8%);

P52.1 Внутрижелудочковое кровоизлияние (нетравматическое) II степени у плода и новорожденного – 23 ребенка (39,7%);

P52.2 Внутрижелудочковое кровоизлияние (нетравматическое) III и IV степени у плода и новорожденного – 1 ребенок (1,7%);

P52.5 Субарахноидальное (нетравматическое) кровоизлияние у плода и новорожденного – 4 ребенка (6,9%);

P52.6 Кровоизлияние в мозжечок и заднюю черепную ямку (нетравматическое) у плода и новорожденного – 2 ребенка (3,4%);

P52.8 Другие внутричерепные (нетравматическое) кровоизлияния у плода и новорожденного – 2 ребенка (3,4%);

P54.3 Желудочно-кишечное кровотечение у новорожденного – 10 детей (17,2%);

P54.5 Кровоизлияние в кожу у новорожденного – 1 ребенок (1,7%);

P54.8 Гематома печени – 4 ребенка (6,9%).

У 21 (36,2%) ребенка отмечены сочетанные варианты геморрагических нарушений.

Группа сравнения сформирована из 74 глубоко недоношенных новорожденных сроком гестации до 32 недель, геморрагические нарушения у которых отсутствовали.

В контрольную группу вошли 42 доношенных новорожденных без отклонений в состоянии здоровья в течение раннего неонатального периода. Гестационный возраст доношенных новорожденных составил 39,0 [38,2;39,3] недель. Масса тела при рождении 3550,0 [3020,0; 3720,0] грамм, длина тела 51,0 [50,0;53,0] сантиметр, окружность головы 35,0 [33,0;36,0] сантиметров, окружность груди 33,0 [32,0;35,0] сантиметра. Оценка по шкале Апгар в конце 1 минуты жизни составила 8,0 [7,0;8,0] баллов, в конце 5 минуты жизни 9,0 [8,0;9,0] баллов. Все новорожденные родились в удовлетворительном состоянии, ранний неонатальный период протекал гладко, патологических состояний выявлено не было. Все дети были выписаны в амбулаторно-поликлиническое звено в удовлетворительном состоянии.

Дизайн исследования представлен на рисунке №1

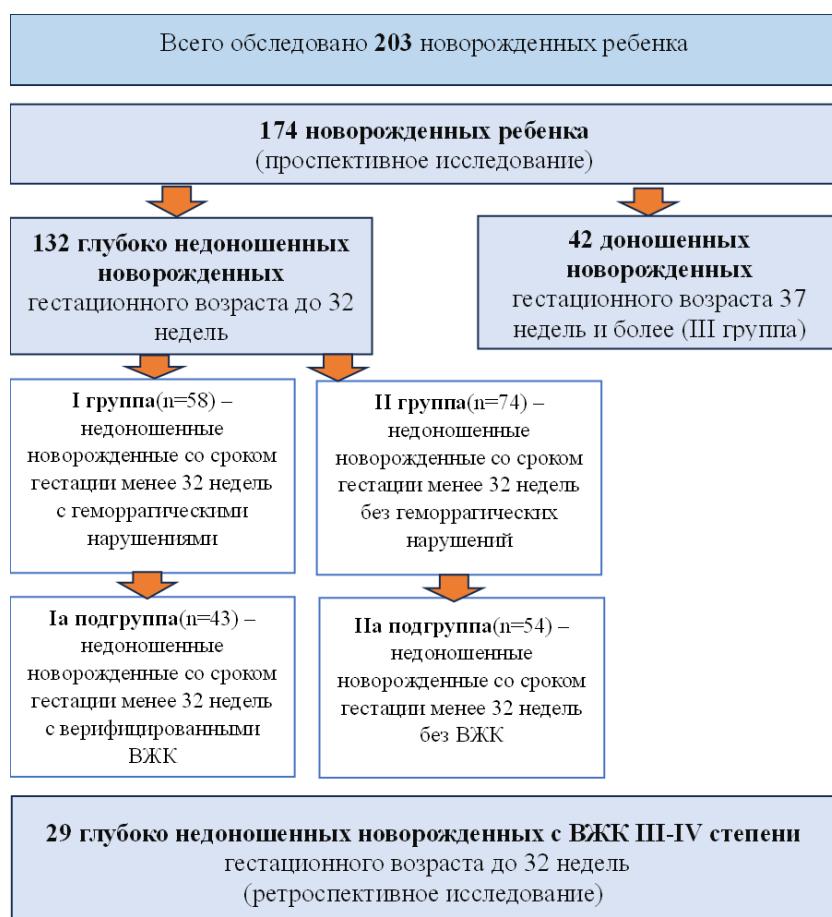


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Отдельную группу составили глубоко недоношенные новорожденные, отобранные путем ретроспективного анализа историй развития новорожденных с ВЖК, которые были классифицированы как Р52.2 Внутрижелудочковое кровоизлияние (нетравматическое) III и IV степени у плода и новорожденного – 29 детей.

2.1 Клинические методы исследования

Для уточнения факторов риска формирования геморрагических нарушений у глубоко недоношенных новорожденных проведен анализ данных обменной карты беременной (форма № 113/у), историй родов (форма № 096/у) и историй развития новорожденного (форма №097/у) с последующей оценкой акушерско-гинекологического, социально-биологического анамнеза матери, данных о течении настоящей беременности и родов. Новорожденные дети обследованы в соответствии с утвержденными клиническими рекомендациями, стандартами и критериями качества оказания медицинской помощи по профилю «Неонатология».

Мониторинг состояния новорожденных включал в себя: ежедневный медицинский осмотр; аппаратный мониторинг: частоты сердечных сокращений (ЧСС), уровня сатурации (SpO_2), температуры тела (t-тела); неинвазивное измерение артериального давления; ежедневную оценку динамики массы тела и почасового диуреза; респираторный мониторинг; оценку газового состава и кислотно-основного состояния крови.

Обследование детей основной группы и группы сравнения проведено с использованием стандартных лабораторно-инструментальных методов, состоящих из: общеклинического анализа крови и мочи, биохимического анализа крови с определением концентрации общего белка, мочевины, креатинина, глюкозы, электролитов, в т.ч. кальция, общего и прямого билирубина, электролитов плазмы, аспарагиновой и аланиновой трансаминаз, щелочной фосфатазы, белков острой фазы воспаления (С - реактивный белок и

про^{кальцитонин}), исследования системы гемостаза (коагулограмма), определения маркеров внутриутробных инфекций путем определения уровня специфических иммуноглобулинов M и G при помощи метода иммуноферментного анализа, рентгенологического исследования органов грудной клетки и брюшной полости, регистрации электрокардиограммы, ультразвуковых исследований (головного мозга, сердца, органов брюшной полости, органов мочевыделительной системы, надпочечников, тимуса).

2.2 Лабораторные методы исследования

Исследование параметров тромбоцитов проведено на базе лаборатории клинической биохимии и генетики ФГБУ «Ив НИИ Мид им. В. Н. Городкова» Минздрава России (заведующий лабораторией д. м. н., профессор С. Б. Назаров).

Новорожденным, включенным в исследование, выполнено определение параметров тромбоцитов с последующей морфологической оценкой, путем отбора венозной крови на 1-3 сутки жизни, объемом 0,3 мл в одноразовые пластиковые пробирки с сухим напылением K2EDTA 1,5-2,2 мг/мл (VAGUETTE Greiner Bio-One, Австрия), и последующим выполнением развернутого клинического анализа крови на автоматическом гематологическом анализаторе ADVIA 2120i (Siemens Health care Diagnostics Inc Tarrytown, NY, USA) в ручном режиме, с определением следующих показателей тромбоцитов: концентрация тромбоцитов, $\times 10^3$ клеток/мкл (PLT), тромбокрит, % (PCT), средний объем тромбоцита, фл (MPV), ширина распределения тромбоцитов по объему (степень анизоцитоза), % (PDW), средняя концентрация компонентов тромбоцита (гранулярность), г/дл (MPC), средняя сухая масса тромбоцита, пг (MPM), концентрация больших форм тромбоцитов $\times 10^3$ клеток/мкл (Large-Plt). Рекомендуемые производителем процедуры контроля качества проводились ежедневно.

Объем выполненных исследований параметров тромбоцитов, представлен в таблице №1.

Таблица 1 – Объем выполненных исследований параметров тромбоцитов у новорожденных

	Параметр	Глубоко недоношенные новорожденные с геморрагическими нарушениями (n=58)	Глубоко недоношенные новорожденные без геморрагических нарушений (n=74)	Доношенные новорожденные (n=42)	Итого
1	PLT, ×10 ³ клеток/мкл	58	74	42	174
2	PCT,%	58	74	42	174
3	MPV,фл	58	74	42	174
4	PDW, %	46	64	42	152
5	MPC,г/дл	46	64	42	152
6	MPM,пг	46	64	42	152
7	Large-Plt, ×10 ³ клеток/мкл	46	64	42	152
Итого:		358	478	294	1130

Примечание: PLT - концентрация тромбоцитов, PCT - тромбокрит, MPV - средний объем тромбоцита, PDW - ширина распределения тромбоцитов по объему, MPC - средняя концентрация компонентов тромбоцита, MPM - средняя сухая масса тромбоцита, Large-Plt - концентрация больших форм тромбоцитов.

2.3 Молекулярно-генетические методы исследования

Глубоко недоношенным новорожденным, включенным в исследование выполнена оценка полиморфизма ключевых генов системы гемостаза. Исследование проведено на базе лаборатории клинической биохимии и генетики ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В. Н. Городкова» Минздрава России (руководитель группы генетики лаборатории – ведущий научный сотрудник, д. м. н., профессор И. Н. Фетисова).

На 1–28 сутки жизни осуществлялся забор венозной крови объемом 0,1 мл в одноразовые пластиковые пробирки с сухим напылением K2EDTA 1,5–2,2 мг/мл (VAGUETTE Greiner Bio-One, Австрия), с последующим выполнением молекулярно – генетического исследования. Дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) выделялась при помощи реактивов «Проба-Рапид-Генетика» («ДНК-технология», Россия). Определение полиморфизма генов системы гемостаза

(таблица 2) проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на автоматическом анализаторе «DTprim» («ДНК-технология», Россия) с использованием набора реагентов «Кардиогенетика. Тромбофилия» («ДНК-технология», Россия).

Таблица 2 – Исследуемые полиморфизмы генов, контролирующих основные звенья системы гемостаза

Ген	Локализация гена	Полиморфизм
<i>F2</i> -протромбин (фактор II свертывания крови)	11p11.2	G20210A rs1799963
<i>F5</i> -проакцелерин (фактор V свертывания крови)	1q23	G1691A rs6025
<i>F7</i> -проконвертин(фактор VII свертывания крови)	13q34	G10976A rs6046
<i>F13A1</i> -фибриназа (фактор XIII свертывания крови)	6p25.1	G103T rs5985
<i>FGB</i> -фибриноген (фактор I свертывания крови)	4q31.3	G(-455)A rs1800790
<i>PAI-1</i> -серпин (антагонист тканевого активатора плазминогена)	7q22.1	5G(-675)4G rs1799889
<i>ITGA2-a2</i> -интегрин (тромбоцитарный receptor к коллагену, GpIa)	5q11.2	C807T rs1126643
<i>ITGB3-b3</i> -интегрин (тромбоцитарный receptor фибриногена, GPIIIa)	17q21.32	T1565C rs5918

Молекулярно-генетическое исследование проводилось следующим образом: цельная венозная кровь забиралась в вакуумную пластиковую пробирку типа VAGUETTE объёмом 0,1 мл с добавленной в качестве антикоагуланта соли этилендиаминтетраацетата (K2EDTA) в концентрации 2,0 мг/мл. Для перемешивания крови с антикоагулантом после взятия материала пробирка переворачивалась 2-3 раза. Пробирка с образцом крови до начала исследования транспортировалась и хранилась при температуре от 2 °С до 8 °С не более 24 часов. К исследуемой крови в объеме 100 мкл добавляли 600 мкл лизирующего

раствора. Пробирка с материалом центрифугировалась на микроцентрифуге-вортексе от 3 до 5 секунд при 16000 g. Надосадочная жидкость полностью удалялась, не задевая осадок. К осадку добавляли 300 мкл. реактива «ПРОБА-РАПИД», закрывали крышку и встраивали на микроцентрифуге-вортексе от 5 до 10 секунд. Пробирку помещали в термостат на 10 минут при температуре 98°C. Затем центрифугировали в течение 3 минут при 16000 g. Надосадочную жидкость, содержащую выделенную ДНК, вносили в реакционную смесь для ПЦР-амплификации. Определение полиморфизмов генов проводилось в режиме реального времени на автоматическом анализаторе «DTprim».

Объем проведенных молекулярно-генетических исследований полиморфизма генов системы гемостаза у глубоко недоношенных новорожденных представлен в таблице №3.

Таблица 3 – Объем выполненных молекулярно-генетических исследований полиморфизма генов, контролирующих основные звенья системы гемостаза

	Ген	Глубоко недоношенные новорожденные с геморрагическими нарушениями (n=58)	Глубоко недоношенные новорожденные без геморрагических нарушений (n=74)	Итого
1	<i>F2</i>	52	48	100
2	<i>F5</i>	52	48	100
3	<i>F7</i>	52	48	100
4	<i>F13A1</i>	52	48	100
5	<i>FGB</i>	52	48	100
6	<i>PAI-1</i>	52	48	100
7	<i>ITGA2-α2</i>	52	48	100
8	<i>ITGB3-β3</i>	52	48	100
Итого:		415	384	800

Примечание: *F2* - протромбин (фактор II свертывания крови), *F5* - проакцелерин (фактор V свертывания крови),

F7 - проконвертин (фактор VII свертывания крови), *F13A1* - фибриназа (фактор XIII свертывания крови), *FGB* - фибриноген (фактор I свертывания крови), *PAI-1* - серпин (антагонист тканевогоактиватора плазминогена), *ITGA2- α 2* - интегрин (тромбоцитарный рецептор к коллагену, GpIa), *ITGB3- β 3* - интегрин (тромбоцитарный рецептор фибриногена, GPIIIa).

Общий объем исследований, проведенных в течение всего периода наблюдения за новорожденными, вошедшими в исследование, приведен в таблице №4.

Таблица 4 – Объем проведенных исследований у новорожденных в течение всего периода наблюдения

Характер provеденных исследований	Количество проведенных исследований			Всего
	Глубоко недоношенные новорожденные с геморрагическими нарушениями (n=58)	Глубоко недоношенные новорожденные без геморрагических нарушений (n=74)	Доношенные новорожденные (n=42)	
Клинические				
1	2	3	4	5
Оценка факторов социально- биологического анамнеза	58	74	42	174
Оценка факторов акушерско- гинекологического анамнеза	58	74	42	174
Клиническое обследование новорожденных	589	739	210	1538
Лабораторные				
Общий анализ крови	232	298	42	572
Общий анализ мочи	107	64	0	171

Продолжение таблицы 4

1	2	3	4	5
Биохимический анализ крови	176	228	3	407
Коагулограмма	144	96	0	240
Бактериологическое исследование мокроты	116	148	0	264
Инструментальные				
Рентгенография органов грудной клетки	140	335	0	475
ЭхоКГ	290	223	1	514
Нейросонография	406	444	2	852
УЗИ внутренних органов	267	156	1	424
ИТОГО:	2583	2879	343	5805

2.4. Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных выполнялась при помощи пакета компьютерных программ Statistica 13.0 (*StatsoftInk, США*), программы «Microsoft Excel 2017» (*Microsoft, США*). Проверка нормальности распределения значений признаков проводилась с помощью W-критерия Шапиро-Уилка. Применялся расчет значений отношения шансов – ОШ (OR – Odds Ratio) и доверительного интервала (ДИ) при уровне значимости 95%, использовалась система: OpenEpi (<http://www.openepi.com>). Численные характеристики представлены в формате: Мe [Q25%; Q75%]. Для тромбоцитарных индексов у доношенных новорожденных отдельно рассчитывались референтные интервалы в формате Мe [Q2,5%; Q97,5%] в соответствии с требованиями ГОСТ Р 53022.3–2008. Для оценки различий использовался критерий Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова. Корреляционный анализ проводился при помощи расчета коэффициента корреляции Спирмена.

Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для составления прогностической модели использовали метод дискриминантного анализа.

Качественные признаки сравнивались при помощи критерия χ^2 Пирсона и двустороннего точечного критерия Фишера.

За качественный признак принимали наличие или отсутствие определенного аллеля или генотипа. Для сравнения частот признаков критерий χ^2 , рассчитывался по формуле:

$$\chi^2 = \frac{N_1 \cdot N_2 \cdot (p_1 - p_2)^2}{N \cdot \bar{p} \cdot (1 - \bar{p})}, \quad (1)$$

где N_1 и N_2 – численность выборки;

$N = N_1 + N_2$ – общая численность;

n_1 и n_2 – числа особей с изучаемым признаком в этих двух выборках;

$n = n_1 + n_2$ – общее число таких особей.

$P_1 = \frac{n_1}{N_1}$, $P_2 = \frac{n_2}{N_2}$ – частота признака, $\bar{p} = \frac{(p_1 N_1 + p_2 N_2)}{N}$ – средневзвешенная частота

признака.

Уровень значимости p определялся по χ^2 – распределению с одной степенью свободы.

Для установления риска фенотипического проявления нарушения (OR – отношение шансов) использовали модифицированную формулу для малых выборок, и для тех случаев, когда в одной из клеток четырехпольной таблицы находится 0:

$$OR = \frac{(a + 0.5)(d + 0.5)}{(b + 0.5)(c + 0.5)}, \quad (2)$$

где $a = n_1$, $b = N_1 - n_1$, $c = n_2$, $d = N_2 - n_2$.

Границы доверительного интервала определяли по формулам:

$$OR_{\min} = OR^{\left(1-1.96/\sqrt{\chi^2}\right)} \text{ и } OR_{\max} = OR^{\left(1+1.96/\sqrt{\chi^2}\right)}. \quad (3)$$

Глава 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Всего проведено клинико-лабораторное проспективное обследование 174 новорожденных детей, родившихся в ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России в период с декабря 2019 года по июль 2021 года. Основную группу составили 132 глубоко недоношенных ребенка, которые в зависимости от наличия или отсутствия геморрагических нарушений были разделены на две группы. Первую группу наблюдения (I) составили 58 детей у которых в течение раннего неонатального периода зарегистрировано развитие геморрагических нарушений, в том числе 43 глубоко недоношенных ребенка составили подгруппу детей с ВЖК (Ia). Во вторую группу наблюдения (группа сравнения - II) вошло 74 глубоко недоношенных ребенка, у которых геморрагические нарушения отсутствовали, в том числе 54 ребенка вошли в IIa подгруппу (группа сравнения без ВЖК). Группа контроля (III) сформирована из здоровых доношенных новорожденных – 42 ребенка.

Для выявления факторов риска развития тяжелых внутрижелудочных кровоизлияний сформирована группа из 29 глубоко недоношенных новорожденных с ВЖК III–IV степени, путем проведения ретроспективного анализа историй развития новорожденных, родившихся с 2006 года по 2021 год (рисунок 1).

3.1 Данные акушерско-гинекологического, социально-биологического анамнеза, особенности течения беременности и родов у матерей глубоко недоношенных новорожденных

Проведена оценка факторов социально-биологического анамнеза, акушерско-гинекологического анамнеза, течения беременности и родов у матерей новорожденных I и II групп.

Матери глубоко недоношенных новорожденных обеих групп были сопоставимы по возрасту, уровню образования и социально-бытовым условиям жизни. Наличие вредных привычек, как до настоящей беременности, так и во время беременности, все женщины отрицали. Средний возраст матерей новорожденных I группы составил 32 [28; 35] года, II группы – 33 [27; 37] года ($p>0,05$).

Большинство матерей детей исследуемых групп имели факторы отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза (таблица 5). Матери детей I группы значимо чаще имели функциональные кисты яичников в анамнезе – 5 случаев (8,6%), в отличие от женщин II группы, у которых данные о функциональных кистах яичников в анамнезе отсутствовали, $p=0,01$.

Таблица 5 – Характеристика акушерско-гинекологического анамнеза матерей обследованных новорожденных

Данные акушерско-гинекологического анамнеза	Группы детей				Достоверность различий, р	
	Глубоко недоношенные новорожденные с геморрагическими нарушениями (n=58)		Глубоко недоношенные новорожденные без геморрагических нарушений (n=74)			
	Абс.	%	Абс.	%		
Преждевременные роды в анамнезе	10	17,2	16	21,6	$p>0,05$	
Самопроизвольные выкидыши в анамнезе	23	39,6	29	39,2	$p>0,05$	
Искусственное прерывание беременности	21	36,2	22	29,7	$p>0,05$	
Функциональные кисты яичников	5	8,6	0	0	$p=0,01$	
Эрозия шейки матки	4	6,9	3	4,1	$p>0,05$	

Состояние здоровья женщин обеих групп характеризовалось наличием различной экстрагенитальной патологии. Наиболее часто у женщин отмечалось наличие хронических заболеваний сердечно-сосудистой, пищеварительной и мочевыделительной систем, анемия, миопия, ожирение (таблица 6). Значимо чаще у матерей новорожденных с геморрагическими нарушениями во время настоящей беременности отмечалось обострение хронического гастрита: у 10 (17,2%) матерей новорожденных основной группы и у 2 (2,7%) матерей новорожденных из группы сравнения (ОШ – 7,50, 95-ый% ДИ 1,57–35,74).

Таблица 6 – Экстрагенитальная патология матерей обследованных новорожденных

Экстрагенитальная патология матерей обследованных новорожденных	Группы детей				Достоверность различий, р	
	Глубоко недоношенные новорожденные с геморрагическими нарушениями (n=58)		Глубоко недоношенные новорожденные без геморрагических нарушений (n=74)			
	Абс.	%	Абс.	%		
Анемия	19	32,8	24	32,4	p>0,05	
Миопия	7	12,1	14	18,9	p>0,05	
Обострение хронического пиелонефрита	9	15,5	12	16,2	p>0,05	
Обострение хронического гастрита	10	17,2	2	2,7	p=0,006	
Хроническая артериальная гипертензия	12	20,7	19	25,6	p>0,05	
Ожирение	4	6,9	9	12,2	p>0,05	

Большинство женщин обеих групп были повторнородящими. В 14 (24,1%) случаях матери новорожденных I группы были первородящими, у 44 (75,9%) женщин роды были повторными, 17 (22,9%) матерей новорожденных группы II

рожали впервые, 57 (77,0%) – рожали повторно ($p>0,05$). Во время данной беременности у женщин обследованных глубоко недоношенных новорожденных с одинаковой частотой развивались такие состояния, как хроническая плацентарная недостаточность, преэклампсия, в том числе тяжелая преэклампсия, кольпит, гестационный сахарный диабет. По основным патологическим состояниям достоверных различий получено не было. Однако, у женщин I группы беременность чаще осложнялась развитием истмико-цервикальной недостаточности (14 (24,1%) случаев в I группе, 7 (9,5%) случаев во II группе ($p=0,01$) (ОШ – 3,94, 95-ый% ДИ 1,45–10,68). Данные представлены в таблице №7.

Таблица 7 – Анализ особенности течения настоящей беременности матерей обследованных новорожденных

Характеристика течения беременности	Группы детей				Достоверность различий, р	
	Глубоко недоношенные новорожденные с геморрагическими нарушениями (n=58)		Глубоко недоношенные новорожденные без геморрагических нарушений (n=74)			
	Абс.	%	Абс.	%		
1	2	3	4	5	6	
Беременность первая	14	24,1	17	22,9	$p>0,05$	
Беременность повторная	44	75,9	57	77,0	$p>0,05$	
Преэклампсия, в т.ч.:	32	55,2	33	44,5	$p>0,05$	
Умеренная преэклампсия	17	29,3	17	22,9	$p>0,05$	
Тяжелая преэклампсия	15	25,9	16	21,6	$p>0,05$	
Хроническая плацентарная недостаточность	23	39,6	18	24,3	$p>0,05$	
Истмико-цервикальная недостаточность	14	24,1	7	9,5	$p=0,01$	

Продолжение таблицы 7

1	2	3	4	5	6
Гестационный сахарный диабет	13	22,4	10	13,5	p>0,05
Кольпит	12	20,6	9	12,2	p>0,05

В качестве метода родоразрешения в обеих группах чаще использовалась операция кесарево сечение. В качестве показаний к оперативному родоразрешению выступали: дистресс плода с изменением ЧСС, декомпенсированная плацентарная недостаточность, тяжелая преэклампсия, преждевременная отслойка низко или нормально расположенной плаценты (ПОНРП), предлежание плаценты. Частота самостоятельных родов в группах не различалась: 15 (25,9%) у матерей детей I группы и 19 (25,7%) у матерей детей II группы ($p>0,05$).

В ходе анализа данных были установлены различия в течении родов у матерей глубоко недоношенных новорожденных с геморрагическими нарушениями: роды у женщин I группы чаще осложнялись развитием дистресса плода с изменением ЧСС ($p=0,03$) (ОШ–2,96, 95-ый% ДИ 1,04–8,44), преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты с кровопотерей ($p=0,03$) (ОШ–3,23, 95-ый% ДИ 1,05–9,90) (таблица 8). В трети случаев у матерей как I так и II групп детей регистрировалось раннее излитие околоплодных вод и длительный безводный период ($p>0,05$).

При проведении анализа данных акушерско-гинекологического, социально-биологического анамнеза, данных о течении беременности и родов матерей новорожденных в зависимости от формирования у их детей ВЖК различий не установлено (таблица 9, таблица 10).

Таблица 8 – Характеристика течения родов матерей обследованных новорожденных

Характеристика родов	Группы детей				Достоверность различий, р	
	Глубоко недоношенные новорожденные с геморрагическими нарушениями (n=58)		Глубоко недоношенные новорожденные без геморрагических нарушений (n=74)			
	Абс.	%	Абс.	%		
Кесарево сечение	39	67,2	38	51,4	p>0,05	
Роды через естественные родовые пути	15	25,9	19	25,7	p>0,05	
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	11	18,9	5	6,8	p=0,03	
Дистресс плода с изменением ЧСС	12	20,7	6	8,1	p=0,03	
Раннее излитие околоплодных вод	21	36,2	24	32,4	p>0,05	
Длительный безводный промежуток	18	31,0	18	24,3	p>0,05	

Таблица 9 – Особенности акушерско-гинекологического анамнеза матерей новорожденных подгрупп с ВЖК и без ВЖК

Данные акушерско-гинекологического анамнеза	Подгруппы детей				Достоверность различий, р	
	Глубоко недоношенные новорожденные с ВЖК (n=43)		Глубоко недоношенные новорожденные без ВЖК (n=54)			
	Абс.	%	Абс.	%		
1	2	3	4	5	6	
Преждевременные роды в анамнезе	6	13,9	4	7,4	p>0,05	

Продолжение таблицы 9

1	2	3	4	5	6
Самопроизвольные выкидыши в анамнезе	15	34,9	23	42,6	p>0,05
Искусственное прерывание беременности	14	32,5	13	24,1	p>0,05
Функциональные кисты яичников	0	0	0	0	p>0,05
Эрозия шейки матки	0	0	0	0	p>0,05

Таблица 10 – Экстрагенитальные заболевания матерей новорожденных подгрупп с ВЖК и без ВЖК

Экстрагенитальная патология матерей обследованных новорожденных	Подгруппы детей				Достоверность различий, p	
	Глубоко недоношенные новорожденные с ВЖК (n=43)		Глубоко недоношенные новорожденные без ВЖК (n=54)			
	Абс.	%	Абс.	%		
Анемия	14	32,5	19	35,2	p>0,05	
Миопия	2	4,6	9	16,7	p>0,05	
Обострение хронического пиелонефрита	5	11,6	8	14,8	p>0,05	
Обострение хронического гастрита	3	6,9	2	3,7	p>0,05	
Хроническая артериальная гипертензия	8	18,6	13	24,1	p>0,05	
Ожирение	4	9,3	6	11,1	p>0,05	

Однако, течение беременности и родов матерей детей с ВЖК чаще осложнялось хронической внутриутробной гипоксией плода: 11 (25,6%) детей, в подгруппе без ВЖК – 7 (12,9%): (p=0,0001) (ОШ–2,31, 95-ый% ДИ 0,81–6,59) (таблица 11, таблица 12). При отсутствии разницы в частоте регистрации

длительного безводного промежутка у матерей обеих подгрупп новорожденных, отмечено наличие более продолжительного безводного промежутка у матерей новорожденных с ВЖК: 59,0 [0,0;62,0] час и 30,6 [0,0;35,0] час, соответственно ($p=0,0004$).

Таблица 11 – Течение настоящей беременности матерей обследованных новорожденных подгрупп с ВЖК и без ВЖК

Характеристика течения беременности	Подгруппы детей				Достоверность различий, р	
	Глубоко недоношенные новорожденные с ВЖК (n=43)		Глубоко недоношенные новорожденные без ВЖК (n=54)			
	Абс.	%	Абс.	%		
Беременность первая	10	23,2	11	20,4	$p>0,05$	
Беременность повторная	33	76,7	43	79,6	$p>0,05$	
Презклампсия, в т.ч.:	12	27,9	13	24,1	$p>0,05$	
Умеренная презклампсия	2	4,6	1	1,8	$p>0,05$	
Тяжелая презклампсия	10	23,2	12	22,2	$p>0,05$	
Хроническая плацентарная недостаточность	16	37,2	15	27,8	$p>0,05$	
Истмико-цервикальная недостаточность	8	18,6	4	7,4	$p>0,05$	
Хроническая внутриутробная гипоксия плода	11	25,6	7	12,9	$p=0,0001$	
Гестационный сахарный диабет	7	16,3	8	14,8	$p>0,05$	
Кольпит	7	16,3	4	7,4	$p>0,05$	

Таблица 12 – Характеристика течения родов матерей новорожденных подгрупп с ВЖК и без ВЖК

Характеристика родов	Подгруппы детей				Достоверность различий, р	
	Глубоко недоношенные новорожденные с ВЖК (n=43)		Глубоко недоношенные новорожденные без ВЖК (n=54)			
	Абс.	%	Абс.	%		
Кесарево сечение	33	76,7	40	74,1	p>0,05	
Роды через естественные родовые пути	10	23,3	14	25,9	p>0,05	
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	6	13,9	6	11,1	p>0,05	
Дистресс плода с изменением ЧСС	2	4,7	1	1,9	p>0,05	
Раннее излитие околоплодных вод	14	32,6	28	51,9	p>0,05	
Длительный безводный промежуток	12	27,9	14	25,9	p>0,05	

Полученные нами данные показали, что у большинства матерей глубоко недоношенных новорождённых имеется отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, различная экстрагенитальная патология и осложнённое течение беременности и родов, что подтверждает результаты многочисленных исследований [43,37]. Результаты нашего исследования позволили уточнить факторы риска развития геморрагических нарушений и выделить наиболее значимые факторы материнского анамнеза (рисунок 2), способствующие формированию геморрагических нарушений у глубоко недоношенных новорожденных. Дополнительным фактором риска формирования ВЖК, является наличие хронической внутриутробной гипоксии плода во время данной беременности.



Рисунок 2 – Факторы риска формирования геморрагических нарушений у глубоко недоношенных новорожденных

Анализируя течение перинатального периода следует отметить, что антенатальная профилактика респираторного дистресс-синдрома новорожденных (РДСН) была проведена не всем обследованным новорожденным. Проведение полного курса антенатальной профилактики респираторного дистресс синдрома отмечено у 34 (58,6%) новорожденных с геморрагическими нарушениями и у 31 (40,5%) новорожденных без геморрагических нарушений ($p>0,05$). Неполный курс антенатальной профилактики респираторного дистресс синдрома зарегистрирован у 9 (15,5%) детей I группы и у 11 (14,8%) новорожденных II группы ($p>0,05$). Антенатальное применение глюкокортикоидов не проведено 15 (25,8%) глубоко недоношенным новорожденным с геморрагическими нарушениями и 32 (43,2%) детям без геморрагических нарушений ($p>0,05$). Низкий процент полного курса проведения антенатальной профилактики связан с особенностями родоразрешения женщин обеих групп, а именно, преобладанием родоразрешений по экстренным показаниям в связи с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, предлежанием плаценты с дородовой кровопотерей, тяжелой преэклампсией, дистрессом плода с изменением ЧСС, а также поступлением женщин в клинику в I-II периоде родов. Однако, следует отметить, что в группе новорожденных с геморрагическими нарушениями, большинство

женщин получили полный или частичный курс профилактики (74,1%), в сравнении с матерями глубоко недоношенных новорожденных без геморрагических нарушений (55,3%). Проведенное ранее исследование Иваненковой Ю. А. (2021) показало, что, антенатальное применение глюкокортикоидов для профилактики РДСН приводит к снижению таких показателей как уровень гемоглобина и эритроцитов, тем самым способствуя формированию ранней анемии недоношенных. Можно предположить, что глюкокортикоиды, используемые антенатально, влияют и на тромбоцитопоэз у новорожденного ребенка. Для подтверждения данной гипотезы необходимо проведение дополнительного исследования [7,64].

3.2 Состояние здоровья глубоко недоношенных новорожденных в неонатальном периоде в зависимости от наличия геморрагических нарушений

В группе новорожденных с геморрагическими нарушениями было 30 (51,2%) мальчиков, и 28 (48,8%) девочек, в группе без геморрагических нарушений: мальчиков – 40 (54,1%), девочек – 34 (45,9%). Большинство новорожденных, включенных в исследование, имели гестационный возраст 28-31 неделя, достоверно значимых различий новорожденных по гестационному возрасту не выявлено. Распределение глубоко недоношенных новорожденных по срокам гестации представлено в таблице №13.

Таблица 13 – Гестационный возраст обследованных глубоко недоношенных детей

Гестационный возраст обследованных детей	Группы детей				Достоверность различий, р	
	Глубоко недоношенные новорожденные с геморрагическими нарушениями (n=58)		Глубоко недоношенные новорожденные без геморрагических нарушений (n=74)			
	Абс	%	Абс	%		
24–27 недель	12	20,7	15	20,3	p>0,05	
28-31 недель	46	79,3	59	79,7	p>0,05	

В ходе исследования выполнена оценка нейромышечного и физического развития по шкале J. Ballard, а также антропометрических показателей и физического развития у глубоко недоношенных новорожденных (таблица 14). Физическое развитие оценено при помощи центильных шкал и таблиц для оценки физического развития недоношенных новорожденных «INTERGROWTH-21st» с учетом гестационного возраста и пола.

Проанализировав данные, установлены статистически значимые различия по всем антропометрическим показателям у новорожденных с геморрагическими нарушениями по сравнению с данными детей без геморрагических нарушений. Варианты физического развития классифицированы согласно международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-Х), отклонения в физическом развитии оценивались как замедленный рост и недостаточность питания (P05). Большинство глубоко недоношенных новорожденных в исследуемых группах по антропометрическим показателям соответствовали гестационному возрасту: 43 (74,1%) ребенка с геморрагическими нарушениями и 54 (72,9%) ребенка без геморрагических нарушений. «Маловесными» для гестационного возраста (P05.0) были 6 (10,3%) детей I группы и у 10 (13,5%) детей II группы, «малый размер» для гестационного возраста (P05.1) отмечен у 9 (15,5%) детей I группы и у 10

(13,5%) детей II группы. Статистически значимых различий в частоте развития отклонений физического развития в группах не зарегистрировано.

Таблица 14 – Антропометрические показатели у глубоко недоношенных новорожденных при рождении

Антропометрические показатели (Me [Q25%; Q75%])	Группы обследованных детей		Достоверность различий, р
	Глубоко недоношенные новорожденные с геморрагическими нарушениями (n=58)	Глубоко недоношенные новорожденные без геморрагических нарушений (n=74)	
Масса тела (гр)	1218,0 [900,0;1462,0]	1450,0 [1151,0;1624,0]	p=0,007
Длина тела (см)	37,0 [34,0;40,0]	40,0 [37,0;42,0]	p=0,02
Окружность головы (см)	27,0 [26,0;29,0]	29,0 [27,0;30,0]	p=0,04
Окружность груди (см)	24,0[23,0;26,0]	25,0[24,0;26,0]	p=0,02

Экстремально низкую массу тела (ЭНМТ) при рождении имели 23 (40,0%) глубоко недоношенных ребенка основной группы и 12 (17,0%) детей группы сравнения (p=0,01) (ОШ–3,25, 95-ый% ДИ 1,26–8,39), очень низкая масса тела (ОНМТ) зарегистрирована у 25 (44,0%) детей с геморрагическими нарушениями и у 40 (55,3%) детей без таковых (p>0,05). Низкая масса тела (НМТ) отмечалась у 10 (16,0%) детей I группы и у 22 (27,7%) детей II группы (p>0,05). Следовательно, новорожденные, рожденные до 32 недели гестации с массой тела при рождении меньше 1000 граммов, имеют повышенный риск развития геморрагических нарушений в течение раннего неонатального периода. Реанимация и стабилизация состояния глубоко недоношенных новорожденных в родильном зале проводилась согласно методическому письму: «Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале» [57]. Для комплексной оценки тяжести состояния детей проводилась оценка тяжести асфиксии при рождении с

использованием шкалы В. Апгар (1952 г.), оценка степени тяжести дыхательных нарушений по шкале Сильвермана-Андерсена (1956 г.), а так же применялись различные шкалы, используемые в неонатологии [1]. Так, оценка по шкале Апгар в конце 1 минуты жизни у новорожденных I группы составила – 4,0 [4,0;5,0] балла, что значимо меньше, чем у новорожденных II группы – 5,0 [4,0;6,0] баллов ($p=0,006$). Оценка по шкале Апгар в конце 5 минуты жизни, также была значимо меньше у детей I группы (5,0 [5,0;6,0] баллов и 6,0 [6,0;7,0] баллов ($p=0,02$), соответственно). Каждый третий ребенок в исследуемых группах был рожден в состоянии тяжелой асфиксии (Р21.0) 15 (25,9%) детей в I группе, и 18 (24,3%) детей во II группе. В состоянии умеренной асфиксии (Р21.1) родилось в I группе – 43 (74,1%) ребенка, во II группе – 56 (75,7%) детей (таблица 15). Оценка по шкале Апгар менее 3 баллов в конце 5 минуты жизни, не зарегистрирована ни у одного ребенка.

Таблица 15 – Оценка по шкале Апгар у новорожденных обследованных групп

Оценка по шкале Апгар	Группы детей				Достоверность различий, р	
	Глубоко недоношенные новорожденные с геморрагическими нарушениями (n=58)		Глубоко недоношенные новорожденные без геморрагических нарушений (n=74)			
	Абс.	%	Абс.	%		
Конец 1 минуты жизни:						
1–3 балла	15	25,9	18	24,3	$p>0,05$	
4–6 баллов	43	74,1	56	75,7	$p>0,05$	
Конец 5 минуты жизни:						
1–3 балла	0	0	0	0	$p>0,05$	
4–6 баллов	58	100	74	100	$p>0,05$	

Состояние при рождении у новорожденных I группы чаще оценивалось как крайне тяжелое – 21 ребенок (36,2%), в сравнении с новорожденными II группы – 12 детей (16,2%) ($p=0,009$) (ОШ–2,93, 95-й% ДИ 1,29–6,64).

Практически у всех глубоко недоношенных новорожденных при рождении регистрировались дыхательные нарушения, обусловленные наличием респираторного дистресс синдрома или врожденной пневмонии. При оценке тяжести дыхательной недостаточности по шкале Сильверман были получены следующие данные: в I группе оценка ≥ 7 баллов была у 8 (13,8%) детей, 4–6 баллов – 49 (84,5%) детей, 1–3 балла – у 1 (1,7%) ребенка, во II группе оценка ≥ 7 баллов была у 14 (18,9 %) недоношенных новорожденных, 4–6 баллов – 58 (78,3%) детей, 1–3 балла – у 2 (2,7%) детей, статистически значимых различий у исследуемых групп не получено ($p>0,05$).

Таким образом, тяжелые дыхательные нарушения при рождении имели 8 (13,8%) детей I группы и 14 (18,9%) детей II группы, дыхательные нарушения средней степени тяжести – 49 (84,5%) детей I группы и 58 (78,3%) детей II группы, легкие дыхательные нарушения встретились у 1 (1,7%) ребенка из группы I и у 2 (2,7%) детей из группы II, статистически значимых различий между группами не выявлено ($p>0,05$). Тяжелую асфиксию при рождении имели – 15 (25,9%) детей I группы, и 18 (24,3%) детей II группы, умеренная асфиксия в I группе зарегистрирована у 43 (74,1%) новорожденных, во II группе у 56 (75,7%) детей.

Соответственно, наличие у глубоко недоношенных новорожденных асфиксии и дыхательных нарушений при рождении требовало на этапе родильного зала проведения мероприятий по реанимации и стабилизации их состояния, для чего были использованы различные методы респираторной терапии: ИВЛ через лицевую маску или эндотрахеальную трубку, респираторная поддержка по методике СРАР при помощи маски или с использованием биназальных канюль. На этапе родильного зала использовалась система типа «Т-коннектор» (NeopuffTM), а при транспортировке в ОРИТН транспортный аппарат ИВЛ «Stephan F-120 mobil». На всех этапах стабилизации состояния применялся

контроль давления на вдохе (PIP), давления в конце выдоха (PEEP) и концентрации кислорода в кислородно-воздушной смеси (FiO_2).

Структура методов респираторной терапии, применяемая на этапе реанимации и стабилизации состояния в родильном зале, представлена в таблице № 16.

Таблица 16 – Структура методов респираторной терапии глубоко недоношенных новорожденных обследованных групп в родильном зале

Показатели	Группы обследованных детей				Достоверность различий, р	
	Глубоко недоношенные новорожденные с геморрагическими нарушениями (n=58)		Глубоко недоношенные новорожденные без геморрагических нарушений (n=74)			
	Абс.	%	Абс.	%		
ИВЛ	23	39,7	10	13,5	p=0,0005	
СРАР	35	60,3	64	86,5	p=0,0009	

Примечание: ИВЛ - искусственная вентиляция легких, СРАР - continuous positive airway pressure - постоянное положительное давление в дыхательных путях.

Результаты нашего исследования показали, что глубоко недоношенным новорожденным с геморрагическими нарушениями чаще требовалось проведение в родильном зале ИВЛ – 23 (39,7%) ребенка в сравнении с новорожденными без геморрагических нарушений – 10 (13,5%) детей (p=0,0005) (ОШ–4,21, 95-й% ДИ 1,80–9,83). СРАР значимо чаще на этапе родильного зала был использован у новорожденных II группы (p=0,0009).

Анализ респираторной терапии показал, что при стабилизации состояния детей I группы использовались большие концентрации кислорода в кислородно-воздушной смеси при проведении как СРАР, так и ИВЛ: 25,0 [21,0;40,0] % и 21,0 [21,0;25,0] %, соответственно (p=0,017), и большая частота принудительных

вдохов при проведении ИВЛ: 50,0 [40,0;60,0] в мин и 40,0 [40,0;50,0] в мин, соответственно ($p=0,024$) (таблица 17).

Таблица 17 – Параметры ИВЛ при проведении респираторной терапии у новорожденных обследованных групп в родильном зале

Параметры ИВЛ (Ме [Q25%; Q75%])	Группы обследованных детей		Достоверность различий, р
	Глубоко недоношенные новорожденные с геморрагическими нарушениями (n=58)	Глубоко недоношенные новорожденные без геморрагических нарушений (n=74)	
PIP, смH2O	20,0 [19,0;21,0]	20,0 [19,0;20,0]	$p>0,05$
PEEP, смH2O	6,0 [6,0;6,0]	6,0 [6,0;6,0]	$p>0,05$
ЧД, раз в мин	50,0 [40,0;60,0]	40,0 [40,0;50,0]	$p=0,024$
FiO2, %	25,0[21,0;40,0]	21,0[21,0;25,0]	$p=0,017$

Примечание: PIP - пиковое давление вдоха, PEEP - положительное давление в конце выдоха, ЧД - частота принудительных вдохов, FiO2 - концентрация кислорода в кислородно-воздушной смеси.

Дотация дополнительного кислорода проводилась с учетом значений SpO2 для достижения целевых показателей. Установлено, что для поддержания целевого уровня SpO2 детям I группы в сравнении со II группой новорожденных достоверно чаще требовалось повышение концентрации кислорода (24 (41,4%) и 14 (18,9%) детей в группах, соответственно, $p=0,004$, (ОШ–3,03, 95-ый% ДИ 1,38–6,61)). Необходимо подчеркнуть, что использование 100% концентрации кислорода при проведении респираторной терапии в родильном зале зарегистрировано только у новорожденных I группы – 6 (10,3%) детей.

Тяжесть состояния, наличие дыхательных нарушений различной степени тяжести у всех глубоко недоношенных новорожденных, включенных в исследование, требовало интенсивной терапии, в том числе и продолжения

респираторной терапии, для чего все дети были транспортированы в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН).

Заместительная сурфактантная терапия проводилась по показаниям в соответствии с действующими клиническими рекомендациями по ведению новорожденных с респираторным дистресс-синдромом [11]. Для новорожденных, потребовавших введения сурфактанта, использовался порактант-альфа в дозе 200 мг\кг первое введение и 100 мг\кг повторное введение. Анализ данных показал, что детям I группы введение экзогенного сурфактанта требовалось значимо чаще – 43 (74,1%) ребенка, в сравнении с новорожденными II группы – 36 (48,9%) детей ($p=0,01$) (ОШ–2,97, 95-й% ДИ 1,27–6,96). Дети I группы чаще получали сурфактант методом «INSURE» – 24 (41,4%) ребенка, в сравнении с детьми II группы – 16 (21,6%) детей ($p=0,01$) (ОШ–2,56, 95-й% ДИ 1,20–5,48). Частота применения метода «LISA» при введении сурфактанта значимо не различалась: данный метод введения был применен у 11 (18,9%) детей основной группы и у 12 (16,2%) детей группы сравнения, $p>0,05$. В остальных случаях сурфактант вводился через дополнительный порт интубационной трубки у детей, потребовавших интубации в родильном зале: 8 (13,75) детей I группы и 8 (10,8%) детей группы II, $p>0,05$.

При проведении респираторной терапии в ОРИТН дети I группы также потребовали большей концентрации кислорода в кислородно-воздушной смеси: 30,0 [25,0;40,0] % и 21,0 [21,0;30,0] %, соответственно ($p=0,01$). Статистически значимых различий в методах и длительности проведения респираторной терапии между исследуемыми группами не зарегистрировано.

Ведение новорожденных осуществлялось в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Помимо респираторной поддержки, все новорожденные, включенные в настоящее исследование, на этапе ОРИТН получали антибактериальную, инфузционную и кардиотоническую терапию по показаниям, антифунгальные препараты, энтеральное и парентеральное питание, при необходимости осуществлялась коррекция водно-электролитного дисбаланса.

Таким образом, в ходе исследования мы провели оценку факторов риска, способствующих формированию геморрагических нарушений у глубоко недоношенных новорожденных и выделили наиболее значимые (рисунок 3).



Рисунок 3 – Ранжирование факторов риска формирования геморрагических нарушений в раннем неонатальном периоде

Также в ходе исследования, мы провели оценку факторов риска, способствующих формированию внутрижелудочных кровоизлияний у глубоко недоношенных новорождённых. По большинству анализируемых параметров значимых различий получено не было, однако у глубоко недоношенных новорожденных с внутрижелудочковыми кровоизлияниями чаще регистрировалось отсутствие самостоятельного дыхания при рождении – 9 (20,9%) детей, в сравнении с новорожденными без ВЖК – 3 (6,4%) ребенка ($p=0,002$) (ОШ–3,88, 95-ый% ДИ 0,98–18,45), отмечалась значимо большая частота проведения ИВЛ в родильном зале ($p=0,03$) (ОШ–2,61, 95-ый% ДИ 1,03–6,57). (таблица 18) с более высокими значениями пикового давления в дыхательных путях (PIP): 20,0 [20,0;21,0] смH₂O и 19,0 [18,0;20,0] смH₂O, соответственно, ($p=0,04$) (таблица 19).

Таблица 18 – Структура методов респираторной стабилизации в родильном зале глубоко недоношенных новорожденных в зависимости от формирования у них ВЖК

Показатели	Подгруппы обследованных детей				Достоверность различий, р	
	Глубоко недоношенные новорожденные с ВЖК (n=43)		Глубоко недоношенные новорожденные без ВЖК (n=54)			
	Абс.	%	Абс.	%		
ИВЛ	16	37,2	10	18,5	p=0,037	
СРАР	27	62,8	44	81,5	p=0,039	

Примечание: ИВЛ - искусственная вентиляция легких, СРАР - continuous positive airway pressure - постоянное положительное давление в дыхательных путях.

Таблица 19 – Параметры при проведении респираторной терапии в родильном зале у новорожденных подгруппы с ВЖК и без ВЖК

Параметры ИВЛ (Me [Q25%; Q75%])	Подгруппы обследованных детей		Достоверность различий, р
	Глубоко недоношенные новорожденные с ВЖК (n=43)	Глубоко недоношенные новорожденные без ВЖК (n=54)	
PIP, смH2O	20,0 [20,0;21,0]	19,0 [18,0;20,0]	p=0,04
PEEP, смH2O	6,0 [6,0;6,0]	6,0 [6,0;6,0]	p>0,05
ЧД, раз в мин	40,0 [40,0;40,0]	40,0 [40,0;40,0]	p>0,05
FiO2, %	25,0[21,0;40,0]	21,0[21,0;25,0]	p>0,05

Примечание: PIP - пиковое давление вдоха, PEEP - положительное давление в конце выдоха, ЧД - частота принудительных вдохов, FiO2 - концентрация кислорода в кислородно-воздушной смеси.

Анализ заболеваемости новорожденных, вошедших в исследование, показал, что все дети обеих групп имели дыхательные нарушения. Респираторный дистресс-синдром значимо чаще выявлялся у глубоко недоношенных новорожденных II группы – 38 (51,4%) детей, во I группе зарегистрирован у 16 (27,6%) новорожденных ($p=0,006$). Инфекционно-воспалительные заболевания органов дыхания (врожденная пневмония) чаще были диагностированы в I группе детей – 42 (72,4%) и у 36 (48,6%) детей – II группы ($p=0,005$) (ОШ–2,77, 95-й% ДИ 1,33–5,78). Диагноз врожденной пневмонии и РДСН устанавливали на основании данных клинической картины, наличия маркеров воспаления как в общем анализе крови, так и по данным биохимического анализа, данных рентгенограммы органов грудной полости и результатов бактериологического исследования.

Следовательно, наличие инфекционно-воспалительных заболеваний, в частности врожденной пневмонии, с высокой потребностью в применении инвазивных методов респираторной терапии, с более высокими параметрами вентиляции, использованием более высоких концентраций кислорода в кислородно-воздушной смеси для поддержания целевых значений сатурации, является фактором риска формирования геморрагических нарушений у глубоко недоношенных новорожденных.

Перинатальное поражение ЦНС имело место у всех глубоко недоношенных новорожденных, включенных в исследование. Ведущим неврологическим синдромом у всех детей был синдром угнетения. Однако течение неонатального периода у пациентов с геморрагическими нарушениями чаще осложнялось развитием церебральной ишемии III степени (25 (43,1%) и 14 (18,8%) детей соответственно, $p=0,002$, ОШ–3,25, 95-й% ДИ 1,49–7,08) (таблица 20).

У новорожденных обеих групп частота развития некротизирующего энтероколита значимо не различалась (13 (22,4%) и 17 (22,9%) детей, соответственно, $p>0,05$), регистрировались только I-II стадии заболевания. Частота неонатальной желтухи в группах также не различалась (27 (46,6%) и 43 (58,1%) детей, соответственно, $p>0,05$)(таблица 20).

К концу неонатального периода у детей с геморрагическими нарушениями чаще диагностировались: бронхолегочная дисплазия (29 (50,0%) и 18 (24,3%) детей соответственно, $p=0,002$, ОШ–3,11, 95-ый% ДИ 1,49–6,52) и ретинопатия недоношенных (20 (34,5%) и 8 (10,8%) детей соответственно, $p=0,0009$, ОШ–4,34, 95-ый% ДИ 1,74–10,81), что объясняется большим процентом новорожденных находящихся в состоянии крайней степени тяжести в основной группе детей, и более высокими потребностями в дотации дополнительного кислорода при проведении респираторной терапии, несмотря на отсутствие статистически значимой разницы в сроке гестации.

Таблица 20 – Структура заболеваемости обследованных детей в течение неонатального и постнеонатального периодов

Показатели	Группы детей				Достоверность различий, р	
	Глубоко недоношенные новорожденные с геморрагическими нарушениями (n=58)		Глубоко недоношенные новорожденные без геморрагических нарушений (n=74)			
	Абс.	%	Абс.	%		
1	2	3	4	5	6	
Церебральная ишемия	58	100,0	74	100,0	$p>0,05$	
в т.ч. II степени	33	56,8	60	81,1	$p=0,003$	
III степени	25	43,1	14	18,8	$p=0,002$	
Неонатальная желтуха	27	46,6	43	58,1	$p>0,05$	
Врожденная пневмония	42	72,4	36	48,6	$p=0,000$	
РДСН	16	27,6	38	51,4	$p=0,000$	
Некротизирующий энтероколит	13	22,4	17	22,9	$p>0,05$	
Бронхолегочная дисплазия	29	50,0	18	24,3	$p=0,002$	

Продолжение таблицы 20

1	2	3	4	5	6
Ретинопатия недоношенных	20	34,5	8	10,8	p=0,0009
Анемия	27	46,6	9	12,2	p=0,0000

Значимым фактором, влияющим на состояние здоровья глубоко недоношенных новорожденных с геморрагическими нарушениями, явилось развитие у них в течении раннего неонатального периода анемии (27 (46,6%) и 9 (12,2%) детей соответственно, p=0,0000, ОШ–2,97, 95-ый% ДИ 1,27–6,96), соответственно эти дети чаще требовали трансфузии компонентов крови (p=0,00004) Так, трансфузия эритроцитной массы проведена 11 (18,9%) детям I группы и 5 (6,7%) из II группы (p=0,03).

В связи с развитием у глубоко недоношенных новорожденных основной группы геморрагических нарушений, им достоверно чаще требовалась трансфузия свежезамороженной плазмы – 16 (28,0%) детей I группы (p=0,0001), в группе сравнения случаев переливания свежезамороженной плазмы в неонатальном периоде не было.

Следовательно, у детей с геморрагическими нарушениями, зарегистрированными в течение раннего неонатального периода, наблюдается более высокая частота развития заболеваний свойственных категорий недоношенных новорожденных, что наряду с геморрагическими нарушениями может существенно утяжелять течение неонатального периода.

Таким образом, в результате проведенного исследования установлены факторы, способствующие развитию геморрагических нарушений у глубоко недоношенных новорожденных. Значимыми факторами риска развития геморрагических нарушений являются более низкие антропометрические показатели при рождении, более низкая оценка по шкале Апгар. Развитию геморрагических нарушений у глубоко недоношенных новорожденных, способствует ранняя манифестация врожденной пневмонии, а также дефицит эндогенного сурфактанта, которые сопровождаются развитием выраженных

дыхательных нарушений, обуславливают состояние крайней степени тяжести при рождении, потребность в проведении ИВЛ и использования дополнительного кислорода и более высоких значений принудительных вдохов, начиная с родильного зала, потребность введения экзогенного сурфактанта.

Дополнительными факторами риска формирования ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных являются: отсутствие самостоятельного дыхания при рождении, потребность в проведении ИВЛ в родильном зале с более высокими значениями пикового давления в дыхательных путях.

Заболеваемость детей, имевших в раннем неонатальном периоде геморрагические нарушения, характеризуется более частой встречаемостью церебральной ишемии 2 и 3 степени, бронхолегочной дисплазии, ретинопатии недоношенных, анемии тяжелой степени в течение первой недели жизни, требующей проведения гемотрансфузии.

3.3 Характеристика результатов клинических лабораторных методов исследования у глубоко недоношенных новорожденных

Всем новорожденным, включенным в исследование, согласно клиническим рекомендациям и стандартам оказания медицинской помощи, проведено клиническое лабораторное исследование, включающее общий анализ крови, биохимическое исследование крови, гемостазиологическое исследование.

Анализируя результаты общего анализа крови следует отметить, что у новорожденных с геморрагическими нарушениями отмечались более высокие значения количества лейкоцитов в крови в первые сутки жизни: 21,6 [13,8;23,6] $\times 10^9/\text{л}$ и 15,8 [11,2;19,0] $\times 10^9/\text{л}$ ($p=0,000$) соответственно, а также более высокие уровни СРБ: 1,68 [0,1;9,8] $\text{мг}/\text{л}$ и 0,3 [0,14;5,8] $\text{мг}/\text{л}$ ($p=0,018$) (таблица 22) соответственно. При этом необходимо подчеркнуть, что данные показатели не выходили за пределы референсных значений. Показатель нейтрофильного индекса не имел статистически значимой разницы у исследуемых групп. Данные клинического анализа крови представлены в таблице №21.

Оценивая показатели биохимического анализа, проведенного всем новорожденным в первые сутки жизни, нами было установлены статистические значимые различия в концентрации общего кальция (Ca^{2+}) в крови у глубоко недоношенных новорожденных с геморрагическими нарушениями (таблица 22), в том числе и с ВЖК (таблица 23). В группе новорожденных с геморрагическим нарушениями концентрация общего кальция 2,3 [2,2;2,5] ммоль/л, была значимо выше по сравнению с детьми без геморрагических нарушений – 2,0 [1,7;2,2] ммоль/л ($p=0,008$).

Различий по остальным показателям зарегистрировано не было, таблицы № 22, № 23.

При анализе данных коагулограмм новорожденных исследуемых групп установлено, что у глубоко недоношенных новорожденных I группы в первые сутки жизни в сравнении с детьми II группы, наблюдалось значимое увеличение АЧТВ ($p=0,05$), и более низкие показатели ПТИ ($p=0,02$), данные представлены в таблице №24, соответствуют данным ранее проведенных исследований [29,31].

Таблица 21 – Данные клинического анализа крови у обследованных новорожденных в 1 сутки жизни

Показатель (Мe [Q25%; Q75%])	Группы обследованных детей		Достоверность различий, p
	Глубоко недоношенные новорожденные с геморрагическими нарушениями (n=58)	Глубоко недоношенные новорожденные без геморрагических нарушений (n=74)	
1	2	3	4
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	5,3 [4,7;5,7]	4,7 [4,2;5,4]	$p>0,05$
Гемоглобин, Г/л	191,0 [165,0;205,0]	195,0 [180,0;207,0]	$p>0,05$
Цветовой показатель	1,0[1,00;1,09]	1,0[1,00;1,11]	$p>0,05$
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	21,6 [138;23,6]	15,8 [11,2;19,0]	$p=0,000$

Продолжение таблицы 21

1	2	3	4
Палочкоядерные нейтрофилы, %	2,0[1,0;4,5]	2,5 [1,0;5,5]	p>0,05
Сегментоядерные нейтрофилы, %	51,0 [38,0;61,0]	48,5 [38,0;62,0]	p>0,05
Эозинофилы, %	2,0[1,0;2,5]	2,5 [1,0;4,0]	p>0,05
Моноциты, %	12,0[8,0;14,0]	11,0[8,0;13,0]	p>0,05
Лимфоциты, %	34,0[24,0;47,0]	35,0[21,0;48,0]	p>0,05
Нейтрофильный индекс	0,04 [0,02;0,05]	0,05 [0,03;0,06]	p>0,05

Таблица 22 – Данные биохимического анализа крови у обследованных новорожденных на 1 сутки жизни

Показатель (Me [Q25%; Q75%])	Группы обследованных детей		Достоверность различий, р
	Глубоко недоношенные новорожденные с геморрагическими нарушениями (n=58)	Глубоко недоношенные новорожденные без геморрагических нарушений (n=74)	
1	2	3	4
Общий белок, г\л	41,9[39,1;49,3]	48,0[42,1;52,0]	p>0,05
Мочевина, ммоль\л	4,15[2,75;5,28]	3,68[2,61;5,01]	p>0,05
Креатинин, ммоль\л	66,8[55,0;79,7]	67,0[53,9;80,0]	p>0,05
Общий билирубин, мкмоль\л	33,7[28,5;40,7]	38,0[32,6;40,5]	p>0,05
Прямой билирубин, мкмоль\л	5,8[4,0;8,3]	5,01[4,0;8,4]	p>0,05
АЛТ, ед\л	5,4[3,3;8,9]	7,1[4,8;13,2]	p>0,05
АСТ, ед\л	27,3[22,9;36,9]	35,6[26,1;50,0]	p>0,05
СРБ, мг\л	1,68 [0,1;9,8]	0,3 [0,14;5,8]	p=0,018
Na, ммоль/л	137,0 [133,0;140,2]	135,6 [130,0;140,0]	p>0,05
Ca2+, ммоль/л	2,3[2,2;2,5]	2,0 [1,7;2,2]	p=0,008

Продолжение таблицы 22

1	2	3	4
K, ммоль/л	4,5 [4,1;4,7]	4,6 [4,0;5,1]	p>0,05
Mg,ммоль/л	1,0[0,85;1,1]	1,0[0,88;1,2]	p>0,05

Примечание: АЛТ - аланинаминотрансфераза, АСТ - аспартатаминотрансфераза, СРБ - С-реактивный белок, Na - натрий, Ca²⁺ - кальций, K - калий, Mg - магний. Нормативные значения СРБ: 0–5 мг\л.

Таблица 23 – Данные биохимического анализа крови у новорожденных в зависимости от развития у них ВЖК выполненного в 1сутки жизни

Показатель (Ме [Q25%; Q75%])	Подгруппы обследованных детей		Достоверность различий, р
	Глубоко недоношенные новорожденные с ВЖК (n=43)	Глубоко недоношенные новорожденные без ВЖК (n=54)	
Общий белок, г\л	41,8[37,7;48,0]	48,0[41,6;52,2]	p>0,05
Мочевина, ммоль\л	4,01[2,6;5,4]	3,77[2,73;5,02]	p>0,05
Креатинин, ммоль\л	66,9[54,5;80,3]	66,8[54,4;79,2]	p>0,05
Общий билирубин, мкмоль\л	32,6[27,0;39,0]	38,2[32,8;41,4]	p>0,05
Прямой билирубин, мкмоль\л	6,3[4,0;9,0]	5,0[4,0;7,8]	p>0,05
АЛТ, ед\л	5,4[3,3;8,9]	7,1[4,8;12,0]	p>0,05
АСТ, ед\л	28,3[23,6;37,8]	33,4[26,0;48,6]	p>0,05
СРБ, мг\л	1,68 [0,1;9,8]	0,3 [0,14;5,8]	p=0,018
Na, ммоль/л	137,0 [135,0;140,2]	135,3[127,2;140,0]	p>0,05
Ca ²⁺ , ммоль/л	2,2[2,1;2,4]	2,0 [1,7;2,2]	p=0,007
K, ммоль/л	4,5 [4,1;4,8]	4,6 [4,0;5,1]	p>0,05
Mg,ммоль/л	1,0[0,9;1,1]	0,96[0,83;1,2]	p>0,05

Примечание: АЛТ - аланинаминотрансфераза, АСТ - аспартатаминотрансфераза, СРБ - С-реактивный белок, Na - натрий, Ca²⁺ - кальций, K - калий, Mg - магний. Нормативные значения СРБ: 0–5 мг\л.

Таблица 24 – Показатели коагулограммы в 1-3 сутки жизни у обследованных групп новорожденных

Показатель (Ме [Q25%;Q75%])	Группы обследованных детей		Достоверность различий, р
	Глубоко недоношенные новорожденные с геморрагическими нарушениями (n=58)	Глубоко недоношенные новорожденные без геморрагических нарушений (n=74)	
АЧТВ, сек	69,7[48,0;85,7]	53,6[49,2;60,4]	p=0,05
ПВ, сек	16,3[12,1;18,2]	13,6[11,9;15,4]	p>0,05
ТВ, сек	21,4[17,6;24,3]	20,0[17,7;22,3]	p>0,05
ПТИ, %	75,0[66,0;85,0]	78,0[52,0;92,0]	p=0,02
Фибриноген, г/л	2,0[1,7;2,2]	2,0[1,7;2,2]	p>0,05
D-димер, нг/мл	550,0[364,5;1210,5]	262,5[173,0;352,0]	p>0,05
MНО, у.е	1,1 [0,9;1,2]	0,9[0,7;1,0]	p>0,05

Примечание: АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время, ПВ - протромбиновое время, ТВ - тромбиновое время, ПТИ - протромбиновый индекс.

Данные коагулограмм в зависимости от формирования ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных значимо не различались (таблица 25).

Полученные данные характеризуют особенности состояния свертывающей и противосвертывающей систем у глубоко недоношенных новорожденных, указывают на склонность данной категории детей к гипокоагуляции, что согласуется с проведенными ранее исследованиями [30,41].

Таблица 25 – Показатели коагулограммы в 1-3 сутки жизни у обследованных новорожденных в зависимости от развития у них ВЖК

Показатель (Ме [Q25%; Q75%])	Подгруппы обследованных детей		Достоверность различий, р
	Глубоко недоношенные новорожденные с ВЖК (n=43)	Глубоко недоношенные новорожденные без ВЖК (n=54)	
АЧТВ, сек	68,1[48,0;84,3]	55,1[49,9;60,9]	p>0,05
ПВ, сек	15,4[11,9;18,2]	13,6[11,9;13,9]	p>0,05
ТВ, сек	21,4[17,6;24,0]	19,6[17,4;22,3]	p>0,05
ПТИ, %	78,5[53,0;92,0]	73,5[66,0;85,0]	p>0,05
Фибриноген, г/л	2,16[1,89;2,42]	1,96[1,69;2,20]	p>0,05
D-димер, нг/мл	550,0[364,5;1210,5]	262,5[173,0;352,0]	p>0,05
МНО, у.е	0,9 [0,8;1,1]	0,9 [0,7;1,2]	p>0,05

Примечание: АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время, ПВ - протромбиновое время, ТВ - тромбиновое время, ПТИ - протромбиновый индекс.

Таким образом, по данным клинико-лабораторного обследования у глубоко недоношенных новорожденных с геморрагическими нарушениями в сравнении с глубоко недоношенными детьми без геморрагических нарушений в раннем неонатальном периоде отмечается более высокая частота регистрации врожденной пневмонии, более высокие значения концентрации лейкоцитов и СРБ, регистрируемые в первые сутки жизни (при том, что указанные показатели находятся в пределах референтных значений). Отмечены особенности электролитного баланса глубоко недоношенных новорожденных с геморрагическими нарушениями в виде более высоких значений концентрации общего кальция. По данным исследования коагулограмм у глубоко недоношенных новорожденных с геморрагическими нарушениями, установлена склонность к гипокоагуляции. Однако, различий у глубоко недоношенных новорожденных в зависимости от развития у них ВЖК выявлено не было.

Глава 4. МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТРОМБОЦИТОВ У ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАЗВИТИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

В ходе исследования проведен анализ показателей тромбоцитов у новорожденных разного гестационного возраста, массы тела при рождении, наличия геморрагических нарушений в раннем неонатальном периоде.

Рассчитаны референтные интервалы тромбоцитарных показателей у доношенных новорожденных: PLT – 260,0 [171,0;412,0] $\times 10^3$ кл/мкл, PCT – 0,20 [0,17;0,30] %, MPV – 8,4 [7,2;10,5] фл, PDW – 62,1 [50,7;70,8] %, MPC – 25,5 [23,3;27,7] г/дл, MPM – 1,93 [1,79;2,26] г/дл, Large-Plt – 6,0 [3,0;11,0] $\times 10^3$ кл/мкл, данные представлены в формате Me [Q2,5%; Q97,5%].

В общей группе глубоко недоношенных новорожденных были получены следующие значения параметров тромбоцитов: PLT – 236,0 [177,0;273,0] $\times 10^3$ кл/мкл, PCT – 0,20 [0,16;0,25] %, MPV – 9,2 [8,7;10,3] фл, PDW – 63,3 [59,8;67,0] %, MPC – 24,3 [23,2;25,4] г/дл, MPM – 1,99 [1,91;2,10] г/дл, Large-Plt – 7,0 [5,0;9,0] $\times 10^3$ кл/мкл.

При сравнении данной категории новорожденных с доношенными детьми, нами были выявлены отличительные особенности, а именно: более высокие значения среднего объема тромбоцита ($p=0,0003$), но более низкие значения средней концентрации компонентов тромбоцитов ($p=0,006$). Данные представлены в таблице №26.

Таблица 26 – Параметры тромбоцитов у новорожденных в зависимости от гестационного возраста

Показатели (Ме [Q25%;Q75%])	Гестационный возраст обследованных новорожденных		Достоверно сть различий, р
	24-31 неделя (n=132)	≥37 недель (n=42)	
PLT×10 ³ клеток/мкл	236,0 [177,0;273,0]	260,0 [197,0;289,0]	p>0,05
PCT, %	0,20 [0,16;0,25]	0,20 [0,17;0,24]	p>0,05
MPV, фл	9,2 [8,7;10,3]	8,4 [7,8;8,9]	p=0,0003
PDW, %	63,3 [59,8;67,0]	62,1 [58,3;64,2]	p>0,05
MPC, г/дл	24,3 [23,2;25,4]	25,5 [23,9;26,1]	p=0,006
MPM, пг	1,99 [1,91;2,10]	1,93 [1,89;2,05]	p>0,05
Large-Plt, ×10 ³ клеток/мкл	7,0 [5,0;9,0]	6,0 [5,0;8,0]	p>0,05

Примечание: PLT - концентрация тромбоцитов, PCT - тромбокрит, MPV - средний объем тромбоцита, PDW - ширина распределения тромбоцитов по объему, MPC - средняя концентрация компонентов тромбоцита, MPM - средняя сухая масса тромбоцита, Large-Plt - концентрация больших форм тромбоцитов.

Зарегистрированы особенности тромбоцитов у обследованных глубоко недоношенных новорожденных в зависимости от пола: мальчики, в отличие от девочек, имеют меньшие значения среднего объема тромбоцита (MPV): 8,8 [8,4;9,6] фл и 10,2 [9,0;10,7] фл соответственно, (p=0,01) (таблица 27).

Таблица 27 – Характеристика показателей тромбоцитов в общей группе глубоко недоношенных новорожденных в зависимости от пола

Показатели (Ме [Q25%; Q75%])	Группы обследованных детей		Достоверность различий, р
	Девочки (n=62)	Мальчики (n=70)	
1	2	3	4
PLT, ×10 ³ клеток/мкл	255,0 [189,0;293,0]	231,0 [172,0;250,0]	p>0,05

Продолжение таблицы 27

1	2	3	4
PCT, %	0,25 [0,17;0,29]	0,19 [0,15;0,22]	p>0,05
MPV, фл	10,2 [9,0;10,7]	8,8 [8,4;9,6]	p=0,01
PDW, %	63,7 [60,2;65,6]	62,8 [59,8;67,8]	p>0,05
MPC, г/дл	23,5 [22,8;25,6]	24,4 [23,5;25,3]	p>0,05
MPM, пг	2,07 [1,95;2,12]	1,97 [1,91;2,07]	p>0,05
Large-Plt, $\times 10^3$ клеток/мкл	6,5 [5,0;9,0]	7,0 [5,0;9,0]	p>0,05

Примечание: PLT - концентрация тромбоцитов, PCT - тромбокрит, MPV - средний объем тромбоцита, PDW - ширина распределения тромбоцитов по объему, MPC - средняя концентрация компонентов тромбоцита, MPM - средняя сухая масса тромбоцита, Large-Plt - концентрация больших форм тромбоцитов.

Отмечены особенности параметров тромбоцитов в общей группе глубоко недоношенных новорожденных в зависимости от массы тела при рождении, так глубоко недоношенные новорожденные ЭНМТ при рождении в сравнении с детьми ОНМТ имеют в крови более высокую концентрацию тромбоцитов (PLT) (p=0,04), тромбокрита (PCT) (p=0,04), среднего объема тромбоцитов (MPV) (p=0,01), ширины распределения тромбоцитов по объему (PDW) (p=0,03), и концентрации больших форм тромбоцитов (Large-Plt) (p=0,03). Представленные параметры указывают на активный тромбоцитопоэз у данной категории детей, и можно предположить циркуляцию в крови более функционально активных тромбоцитов. При сравнении глубоко недоношенных новорожденных ОНМТ с детьми имеющими НМТ при рождении, отмечено: более низкие значения концентрации тромбоцитов (PLT) (p=0,04), тромбокрита (PCT) (p=0,01) и концентрации больших форм тромбоцитов (Large-Plt) (p=0,005). Данные представлены в таблице №28.

Таблица 28 – Характеристика показателей тромбоцитов в 1–3 сутки жизни в общей группе глубоко недоношенных новорожденных в зависимости от массы тела при рождении

Показатели (Me [Q25%; Q75%])	Группы обследованных детей			Достоверно сть различий, р
	ЭНМТ (n=35)	ОНМТ (n=65)	НМТ (n=32)	
	1	2	3	
PLT, $\times 10^3$ клеток/мкл	259,5 [167,5;313,5]	219,0[167,0;25 1,0]	261,0[237,0;30 2,0]	p ₁₋₂ =0,04 p ₂₋₃ =0,04
PCT, %	0,26[0,15;0,30]	0,18 [0,15;0,21]	0,24 [0,22;0,30]	p ₁₋₂ =0,04 p ₂₋₃ =0,01
MPV, фл	9,9 [9,4;10,9]	8,8 [8,6;9,2]	10,0 [8,7;10,4]	p ₁₋₂ =0,01
PDW, %	67,9 [63,4;75,5]	61,2 [58,7;64,4]	64,5 [63,5;70,9]	P ₁₋₂ =0,03
MPC, г/дл	24,3 [23,8;24,7]	24,3 [23,2;25,4]	24,9 [20,6;25,3]	p>0,05
MPM, пг	2,08 [2,03;2,12]	1,97 [1,90;2,07]	1,97[1,94;2,05]	p>0,05
Large-Plt, $\times 10^3$ клеток/мкл	9,5 [7,0;14,0]	6,0 [5,0;7,0]	8,0 [8,0;10,0]	P ₁₋₂ =0,03 P ₂₋₃ =0,005

Примечание: PLT - концентрация тромбоцитов, PCT - тромбокрит, MPV - средний объем тромбоцита, PDW - ширина распределения тромбоцитов по объему, MPC - средняя концентрация компонентов тромбоцита, MPM - средняя сухая масса тромбоцита, Large-Plt - концентрация больших форм тромбоцитов.

Также проанализированы особенности параметров тромбоцитов в общей группе глубоко недоношенных новорожденных в зависимости от тяжести асфиксии при рождении, у детей, с тяжелой асфиксиею, наблюдаются значимо более высокие параметры среднего объема тромбоцитов (MPV) (p=0,04). Данные представлены в таблице №29

Таблица 29 – Характеристика показателей тромбоцитов в общей группе глубоко недоношенных новорожденных в зависимости от тяжести асфиксии при рождении

Показатели (Мe [Q25%; Q75%])	Группы обследованных детей		Достоверн ость различий, р
	Глубоко недоношенные новорожденные с тяжелой асфиксии при рождении (n=33)	Глубоко недоношенные новорожденные с умеренной асфиксии при рождении (n=99)	
PLT, $\times 10^3$ клеток/мкл	255,0 [189,0;336,0]	234,0 [177,0;265,0]	p>0,05
PCT, %	0,25 [0,17;0,32]	0,20 [0,16;0,24]	p>0,05
MPV, фл	9,6 [9,3;9,7]	9,2 [8,6;10,3]	p=0,04
PDW, %	66,6 [63,8;72,2]	61,9 [59,3;66,6]	p>0,05
MPC, г/дл	24,0 [22,7;24,5]	24,4 [230,2;25,4]	p>0,05
MPM, пг	2,08 [1,93;2,11]	1,97 [1,91;2,07]	p>0,05
Large-Plt, $\times 10^3$ клеток/мкл	9,5 [4,5;15,5]	7,0 [5,0;8,0]	p>0,05

Примечание: PLT - концентрация тромбоцитов, PCT - тромбокрит, MPV - средний объем тромбоцита, PDW - ширина распределения тромбоцитов по объему, MPC - средняя концентрация компонентов тромбоцита, MPM - средняя сухая масса тромбоцита, Large-Plt - концентрация больших форм тромбоцитов.

Таким образом, анализ данных параметров тромбоцитов в общей группе глубоко недоношенных новорожденных показал зависимость тромбоцитарных индексов от массы тела при рождении, гестационного возраста, тяжести асфиксии и пола новорожденного, что в дальнейшем позволило нам выделить морфофункциональные особенности тромбоцитов у глубоко недоношенных новорожденных и определить факторы, на них влияющие.

4.1 Характеристика показателей тромбоцитов у глубоко недоношенных новорожденных без геморрагических нарушений

Проведя анализ данных по показателям тромбоцитов у глубоко недоношенных новорожденных без геморрагических нарушений были получены следующие значения: PLT – 193,0 [145,0;261,0] $\times 10^3$ кл/мкл, PCT – 0,20 [0,15;0,25] %, MPV – 9,2 [8,7;10,5] фл, PDW – 64,3 [60,2;70,4] %, MPC – 24,3 [23,1;25,3] г/дл, MPM – 2,02 [1,91;2,14] г/дл, Large-Plt – 11,0 [7,0;14,0] $\times 10^3$ кл/мкл. При сравнении глубоко недоношенных новорожденных без геморрагических нарушений с доношенными детьми, установлено: более высокие значения среднего объема тромбоцита ($p=0,002$), но более низкие значения средней концентрации компонентов тромбоцитов ($p=0,0007$). Данные представлены в таблице №30.

Таблица 30 – Параметры тромбоцитов у новорожденных без геморрагических нарушений в зависимости от гестационного возраста

Показатели (Мe [Q25%;Q75%])	Гестационный возраст обследованных новорожденных		Достоверность различий, р
	24-31 неделя (n=74)	≥ 37 недель (n=42)	
PLT $\times 10^3$ клеток/мкл	193,0 [145,0;261,0]	260,0 [197,0;289,0]	$p>0,05$
PCT, %	0,20 [0,15;0,25]	0,20 [0,17;0,24]	$p>0,05$
MPV, фл	9,2 [8,7;10,5]	8,4 [7,8;8,9]	$p=0,002$
PDW, %	64,3 [60,2;70,4]	62,1 [58,3;64,2]	$p>0,05$
MPC, г/дл	24,3 [23,1;25,3]	25,5 [23,9;26,1]	$p=0,0007$
MPM, пг	2,02 [1,91;2,14]	1,93 [1,89;2,05]	$p>0,05$
Large-Plt, $\times 10^3$ клеток/мкл	11,0 [7,0;14,0]	6,0 [5,0;8,0]	$p>0,05$

Примечание: PLT - концентрация тромбоцитов, PCT - тромбокрит, MPV - средний объем тромбоцита, PDW - ширина распределения тромбоцитов по объему, MPC - средняя концентрация компонентов тромбоцита, MPM - средняя сухая масса тромбоцита, Large-Plt - концентрация больших форм тромбоцитов.

Для выявления морфофункциональных особенностей показателей тромбоцитов у новорожденных в зависимости от массы тела при рождении и гестационного возраста выделены следующие подгруппы глубоко недоношенных новорожденных без геморрагических нарушений: в подгруппу детей ЭНМТ

вошло 12 детей, в подгруппу детей ОНМТ – 40 детей, подгруппа новорожденных НМТ сформирована из 22 детей; в зависимости от срока гестации: подгруппа новорожденных с 24 недель по 27 недель 6 дней гестации – 15 детей, подгруппа новорождённых с гестационным возрастом: 28-31 неделя 6 дней – 59 детей. Сроки гестации у глубоко недоношенных новорожденных выделены относительно 28 недель беременности – «зоны крайней незрелости» для новорожденных.

Контрольную группу для проведения сравнения показателей составили 42 доношенных здоровых новорожденных.

Параметры тромбоцитов представлены в формате: Медиана (Ме) и интерквартильный размах (Р25-ый%, Р75-ый%).

Проведя сравнительный анализ семи тромбоцитарных показателей у глубоко недоношенных новорожденных без геморрагических нарушений, установлено (таблица 31), что глубоко недоношенные дети ЭНМТ в сравнении с новорожденными ОНМТ имеют в раннем неонатальном периоде более низкую концентрацию тромбоцитов в крови ($p=0,015$), также более низкие значения концентрации тромбоцитов наблюдаются и у новорожденных ОНМТ в сравнении с детьми НМТ ($p=0,02$). При этом концентрация тромбоцитов в крови глубоко недоношенных недоношенных новорожденных без геморрагических нарушений значительно варьирует: 32,4% детей ЭНМТ имеют в крови концентрацию тромбоцитов менее 100×10^3 клеток/мкл, у 15,6% – $100-150 \times 10^3$ клеток/мкл – 150- 200×10^3 клеток/мкл – у 21,8%, более 200×10^3 клеток/мкл – отмечено у 30,2% новорожденных ЭНМТ (рисунок 4). У новорожденных ОНМТ концентрация тромбоцитов менее 100×10^3 клеток/мкл отмечена у 12,8% детей, $100-150 \times 10^3$ клеток/мкл у 17,2%, $150-200 \times 10^3$ клеток/мкл – у 34,7%, более 200×10^3 клеток/мкл – отмечена у 35,3% детей (рисунок 5). У глубоко недоношенных новорожденных без геморрагических нарушений и НМТ концентрация тромбоцитов менее 100×10^3 клеток/мкл не зарегистрирована, $100-150 \times 10^3$ клеток/мкл встречалась у 4,5% детей, $150-200 \times 10^3$ клеток/мкл – у 63,6%, более 200×10^3 клеток/мкл – отмечена у 31,8% детей (рисунок 6).

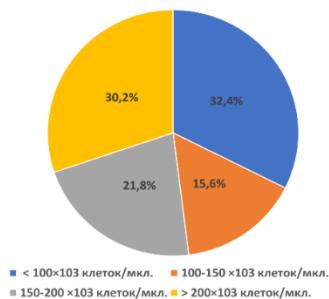


Рисунок 4 – Распределение концентраций тромбоцитов в крови у глубоко недоношенных новорожденных без геморрагических нарушений и ЭНМТ

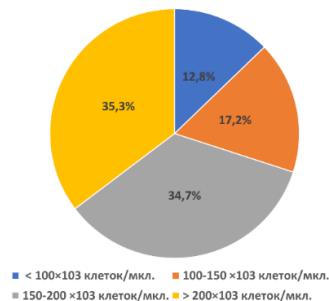


Рисунок 5 – Распределение концентраций тромбоцитов в крови у глубоко недоношенных новорожденных без геморрагических нарушений и ОНМТ

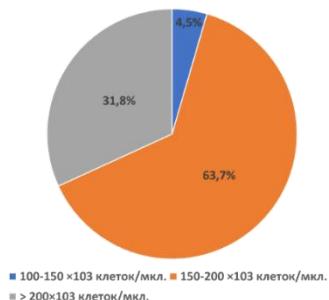


Рисунок 6 – Распределение концентраций тромбоцитов в крови у глубоко недоношенных новорожденных без геморрагических нарушений и НМТ

У детей ЭНМТ в отличие от детей ОНМТ чаще регистрируются более низкие показатели гранулярности тромбоцитов (MPC) $p=0,005$, и более высокие значения ширины распределения тромбоцитов по объему (PDW) $p=0,04$, средней сухой массы тромбоцита (MPM) $p=0,0002$ и концентрации больших форм тромбоцитов (Large-Plt) $p=0,03$, а новорожденные ОНМТ в отличии от детей НМТ имеют более

низкие значения тромбокрита (PCT) $p=0,007$, и более низкие значения средней концентрации компонентов тромбоцитов (MPC) $p=0,02$ (таблица 31).

Таблица 31 – Характеристика показателей тромбоцитов в 1–3 сутки жизни у глубоко недоношенных новорожденных без геморрагических нарушений в зависимости от массы тела при рождении

Показатели (Me [Q25%; Q75%])	Группы обследованных детей			Достоверно стъ различий, р
	ЭНМТ (n=12)	ОНМТ (n=40)	НМТ (n=22)	
	1	2	3	
PLT, $\times 10^3$ клеток/мкл	159,0 [86,5;248,0]	213,0[167,0;26 9,0]	261,0[237,0;30 2,0]	$p_{1-2}=0,015$ $p_{2-3}=0,02$
PCT, %	0,18 [0,10;0,26]	0,20 [0,17;0,28]	0,24 [0,22;0,30]	$p_{2-3}=0,007$
MPV, фл	10,3 [9,4;11,0]	10,2 [9,6;11,2]	10,0 [8,7;10,4]	$p>0,05$
PDW, %	64,3 [61,6;68,4]	62,0 [58,3;66,0]	64,5 [63,5;70,9]	$p_{1-2}=0,04$
MPC, г/дл	22,5 [21,4;24,3]	23,3 [21,5;24,0]	24,9 [20,6;25,3]	$p_{1-2}=0,005$ $p_{2-3}=0,02$
MPM, пг	2,27 [2,14;2,42]	2,08 [1,95;2,20]	1,97[1,94;2,05]	$p_{1-2}=0,0002$
Large-Plt, $\times 10^3$ клеток/мкл	10,5 [6,5;15,5]	8,5 [7,0;12,0]	8,0 [8,0;10,0]	$p_{1-2}=0,03$

Примечание: PLT - концентрация тромбоцитов, PCT - тромбокрит, MPV - средний объем тромбоцита, PDW - ширина распределения тромбоцитов по объему, MPC - средняя концентрация компонентов тромбоцита, MPM - средняя сухая масса тромбоцита, Large-Plt - концентрация больших форм тромбоцитов.

При проведении корреляционного анализа установлена положительная корреляционная связь массы и длины тела при рождении и концентрации тромбоцитов в крови глубоко недоношенных новорожденных ($r=0,33$, $p=0,002$; $r=0,28$, $p=0,013$, соответственно), отрицательная корреляционная связь между массой и длиной тела при рождении и показателем средней сухой массы тромбоцита ($r=-0,46$, $p=0,00002$; $r=-0,35$, $p=0,0025$, соответственно), что подтверждает преобладание в крови у новорожденных ЭНМТ тромбоцитов с повышенной средней сухой массой. Получена отрицательная корреляционная

связь массы тела при рождении с PDW ($r=-0,26$, $p=0,023$), что свидетельствует о выраженном разнообразии объемов циркулирующих тромбоцитов, при этом гетерогенность популяции тромбоцитов в большей степени выражена у глубоко недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела.

Таким образом, у глубоко недоношенных новорожденных без геморрагических нарушений, родившихся ЭНМТ и ОНМТ, в раннем неонатальном периоде наблюдаются более низкие концентрации тромбоцитов в кровеносном русле, что подтверждается выводами исследователей [36]. У глубоко недоношенных новорожденных ОНМТ наблюдается и более низкие значения тромбокрита. Данные, полученные в исследовании, указывают на образование в крови у глубоко недоношенных новорожденных ЭНМТ и ОНМТ низко гранулированных тромбоцитов, в свою очередь гранулярность тромбоцитов является маркером их функциональной активности, а снижение гранулярности свойственно низко активным тромбоцитам. Также в крови у глубоко недоношенных новорожденных без геморрагических нарушений и ЭНМТ преобладают тромбоциты с более высокой средней сухой массой тромбоцита, шириной распределения тромбоцита по объему и большее количество больших форм тромбоцитов, что указывает на активный тромбоцитопоэз у данной категории детей.

Проведенная оценка параметров тромбоцитов в зависимости от гестационного возраста (таблица 32), показала, что у глубоко недоношенных новорожденных с гестационным возрастом 24-27 недель по сравнению с новорожденными 28-31 неделя гестации регистрируется более низкая концентрация тромбоцитов в крови ($p=0,039$) и более низкие показатели среднего объема тромбоцитов (MPV) ($p=0,02$). При сравнении с группой контроля новорожденные гестационного возраста 24-27 недель имеют более низкие показатели концентрации тромбоцитов в крови ($p=0,015$), но при этом более высокие значения концентрации больших форм тромбоцитов ($p=0,02$). У детей гестационного возраста 28-31 неделя в сравнении с доношенными новорожденными, отмечаются более высокие значения среднего объема тромбоцитов ($p=0,007$) и более низкие значения гранулярности тромбоцита ($p=0,009$).

Таблица 32 – Характеристика показателей тромбоцитов в 1-3 сутки жизни у новорожденных без геморрагических нарушений в зависимости от гестационного возраста

Показатели (Me [Q25%;Q75%])	Гестационный возраст обследованных новорожденных			Достоверно старь различий, р
	24-27 недель (n=15)	28-31 неделя (n=59)	≥37 недель (n= 42)	
	1	2	3	
PLT ×10 ³ клеток/мкл	180,5 [143,0; 265,0]	193,0 [145,0;261,0]	260,0 [197,0;289,0]	p ₁₋₂ =0,039 p ₁₋₃ =0,015
PCT, %	0,20 [0,16;0,26]	0,19 [0,14;0,26]	0,20 [0,17;0,24]	p>0,05
MPV, фл	9,3 [8,9;10,0]	10,4 [9,7;11,3]	8,4 [7,8;8,9]	p ₂₋₃ =0,007
PDW, %	64,3 [61,1;67,9]	63,3 [59,1;67,1]	62,1 [58,3;64,2]	p>0,05
MPC, г/дл	21,8 [21,1;24,0]	23,0 [21,5;24,0]	25,5 [23,9;26,1]	p ₂₋₃ =0,009
MPM, пг	2,19 [2,06;2,26]	2,12 [1,97;2,32]	1,93 [1,89;2,05]	p>0,05
Large-Plt, ×10 ³ клеток/мкл	11,0 [7,0;14,0]	9,0 [6,0;14,0]	6,0 [5,0;8,0]	p ₁₋₃ =0,02

Примечание: PLT - концентрация тромбоцитов, PCT - тромбокрит, MPV - средний объем тромбоцита, PDW - ширина распределения тромбоцитов по объему, MPC - средняя концентрация компонентов тромбоцита, MPM - средняя сухая масса тромбоцита, Large-Plt - концентрация больших форм тромбоцитов.

Таким образом, у детей со сроком гестации менее 28 недель без геморрагических нарушений при сравнении с более зрелыми новорожденными наблюдается большая концентрация больших форм тромбоцитов и увеличение среднего объема тромбоцитов в крови, что указывает на активный тромбоцитопоэз и преобладание в крови активированных тромбоцитов несмотря на то, что менее зрелые недоношенные новорожденные чаще имеют в крови меньшую концентрацию тромбоцитов. Сниженная гранулярность тромбоцитов глубоко недоношенных детей сроком гестации 28–31 неделя, также указывает на преобладание в крови тромбоцитов с пониженной функциональной активностью.

В ходе исследования были установлены особенности параметров тромбоцитов в зависимости от гестационного возраста и массы тела при рождении, которые указывают на то, что несмотря на более низкую концентрацию тромбоцитов в крови по сравнению с доношенными новорожденными, тромбоцитопоэз у глубоко недоношенных новорожденных происходит активно, и в крови циркулируют активированные тромбоциты. В связи с этим принято решение оценить факторы, влияющие на морфофункциональные особенности тромбоцитов.

Отмечены особенности тромбоцитов у обследованных новорожденных в зависимости от пола: мальчики, в отличие от девочек, имеют меньшие значения средней сухой массы тромбоцитов (МРМ): 2,07 [1,96; 2,21] пг и 2,22 [2,09; 2,37] пг соответственно ($p=0,025$) (таблица 33), что следует рассматривать как дополнительный фактор риска развития отклонений в состоянии тромбоцитарного звена гемостаза у новорожденных мужского пола.

Обследование новорожденных в зависимости от варианта физического развития показало, что дети с различными вариантами отклонений в физическом развитии, в отличие от новорожденных с физическим развитием, соответствующим сроку гестации, имеют меньшую концентрацию тромбоцитов в крови $151,0 [94,0;198,0] \times 10^3$ клеток/мкл, и $213,0 [159,0;267,0] \times 10^3$ клеток/мкл, соответственно, и более низкие показатели тромбокрита $0,17 [0,11;0,23] \%$ и $0,20 [0,16;0,28]\%$, соответственно ($p=0,01$, $p=0,019$). Данные представлены в таблице №34.

Таблица 33 – Характеристика показателей тромбоцитов у глубоко недоношенных новорожденных без геморрагических нарушений в зависимости от пола

Показатели (Ме [Q25%; Q75%])	Группы обследованных детей		Достоверность различий, р
	Девочки (n=34)	Мальчики (n=40)	
1	2	3	4
PLT, $\times 10^3$ клеток/мкл	184,0 [144,0;269,0]	192,5 [123,0;256,0]	$p>0,05$

Продолжение таблицы 33

1	2	3	4
PCT, %	0,21 [0,11;0,28]	0,19 [0,17;0,28]	p>0,05
MPV, фл	10,4 [9,4;11,0]	10,2 [9,6;11,2]	p>0,05
PDW, %	62,6 [59,4;67,1]	63,2 [55,1;67,5]	p>0,05
MPC, г/дл	23,3 [22,3;24,1]	22,5 [21,0;23,9]	p>0,05
MPM, пг	2,22 [2,09;2,37]	2,07 [1,96;2,21]	p=0,025
Large-Plt, $\times 10^3$ клеток/мкл	10,5 [7,0;14,0]	8,0 [6,0;11,0]	p>0,05

Примечание: PLT - концентрация тромбоцитов, РСТ - тромбокрит, MPV - средний объем тромбоцита, PDW - ширина распределения тромбоцитов по объему, MPC - средняя концентрация компонентов тромбоцита, МРМ - средняя сухая масса тромбоцита, Large-Plt - концентрация больших форм тромбоцитов.

Таблица 34 – Характеристика показателей тромбоцитов у глубоко недоношенных новорожденных без геморрагических нарушений в зависимости от варианта физического развития

Показатели (Me [Q25%; Q75%])	Группы обследованных детей		Достоверно сть различий, р
	Глубоко недоношенные новорожденные с отклонениями в физическом развитии (n=20)	Глубоко недоношенные новорожденные с физическими развитием соответствующим гестационному возрасту (n=54)	
PLT, $\times 10^3$ клеток/мкл	151,0 [94,0;198,0]	213,0 [159,0;267,0]	p=0,01
PCT, %	0,17 [0,11;0,23]	0,20 [0,16;0,28]	p=0,019
MPV, фл	9,4 [9,0;10,0]	9,2 [8,6;10,2]	p>0,05
PDW, %	63,7 [53,4;67,1]	63,5 [58,7;67,6]	p>0,05
MPC, г/дл	23,6 [21,6;24,2]	23,1 [21,4;24,0]	p>0,05
MPM, пг	2,20 [2,04;2,38]	2,12 [1,97;2,32]	p>0,05
Large-Plt, $\times 10^3$ клеток/мкл	9,0 [6,0;11,0]	9,0 [7,0;14,0]	p>0,05

Примечание: PLT - концентрация тромбоцитов, РСТ - тромбокрит, MPV - средний объем тромбоцита, PDW - ширина распределения тромбоцитов по объему, MPC - средняя концентрация компонентов тромбоцита, МРМ - средняя сухая масса тромбоцита, Large-Plt - концентрация больших форм тромбоцитов.

При анализе данных анамнеза обследованных глубоко недоношенных новорожденных без геморрагических нарушений установлено, что новорожденные, родившиеся без антенатальной профилактики РДСН по сравнению с детьми, получившими полный курс стероидной профилактики, имели более низкие показатели концентрации тромбоцитов в крови $153,0 [77,0;252,0] \times 10^3$ клеток/мкл, и $200,0 [156,0;267,0] \times 10^3$ клеток/мкл, ($p=0,05$) (рисунок 7) и тромбокрита $0,13 [0,10;0,22] \%$ и $0,20 [0,17;0,27] \%$, ($p=0,036$) (рисунок 8), меньшую концентрацию больших форм тромбоцитов $7,5 [6,0;10,0] \times 10^3$ клеток/мкл, и $9,5 [7,0;14,5] \times 10^3$ клеток/мкл, соответственно ($p=0,036$) (рисунок 9). Таким образом, использование глюкокортикоидов при проведении антенатальной профилактики РДСН, вероятно, стимулирует тромбоцитопоэз и образование молодых (крупных) форм тромбоцитов, в циркуляцию поступают более функционально активные тромбоциты, что способствует оптимальному функционированию тромбоцитарного звена.

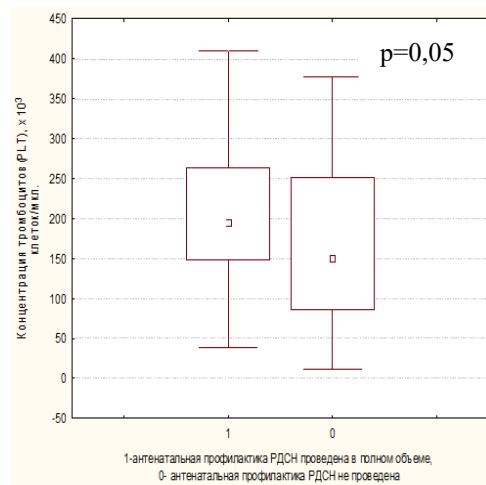


Рисунок 7 – Зависимость показателя концентрации тромбоцитов в крови у глубоко недоношенных новорожденных без геморрагических нарушений от проведения антенатальной профилактики РДСН

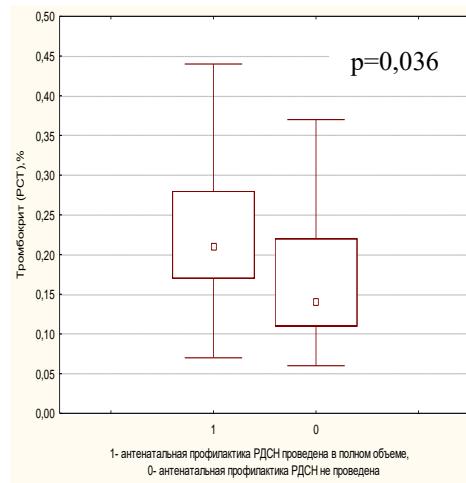


Рисунок 8 – Зависимость тромбокрита крови у глубоко недоношенных новорожденных без геморрагических нарушений от проведения антенатальной профилактики РДСН

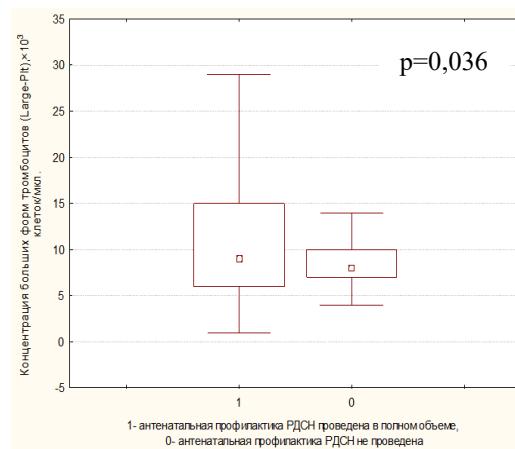


Рисунок 9 – Зависимость показателя концентрации больших форм тромбоцитов в крови глубоко недоношенных новорожденных без геморрагических нарушений от проведения антенатальной профилактики РДСН

Изучение тромбоцитарных показателей углубоко недоношенных новорожденных в зависимости от перенесенной асфиксии и ее тяжести в родах показало, что дети, рожденные в состоянии тяжелой асфиксии, по сравнению с детьми со среднетяжелой асфиксиею, имели более низкие уровни MPC: 22,0 [21,1;23,0] г/дл, и 23,5 [21,6;24,2] г/дл, соответственно, ($p=0,016$) (таблица 35),

сниженная гранулярность тромбоцитов указывает на преобладание в крови у глубоко недоношенных новорожденных низко активных тромбоцитов, что вероятно, может приводить к нарушениям в системе гемостаза у недоношенных новорожденных с тяжелой асфиксиею при рождении. Установлена значимая положительная корреляционная связь оценки по шкале Апгар в конце первой минуты жизни и гранулярности тромбоцитов у глубоко недоношенных новорожденных ($r=0,25$, $p=0,028$), таким образом у детей, рожденных в состоянии тяжелой асфиксии, циркулируют функционально менее активные тромбоциты, что дополнительно способствует развитию геморрагических нарушений.

Таблица 35 – Характеристика показателей тромбоцитов у глубоко недоношенных новорожденных без геморрагических нарушений в зависимости от тяжести асфиксии при рождении

Показатели (Me [Q25%; Q75%])	Группы обследованных детей		Достоверн ость различий, p
	Глубоко недоношенные новорожденные с тяжелой асфиксиею при рождении (n=18)	Глубоко недоношенные новорожденные с умеренной асфиксиею при рождении (n=56)	
PLT, $\times 10^3$ клеток/мкл	181,0 [145,0;265,0]	197,5 [112,0;263,0]	$p>0,05$
PCT, %	0,20 [0,16;0,28]	0,20 [0,12;0,27]	$p>0,05$
MPV, фл	10,4 [9,0;11,0]	10,2 [9,6;11,2]	$p>0,05$
PDW, %	63,6 [60,9;67,1]	63,1 [57,3;67,4]	$p>0,05$
MPC, г/дл	22,0 [21,1;23,0]	23,5 [21,6;24,2]	$p=0,016$
MPM, пг	2,16 [1,97;2,35]	2,14 [1,98;2,32]	$p>0,05$
Large-Plt, $\times 10^3$ клеток/мкл	11,0 [7,0;15,0]	8,5 [6,0;12,0]	$p>0,05$

Примечание: PLT - концентрация тромбоцитов, PCT - тромбокрит, MPV - средний объем тромбоцита, PDW - ширина распределения тромбоцитов по объему, MPC - средняя концентрация компонентов тромбоцита, MPM - средняя сухая масса тромбоцита, Large-Plt - концентрация больших форм тромбоцитов.

Также установлено, что концентрация тромбоцитов в крови у глубоко недоношенных новорожденных зависит от концентрации кислорода в кислородно-воздушной смеси применяемой при проведении респираторной терапии на этапе родильного зала: при использовании концентрации $O_2 > 50\%$ – 158,0 [112,0;197,0] $\times 10^3$ клеток/мкл, от 35% до 45% – 204,0 [143,0;275,0] $\times 10^3$ клеток/мкл., <30% – 273,5 [265,0;282,0] $\times 10^3$ клеток/мкл, (рисунок 10).

Установлена значимая отрицательная корреляционная связь концентрации кислорода (O_2) в кислородно-воздушной смеси при проведении респираторной терапии в родильном зале и количества тромбоцитов в крови ($r=-0,26$; $p=0,019$). Следовательно, большие концентрации O_2 , используемые при проведении респираторной терапии в раннем неонатальном периоде, возможно, тормозят тромбоцитопоэз.

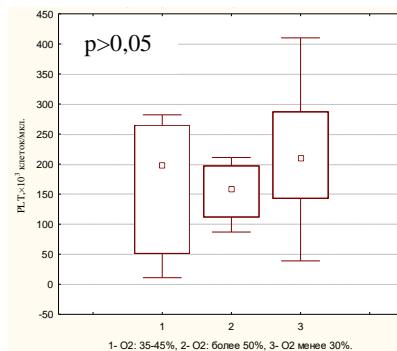


Рисунок 10 – Зависимость концентрации тромбоцитов в крови от процентного содержания кислорода в кислородно-воздушной смеси у глубоко-недоношенных новорожденных без геморрагических нарушений

Таким образом морфофункциональное состояние тромбоцитарного звена гемостаза зависит от многих факторов, а именно: пола новорожденного, проведения антенатальной профилактики РДСН, варианта физического развития, наличия тяжелой асфиксии при рождении, использования дополнительного кислорода при проведении респираторной терапии в родильном зале.

4.2 Особенности показателей тромбоцитов у глубоко недоношенных новорожденных с геморрагическими нарушениями

При оценке параметров тромбоцитов у глубоко недоношенных новорожденных с геморрагическими нарушениями, возникшими в раннем неонатальном периоде, отмечено статистически значимо меньшая концентрация тромбоцитов в крови ($p=0,002$) в сравнении с глубоко недоношенными новорожденными без геморрагических нарушений ($222,0 [165,0;252,0] \times 10^3$ клеток/мкл и $238,5 [213,5;291,0] \times 10^3$ клеток/мкл, соответственно), и повышенное содержание тромбоцитов с большей средней концентрацией компонентов ($p=0,006$) ($25,3 [24,3;25,8]$ г/дл и $23,6 [22,6;24,8]$ г/дл, соответственно), (таблица 36).

Таблица 36 – Особенности показателей тромбоцитов у глубоко недоношенных новорожденных в зависимости от наличия геморрагических нарушений в раннем неонатальном периоде

Показатели тромбоцитов (Ме [Q25%; Q75%])	Группы обследованных детей		Достоверность различий, р
	Глубоко недоношенные новорожденные с геморрагическими нарушениями (n=58)	Глубоко недоношенные новорожденные без геморрагических нарушений (n=74)	
1	2	3	4
PLT, $\times 10^3$ клеток/мкл	222,0[165,0;252,0]	238,5[213,5;291,0]	$p=0,002$
PCT, %	0,19[0,15;0,23]	0,22[0,17;0,26]	$p>0,05$
MPV, фл	9,1[8,6;10,7]	9,2[8,7;10,1]	$p>0,05$
PDW, %	63,8[58,7;70,9]	61,9[60,1;66,8]	$p>0,05$
MPC, г/дл	25,3[24,3;25,8]	23,6[22,6;24,8]	$p=0,006$

Продолжение таблицы 36

1	2	3	4
MPM, пг	2,03[1,94;2,12]	1,97[1,91;2,05]	p>0,05
Large-Plt, $\times 10^3$ клеток/мкл	6,0[5,0;8,0]	7,5[5,5;9,0]	p>0,05

Примечание: PLT - концентрация тромбоцитов, PCT - тромбокрит, MPV – средний объем тромбоцита, PDW - ширина распределения тромбоцитов по объему, MPC - средняя концентрация компонентов тромбоцита, MPM - средняя сухая масса тромбоцита, Large-Plt - концентрация больших форм тромбоцитов.

При этом существенных различий по большинству показателей тромбоцитов у глубоко недоношенных новорожденных с внутрижелудочковыми кровоизлияниями нами получено не было, за исключением величины тромбокрита ($p=0,004$) и гранулярности тромбоцитов ($p=0,002$) (таблица 37).

Таблица 37 – Особенности показателей тромбоцитов у глубоко недоношенных новорожденных в зависимости от развития внутрижелудочных кровоизлияний в раннем неонатальном периоде

Показатели тромбоцитов (Me [Q25%; Q75%])	Подгруппы обследованных детей		Достоверность различий, p
	Глубоко недоношенные новорожденные с ВЖК (n=43)	Глубоко недоношенные новорожденные без ВЖК (n=54)	
PLT, $\times 10^3$ клеток/мкл	231,5[177,0;252,0]	236,5[210,0;291,0]	p>0,05
PCT, %	0,19[0,15;0,23]	0,22[0,18;0,28]	p=0,004
MPV, фл	9,0[8,6;9,7]	9,2[8,7;10,3]	p>0,05
PDW, %	64,3[58,7;70,9]	61,6[59,8;66,6]	p>0,05
MPC, г/дл	24,9[23,8;25,8]	23,6[22,6;25,1]	p=0,002
MPM, пг	2,05[1,94;2,12]	1,97[1,91;2,04]	p>0,05
Large-Plt, $\times 10^3$ клеток/мкл	6,0[5,0;9,0]	7,0[5,0;9,0]	p>0,05

Примечание: PLT - концентрация тромбоцитов, PCT - тромбокрит, MPV – средний объем тромбоцита, PDW - ширина распределения тромбоцитов по объему, MPC - средняя концентрация компонентов тромбоцита, MPM - средняя сухая масса тромбоцита, Large-Plt - концентрация больших форм тромбоцитов.

Для выявления морфофункциональных особенностей показателей тромбоцитов у глубоко недоношенных новорожденных с геморрагическими нарушениями в зависимости от массы тела при рождении и гестационного возраста выделены следующие подгруппы детей: в подгруппу ЭНМТ вошло 23 ребенка, в подгруппу детей ОНМТ – 25 детей, подгруппа новорожденных НМТ сформирована из 10 детей; в зависимости от срока гестации: подгруппа новорожденных с 24 недель по 27 недель 6 дней гестации – 12 детей, подгруппа новорожденных с гестационным возрастом: 28-31 неделя 6 дней – 46 детей. Данные параметров тромбоцитов представлены в таблицах № 38, 39.

Таблица 38 – Характеристика показателей тромбоцитов в 1–3 сутки жизни у глубоко недоношенных новорожденных с геморрагическими нарушениями в зависимости от массы тела при рождении

Показатели (Me [Q25%;Q75%])	Подгруппы обследованных детей			Достоверность различий, р
	ЭНМТ (n=23)	ОНМТ (n=25)	НМТ (n=10)	
	1	2	3	
PLT, $\times 10^3$ клеток/мкл	259,5 [114,0;336,0]	219,0[177,0;2 49,0]	247,0[125,0;2 75,0]	P ₁₋₂ =0,001
PCT, %	0,26 [0,11;0,32]	0,18 [0,16;0,20]	0,21 [0,14;0,23]	P ₁₋₂ =0,03
MPV, фл	10,1 [9,6;11,3]	8,7 [8,4;9,2]	8,7 [8,4;10,8]	P ₁₋₂ =0,01
PDW, %	72,2 [61,1;77,6]	59,4 [58,0;63,7]	70,9 [64,5;76,1]	P ₁₋₂ =0,01 P ₁₋₃ =0,02 P ₂₋₃ =0,02
MPC, г/дл	24,5 [25,7;24,0]	25,0 [23,53;25,9]	25,3 [24,9;25,4]	p>0,05
MPM, пг	2,11 [2,08;2,40]	1,96 [1,87;2,06]	2,05[1,94;2,33]	p>0,05
Large-Plt, $\times 10^3$ клеток/мкл	11,5 [6,5;15,5]	5,0 [5,0;6,0]	8,0 [8,0;10,0]	P ₁₋₂ =0,02 P ₂₋₃ =0,01

Примечание: PLT - концентрация тромбоцитов, PCT - тромбокрит, MPV - средний объем тромбоцита, PDW - ширина распределения тромбоцитов по объему, MPC - средняя концентрация компонентов тромбоцита, MPM - средняя сухая масса тромбоцита, Large-Plt - концентрация больших форм тромбоцитов.

Проведя сравнительный анализ показателей тромбоцитов у глубоко недоношенных новорожденных с геморрагическими нарушениями, установлено (таблица 38), что дети ЭНМТ в сравнении с детьми ОНМТ имеют в раннем неонатальном периоде более высокие значения концентрации тромбоцитов в крови ($p=0,001$), также более высокие значения тромбокрита ($p=0,03$), среднего объема тромбоцита ($p=0,01$), ширины распределения тромбоцитов по объему ($p=0,01$) и концентрации больших форм тромбоцитов ($p=0,02$). Глубоко недоношенные новорожденные с геморрагическими нарушениями и ЭНМТ, в отличие от глубоко недоношенных новорожденных с геморрагическими нарушениями и НМТ, имеют более высокие значения ширины распределения тромбоцитов по объему ($p=0,02$). При сравнении глубоко недоношенных новорожденных с геморрагическими нарушениями и ОНМТ с глубоко недоношенными новорожденными НМТ при рождении выявлены более низкие значения ширины распределения тромбоцитов по объему ($p=0,02$) и более низкие значения концентрации больших форм тромбоцитов ($p=0,01$).

Проведенная оценка параметров тромбоцитов в зависимости от гестационного возраста (таблица 39), показала, что у глубоко недоношенных новорожденных с геморрагическими нарушениями и с гестационным возрастом 24-27 недель по сравнению с детьми 28-31 неделя гестации регистрируется более высокая концентрация тромбоцитов в крови ($p=0,02$) и более высокие показатели тромбокрита ($p=0,01$).

Таблица 39 – Характеристика показателей тромбоцитов в 1-3 сутки жизни у новорожденных с геморрагическими нарушениями в зависимости от гестационного возраста

Показатели (Ме [Q25%; Q75%])	Гестационный возраст обследованных новорожденных		Достоверность различий, р
	24-27 недель (n=12)	28-31 неделя (n=46)	
PLT ×10 ³ клеток/мкл	295,5[248,0; 364,0]	204,0[158,0;250,0]	p=0,02
PCT, %	0,28 [0,22;0,38]	0,18 [0,14;0,21]	p=0,01
MPV, фл	9,6 [9,0;10,5]	9,0 [8,6;10,7]	p>0,05
PDW, %	68,9 [55,4;75,5]	63,8 [59,4;67,8]	p>0,05
MPC, г/дл	23,8 [23,5;24,7]	25,3 [24,3;25,8]	p>0,05
MPM, пг	2,10 [1,87;2,12]	2,03 [1,94;2,15]	p>0,05
Large-Plt, ×10 ³ клеток/мкл	14,0 [5,0;17,0]	6,0 [5,0;8,0]	p>0,05

Примечание: PLT - концентрация тромбоцитов, PCT - тромбокрит, MPV – средний объем тромбоцита, PDW - ширина распределения тромбоцитов по объему, MPC - средняя концентрация компонентов тромбоцита, MPM - средняя сухая масса тромбоцита, Large-Plt - концентрация больших форм тромбоцитов.

Таким образом, у глубоко недоношенных новорожденных с геморрагическими нарушениями, родившимися с ЭНМТ, наблюдаются более высокие значения концентрации тромбоцитов в крови, тромбокрита, среднего объема тромбоцита, ширины распределения тромбоцитов по объему и концентрации больших форм тромбоцитов, а также более высокие значения ширины распределения тромбоцитов по объему. У глубоко недоношенных новорожденных с геморрагическими нарушениями и ОНМТ установлены более низкие значения ширины распределения тромбоцитов по объему и концентрации больших форм тромбоцитов. Глубоко недоношенные новорожденные с геморрагическими нарушениями, родившиеся при сроке гестации 24-27 недель по сравнению с детьми 28-31 неделя имеют более высокую концентрацию тромбоцитов в крови и более высокие показатели тромбокрита. Данные показатели могут указывать как на активный тромбоцитопоэз у данной категории детей, так и на циркуляцию в

крови активированных тромбоцитов, однако этого условия, по-видимому, недостаточно, так как у данной группы детей развились геморрагические нарушения.

Дополнительный корреляционный анализ данных, позволил нам установить значимые корреляционные связи между параметрами тромбоцитов у глубоко недоношенных новорожденных с геморрагическими нарушениями и факторами, от которых зависят некоторые из параметров.

Нами установлена значимая положительная корреляционная связь оценки по шкале Апгар в конце первой и пятой минут жизни и гранулярности тромбоцитов у глубоко недоношенных новорожденных с геморрагическими нарушениями ($r=0,65$, $p=0,0007$; $r=0,52$, $p=0,04$), следовательно у глубоко недоношенных новорожденных с геморрагическими нарушениями, рожденных с более высокими оценками по шкале Апгар наблюдается циркуляция в крови тромбоцитов с большей гранулярностью. При оценке данных pH и кислотно-основного состояния крови, получена: положительная корреляционная связь уровня pH крови взятого в первые часы жизни и МРС ($r=0,68$, $p=0,008$), можно предположить что у глубоко недоношенных новорожденных с низкими значениями pH крови при рождении (то есть при наличии респираторного или метаболического ацидоза), наблюдается циркуляция в крови тромбоцитов с меньшей гранулярностью, что может ограничивать их функциональную активность. Как было сказано ранее, мы установили в крови у глубоко недоношенных новорожденных с геморрагическими нарушениями, более высокий уровень маркеров воспаления. При проведении корреляционного анализа, нам удалось установить отрицательную корреляционную связь между уровнем СРБ в крови в первые сутки жизни и МРС у глубоко недоношенных новорожденных с геморрагическими нарушениями ($r=-0,58$, $p=0,04$), а так же уровнем ПКТ и концентрацией больших форм тромбоцитов (Large-Plt) ($r=-0,72$, $p=0,04$), следовательно чем выше уровень маркеров воспаления, тем меньше функциональная активность тромбоцитов, так как наблюдается циркуляция

тромбоцитов с пониженной гранулярностью, а так же циркуляция меньшего количества больших тромбоцитов.

Установлены и особенности параметров ИВЛ используемых при проведении реанимационных мероприятий и стабилизации состояния у глубоко недоношенных новорожденных с геморрагическими нарушениями: выявлена отрицательная корреляционная связь между максимальным значением РИР при проведении ИВЛ в родильном зале и средней сухой массой тромбоцитов (МРМ) ($r=-0,89$, $p=0,04$) а также, частотой принудительных вдохов при проведении ИВЛ и средней концентрацией компонентов тромбоцитов (МРС) ($r=-0,80$, $p=0,008$). Следовательно, данные параметры вентиляции, как было установлено ранее, не только связаны с риском формирования геморрагических нарушений у глубоко недоношенных новорожденных, но и использование больших значений данных параметров влияет на особенности параметров тромбоцитов.

4.3 Значение показателя гранулярности тромбоцитов для прогнозирования развития внутрижелудочных кровоизлияний у глубоко недоношенных новорожденных

Этиология развития внутрижелудочных кровоизлияний у глубоко недоношенных новорожденных многофакторна. В настоящее время основной вклад в развитие ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных связывают с недостаточной зрелостью зародышевого матрикса в сочетании с нарушениями мозгового кровотока [73]. При этом течение раннего неонатального периода у таких пациентов не в 100% сопровождается развитием ВЖК. Поэтому, установление дополнительных факторов риска формирования ВЖК улучшит диагностическую и прогностическую направленность ведения такого рода пациентов.

На основании полученных данных нами установлены особенности показателей тромбоцитов при формировании у глубоко недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде ВЖК. Результаты исследования (таблица 37)

свидетельствуют, что имеются значимые различия по показателям гранулярности тромбоцитов (МРС) и тромбокрита (РСТ), рисунки №11 и №12.

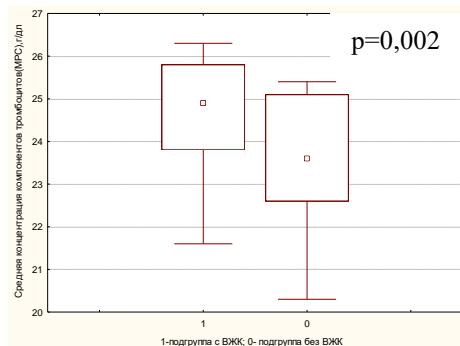


Рисунок 11 – Значение показателя средней концентрации компонентов тромбоцитов в первые сутки жизни у глубоко недоношенных детей в зависимости от развития ВЖК

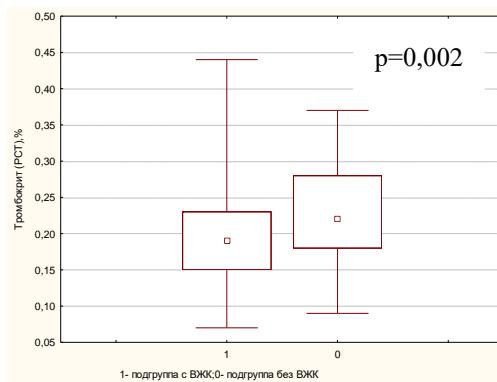


Рисунок 12 – Значение тромбокрита в первые сутки жизни у глубоко недоношенных новорожденных в зависимости от развития ВЖК

Известно, что кальций необходим для агрегации тромбоцитов, секреции в них цитоплазматических гранул [90]. Кальций (Ca^{2+}) содержится в плотной системе каналцев тромбоцита, высвобождается в цитоплазму после активации тромбоцитов. Механизм увеличения концентрации внутриклеточного кальция связан и с поступлением его в клетку извне [91]. В свою очередь, от уровня внутриклеточного кальция напрямую зависит процесс дегрануляции и,

следовательно, активации тромбоцита [89] с последующим запуском каскада реакций свертывающей системы крови. При этом морфофункциональную активность тромбоцитарного звена гемостаза и способность тромбоцитов к активации, характеризует наличие в крови тромбоцитов с высокой средней концентрацией компонентов тромбоцитов (МРС) [98].

Мы предполагаем, что более высокие значения концентрации кальция в крови у глубоко недоношенных новорожденных с ВЖК (таблица 23), могут быть связаны с нарушением его поступления в тромбоциты, что возможно приводит к нарушению процессов дегрануляции, следовательно снижению функциональной активности тромбоцитов и способствует нарушениям в процессах гемостаза у глубоко недоношенных новорожденных.

С учетом полученных данных об уровне кальция в сыворотке крови обследованных пациентов и средней концентрации компонентов тромбоцитов (МРС) с учетом гестационного возраста производился дискриминантный анализ.

Результатом которого стала разработка способа прогнозирования развития внутрижелудочных кровоизлияний у глубоко недоношенных новорожденных. Получение конечного результата, достигается путем определения концентрации общего кальция (Ca^{2+}) и средней концентрации компонентов тромбоцитов (МРС) в венозной крови с учетом гестационного возраста в полных акушерских неделях у новорожденных, менее 32 недель гестации, в первый день жизни с последующим вычислением прогностического индекса D по формуле:

$$D = -28,943 - 0,054 \times A1 + 3,754 \times A2 + 0,908 \times A3, \text{ где:}$$

A1 – срок гестации в полных акушерских неделях;

A2 – концентрация общего кальция (Ca^{2+}), ммоль/л;

A3 – средняя концентрация компонентов тромбоцитов (МРС), г/дл;

- 28,943 – CONSTANT, при D более 0 прогнозируют развитие ВЖК в раннем неонатальном периоде, а при D менее 0 судят об отсутствии ВЖК в раннем неонатальном периоде у глубоко недоношенных новорожденных с сроком гестации менее 32 недель. Точность заявляемого способа – 88,0%, специфичность – 92,8%, чувствительность – 81,8%. Получен патент на изобретение «Способ

прогнозирования внутрижелудочных кровоизлияний у глубоко недоношенных новорожденных» № 2778301, дата регистрации 17.08.2022 года [50].

Внедрение данного способа прогнозирования развития ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных способствует персонифицированному подходу к ведению данной категории пациентов. Своевременность начала проведения профилактических и лечебных мероприятий у глубоко недоношенных новорожденных с целью предотвращения формирования тяжелой инвалидизирующей неврологической патологии, улучшит показатели здоровья и качества жизни детей.

4.4 Факторы риска развития внутрижелудочных кровоизлияний III–IV степени у глубоко недоношенных новорожденных. Возможности прогнозирования

Формирование внутрижелудочных кровоизлияний III–IV степени у глубоко недоношенных новорожденных является самым прогностически неблагоприятным состоянием, так как часто приводит к летальному исходу и инвалидизации [60]. Поэтому раннее прогнозирование их развития, является важной задачей неонатологии. Частота регистрации ВЖК III-IV степени у глубоко недоношенных новорожденных в ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России составляет до 0,2%, поэтому нами ретроспективно проанализированы данные анамнеза и лабораторно-инструментальных методов обследования 29 детей, родившихся до 32 недели гестации, развивших ВЖК III–IV степени, в период с 2006 по 2021 год.

Подбор новорожденных проводился методом копий пар с учетом гестационного возраста. По результатам проведенного анализа выделены особенности данных анамнеза, данных клинической картины и лабораторных методов исследования. Клиническая характеристика глубоко недоношенных новорожденных представлена в таблице №40 и на рисунке №13.

Таблица 40 – Клиническая характеристика глубоко недоношенных новорожденных в зависимости от развития ВЖК III-IV степени в раннем неонатальном периоде

Параметры (Мe [Q25%; Q75%])	Группы обследованных детей		Достоверно сть различий, р
	Глубоко недоношенные новорожденные с ВЖК III-IV степени (n=29)	Глубоко недоношенные новорожденные без ВЖК (n=30)	
Гестационный возраст, нед	30,0 [29,0;31,0]	31,5 [30,0;31,0]	p>0,05
Масса тела при рождении, гр	920,0 [780,0;1000,0]	1450[1170,0;1493,0]	p=0,000001
Длина тела при рождении, см	33,0 [29,0;35,0]	40,0 [37,0;41,0]	p=0,000005
Окружность головы при рождении, см	25,0 [24,0;27,0]	28,0 [27,0;30,0]	p=0,00002
Окружность грудной клетки при рождении, см	23,0 [19,0;24,0]	25,0 [24,0;26,0]	p=0,0001
Оценка по шкале Апгар в конце 1 минуты жизни, баллы	2,0 [2,0;3,0]	5,0 [5,0;6,0]	p=0,00000
Оценка по шкале Апгар в конце 5 минуты жизни, баллы	4,0 [4,0;5,0]	6,0 [6,0;7,0]	p=0,00000
Концентрация O ₂ , используемая в родильном зале при стабилизации состояния, %	40,0 [35,0;60,0]	21,0 [21,0;25,0]	p=0,000003

Глубоко недоношенные новорожденные, развившие тяжелые внутрижелудочковые кровоизлияния, были сопоставимы по сроку гестации ($p>0,05$), однако, имели меньшие значения антропометрических показателей, а именно: более низкие значения массы тела при рождении ($p=0,000001$), более низкие значения длины тела при рождении ($p=0,000005$), меньшую окружность

головы ($p=0,00002$) и окружность груди ($p=0,0001$), чаще рождались ЭНМТ: – 21 (72,4%) и 6 (20,0%) детей ($p=0,00005$) (ОШ–10,5, 95-ый% ДИ 3,13–35,2), (рисунок 13) имели более низкую оценку по шкале Апгар: 2,0 [2,0;3,0] балла, и 5,0 [5,0;6,0] баллов ($p=0,000000$) в конце 1 минуты жизни и 4,0 [4,0;5,0] балла, и 6,0 [6,0;7,0] баллов ($p=0,000000$) в конце 5 минуты жизни. Оценка параметров физического развития новорожденных показала, что глубоко недоношенные дети, у которых в последующем были диагностированы ВЖК III-IV степени, в большинстве случаев имели параметры, не соответствующие своему сроку гестации.

Состояние детей при рождении расценивалось как крайне тяжелое у 22 (75,8%) детей с ВЖК III–IV степени и у 3 (10,0%) детей без ВЖК ($p=0,000000$) (ОШ–28,29, 95-ый% ДИ 6,54–122,4). Большинство детей требовали проведения ИВЛ в родильном зале (22 (75,8%) и 5 (16,6%) детей ($p=0,00005$) (ОШ–15,7, 95-ый% ДИ 4,36–56,67), в том числе с использованием более высоких концентраций кислорода в кислородно-воздушной смеси: 40,0 [35,0;60,0] %, и 21,0 [21,0;25,0] % ($p=0,000003$) (рисунок 13) При наблюдении за пациентами в динамике у них чаще диагностирована врожденная пневмония (24 (82,7%) и 11 (36,7%) детей ($p=0,0003$) (ОШ–8,29, 95-ый% ДИ 2,46–27,98), (рисунок 13) в анализах крови отмечены более высокие значения количества лейкоцитов: 15,9 [12,7;19,6] $10^9/\text{л}$, и 12,7 [10,0;17,0] $10^9/\text{л}$ ($p=0,004$) и СРБ: 7,0 [0,8;12,4] мг\л, и 0,4 [0,12;2,2] мг\л ($p=0,001$) (рисунок 14, рисунок 15), что подтверждает наличие у них более тяжелой инфекционной патологии.

Роды матерей новорожденных с тяжелыми ВЖК чаще были осложнены дородовой кровопотерей, связанной с ПОНРП или предлежанием плаценты: 20 (68,9%) и 2 (6,7%) случаев ($p=0,000001$) (ОШ–31,11, 95-ый% ДИ 6,06–159,76).



Рисунок 13 – Клиническая характеристика глубоко недоношенных новорожденных в зависимости от развития ВЖК III-IV степени в раннем неонатальном периоде

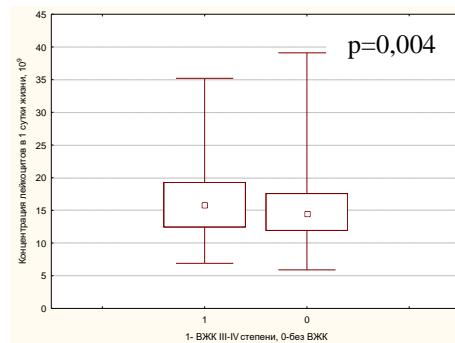


Рисунок 14 – Значение показателя концентрации лейкоцитов в первые сутки жизни в крови у глубоко недоношенных новорожденных в зависимости от развития ВЖК III-IV

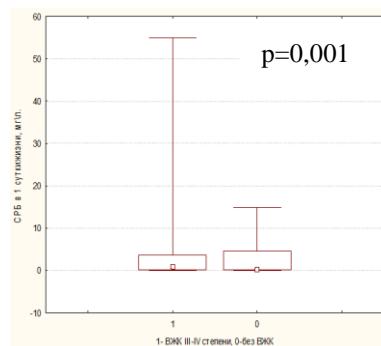


Рисунок 15 – Значение СРБ в первые сутки жизни в крови у глубоко недоношенных новорожденных в зависимости от развития ВЖК III-IV

Полученные данные позволили нам выделить наиболее значимые факторы риска развития ВЖК III-IV степени у глубоко недоношенных новорожденных (рисунок 16).

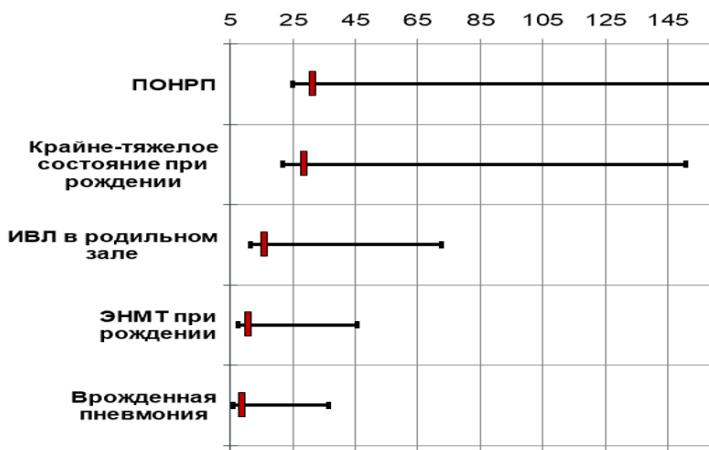


Рисунок 16 – Факторы риска формирования ВЖК III–IV степени у глубоко недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде.

Мы проанализировали тромбоцитарные индексы у глубоко недоношенных новорожденных с ВЖК III-IV степени: у детей со сроком гестации менее 32 недель, ранний неонатальный период которых был осложнен формированием ВЖК III-IV степени, в сравнении с детьми без ВЖК, наблюдались более низкие значения концентрации тромбоцитов в крови: 199,0 [188,0;249,0] $\times 10^3$ клеток/мкл и 260,5 [229,0;289,0] $\times 10^3$ клеток/мкл, соответственно ($p=0,002$), и более высокие показатели средней концентрации компонентов тромбоцитов: 25,3 [24,3;25,9] г/дл и 22,4 [21,5;23,6] г/дл, соответственно ($p=0,000000$), более высокие значения ширины распределения тромбоцитов по объему: 73,4 [64,3;76,4] % и 60,5 [54,2;62,3] %, соответственно, ($p=0,000004$) и концентрации больших форм тромбоцитов 9,0 [6,0;13,0] $\times 10^3$ клеток/мкл и 6,0 [5,0;7,0] $\times 10^3$ клеток/мкл, соответственно ($p=0,0003$) (таблица 41).

Таблица 41 – Параметры тромбоцитов у глубоко недоношенных новорожденных в зависимости от наличия и степени ВЖК

Показатели (Ме [Q25%; Q75%])	Группы обследованных детей		Достоверность различий, р
	Глубоко недоношенные новорожденные с ВЖК III-IV степени (n=29)	Глубоко недоношенные новорожденные без ВЖК (n=30)	
PLT, $\times 10^3$ клеток/мкл	199,0 [188,0;249,0]	260,5 [229,0;289,0]	p=0,002
PCT, %	0,19 [0,15;0,23]	0,22 [0,17;0,26]	p>0,05
MPV, фл	9,1 [8,6;10,7]	9,2 [8,7;10,1]	p>0,05
PDW, %	73,4 [64,3;76,4]	60,5 [54,2;62,3]	p=0,000004
MPC, г/дл	25,3 [24,3;25,9]	22,4 [21,5;23,6]	p=0,000000
MPM, пг	2,03 [1,94;2,12]	1,97 [1,91;2,05]	p>0,05
Large-Plt, $\times 10^3$ клеток/мкл	9,0 [6,0;13,0]	6,0 [5,0;7,0]	p=0,0003

Примечание: PLT - концентрация тромбоцитов, PCT - тромбокрит, MPV - средний объем тромбоцита, PDW - ширина распределения тромбоцитов по объему, MPC - средняя концентрация компонентов тромбоцита, MPM - средняя сухая масса тромбоцита, Large-Plt - концентрация больших форм тромбоцитов.

На основании полученных данных с учетом: гестационного возраста, наличия дородовой кровопотери при ПОНРП или предлежании плаценты, массы и длины тела при рождении, оценки по шкале Апгар в конце первой и пятой минут жизни, проведения искусственной вентиляции легких в родильном зале, концентрации кислорода при проведении респираторной терапии в родильном зале, количества лейкоцитов в крови в первые сутки жизни, концентрации СРБ в крови в первые сутки жизни, а также данных параметров тромбоцитов: количество тромбоцитов, ширина распределения тромбоцитов по объему, средняя концентрация компонентов тромбоцитов, количество больших форм тромбоцитов, разработана программа для ЭВМ «Прогнозирование риска развития тяжелых внутрижелудочных кровоизлияний у глубоко недоношенных новорожденных (нейронная сеть)» (№ 2022664020 от 21.07.2022).

Программа для ЭВМ основана на анализе многослойной когнитивной искусственной нейронной сети с учетом данных о состоянии здоровья ребенка при рождении и в раннем неонатальном периоде, особенностях проведения реанимационных мероприятий в родильном зале, лабораторных показателей крови (всего 14 показателей) и осуществляет прогноз риска развития внутрижелудочных кровоизлияний III–IV степени у глубоко недоношенных новорожденных. При старте программы происходит загрузка параметров и обучение нейронной сети. После обучения открывается вторая форма, где предлагается ввод показателей пациента в соответствующие текстовые поля и производится формирование прогноза (рисунок 17). Для установки программы необходимы следующие условия: тип ЭВМ – IBM совместимые персональные компьютеры; язык – Delphi; ОС – Windows 7, Windows 8, Windows 10, Windows 11; объем программы – 481Кб.

Номер пациента	1	Концентрация кислорода при проведении респираторной терапии в родильном зале	21
Срок гестации (недели)	30	Количество лейкоцитов в крови в первые сутки жизни	11
Дородовая кровопотеря при ПОНРП, предлежание плаценты (0-нет, 1-да)	0	Концентрация СРБ в крови в первые сутки жизни	0,14
Масса тела при рождении, грамм	1398	Количество тромбоцитов в крови(PLT) в первые-трети сутки, 10^3 cells	229
Длина тела при рождении, сантиметры	35	Ширина распределения тромбоцитов по объему(PDW), %	60,5
Оценка по шкале Апгар 1 минута жизни	5	Средняя концентрация компонентов тромбоцитов(MPC), g/dl	22,6
Оценка по шкале Апгар 5 минута жизни	6	Количество больших форм тромбоцитов(Large Plt), 10^3 cells	7
Проведение искусственной вентиляции легких в родильном зале (0-нет, 1-да)	1		

Рисунок 17 – Вид программного окна при вводе показателей пациента

Данная программа для ЭВМ по прогнозированию риска развития внутрижелудочных кровоизлияний III–IV степени у глубоко недоношенных новорожденных внедрена в работу отделения реанимации и интенсивной терапии

новорожденных. Работа программы может быть проиллюстрирована следующими примерами:

Пример №1. Ребенок К., от 5 беременности, 2 преждевременных родов в срок 31 неделя. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез: привычное невынашивание, рубец на матке после операции кесарево сечение, анемия, неполное предлежание плаценты, дородовое кровотечение 150 мл. Оперативное родоразрешение. Антропометрические данные: масса тела при рождении – 1450 гр, длина тела при рождении – 45 см, окружность головы при рождении – 30 см, окружность груди при рождении – 26 см. Оценка по шкале Апгар 4/5 баллов. Оценка по шкале Сильверман – 7 баллов. Состояние с рождения крайне тяжелое по дыхательной недостаточности, недоношенности. Проводилась ИВЛ. Из родовой переведена в ОРИТН. По данным инструментального обследования в ОРИТН выявлено: НСГ на 1,3 сутки жизни – повышенная эхогенность перивентрикулярной зоны. Рентгенологически – признаки врожденной пневмонии. По данным лабораторных методов исследования в 1 сутки жизни: Общий анализ крови: эритроциты – $3,5 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 198 Г/л, цветовой показатель – 0,9, лейкоциты – $5,9 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные нейтрофилы – 1%, сегментоядерные нейтрофилы – 78%, эозинофилы – 10%, моноциты – 15%, лимфоциты – 56%, нейтрофильный индекс – 0,01; Параметры тромбоцитов: PLT – 285×10^3 клеток/мкл, PCT – 0,20 %, MPV – 9,1 фл, PDW – 60,5%, MPC – 22,2 г/дл, MPM – 1,87 пг, Large-Plt – $7,0 \times 10^3$ клеток/мкл. СРБ – 0,21 мг\л. Данные внесены в программу. Результат прогнозирования риска развития ВЖК III-IV степени у данного ребенка выполненный при поступлении новорожденного в ОРИТН, представлен на рисунке №18.

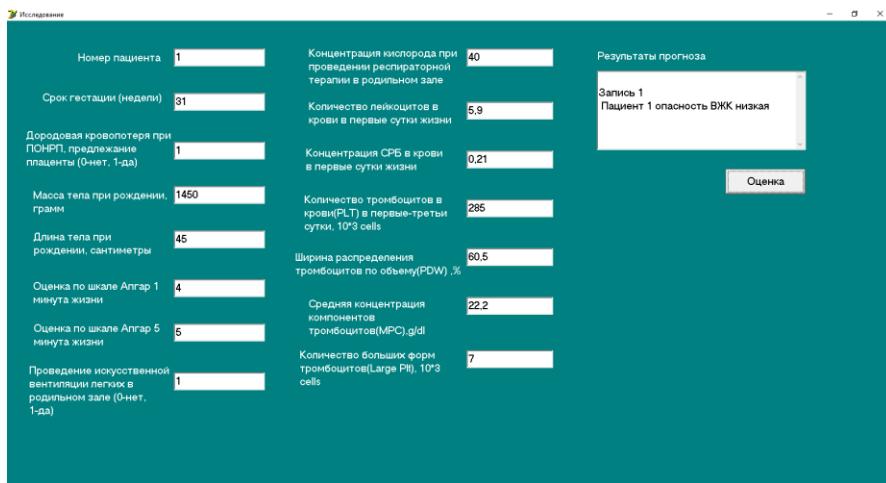


Рисунок 18 – Поле программы с данными и результатом прогнозирования риска развития ВЖК III–IV степени у ребенка К

При дальнейшем обследовании ребенка на 5 сутки жизни, при проведении НСГ диагностировано развитие ВЖК I степени слева.

Пример №2. Ребенок А., от 1 беременности, 1 преждевременных родов при сроке гестации 31 неделя 2 дня. ПОНРП, дородовая кровопотеря 100 мл. Оперативное родоразрешение. Данные антропометрии при рождении: масса тела – 1440 гр, длина тела – 40 см, окружность головы – 32 см, окружность груди – 28 см. Оценка по шкале Апгар 2/3 балла. Состояние с рождения крайне тяжелое по степени асфиксии. Проводилась ИВЛ. Из родовой переведена в ОРИТН. По данным инструментального обследования в ОРИТН выявлено: НСГ на 3 сутки жизни – повышена эхогенность перивентрикулярной зоны. Рентгенологически – признаки врожденной пневмонии. По данным лабораторных методов исследования в 1 сутки жизни: Общий анализ крови: эритроциты – $3,8 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 183 Г/л, цветовой показатель – 1,0, лейкоциты – $21,0 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные нейтрофилы – 2%, сегментоядерные нейтрофилы – 74%, эозинофилы – 5%, моноциты – 10%, лимфоциты – 36%, нейтрофильный индекс – 0,02; Параметры тромбоцитов: PLT – 114×10^3 клеток/мкл, PCT – 0,17 %, MPV – 9,0 фл, PDW – 63,4%, MPC – 24,3 г/дл, MPM – 1,97 пг, Large-Plt – $4,0 \times 10^3$ клеток/мкл. СРБ – 9,8 мг\л. Данные внесены в программу. Результат прогнозирования риска развития ВЖК III-IV степени у

данного ребенка выполненный при поступлении новорожденного в ОРИТН, представлен на рисунке № 19.

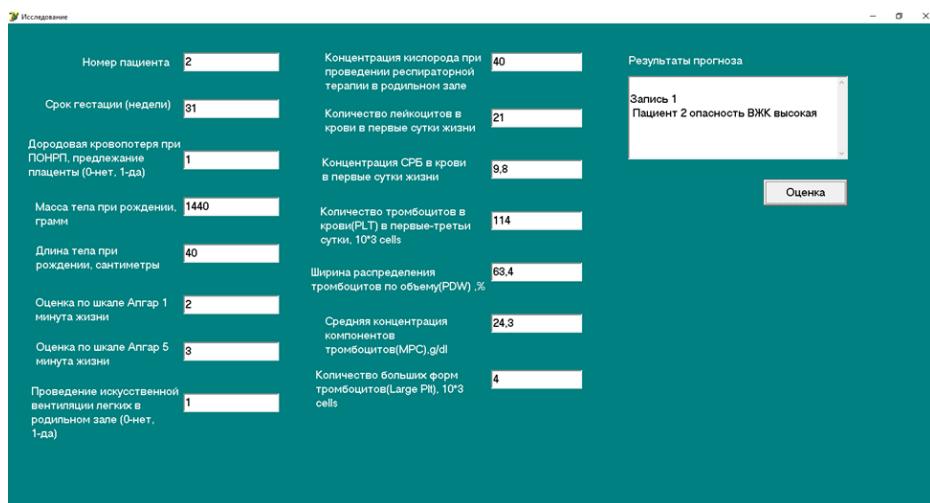


Рисунок 19 – Поле программы с данными и результатом прогнозирования риска развития ВЖК III–IV степени у ребенка А

При дальнейшем обследовании ребенка на 7 сутки жизни, при проведении НСГ диагностировано развитие ВЖК III степени справа.

Пример №3. Ребенок М., от 4 беременности 3 преждевременных родов в 28 недель 4 дня. В чистоягодичном предлежании. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез: аутоиммунный тиреоидит, тяжелая преэклампсия. Оперативное родоразрешение. Антропометрические параметры при рождении: масса тела – 920 гр., длина тела – 33 см, окружность головы – 27 см, окружность груди – 23 см. Оценка по шкале Апгар – 4\6 б. Оценка по шкале Сильверман 4 балла. Состояние ребенка с рождения – тяжелое по дыхательной недостаточности, недоношенности. В родильном зале проводилась nCPAP. Из родовой переведена в ОРИТН. По данным инструментального обследования в ОРИТН выявлено: НСГ 1 сутки жизни – повышенная эхогенность перивентрикулярной зоны. Рентгенологически – признаки врожденной пневмонии. По данным лабораторных методов исследования в 1 сутки жизни: Общий анализ крови: эритроциты – $4,5 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 218 Г/л, цветовой показатель – 1,0, лейкоциты –

$16,8 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные нейтрофилы – 1%, сегментоядерные нейтрофилы – 81%, эозинофилы – 6%, моноциты – 12%, лимфоциты – 37%, нейтрофильный индекс – 0,01; Параметры тромбоцитов: PLT – 193×10^3 клеток/мкл, РСТ – 0,21 %, MPV – 9,3 фл, PDW – 76,5%, MPC – 24,1 г/дл, MPM – 1,96 пг, Large-Plt – $11,0 \times 10^3$ клеток/мкл. СРБ – 13,4 мг\л. Данные внесены в программу. Результат прогнозирования риска развития ВЖК III-IV степени у данного ребенка выполненный при поступлении новорожденного в ОРИТН, представлен на рисунке № 20.

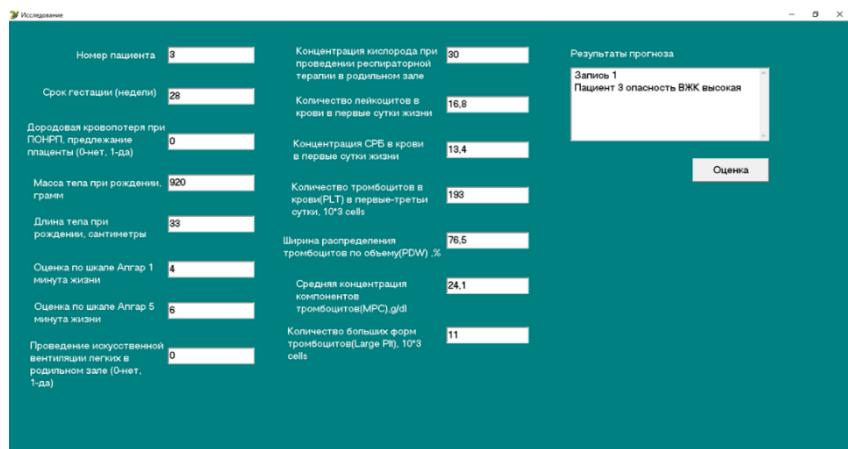


Рисунок 20 – Поле программы с данными и результатом прогнозирования риска развития ВЖК III-IV степени у ребенка М

При дальнейшем обследовании ребенка на 3 и 7 сутки жизни, при проведении НСГ диагностировано развитие ВЖК III степени двустороннего, кровоизлияние в зрительный бугор справа.

Таким образом, анализ клинико-лабораторных данных, выделение особенностей параметров тромбоцитов, полученных при использовании автоматического гематологического анализатора, позволили нам разработать и предложить в практическое здравоохранение способ прогнозирования развития внутрижелудочных кровоизлияний у глубоко недоношенных новорожденных, основанный на определении концентраций общего кальция и средней концентрации компонентов тромбоцитов в крови, и создать автоматизированную

программу по прогнозированию риска развития тяжелых внутрижелудочных кровоизлияний у глубоко недоношенных новорожденных.

Глава 5. ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ, КОНТРОЛИРУЮЩИХ ОСНОВНЫЕ ЗВЕНЬЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА, У ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ГЕМОРРАГИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

5.1. Особенности полиморфизма генов, контролирующих систему гемостаза у глубоко недоношенных новорожденных с геморрагическими нарушениями в раннем неонатальном периоде

Результаты исследования полиморфизма генов, контролирующих сосудисто-тромбоцитарное и плазменное звенья гемостаза у глубоко недоношенных новорожденных с геморрагическими нарушениями вошедших в исследование представлены в таблице № 42.

Достоверной разницы в генных и генотипических частотах по полиморфизму *F2 G20210A* у новорожденных с геморрагическими нарушениями и детей с неосложненным течением раннего неонатального периода выявлено не было, гетерозиготное носительство аллеля 20210A в гене протромбина установлено у двух детей с геморрагическими нарушениями в раннем неонатальном периоде (2,0%).

Из 51 ребенка с геморрагическими нарушениями у двоих зарегистрировался гетерозиготный вариант генотипа в гене *F5 1691G/A* (3,9%); гомозиготный генотип по «негативному» аллелю не выявлялся.

Аллель 10976A гена проконвертина зарегистрирован у 10 детей основной группы (9,8%) и у 11 детей группы сравнения (11,5%) ($p>0,05$). Генотип *F7 10976G/A* имели 19,6% глубоко недоношенных новорождённых с геморрагическими нарушениями и 18,8% детей без геморрагических нарушений; гомозиготный генотип отмечен у 1 ребенка группы сравнения ($p>0,05$).

У новорожденных с геморрагическими нарушениями и детей без геморрагических нарушений в течение раннего неонатального периода, частота встречаемости полиморфизма *F13A1 103T* была сходной (29,4 и 25,0%, соответственно ($p>0,05$)). При этом гетерозиготный вариант генотипа выявлен у

20 детей основной группы и 16 детей группы сравнения, что составило 39,2 и 33,3%, соответственно ($p>0,05$), а гомозиготное носительство установлено в 9,8% случаев у детей с геморрагическими нарушениями и 8,3% случаев без них ($p>0,05$).

В гене фибриногена установлены сходные значения генотипических и генных частот по полиморфизму G(-455)A: аллель *FGB* (-455)A зарегистрирован у 29,4% новорожденных с геморрагическими нарушениями и у 30,2% детей без геморрагических нарушений; гетерозиготный вариант генотипа *FGB* (-455)G/A – зарегистрирован в 43,1 и 35,4% случаев ($p>0,05$). Гомозиготный вариант генотипа *FGB* (-455)A/A установлен у 4 (7,8%) детей с геморрагическими нарушениями и у 6 (12,5%) детей группы сравнения ($p>0,05$).

Анализ полиморфизма гена *PAI-1* 5G(-675)4G, показал отсутствие разницы частот встречаемости аллеля *PAI-1* (-675)4G, (52,9 и 58,3%, соответственно) ($p>0,05$). Гетерозиготный вариант генотипа *PAI-1* (-675)5G/4G у детей основной группы встречался несколько чаще, чем в группе сравнения, 22 (43,1%) и 16 (33,3%) соответственно, однако разница не имела статистической значимости ($p>0,05$).

Распространенность гомозиготного генотипа по «негативному» аллелю превышала аналогичный показатель у детей группы сравнения (31,4 и 41,7%), однако разница так же не имела статистической значимости ($p>0,05$).

Анализ данных полиморфизма гена тромбоцитарного рецептора к фибриногену *ITGB3* T1565C не выявил достоверных различий генных и генотипических частот между новорожденными обеих групп (таблица 42).

При анализе данных полиморфизма гена тромбоцитарного рецептора к коллагену *ITGA2* C807T выявлено наличие статистически достоверных различий встречаемости генотипа *ITGA2* 807T/T: установлено, что данный генотип чаще встречался у глубоко недоношенных новорожденных без геморрагических нарушений – 13 (27,1%) детей, в сравнении с новорожденными с геморрагическими нарушениями – 5 (9,8%) детей ($p=0,02$). Достоверных различий в частоте встречаемости гетерозиготного варианта генотипа и

«неблагоприятного» аллеля, установлено не было ($p>0,05$). Известно, что данный ген, кодирует специализированный рецептор тромбоцитов к коллагену сосудистой стенки, тем самым обеспечивая взаимодействие тромбоцитов с поврежденной сосудистой стенкой запуская последующие этапы свертывания крови. Изменение первичной структуры рецептора вызывает изменения его свойств, и приводит к увеличению скорости адгезии тромбоцитов.

Можно предположить, что в популяции глубоко недоношенных новорожденных без геморрагических нарушений, включенных в наше исследование, наличие гомозиготного варианта генотипа *ITGA2 C807T/T* играет защитную роль, и приводит к более эффективному гемостатическому эффекту за счет увеличения скорости адгезии тромбоцитов, что и обуславливает отсутствие у данной категории детей геморрагических нарушений в течение раннего неонatalного периода.

Таблица 42 – Генные и генотипические частоты в генах системы гемостаза у глубоко недоношенных новорожденных с геморрагическими нарушениями в раннем неонатальном периоде

Аллель и генотип	I группа			II группа			Критерий Фишера	Критерий χ^2	p	OR(OR _{min} – OR _{max})
	n	N	%	n	N	%				
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
<i>F2 20210G</i>	100	102	98%	95	96	99%	1	0,588	0,565	0,631(0,115-3,467)
<i>F2 20210A</i>	2	102	2%	1	96	1%	1	0,588	0,565	1,584(0,288-8,697)
<i>F2 20210G/G</i>	49	51	96,1%	47	48	97,9%	1	0,585	0,787	0,625(0,111-3,513)
<i>F2 20210G/A</i>	2	51	3,9%	1	48	2,1%	1	0,585	0,751	1,599(0,285-8,985)
<i>F5 1691G</i>	100	102	98%	95	96	99%	1	0,588	0,565	0,631(0,115-3,467)
<i>F5 1691A</i>	2	102	2%	1	96	1%	1	0,588	0,565	1,584(0,288-8,697)
<i>F5 1691G/G</i>	49	51	96,1%	47	48	97,9%	1	0,585	0,787	0,625(0,111-3,513)
<i>F5 1691G/A</i>	2	51	3,9%	1	48	2,1%	1	0,585	0,751	1,599(0,285-8,985)
<i>F710976G</i>	92	102	90,2%	85	96	88,5	0,819	0,706	0,653	1,185(0,491-2,857)
<i>F7 10976A</i>	10	102	9,8%	11	96	11,5%	0,819	0,706	0,653	0,844(0,35-2,035)
<i>F710976 G/G</i>	41	51	80,4%	38	48	79,2%	1	0,876	0,902	1,078(0,409-2,841)

Продолжение таблицы 42

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
<i>F710976 G/A</i>	10	51	19,6%	9	48	18,8%	1	0,916	0,898	1,052(0,42-2,632)
<i>F710976A/A</i>	0	51	0%	1	48	2,1%	0,485	0,299	0,312	0,307(0,033-2,863)
<i>FI3A1 103G</i>	72	102	70,6%	72	96	75%	0,526	0,488	0,527	0,803(0,434-1,488)
<i>FI3A1 103T</i>	30	102	29,4%	24	96	25%	0,526	0,488	0,527	1,245(0,672-2,306)
<i>FI3A1103G/G</i>	26	51	51%	28	48	58,3%	0,546	0,466	0,486	0,748(0,344-1,625)
<i>FI3A1 103G/T</i>	20	51	39,2%	16	48	33,3%	0,676	0,538	0,535	1,282(0,576-2,854)
<i>FI3A1 103T/T</i>	5	51	9,8%	4	48	8,3%	1	0,799	0,729	1,17(0,35-3,912)
<i>FGB (-455)G</i>	72	102	70,6%	67	96	69,8%	1	0,903	0,877	1,039(0,564-1,912)
<i>FGB (-455)A</i>	30	102	29,4%	29	96	30,2%	1	0,903	0,877	0,963(0,523-1,772)
<i>FGB (-455)G/G</i>	25	51	49%	25	48	52,1%	0,841	0,764	0,766	0,887(0,409-1,921)
<i>FGB (-455)G/A</i>	22	51	43,1%	17	48	35,4%	0,538	0,437	0,417	1,373(0,623-3,027)
<i>FGB (-455)A/A</i>	4	51	7,8%	6	48	12,5%	0,517	0,446	0,396	0,619(0,183-2,101)
<i>PAI-1(-675)5G</i>	48	102	47,1%	40	96	41,7%	0,476	0,45	0,396	1,241(0,712-2,164)

Продолжение таблицы 42

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
<i>PAI-1</i> (-675)4G	54	102	52,9%	56	96	58,3%	0,476	0,45	0,397	0,805(0,462-1,404)
<i>PAI-1</i> (-675)5G/5G	13	51	25,5%	12	48	25%	1	0,954	0,909	1,024(0,449-2,336)
<i>PAI-1</i> (-675)5G/4G	22	51	43,1%	16	48	33,3%	0,409	0,316	0,308	1,502(0,678-3,329)
<i>PAI-1</i> (-675)4G/4G	16	51	31,4%	20	48	41,7%	0,305	0,286	0,302	0,646(0,289-1,444)
<i>ITGA2-a2</i> 807C	63	102	61,8	51	96	53,1	0,251	0,218	0,201	1,42(0,812-2,485)
<i>ITGA2-a2</i> 807T	39	102	38,2%	45	96	46,9%	0,251	0,218	0,255	0,704(0,402-1,232)
<i>ITGA2-a2</i> 807C/C	17	51	33,3%	16	48	33,3%	1	-	1,0	0,999(0,997-1,001)
<i>ITGA2-a2</i> 807C/T	29	51	56,9%	19	48	39,6%	0,109	0,086	0,93	1,983(0,909-4,33)
<i>ITGA2-a2</i> 807T/T	5	51	9,8%	13	48	27,1%	0,036	0,026	0,02	0,311(0,111-0,869)
<i>ITGB3-b3</i> 1565T	86	102	84,3%	83	96	86,5%	0,693	0,666	0,555	0,848(0,396-1,812)
<i>ITGB3-b3</i> 1565C	16	102	15,7%	13	96	13,5%	0,693	0,666	0,550	1,18(0,552-2,523)
<i>ITGB3-b3</i> 1565T/T	39	51	76,5%	37	48	77,1%	1	0,944	0,906	0,969(0,413-2,275)
<i>ITGB3-b3</i> 1565T/C	8	51	15,7%	9	48	18,8%	0,792	0,684	0,688	0,812(0,297-2,226)
<i>ITGB3-b3</i> 1565C/C	4	51	7,8%	2	48	4,2%	0,679	0,448	0,406	1,762(0,414-7,506)

Примечание. N – общее число наблюдений в группе (аллели/генотипы); n – число носителей аллеля/генотипа в группе.

5.2. Особенности полиморфизма генов, контролирующих систему гемостаза у глубоко недоношенных новорожденных с внутрижелудочковыми кровоизлияниями

Результаты исследования полиморфизма генов системы гемостаза у глубоко недоношенных новорожденных с внутрижелудочковыми кровоизлияниями вошедших в исследование представлены в таблице № 43.

Аллель 20210A II фактора свертывания крови у глубоко недоношенных новорожденных с ВЖК и детей без ВЖК был отмечен в единичных случаях и встречался у 1,1 и 1,8 % новорожденных соответственно ($p>0,05$). Из 44 детей с ВЖК лишь один являлся гетерозиготным носителем «негативного» аллеля *F2* 20210A (2,3%), гомозиготного варианта генотипа по «негативному» аллелю не зарегистрировано.

Лейденовская мутация в *F5* 1691A отмечена в 2,3% случаев среди детей с ВЖК. Однако разница в генных и генотипических частотах по полиморфным вариантам *F5* G1691A между новорожденными обеих групп не достигала статистической значимости ($p>0,05$) (таблица 43).

Частота встречаемости аллеля 10976A гена проконвертина в группе новорожденных с ВЖК была несколько ниже, чем у детей без ВЖК (8,0 и 12,7%, соответственно, $p>0,05$). Однако эта разница не имела статистической значимости. Гомозиготный вариант генотипа по данному аллелю встречался только у новорожденных без ВЖК (1,8%); гетерозиготами по полиморфизму *F7* G10976A среди глубоко недоношенных новорожденных с ВЖК и без ВЖК являлись соответственно 15,9 и 21,8% детей ($p>0,05$).

Таблица 43 – Генные и генотипические частоты в генах системы гемостаза у глубоко недоношенных новорожденных с внутрижелудочковыми кровоизлияниями в раннем неонатальном периоде

Аллель и генотип	I группа			II группа			Критерий Фишера	Критерий χ^2	p	OR(OR _{min} – OR _{max})
	n	N	%	n	N	%				
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
<i>F2 20210G</i>	87	88	98,9%	108	110	98,2%	1	0,695	0,696	1,344(0,304- 5,935)
<i>F2 20210A</i>	1	88	1,1%	2	110	1,8%	1	0,695	0,696	0,744(0,168- 3,285)
<i>F2 20210G/G</i>	43	44	97,7%	53	55	96,4%	1	0,693	0,694	1,355(0,298- 6,162)
<i>F2 20210G/A</i>	1	44	2,3%	2	55	3,6%	1	0,693	0,570	0,738(0,162- 3,355)
<i>F5 1691G</i>	86	88	97,7%	109	110	99,1%	0,586	0,44	0,558	0,474(0,073- 3,09)
<i>F5 1691A</i>	2	88	2,3%	1	110	0,9%	0,586	0,44	0,558	2,11(0,324- 13,755)
<i>F5 1691G/G</i>	42	44	95,5%	54	55	98,2%	0,583	0,436	0,556	0,468(0,071- 3,105)
<i>F5 1691G/A</i>	2	44	4,5%	1	55	1,8%	0,583	0,436	0,410	2,137(0,322- 14,183)
<i>F710976G</i>	81	88	92%	96	110	87,3%	0,355	0,277	0,261	1,633(0,673- 3,963)
<i>F7 10976A</i>	7	88	8%	14	110	12,7%	0,355	0,277	0,261	0,612(0,252- 1,486)
<i>F710976G/G</i>	37	44	84,1%	42	55	76,4%	0,452	0,343	0,329	1,588(0,612- 4,119)

Продолжение таблицы 43

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
<i>F710976G/A</i>	7	44	15,9%	12	55	21,8%	0,609	0,462	0,378	0,696(0,267-1,813)
<i>F710976A/A</i>	0	44	0%	1	55	1,8%	1	0,372	0,347	0,408(0,058-2,879)
<i>F13A1 103G</i>	59	88	67%	85	110	77,3%	0,112	0,109	0,118	0,602(0,323-1,119)
<i>F13A1 103T</i>	29	88	33%	25	110	22,7%	0,112	0,109	0,118	1,662(0,894-3,092)
<i>F13A1103G/G</i>	20	44	45,5%	34	55	61,8%	0,111	0,105	0,947	0,521(0,238-1,144)
<i>F13A1 103G/T</i>	19	44	43,2%	17	55	30,9%	0,217	0,207	0,220	1,682(0,75-3,775)
<i>F13A1 103T/T</i>	5	44	11,4%	4	55	7,3%	0,505	0,484	0,486	1,594(0,435-5,836)
<i>FGB (-455)G</i>	63	88	71,6%	76	110	69,1%	0,756	0,702	0,646	1,123(0,619-2,036)
<i>FGB (-455)A</i>	25	88	28,4%	34	110	30,9%	0,756	0,702	0,758	0,89(0,491-1,614)
<i>FGB (-455) G/G</i>	22	44	50%	28	55	50,9%	1	0,931	0,921	0,965(0,443-2,102)
<i>FGB (-455)G/A</i>	19	44	43,2%	20	55	36,4%	0,539	0,491	0,479	1,324(0,596-2,941)
<i>FGB (-455)A/A</i>	3	44	6,8%	7	55	12,7%	0,505	0,333	0,310	0,545(0,16-1,858)
<i>PAI-1(-675)5G</i>	43	88	48,9%	45	110	40,9%	0,314	0,261	0,206	1,374(0,787-2,408)
<i>PAI-1 (-675)4G</i>	45	88	51,1%	65	110	59,1%	0,314	0,261	0,261	0,727(0,415-1,271)
<i>PAI-1 (-675)5G/5G</i>	13	44	29,5%	12	55	21,8%	0,486	0,383	0,306	1,491(0,612-3,635)

Продолжение таблицы 43

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
<i>PAI-1(-675)5G/4G</i>	17	44	38,6%	21	55	38,2%	1	0,961	1,0	1,021(0,42-2,48)
<i>PAI-1 (-675)4G/4G</i>	14	44	31,8%	22	55	40%	0,529	0,405	0,356	0,708(0,316-1,584)
<i>ITGA2-a2 807C</i>	54	88	61,4%	60	110	54,5%	0,386	0,336	0,323	1,319(0,752-2,313)
<i>ITGA2-a2 807T</i>	34	88	38,6%	50	110	45,5%	0,386	0,336	0,322	0,758(0,432-1,33)
<i>ITGA2-a2 807C/C</i>	15	44	34,1%	18	55	32,7%	1	0,884	0,833	1,065(0,449-2,526)
<i>ITGA2-a2 807C/T</i>	24	44	54,5%	24	55	43,6%	0,316	0,279	0,238	1,537(0,704-3,352)
<i>ITGA2-a2 807T/T</i>	5	44	11,4%	13	55	23,6%	0,189	0,116	0,123	0,438(0,157-1,225)
<i>ITGB3-b3 1565T</i>	74	88	84,1%	95	110	86,4%	0,689	0,647	0,694	0,834(0,378-1,841)
<i>ITGB3-b3 1565C</i>	14	88	15,9%	15	110	13,6%	0,689	0,647	0,550	1,199(0,543-2,648)
<i>ITGB3-b3 1565T/T</i>	33	44	75%	43	55	78,2%	0,812	0,71	0,726	0,837(0,328-2,134)
<i>ITGB3-b3 1565T/C</i>	8	44	18,2%	9	55	16,3%	1	0,809	0,792	1,14(0,388-3,345)
<i>ITGB3-b3 1565C/C</i>	3	44	6,8%	3	55	5,5%	1	0,78	0,675	1,265(0,248-6,463)

Примечание. N – общее число наблюдений в группе (аллели/генотипы); n – число носителей аллеля/генотипа в группе.

Аллель *F13A1* 103T гена фибриназы у глубоко недоношенных новорожденных с ВЖК встречался в 33,0% случаев, несколько чаще чем у детей группы без ВЖК – 22,7%, однако данные различия не имели статистической значимости ($p>0,05$). Как гетерозиготный, так и гомозиготный варианты генотипов: *F13A1* 103G/T и *F13A1* 103T/T, встречались несколько чаще у новорожденных с ВЖК в сравнении с детьми без таковых (43,2 и 30,9% и 11,4 и 7,3%, соответственно, $p>0,05$).

Аллель (-455)A в гене I фактора свертывания крови, ассоциированный с повышенной продукцией фибриногена, у глубоко недоношенных новорожденных с ВЖК и без выявлялся в одинаковом проценте случаев (28,4 и 30,9%, соответственно, $p>0,05$). Гетерозиготное носительство «негативного» аллеля у детей с ВЖК регистрировалось несколько чаще – 43,2% и 36,4% у детей без ВЖК, однако статистически значимой разницы не отмечено ($p>0,05$). Генотип *FGB* (-455)A/A был отмечен у 12,7% детей без ВЖК и у 6,8% новорожденных с ВЖК.

Частота встречаемости аллеля (-675)4G в гене антагониста тканевого активатора плазминогена у детей с ВЖК и без ВЖК не имела статистически значимой разницы (51,1 и 59,1%, соответственно $p>0,05$). Анализ распределения генотипических частот по полиморфизму *PAI-1* 5G(-675)4G показал, что гетерозиготный генотип регистрировался в одинаковом количестве случаев (38,6 и 38,2%, соответственно). Гомозиготный вариант генотипа зарегистрирован у 31,8% детей с ВЖК, а в группе без ВЖК встречался в 40,0% случаев ($p>0,05$).

Анализ полиморфизма в генах тромбоцитарного рецептора к коллагену *ITGA2-a2* C807T и тромбоцитарного рецептора к фибриногену *ITGB3-b3* T1565C показал отсутствие достоверной разницы в генных и генотипических частотах между глубоко недоношенными новорожденными с ВЖК и без ВЖК. Однако следует отметить, что частота присутствия в генотипе «негативного» аллеля *ITGB3-b3* 1565C, а также частота встречаемости генотипов *ITGB3-b3* 1565T/C и *ITGB3-b3* 1565C/C у детей с ВЖК несколько превышала распространенность аллеля *ITGA2-a2* 807T и генотипов *ITGA2-a2* 807C/T и *ITGA2-a2* 807T/T у детей без ВЖК ($p>0,05$) (таблица 43).

5.3. Сравнительный анализ сочетанного присутствия в генотипе полиморфных вариантов генов, контролирующих сосудисто-тромбоцитарное и плазменное звенья системы гемостаза у глубоко недоношенных новорожденных с геморрагическими нарушениями

В развитии геморрагических нарушений имеет значение не только присутствие в генотипе определенных «негативных» полиморфизмов, но и их сочетание. Полигенный характер наследования нарушений в системе гемостаза, предполагает суммирование подпорогового действия отдельных полиморфизмов с усилением неблагоприятных фенотипических проявлений. Исходя из этого нами проведен анализ сочетанного присутствия аллелей и генотипов по изученным локусам у глубоко недоношенных новорожденных с геморрагическими нарушениями и без таковых.

Анализ данных показал, что у глубоко недоношенных новорожденных с геморрагическими нарушениями, достоверно чаще отмечается сочетанное присутствие в генотипе неблагоприятных вариантов генов II и XIII факторов свертывания крови (7,8 и 0,0%, соответственно, $p=0,04$, ОШ=4,899 (1,0–46,342)). Таким образом, полиморфизмы, частота которых у глубоко недоношенных новорожденных с геморрагическими нарушениями в раннем неонатальном периоде несколько превышала частоту данных полиморфизмов у детей с неосложненным течением раннего неонатального периода, но не имела статистической значимости, при анализе их сочетанного присутствия у новорожденных продемонстрировали достоверное увеличение распространенности по сравнению с группой сравнения (таблица 44).

Анализ сочетаний генотипических частот в генах, контролирующих сосудисто-тромбоцитарное звено системы гемостаза у глубоко недоношенных новорожденных с геморрагическими нарушениями различий, не выявил.

Таблица 44 – Сравнительный анализ сочетаний генотипических частот в генах, контролирующих плазменное звено системы гемостаза у глубоко недоношенных новорожденных с геморрагическими нарушениями

Аллель и генотип	I группа			II группа			Критерий Фишера	Критерий ХИ ²	p	OR(OR _{min} –OR _{max})
	n	N	%	n	N	%				
<i>F2</i> 20210G/A	4	51	7,8	0	48	0	0,495	0,04	0,04	4,899(1,0-46,342)
<i>F13A1</i> 103G/T										

Примечание. N – общее число наблюдений в группе (аллели/генотипы); n – число носителей аллеля/генотипа в группе.

Исходя из полученных результатов, можно сделать следующие выводы: молекулярно-генетическим предиктором повышенного риска формирования геморрагических нарушений у глубоко недоношенных новорожденных, может выступать одновременное присутствие в генотипе ребенка полиморфизмов *F2* 20210G/A и *F13A1* 103G/T.

Анализируя особенности полиморфизма генов, контролирующих систему гемостаза у глубоко недоношенных новорожденных в зависимости от формирования у них ВЖК, установлено, что генотипы данных контингентов значимо отличаются друг от друга.

У пациентов с верифицированными в раннем неонатальном периоде ВЖК достоверно чаще, чем у новорожденных без ВЖК, в генотипе присутствовали «негативные» аллели в различных сочетаниях: гена фибрин стабилизирующего фактора (*F13A1* 103T), фибриногена (*FGB* (-455)A), серпина (*PAI-1* (-675)4G) и интегрина (*ITGB3-b3* 1565C) ($p=0,022$, ОШ=12,333 (1,426–106,644), а так же гена фибрин стабилизирующего фактора (*F13A1* 103T), фибриногена (*FGB* (-455)A), серпина (*PAI-1* (-675)4G), тромбоцитарного рецептора к фибриногену (*ITGB3-b3* 1565C) и тромбоцитарного рецептора к коллагену (*ITGA2-a2* 807T) ($p=0,022$, ОШ=12,333 (1,426–106,644). Также у детей с ВЖК достоверно чаще в генотипе определялось сочетанное присутствие «негативных» аллелей: гена фибрин стабилизирующего фактора (*F13A1* 103T), фибриногена (*FGB* (-455)A), тромбоцитарного рецептора к фибриногену (*ITGB3-b3* 1565C) и тромбоцитарного рецептора к коллагену (*ITGA2-a2* 807T) ($p=0,04$, ОШ=9,361 (1,007–86,99), а так же гена фибрин стабилизирующего фактора (*F13A1* 103T), тромбоцитарного рецептора к фибриногену (*ITGB3-b3* 1565C) и тромбоцитарного рецептора к коллагену (*ITGA2-a2* 807T) ($p=0,02$, ОШ=12,333 (1,426–106,644). Данные сравнительного анализа представлены в таблице № 45.

Таблица 45 – Сравнительный анализ сочетаний генотипических частот в генах, контролирующих систему гемостаза у глубоко недоношенных новорожденных с внутрижелудочковыми кровоизлияниями

Аллель и генотип	I группа			II группа			Критерий Фишера	Критерий χ^2	p	OR(OR _{min} – OR _{max})
	n	N	%	n	N	%				
<i>F13A1</i> 103T, <i>FGB</i> (-455)A, <i>PAI-1</i> (-675)4G, <i>ITGB3</i> - <i>b3</i> 1565C	4	44	9,1	0	55	0	0,036	0,022	0,022	12,333(1,426-106,644)
<i>F13A1</i> 103T, <i>FGB</i> (-455)A, <i>PAI-1</i> (-675)4G, <i>ITGA2-a2</i> 807T, <i>ITGB3</i> - <i>b3</i> 1565C	4	44	9,1	0	55	0	0,036	0,022	0,022	12,333(1,426-106,644)
<i>F13A1</i> 103T, <i>FGB</i> (-455)A, <i>ITGA2-a2</i> 807T, <i>ITGB3</i> - <i>b3</i> 1565C	3	44	6,8	0	55	0	0,084	0,049	0,04	9,361(1,007-86,99)
<i>F13A1</i> 103T, <i>ITGA2-a2</i> 807T, <i>ITGB3</i> - <i>b3</i> 1565C	4	44	9,1	0	55	0	0,036	0,022	0,02	12,333(1,426-106,644)

Примечание. N – общее число наблюдений в группе (аллели/генотипы); n – число носителей аллеля/генотипа в группе.

Таким образом, молекулярно-генетическими предикторами повышенного риска формирования внутрижелудочных кровоизлияний у глубоко недоношенных новорожденных, могут выступать сочетанные варианты присутствия в генотипе новорожденного «негативных» аллелей генов плазменного и сосудисто-тромбоцитарного звеньев гемостаза: *F13A1* 103T, *FGB* (-455)A, *PAI-1* (-675)4G, *ITGB3-b3* 1565C, *ITGA2-a2* 807T.

Можно сделать следующие выводы: анализ генотипов детей с геморрагическими нарушениями и без таковых, показал достоверное увеличение частоты сочетанного присутствия в генотипе «негативных» аллелей. Общеизвестно, что негативные полиморфизмы поенным локусам, способствуют усилию тромбофилических нарушений, однако, в нашей группе глубоко недоношенных новорожденных наблюдается увеличение риска кровотечений.

Дальнейшее изучение полиморфизма генов, контролирующих состояние сосудисто-тромбоцитарного и плазменного звеньев системы гемостаза, будет способствовать лучшему пониманию механизмов формирования геморрагических и тромботических нарушений, а также перинатальной патологии у глубоко недоношенных новорожденных.

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Развитие геморрагических нарушений, в том числе и ВЖК, у глубоко недоношенных новорожденных часто приводит к утяжелению состояния ребенка и осложненному течению неонатального периода, а также часто является ведущей причиной инвалидности с развитием тяжелого неврологического дефицита и летального исхода [60]. Частота развития геморрагических нарушений у глубоко недоношенных новорожденных по данным ряда исследований колеблется в пределах от 40 до 60% и зависит от срока гестации, фоновой патологии новорожденного и наличия факторов риска [19].

У каждого глубоко недоношенного ребенка развитие геморрагических нарушений значимо повышает вероятность формирования ряда заболеваний, свойственных недоношенным новорожденным, что в свою очередь обуславливает увеличение сроков госпитализации и необходимость в длительной реабилитации данной категории пациентов. Поэтому прогнозирование риска развития геморрагических нарушений, в том числе и ВЖК, у новорожденных сроком гестации менее 32 недель, остается одной из основных задач современной неонатологии. В свою очередь вероятность развития геморрагических нарушений у новорожденных детей, по-видимому, ограничивается не только сроком гестации, наличием факторов риска и сопутствующей патологии, но и обусловлена морфофункциональными особенностями тромбоцитарного и плазменного звеньев системы гемостаза, свойственных недоношенным новорожденным, а также особенностями генов, контролирующих систему гемостаза.

В соответствии с целью и задачами исследования на базе ОРИТН и отделения выхаживания недоношенных новорожденных ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В. Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации проведено комплексное обследование 174 глубоко недоношенных новорожденных, гестационного возраста от 24 до 32 недель. В зависимости от развития в раннем неонатальном

периоде геморрагических нарушений, дети подразделены на две группы. Первую группу (I) составили 58 глубоко недоношенных новорожденных со сроком гестации менее 32 недель и геморрагическими нарушениями в раннем неонатальном периоде; вторую (II) – 74 глубоко недоношенных новорожденных без геморрагических нарушений в течение неонатального периода.

Наиболее часто течение раннего неонатального периода у глубоко недоношенных новорожденных, вошедших в проспективное исследование, было осложнено развитием ВЖК I-II степени – 72,4%, второе место по частоте развития в структуре нарушений занимали желудочно-кишечные и легочные кровотечения (по 17,2%), на третьем месте находились - гематома печени и субарахноидальное кровоизлияние (по 6,9%). ВЖК III-IV степени зарегистрированы у 1,7% детей обследованных групп. Почти у каждого второго ребенка наблюдались сочетанные варианты геморрагических нарушений.

Можно отметить, что геморрагические нарушения у новорожденных основной группы были диагностированы в течение первой недели жизни: ВЖК I-II степени были диагностированы в первые 72 часа жизни, ВЖК III степени в течение первых 7 суток, легочное кровотечение чаще развивалось к концу 3 суток жизни, желудочно-кишечное кровотечение на 3-5 сутки жизни.

Для уточнения и анализа значимости факторов риска развития геморрагических нарушений проведен анализ акушерско-гинекологического, социально-биологического анамнеза, течения беременности и родов.

Большинство матерей глубоко недоношенных новорожденных обеих групп исследования имели отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, осложненное течение беременности родов, а также различную экстрагенитальную патологию. Для матерей детей с геморрагическими нарушениями было характерно обострение хронического гастрита во время данной беременности ($\text{ОШ}=7,50$ (ДИ 1,57–35,74), $p=0,0006$).

Данные нескольких исследований показывают значимость хронического воспалительного процесса у матери для формирования нарушений в системе гемостаза у недоношенных новорожденных [127,102]. Течение беременности у

матерей глубоко недоношенных детей с геморрагическими нарушениями чаще осложнялось развитием истмико-цервикальной недостаточности (ОШ=3,94 (ДИ 1,45–10,68), $p=0,01$), что является несомненным фактором риска рождения ребенка преждевременно, и при развитии которой возможно формирование воспалительного процесса у плода, а следовательно, и развитие нарушений в системе гемостаза. Проведя отдельную оценку факторов риска развития ВЖК, нами установлено, что роды матерей новорожденных с ВЖК чаще были осложнены развитием более длительного безводного промежутка, что так же увеличивает вероятность внутриутробного инфицирования ребенка [108].

Частота самостоятельных родов и родоразрешений путем операции кесарева сечения в группах новорожденных не различалась, что несколько противоречит данным некоторых рандомизированных контролируемых исследований, в которых самостоятельные преждевременные роды выступают в качестве предиктора развития внутрижелудочных кровоизлияний [87,93]. По данным нашего исследования беременность у женщин, родивших глубоко недоношенных новорожденных, развивших внутрижелудочные кровоизлияния в раннем неонатальном периоде, чаще осложнялась развитием хронической внутриутробной гипоксии плода (ХВУГП) (ОШ=2,31 (ДИ 0,81–6,59), $p=0,0001$), а роды у матерей детей с геморрагическими нарушениями чаще осложнялись дородовой кровопотерей при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты (ОШ=3,23 (ДИ 1,05–9,90), $p=0,03$), развитием дистресса плода с изменением ЧСС (ОШ=2,96 (ДИ 1,04–8,44), $p=0,03$). Данные осложнения родов приводят к развитию гипоксии плода с развитием компенсаторной гемодинамической адаптации, включающей повышение интенсивности кровотока в головном мозге. По данным ряда исследований даже кратковременная гипоксия способна привести к развитию эндотелиальной дисфункции с последующим включением механизмов стабилизации гемостаза [21], а учитывая анатомо-физиологические и морфофункциональные особенности в системе гемостаза у глубоко недоношенных новорожденных данная ситуация может приводить к срыву компенсаторных механизмов и развитию геморрагических нарушений.

Проведенные ранее исследования указывают в качестве фактора риска формирования геморрагических нарушений, в том числе и внутрижелудочных кровоизлияний, отсутствие полного курса антенатальной стероидной профилактики РДСН [126]. По данным нашего исследования матери глубоко недоношенных новорожденных с геморрагическими нарушениями получили полный или частичный курс профилактики в 74,1% случаев, зависимости развития геморрагических нарушений в том числе внутрижелудочных кровоизлияний от факта проведения стероидной профилактики нами установлено не было. Однако мы установили зависимость некоторых параметров тромбоцитов от проведения профилактики РДСН стероидами, а именно: более высокие значения концентрации тромбоцитов ($p=0,05$), тромбокрита ($p=0,036$) и концентрации больших форм тромбоцитов ($p=0,036$) в крови у глубоко недоношенных новорожденных, чьим матерям был проведен курс антенатальной профилактики, вероятно препараты используемые для антенатальной профилактики РДСН стимулируют тромбоцитопоэз.

Комплексная оценка состояния новорожденных при рождении и в раннем неонатальном периоде показала, что дети в исследуемых группах были сопоставимы по сроку гестации, но значимо различались по антропометрическим показателям. Так, дети с геморрагическими нарушениями имели при рождении более низкую массу тела ($p=0,007$), более низкую длину тела ($p=0,02$), более низкую окружность головы ($p=0,04$) и окружность грудной клетки ($p=0,02$). Большинство новорожденных имели нормальное физическое развитие. Варианты отклонений физического развития в группах, не имели значимых различий. Однако, глубоко недоношенные новорожденные с геморрагическими нарушениями чаще рождались ЭНМТ (ОШ=3,25 (ДИ 1,26–8,39), $p=0,01$), что рассматривается как фактор риска развития геморрагических нарушений у детей сроком гестации до 32 недель.

Большинство новорожденных обеих групп были рождены в состоянии асфиксии, при этом дети, в последующем сформировавшие геморрагические нарушения, имели при рождении более низкие оценки по шкале Апгар как в

конце 1, так и в конце 5 минут жизни ($p=0,006$ и $p=0,02$). Состояние крайней степени тяжести при рождении чаще регистрировалось у детей I группы ($p=0,009$) ($\text{ОШ}=2,93$ (ДИ 1,29–6,64) и было связано с отсутствием самостоятельного дыхания при рождении, наличием тяжелых дыхательных нарушений, обусловленных наличием врожденной пневмонии или респираторного-дистресс синдрома. Новорожденные основной группы имели выраженные дыхательные нарушения в первые часы жизни, о чем свидетельствует более высокая оценка по шкале Сильверман, следовательно они чаще нуждались в проведении искусственной вентиляции легких ($\text{ОШ}=4,21$ (ДИ 1,80–9,83), $p=0,0005$). Этой категории пациентов чаще требовалась дотация более высокой концентрации кислорода при проведении респираторной поддержки 25,0 [21,0;40,0]% и 21,0 [21,0;25,0]%, соответственно ($p=0,017$) и использования большей частоты принудительных вдохов при проведении ИВЛ: 50,0 [40,0;60,0] в мин. и 40,0 [40,0;50,0] в мин., соответственно ($p=0,024$) и чаще требовали введения экзогенного сурфактанта ($\text{ОШ}=2,97$, 95-ый% ДИ 1,27–6,96), $p=0,01$).

Практически в половине случаев у детей с геморрагическими нарушениями в качестве способа введения сурфактанта использовался метод «INSURE» – 24 (41,4%) ребенка, в сравнении с детьми II группы – 16 (21,6%) ($p=0,01$) ($\text{ОШ}=2,56$, 95-ый% ДИ 1,20–5,48). Метод малоинвазивного введения сурфактанта – «LISA» у глубоко недоношенных новорожденных с геморрагическими нарушениями использовался реже, что объясняется большим количеством новорожденных гестационного возраста 28 недель и более [11]. Различий в группах при введении сурфактанта в дополнительный порт интубационной трубки при продолжающейся ИВЛ получено не было. Снижение риска развития геморрагических нарушений, в том числе и ВЖК, может быть объяснено отсутствием болезненной процедуры интубации трахеи, с последующей ИВЛ и снижением частоты развития вентилятор-индуцированного повреждения легких ребенка с развитием легочного кровотечения [92].

Установлено, что для поддержания целевого уровня сатурации при проведении реанимационных мероприятий и стабилизации состояния в родильном зале

новорожденным с геморрагическими нарушениями, возникшими в раннем неонатальном периоде, чаще требовалось повышение концентрации кислорода в кислородно-воздушной смеси у 24 детей I группы (41,4%) и 14 детей II группы (18,9%) ($p=0,004$), ОШ=3,03 (1,38–6,61). Использование 100% кислорода регистрировалось только у детей основной группы – 10,3% детей.

Всем глубоко недоношенным новорожденным, включенным в исследование, потребовалось продолжение респираторной поддержки в условиях ОРИТН. При сравнении продолжительности СРАР и ИВЛ у глубоко недоношенных новорожденных не выявлено статистически значимых различий, однако, дети, у которых впоследствии были диагностированы геморрагические нарушения, требовали большей концентрации кислорода в кислородно-воздушной смеси: 30,0 [25,0;40,0] % и 21,0 [21,0;30,0] %, соответственно ($p=0,01$), для достижения целевого уровня сатурации.

Отдельно выделены факторы риска, способствующие формированию внутрижелудочных кровоизлияний у глубоко недоношенных новорожденных. У детей с ВЖК чаще регистрировалось отсутствие самостоятельного дыхания при рождении (ОШ=3,88, 95-ый% ДИ 0,98–18,450, $p=0,002$) и присутствовала значимо большая потребность в проведении ИВЛ в родильном зале с более высокими значениями пикового давления в дыхательных путях (PIP): 20,0 [20,0;21,0] см Н₂O и 19,0 [18,0;20,0] см Н₂O, соответственно, ($p=0,04$). Работами последних лет подтверждается влияние ИВЛ на повышение вероятности развития ВЖК у новорожденных детей [8].

Наряду с факторами материнского анамнеза, указывающими на наличие хронической гипоксии плода, внутриутробного инфицирования, в ходе анализа данных о заболеваемости обследованных новорожденных, установлено, что при наличии дыхательных нарушений у всех новорожденных врожденная пневмония чаще диагностирована у глубоко недоношенных детей с геморрагическими нарушениями в раннем неонатальном периоде ($p=0,005$) (ОШ=2,77, 95-ый% ДИ 1,33–5,78). Этот факт сопровождается различиями в уровнях концентрации лейкоцитов и СРБ у новорожденных исследуемых групп, что дополняет

диагностические критерии инфекционно-воспалительного процесса у новорожденных I группы.

В ходе анализа данных о заболеваемости глубоко недоношенных новорожденных с реализацией геморрагических нарушений в раннем неонатальном периоде установлено, что течение неонатального периода у них чаще было осложнено формированием церебральной ишемии III степени (ОШ–3,25, 95-ый% ДИ 1,49–7,08, $p=0,002$), а в постнеонатальном периоде чаще развивались: бронхо-легочная дисплазия (ОШ–3,11, 95-ый% ДИ 1,49–6,52, $p=0,002$) и ретинопатия недоношенных (ОШ–4,34, 95-ый% ДИ 1,74–10,81, $p=0,0009$), что объясняется большим процентом детей с крайне тяжелым состоянием в основной группе, более высоким процентом детей, требовавшим проведения ИВЛ и высокими потребностями в дотации дополнительного кислорода при проведении респираторной терапии. При этом длительность респираторной терапии значимо не отличалась.

Согласно клиническим рекомендациям, стандартам лечения новорожденных и Приказу Министерства здравоохранения РФ от 10 мая 2017 г. № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи», всем недоношенным новорожденным выполнен развернутый клинический анализ крови и биохимический анализ крови в первые сутки жизни. При оценке результатов лабораторных методов обследования, стоит отметить более высокие уровни маркеров воспаления в первые сутки жизни в крови у новорожденных с геморрагическими нарушениями в виде более высоких значений количества лейкоцитов в сравнении с детьми без геморрагических нарушений: 21,6 [13,8;23,6] $\times 10^9$ и 15,8 [11,2;19,0] $\times 10^9$, ($p=0,000$) соответственно, а так же более высокие уровни СРБ в первые сутки жизни: 1,68 [0,1;9,8] мг\л и 0,3 [0,14;5,8] мг\л, ($p=0,018$) соответственно, что подтверждает наличие у ребенка врожденной инфекции, и в сочетании с результатами рентгенологического исследования органов грудной клетки, позволило в 72,4% случаев диагностировать врожденную пневмонию. По данным некоторых исследований наличие воспалительного процесса в организме новорожденного приводит к изменениям в звеньях системы

гемостаза, а следовательно, при истощении компенсаторных механизмов и развитию геморрагических нарушений [45,22].

Глубоко недоношенные новорожденные с геморрагическими нарушениями, вошедшие в исследование, в раннем неонатальном периоде имели отклонения в системе красного ростка кроветворения, а именно: у них значимо чаще отмечалось развитие анемии (27 (46,6%) и 9 (12,2%) детей соответственно, $p=0,0000$, ОШ=2,97, 95-ый% ДИ 1,27–6,96), что возможно связано как с кровопотерей у данной категории пациентов, так и развитием ранней анемии у крайне незрелых недоношенных новорожденных [37].

Оценка данных биохимического анализа плазмы крови, а именно электролитного состава, показала, что новорожденные с геморрагическими нарушениями имели более высокую концентрацию общего кальция в крови 2,2 [2,1;2,4] ммоль/л, по сравнению с новорожденными без геморрагических нарушений – 2,0 [1,7;2,2] ммоль/л ($p=0,008$).

При анализе данных коагулограмм, взятых в первые сутки жизни, выявлены отклонения в показателях, свидетельствующие о склонности детей к гипокоагуляции с последующим развитием геморрагических нарушений, что также отражено во многих исследованиях, посвященных изучению состояния плазменного звена гемостаза у глубоко недоношенных новорожденных [30].

Детальный анализ данных анамнеза, клинической картины, лабораторных и инструментальных методов исследования, позволил выделить наиболее значимые материнские факторы риска развития геморрагических нарушений в том числе и внутрижелудочных кровоизлияний у глубоко недоношенных новорожденных: истмико-цервикальная недостаточность (ОШ=3,94), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ОШ=3,23), развитие дистресса плода с изменением ЧСС (ОШ=2,96), и неонатальные факторы риска: проведение ИВЛ в родильном зале (ОШ=4,21), экстремально низкая масса тела при рождении (ОШ=3,25), использование дополнительного кислорода при стабилизации состояния в родильном зале (ОШ=3,03), потребность в введении экзогенного

сурфактанта (ОШ=2,97), состояние крайней степени тяжести при рождении (ОШ=2,93).

Всем новорожденным детям, включенным в исследование, в первые сутки жизни выполнялся развернутый клинический анализ крови с определением показателей тромбоцитов на автоматическом гематологическом анализаторе ADVIA 2120i с последующей комплексной оценкой морфофункциональных особенностей тромбоцитов и определения факторов, на них влияющих, а определение значений показателей тромбоцитов у условно здоровых доношенных новорожденных, позволило установить референтные интервалы для автоматического гематологического анализатора.

В общей группе глубоко недоношенных новорожденных, были получены следующие параметры индексов тромбоцитов: PLT – 236,0 [177,0;273,0] $\times 10^3$ кл/мкл, PCT – 0,20 [0,16;0,25] %, MPV – 9,2 [8,7;10,3] фл, PDW – 63,3 [59,8;67,0] %, MPC – 24,3 [23,2;25,4] г/дл, MPM – 1,99 [1,91;2,10] г/дл, Large-Plt – 7,0 [5,0;9,0] $\times 10^3$ кл/мкл.

В ходе исследования установлены особенности тромбоцитарных параметров у глубоко недоношенных новорожденных в зависимости от массы тела при рождении, так у детей ЭНМТ отмечается: более низкая концентрация тромбоцитов в крови, более низкие показатели гранулярности тромбоцитов и более высокие значения ширины распределения тромбоцитов по объему, средней сухой массы тромбоцита и концентрации больших форм тромбоцитов, а установленные корреляционные зависимости между параметрами тромбоцитов и данными антропометрии еще раз подтверждают зависимость показателей тромбоцитов от массы тела при рождении. Данное заключение сопоставимо с данными ряда авторов [138,124], однако для данного гематологического анализатора особенности выявлены впервые.

Установлена гетерогенность популяции тромбоцитов у глубоко недоношенных новорожденных как ЭНМТ при рождении, так и ОНМТ.

Выявлены особенности параметров тромбоцитов в зависимости от гестационного возраста: у глубоко недоношенных новорожденных с

гестационным возрастом 24-27 недель по сравнению с новорожденными 28-31 неделя гестации регистрируется более низкая концентрация тромбоцитов в крови и более низкие показатели среднего объема тромбоцитов. При сравнении доношенных новорожденных с новорожденными гестационного возраста 24–27 недель отмечены более низкие показатели концентрации тромбоцитов в крови, но более высокие значения концентрации больших форм тромбоцитов, что вероятно указывает на тромбоцитопению потребления, при сохранном тромбоцитопоэзе [129].

Новорожденные с гестационным возрастом 28-31 неделя в сравнении с доношенными новорожденными имеют более высокие значения среднего объема тромбоцитов и более низкие значения гранулярности тромбоцита, что указывает на сниженную функциональную активность тромбоцитов у данной категории детей.

В ходе работы мы провели поиск факторов и состояний, определяющих особенности тромбоцитарного звена гемостаза у глубоко недоношенных новорожденных с геморрагическими нарушениями.

Нами установлено, что мальчики, в отличие от девочек, имеют меньшие значения средней сухой массы тромбоцитов (МРМ): 2,07 [1,96; 2,21] пг и 2,22 [2,09; 2,37] пг соответственно, что следует рассматривать как дополнительный фактор риска развития отклонений в состоянии тромбоцитарного звена гемостаза у новорожденных мужского пола, что требует дополнительного исследования. Так же в ходе исследования установлено, что параметры тромбоцитов зависят от варианта физического развития, поэтому отклонения в тромбоцитарном звене гемостаза могут наблюдаться не только у новорожденных с нормальным физическим развитием, но и у детей с задержкой, в том числе ЭНМТ при рождении, но имеющих больший гестационный возраст [114].

Несмотря на то, что не выявлено зависимости влияния проведения антенатальной профилактики РДСН на формирования геморрагических нарушений у глубоко недоношенных новорожденных, нами установлены особенности тромбоцитарных параметров в зависимости от проведения

антенатальной стероидной профилактики, а именно: более высокие значения концентрации тромбоцитов ($p=0,05$), тромбокрита ($p=0,036$) и концентрации больших форм тромбоцитов ($p=0,036$) в крови у глубоко недоношенных новорожденных, следовательно проведение полного курса антенатальной профилактики РДСН, возможно стимулирует тромбоцитопоэз с образованием более активных, крупных форм тромбоцитов, что возможно расценивать как возможную профилактику нарушений в тромбоцитарном звене гемостаза.

При анализе данных тромбоцитарных показателей у глубоко недоношенных новорожденных в зависимости от перенесенной асфиксии и ее тяжести в родах установлено, что дети, рожденные в состоянии тяжелой асфиксии, по сравнению с детьми со среднетяжелой асфиксиею, имеют более низкие уровни MPC: 22,0 [21,1; 23,0] г/дл., и 23,5 [21,6; 24,2] г/дл., соответственно, сниженная гранулярность тромбоцитов указывает на преобладание в крови у глубоко недоношенных новорожденных низко активных тромбоцитов, что вероятно, может приводить к нарушениям в системе гемостаза у недоношенных новорожденных с тяжелой асфиксиею при рождении. Данные подтверждают наличие корреляционных связей оценки по шкале Апгар и показателя MPC: установлена значимая положительная корреляционная связь оценки по шкале Апгар в конце первой минуты жизни и гранулярности тромбоцитов у глубоко недоношенных новорожденных ($r=0,25$, $p=0,028$).

Также нами проанализировано и установлено негативное влияние **больших** концентраций кислорода в кислородно-воздушной смеси при проведении респираторной терапии на концентрацию тромбоцитов в крови: установлена значимая отрицательная корреляционная связь концентрации кислорода (O_2) в кислородно-воздушной смеси при проведении респираторной терапии в родильном зале и количества тромбоцитов в крови ($r=-0,26$; $p=0,019$).

Таким образом моррофункциональное состояние тромбоцитарного звена гемостаза зависит от многих факторов, а именно: пола новорожденного, проведения антенатальной профилактики РДСН, наличия или отсутствия

признаков ЗВУР, тяжести асфиксии при рождении, использования дополнительного кислорода при проведении респираторной терапии.

Оценивая параметры тромбоцитов у глубоко недоношенных новорожденных с геморрагическими нарушениями, возникшими в раннем неонатальном периоде, отмечено статистически значимо меньшая концентрация тромбоцитов в крови в сравнении с глубоко недоношенными новорожденными без геморрагических нарушений ($222,0 [165,0;252,0] \times 10^3$ клеток/мкл и $238,5 [213,5;291,0] \times 10^3$ клеток/мкл, соответственно), а также повышенное содержание тромбоцитов с большей средней концентрацией компонентов ($25,3 [24,3;25,8]$ г/дл и $23,6 [22,6;24,8]$ г/дл, соответственно).

Так как нами были получены спорные данные в показателе гранулярности тромбоцитов у глубоко недоношенных новорожденных и глубоко недоношенных новорожденных с геморрагическими нарушениями, в том числе и внутрижелудочковыми кровоизлияниями, мы решили сопоставить их с данными электролитного баланса у глубоко недоношенных новорожденных. Известно, что некоторые электролиты принимают непосредственное участие в грануляции и активации тромбоцитов [136]. Мы провели анализ наличия взаимосвязи развития геморрагических нарушений и особенности электролитного состава плазмы крови. Нами выявлены более высокие значения концентрации кальция в крови у глубоко недоношенных новорожденных с геморрагическими нарушениями, в том числе и с ВЖК, что может быть связано с нарушением поступления кальция в цитоплазмы тромбоцита через клеточную мембрану, что и приводит к нарушению процесса дегрануляции и последующей активации, следовательно, снижению функциональной активности тромбоцитов у глубоко недоношенных новорожденных, несмотря на их изначально высокую гранулярность, тем самым способствуя развитию геморрагических нарушений.

С учетом полученных данных об уровне кальция в сыворотке крови у обследованных пациентов и средней концентрации компонентов тромбоцитов (МРС) а также с учетом гестационного возраста, нами предложен «Способ прогнозирования внутрижелудочных кровоизлияний у глубоко недоношенных

новорожденных» № 2778301, дата регистрации 17.08.2022 года [50], основанной на вычислении прогностического индекса с учетом гестационного возраста, уровня общего кальция и значений МРС.

Нами установлены наиболее значимые факторы риска формирования ВЖК III-IV степени у глубоко недоношенных новорожденных ЭНМТ: 21 (72,4%) и 6 (20,0%) детей ($p=0,00005$) (ОШ–10,5, 95-ый% ДИ 3,13–35,2), крайне тяжелое состояние при рождении: 22 (75,8%) и 3 (10,0%) детей ($p=0,000000$) (ОШ–28,29, 95-ый% ДИ 6,54–122,4), проведение ИВЛ в родильном зале (22 (75,8%) и 5 (16,6%) детей ($p=0,00005$) (ОШ–15,7, 95-ый% ДИ 4,36–56,67), наличие врожденной пневмонии (24 (82,7%) и 11 (36,7%) детей ($p=0,0003$) (ОШ–8,29, 95-ый% ДИ 2,46–27,98), дородовая кровопотеря, связанная с ПОНРП или предлежанием плаценты: 20 (68,9%) и 2 (6,7%) случаев ($p=0,000001$) (ОШ–31,11, 95-ый% ДИ 6,06–159,76) у матери. При анализе тромбоцитарных индексов у глубоко недоношенных новорожденных, сформировавших ВЖК III-IV степени установлено: более низкие значения концентрации тромбоцитов: 199,0 [188,0;249,0] $\times 10^3$ клеток/мкл и 260,5 [229,0;289,0] $\times 10^3$ клеток/мкл, соответственно ($p=0,002$), и более высокие значения средней концентрации компонентов тромбоцитов: 25,3 [24,3;25,9] г/дл и 22,4 [21,5;23,6] г/дл, соответственно ($p=0,000000$), более высокие значения ширины распределения тромбоцитов по объему: 73,4 [64,3;76,4] % и 60,5 [54,2;62,3] %, соответственно ($p=0,000004$), и концентрации больших форм тромбоцитов 9,0 [6,0;13,0] $\times 10^3$ клеток/мкл и 6,0 [5,0;7,0] $\times 10^3$ клеток/мкл, соответственно ($p=0,0003$). На основании полученных данных с учетом: гестационного возраста, наличия дородовой кровопотери при ПОНРП или предлежании плаценты, массы и длины тела при рождении, оценки по шкале Апгар в конце первой и пятой минут жизни, проведения искусственной вентиляции легких в родильном зале, концентрации кислорода при проведении респираторной терапии в родильном зале, количества лейкоцитов в крови в первые сутки жизни, концентрация СРБ в крови в первые сутки жизни, а так же данных параметров тромбоцитов: количество тромбоцитов, ширина распределения тромбоцитов по объему, средняя концентрация

компонентов тромбоцитов, количество больших форм тромбоцитов, разработана и внедрена в работу ОРИТН программа для ЭВМ «Прогнозирование риска развития тяжелых внутрижелудочных кровоизлияний у глубоко недоношенных новорожденных (нейронная сеть)» (№ 2022664020 от 21.07.2022).

С целью поиска новых предикторов развития геморрагических нарушений проведено исследование полиморфизма генов как сосудисто-тромбоцитарного, так и плазменного звеньев системы гемостаза у глубоко недоношенных новорожденных. Были изучены следующие гены: *F2* – протромбин (фактор II свертывания крови), *F5* – проакцелерин (фактор V свертывания крови), *F7* – проконвертин (фактор VII свертывания крови), *F13A1* – фибриназа (фактор XIII свертывания крови), *FGB* – фибриноген (фактор I свертывания крови), *PAI-1* – серпин (антагонист тканевого активатора плазминогена), *ITGA2- α 2* – интегрин (тромбоцитарный рецептор к коллагену, GpIa), *ITGB3- β 3* – интегрин (тромбоцитарный рецепторфибриногена, GPIIIa). Анализ генотипов детей показал достоверное увеличение частоты сочетанного присутствия в генотипе «негативных» аллелей. Общеизвестно, что «негативные» полиморфизмы по данным локусам, способствуют усилинию тромбофилических нарушений [4], однако, в нашей группе глубоко недоношенных новорожденных наблюдается увеличение риска кровотечений. Установлено, что, молекулярно-генетическими предикторами повышенного риска формирования геморрагических нарушений в том числе и внутрижелудочных кровоизлияний у глубоко недоношенных новорожденных, могут выступать сочетанные варианты присутствия в генотипе новорожденного «негативных» аллелей генов плазменного и сосудисто-тромбоцитарного звеньев гемостаза.

ВЫВОДЫ

1. Факторами риска формирования геморрагических нарушений у глубоко недоношенных новорожденных являются: истмико-цервикальная недостаточность ($OШ=3,94$), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты ($OШ=3,23$), развитие дистресса плода с изменением ЧСС ($OШ=2,96$), проведение ИВЛ на этапе стабилизации состояния в родильном зале ($OШ=4,21$), экстремально низкая масса тела при рождении ($OШ=3,25$), использование дополнительного кислорода при стабилизации состояния в родильном зале ($OШ=3,03$), потребность в введении экзогенного сурфактанта ($OШ=2,97$), состояние крайней степени тяжести при рождении ($OШ=2,93$).
2. Факторами риска ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных служат: наличие хронической внутриутробной гипоксии плода ($OШ= 2,31$), отсутствие самостоятельного дыхания при рождении ($OШ=3,88$), проведение ИВЛ в родильном зале ($OШ= 2,61$) с более высокими значениями пикового давления на вдохе; риск развития ВЖК III-IV степени повышен при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты ($OШ=31,11$), крайне тяжелом состоянии при рождении ($OШ=28,2$), проведении ИВЛ в родильном зале ($OШ=15,7$), ЭНМТ при рождении ($OШ=10,5$), при наличии врожденной пневмонии ($OШ=8,29$).
3. Морфологическими особенностями тромбоцитов у глубоко недоношенных новорожденных по сравнению с доношенными являются следующие: более низкие значения концентрации тромбоцитов в крови (PLT), средней концентрации компонентов тромбоцитов (MPC) и более высокие значения концентрации больших форм тромбоцитов (LargePlt) и среднего объема тромбоцита (MPV).
4. У глубоко недоношенных новорожденных с геморрагическими нарушениями в сравнении с глубоко недоношенными новорожденными без геморрагических нарушений регистрируются: меньшая концентрация тромбоцитов в крови

(PLT), повышенное содержание тромбоцитов с большей средней концентрацией компонентов (MPC); глубоко недоношенные новорожденные с ВЖК III–IV степени имеют более низкие значения концентрации тромбоцитов в крови (PLT), более высокие значения средней концентрации компонентов тромбоцитов (MPC), ширины распределения тромбоцитов по объему (PDW) и концентрации больших форм тромбоцитов (LargePlt).

5. Более высокие значения средней концентрации компонентов тромбоцитов и общего кальция сыворотки крови имеют прогностическое значение для формирования внутрижелудочных кровоизлияний у глубоко недоношенных новорожденных.
6. Молекулярно-генетическими предикторами повышенного риска формирования геморрагических нарушений у глубоко недоношенных новорожденных выступает одновременное присутствие в генотипе ребенка гетерозиготных вариантов генов *F2* 20210G/A и *F13A1* 103G/T, а внутрижелудочных кровоизлияний – сочетанные варианты присутствия в генотипе новорожденного «негативных» аллелей генов: *F13A1* 103T, *FGB* (-455)A, *PAI-1* (-675)4G, *ITGB3-b* 1565C, *ITGA2-a2* 807T.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рождение глубоко недоношенного новорожденного диктует необходимость учитывать совокупность факторов риска развития геморрагических нарушений, в том числе ВЖК, начиная с антенального периода.
2. Полученные значения показателей тромбоцитов у доношенных новорожденных целесообразно использовать в качестве референтных (для автоматического гематологического анализатора): PLT: $171,0\text{-}412,0 \times 10^3$ кл/мкл, PCT: 0,17-0,30 %, MPV: 7,2- 10,5 фл, PDW: 50,7- 70,8 %, MPC: 23,3- 27,7 г/дл, MPM: 1,79- 2,26 г/дл, Large-Plt: $3,0\text{-}11,0 \times 10^3$ кл/мкл.
3. Недоношеным новорожденным сроком гестации менее 32 недель в 1 сутки жизни рекомендуется прогнозирование риска развития геморрагических нарушений с использованием значений средней концентрации компонентов тромбоцитов и уровня общего кальция в крови, с вычислением прогностического индекса $D = - 28,943 - 0,054 \times A1 + 3,754 \times A2 + 0,908 \times A3$, где: A1 – срок гестации в полных акушерских неделях; A2 – концентрация общего кальция (Ca^{2+}), ммоль/л; A3 – средняя концентрация компонентов тромбоцитов (MPC), г/дл; – 28,943 – CONSTANT. При D более 0 прогнозируют развитие ВЖК в раннем неонатальном периоде, а при D менее 0 судят об отсутствии ВЖК в раннем неонатальном периоде.
4. Для прогнозирования развития у глубоко недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде внутрижелудочных кровоизлияний III-IV степени рекомендуется использование программы для ЭВМ «Прогнозирование риска развития тяжелых внутрижелудочных кровоизлияний у глубоко недоношенных новорожденных (нейронная сеть)».

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АЛТ –аланинаминотрансфераза
АСТ –аспартатаминотрансфераза
АЧТВ –активированное частичное тромбопластиновое время
ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние
ГОСТ – государственный стандарт
ДВС-синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
ДИ – доверительный интервал
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
МКБ-Х – международная классификация болезней 10-го пересмотра
МНО – международное нормализованное отношение
НМТ – низкая масса тела
НСГ – нейросонография
 O_2 – кислород
ОНМТ – очень низкая масса тела
ОРITH – отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных
ОШ – отношение шансов
ПВ – протромбиновое время
ПКТ –прокальцитонин
ПОНРП – преждевременная отслойка normally расположенной плаценты
ПТИ –протромбиновый индекс
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РДСН – респираторный дистресс-синдром новорожденного
ТВ – тромбиновое время
УЗИ – ультразвуковое исследование
ХВУГП – хроническая внутриутробная гипоксия плода
ЦНС – центральная нервная система
ЧД – частота дыхательных движений

ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭВМ – электронно-вычислительная машина
ЭНМТ – экстремально низкая масса тела
ЭХО-КГ – эхокардиография
Са – кальций
COVID-19 – corona virus disease 2019
СРБ – С-реактивный белок
CPAP – continuous positive airway pressure
FiO₂ – фракционная доля кислорода
G – гуаниловый нуклеотид
INSURE – intubation/surfactant/extubation
K2EDTA – дикалэтилендиаминтетрауксусная кислота
Large-Plt – large platelet
LISA – less invasive surfactant administration
Ме – медиана
MPC – mean platelet concentration
MPM – mean platelet mass
MPV – mean platelet volume
OR – odds ratio
PCT – plateletcrit
PDW – platelet size distribution width
PEEP – positive end expiration pressure
рН – водородный показатель
PIP – peak inspiratory pressure
PLT – platelet
P-LCR – platelets large cell ratio
r – коэффициент корреляции
SpO₂ – сатурация кислорода

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрович, Ю. С. Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний / Ю. С. Александрович, В. И. Гордеев. – Санкт-Петербург: Изд-во «Сотис». – 2007. – 140 с.
2. Алиева, Л. Б. Современные представления о системе гемостаза у новорожденных детей / Л. Б. Алиева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2011. – Т. 56, № 5. – С. 19–25.
3. Андреев, А. В. Факторы риска формирования и раннее прогнозирование исходов внутрижелудочных кровоизлияний у глубоко недоношенных детей: специальность 3.1.21 «Педиатрия»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Андреев Артем Владимирович; ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Санкт-Петербург, 2022. – 144 с.
4. Баранов, Д. А. Клинические и молекулярно-генетические особенности состояния здоровья детей, рожденных от женщин с маркерами наследственно обусловленной тромбофилии: специальность 14.01.08 "Педиатрия": автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Баранов Дмитрий Алексеевич; ГБОУ ВПО «Уральский Государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Екатеринбург, 2014. – 27 с.
5. Белоусова, Т. В. Состояние, полиморфизм генов системы гемостаза у новорожденных с тромботическими и ишемическими событиями / Т. В. Белоусова, А. А. Леонова, В. А. Плюшкин // Бюллетень сибирской медицины. – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 6–12.
6. Ваганов, А. А. Особенности наследственно-обусловленных тромбозов (анализ клинических случаев у новорожденных детей) / А. А. Ваганов, Т. Е. Таранушенко, Н. А. Паршин // Педиатрия. ConsiliumMedicum. – 2022. – № 1. – С. 28–32.

7. Влияние антенатальной профилактики респираторного дистресс-синдрома на состояние эритроцитарного звена у недоношенных новорожденных / Ю. А. Иваненкова, Н. В. Харламова, Г. Н. Кузьменко [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98, № 6. – С. 264–265.
8. Внутрижелудочковые кровоизлияния у глубоконедоношенных детей: этиопатогенез, клиника, факторы риска и особенности перинатальной профилактики / О. В. Завьялов, И. Н. Пасечник, И. В. Игнатко [и др.] // Врач. – 2021. – Т. 32, № 2. – С. 10–16.
9. Внутрижелудочковые кровоизлияния у недоношенных новорожденных. Основы персонализированной медицинской помощи: учебное пособие / под ред. А. С. Иова. – Санкт-Петербург: СпецЛит, 2020. – 64 с.
10. Володин, Н. Н. Внутрижелудочковые кровоизлияния, постгеморрагическая гидроцефалия у новорожденных детей. Принципы оказания медицинской помощи: методические рекомендации / Н. Н. Володин, С. К. Горельышев, В. Е. Попов. – М., 2014. – 40 с.
11. Володин, Н. Н. Ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом: клинические рекомендации / Н. Н. Володин. – М., 2016. – 48 с.
12. Гараева, С. З. Структура неонатальной заболеваемости детей с задержкой внутриутробного развития / С. З. Гараева // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2015. – № 1(49). – С. 74–76.
13. Гематологические показатели у недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела / О. Н. Альмухаметова, М. В. Осиков, И. А. Федоров, Е. В. Климова // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 5. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25129> (дата обращения: 14.06.2023).
14. Генетические полиморфизмы у детей, ассоциированные с развитием врожденных инфекций / И. В. Никитина, А. Е. Донников, О. А. Крог-Йенсен [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 11. – С. 175–185.
15. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / под ред. В. С. Баранова. – Санкт-Петербург: Изд-во Н-Л, 2009. – 528 с.: ил.

16. Генетический полиморфизм системы гемостаза (обзор литературы) / С. Г. Щербак, Т. А. Камилова, Д. Г. Лисовец [и др.] // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. – 2015. – Т. 7, № 4. – С. 66–75.
17. Геном человека и гены «предрасположенности» (Введение в предиктивную медицину) / В. С. Баранов, Е. В. Баранова, И. Н. Иващенко, М. В. Асеев. – Санкт-Петербург: Интермедика, 2000. – 271 с.
18. Глухов, Б. М. Этиопатогенетические характеристики внутрижелудочных кровоизлияний в структуре перинатальных поражений мозга: обзор литературы и результаты собственных исследований / Б. М. Глухов, Ш. А. Булекбаева, А. К. Байдарбекова // Русский журнал детской неврологии. – 2017. – № 2. – С. 21–33.
19. Заваденко, Н. Н. Нарушения развития и когнитивные дисфункции у детей с заболеваниями нервной системы: научно-практическое руководство / Н. Н. Заваденко, С. А. Немкова. – Москва: Специальное издательство медицинских книг, 2016. – 360 с.
20. Значение врожденных вирусных инфекций как причины перинатальной и младенческой смертности / Л. Л. Нисевич, А. Г. Талалаев, Л. Н. Каск [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2005. – Т. 4, № 2. – С. 19–25.
21. Изменения сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза как предиктор неблагоприятного исхода у новорожденных детей, перенесших асфиксию при рождении / М. В. Кондратьев, А. С. Петрова, А. С. Грызунова [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2023. – Т. 18, № 1. – С. 103–110.
22. Катюхина, А. В. Показатели гемостаза и фибринолиза у недоношенных новорожденных детей с различной патологией / А. В. Катюхина, А. И. Чубарова // Врач-аспирант. – 2014. – Т. 63, № 2. – С. 324–328.
23. Катюхина, А. В. Особенности гемостаза при ишемическом и геморрагическом поражении головного мозга у недоношенных новорожденных / А. В. Катюхина // Национальная Ассоциация Ученых. – 2015. – № 8–2(13). – С. 112–114.

24. Классификация перинатальных поражений нервной системы у новорожденных: методические рекомендации. – М.: Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины, 2000. – 40 с.
25. Клинические протоколы оказания медицинской помощи новорожденным в условиях родильного дома: учебное пособие / Л. А. Иванова, А. С. Иова, Л. И. Королева [и др.]. – Санкт-Петербург: Астерион, 2016. – 68 с.
26. Козлова, Е. Л. Особенности функционирования системы гемостаза в ранний неонатальный период / Е. Л. Козлова, Н. Н. Климкович // Проблемы здоровья и экологии. – 2011. – № 4(30). – С. 13-19.
27. Козлова, Е. Л. Факторы риска развития геморрагического синдрома в неонатальный период / Е. Л. Козлова, Н. Н. Климкович // Проблемы здоровья и экологии. – 2011. – Приложение № 2. – С. 42–45.
28. Кондратьева, М. В. Состояние центральной гемодинамики у здоровых новорожденных детей и перенесших гипоксию / М. В. Кондратьева, Ф. П. Романюк // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2008. – № 4. – С. 181–189.
29. Кузьменко, Г. Н. Оценка нарушений гемостаза у недоношенных новорожденных / Г. Н. Кузьменко, В. В. Чемоданов, С.Б. Назаров // Российский педиатрический журнал. – 2009. – № 5. – С. 4–8.
30. Кузьменко, Г. Н. Состояние гемостаза у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом по данным тромбоэлластографии / Г. Н. Кузьменко, С. Б. Назаров // Академический журнал Западной Сибири. – 2013. – Т. 9, № 3(46). – С. 9–10.
31. Кузьменко, Г. Н. Показатели плазменного гемостаза у детей, рожденных на 35-36-й неделе гестации / Г. Н. Кузьменко, С. Б. Назаров // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – Т. 60, № 1. – С. 38–43.
32. Лабораторные аспекты гемостаза новорожденных / Е. М. Кольцова, Е. Н. Балашова, М. А. Пантелеев, А. Н. Баландина // Вопросы гематологии / онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2018. – Т. 17, № 4. – С. 100–113.

33. Лебедева, О. В. Факторы риска и особенности развития перинатальных повреждений головного мозга у новорожденных с экстремально низкой массой тела / О. В. Лебедева, В. В. Белопасов, Т. А. Чикина // Международный неврологический журнал. – 2010. – № 7. – С. 5–8.
34. Леонова, Е. Ю. Особенности системы гемостаза у новорожденных детей / Е. Ю. Леонова, О. Ю. Синякин // Охрана материнства и детства. – 2016. – № 2(28). – С. 76–81.
35. Маринкин, И. О. Роль нарушений в системе гемостаза и полиморфизма генов в патологии гестационного процесса и перинатального периода / И. О. Маринкин, Т. В. Белоусова, В. А. Плюшкин // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2011. – Т. 9, № 4. – С. 106–110.
36. Машарипова, Р. Т. Теоретические и клинические аспекты тромбоцитопении у новорожденных / Р. Т. Машарипова // Современные медицинские исследования: сборник статей XVI Международной научной медицинской конференции. – Кемерово: Издательский дом "Плутон", 2018. – С. 35–38.
37. Медицинская помощь детям, родившимся на сроке гестации 27 недель и менее / Н. В. Харламова, Т. В. Чаша, А. И. Малышкина [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2015. – № 4(10). – С. 31–32.
38. Мининкова, А.И. Аналитические возможности гематологических анализаторов в оценке тромбоцитов (обзор литературы) / А.И. Мининкова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – № 3. – С. 27–34.
39. Младенческая смертность в Российской Федерации и факторы, влияющие на ее динамику / Д. О. Иванов, В. И. Орёл, Ю. С. Александрович, Д. В. Прометной // Педиатр. – 2017. – Т. 8, № 3. – С. 5–14.
40. Мухamedова, Х. Т. Некоторые особенности гемостаза новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию / Х. Т. Мухamedова // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 398а.
41. Олс, Р. Гематология, иммунология и инфекционные болезни. Проблемы и противоречия в неонатологии / Р. Олс, М. Едер. – Москва: Логосфера, 2013. – 408 с.

42. Опыт ведения венозных тромбозов у новорожденных: два клинических наблюдения / Н. Я. Морозова, А. А. Буров, Е. И. Дорофеева [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2017. – № 2. – С. 91–98.
43. Особенности анамнеза матерей глубоконедоношенных новорожденных с дыхательными нарушениями инфекционной и неинфекционной этиологии / М. А. Ананьева, Н. А. Шилова, Т. В. Чаша [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – Т. 16, № 5. – С. 71–75. – DOI 10.17116/rosakush201616571-75.
44. Особенности геморрагического синдрома и системы гемостаза у недоношенных новорожденных детей / Н. Л. Прокопцева [и др.]. – Красноярск, 2002. – С. 43–47.
45. Особенности гемостаза у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией в раннем неонатальном периоде / А. Н. Горячко, Е. А. Улезко, Ю. В. Рожко [и др.] // Детская медицина Северо-Запада. – 2020. – Т. 8, № 1. – С. 127–128.
46. Особенности гемостаза у новорожденных детей / Е. И. Дорофеева, В. Г. Демихов, Е. В. Демихова [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2013. – Т. 53, № 1. – С. 44–47.
47. Особенности коагуляционного гемостаза у недоношенных новорожденных различных сроков гестации / Г. Н. Кузьменко, С. Б. Назаров, Н. В. Васильева [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2010. – № 10. – С. 6–8.
48. Открытый артериальный проток у недоношенных детей: клинические рекомендации / А. А. Буров, Д. Н. Дегтярев, О. В. Ионов [и др.] – Москва, 2016. – 14 с.
49. Папаян, Л. П. Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний / Л. П. Папаян; под ред. Н. Н. Петрищева. – Санкт-Петербург, 1999. – 121 с.
50. Патент № 2778301 Российской Федерации, МПК G01N 33/49, G01N 33/84. Способ прогнозирования внутрижелудочковых кровоизлияний у глубоконедоношенных новорожденных : 2021135356, заявлено 02.12.2021, опубликовано 17.08.2022 / Харламова Н. В., Будалова А. В., Кузьменко Г.Н., Иваненкова Ю. А., Назаров С. Б.; заявитель федеральное государственное бюджетное учреждение "Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова"

Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). – 6 с. Текст: непосредственный.

51. Патоморфологические особенности поражений головного мозга в зависимости от гестационного возраста / А. Р. Киртбая, В. М. Ляпин, А. А. Епифанцева [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2022. – Т. 10, № 1(35). – С. 16–22.
52. Патрушев, Л. И. Вклад геномики в понимание этиологии сложных многофакторных заболеваний: исследование тромбозов / Л. И. Патрушев // Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии: материалы III Всероссийской научной конференции с международным участием. – Москва, 2007. – С. 181–183.
53. Пизова, Н. В. Тромбофилии: генетические полиморфизмы и сосудистые катастрофы / Н. В. Пизова. – Москва: ИМА-ПРЕСС, 2013. – 248 с.
54. Полиморфизм генов системы гемостаза и фолатного цикла у новорожденных детей, перенесших критические состояния в периоде неонатальной адаптации / Д. А. Баранов, О. П. Ковтун, Н. Н. Кузнецов [и др.] // Вестник Уральской государственной медицинской академии. – 2012. – № 24. – С. 32–33.
55. Полиморфизм генов системы детоксикации и главного комплекса гистосовместимости HLA II класса у глубоконедоношенных новорожденных с врожденной пневмонией / Н. А. Шилова, И. Н. Фетисова, С. С. Межинский [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65, № 5. – С. 47–53.
56. Полиморфизм генов системы детоксикации у глубоконедоношенных детей с бронхолёгочной дисплазией / С. С. Межинский, Н. А. Шилова, Т. В. Чаша [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2018. – Т. 63, № 10. – С. 658–660.
57. Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале: методическое письмо / под ред. Е. Н. Байбариной. – Москва, 2020. – 55 с.
58. Региональная модель реализации медицинской помощи детям, родившимся с очень низкой и экстремально низкой массой тела / Е. А. Матвеева, А. И. Малышкина, Н. В. Харламова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 6. – С. 68–74.

59. Современный взгляд на систему гемостаза : клеточная теория / И. В. Счастливцев, К. В. Лобастов, С. Н. Цаплин, Д. С. Мкртычев // Медицинский совет. – 2019. – № 16. – С. 72–77.
60. Состояние здоровья детей, родившихся от экстремально ранних преждевременных родов с синдромом задержки развития плода / Е. А. Матвеева, А. И. Малышкина, О. М. Филькина, Н. В. Харламова // Российский педиатрический журнал. – 2022. – Т. 3, № 1. – С. 194.
61. Тромбоцитарные индексы как маркеры интенсивности тромбоцитогенеза и агрегационной активности тромбоцитов: патофизиологическая трактовка, клиническое значение, перспективы исследования (обзор) / Л. И. Малинова, Н. В. Фурман, П. В. Долотовская [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2017. – Т. 13, № 4. – С. 813–820.
62. Тяжелая преэклампсия и задержка роста плода: отдаленные прогнозы для матерей и потомства / Е. Л. Долгополова, Н. А. Ломова, А. Л. Караваева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 12. – С. 100–107. – DOI 10.18565/aig.2020.12.100-107.
63. Факторы риска развития внутрижелудочных кровоизлияний у глубоконедоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом / А. В. Андреев, Н. В. Харламова, Н. А. Шилова, А. А. Песенкина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66, № 5. – С. 49–55.
64. Факторы, влияющие на развитие ранней анемии недоношенных / Ю. А. Иваненкова, Н. В. Харламова, Г. Н. Кузьменко, Е. А. Матвеева // Медицина: теория и практика. – 2019. – Т. 4, № 5. – С. 227.
65. Характеристика системы гемостаза у беременных с плацентарной недостаточностью и их новорожденных / Н. В. Путилова, Э. А. Нестерова, Л. А. Пестряева [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2016. – № S3(67). – С. 349–350.
66. Частота геморрагических проявлений у глубоконедоношенных детей / Л. Б. Алиева, А. Г. Антонов, А. С. Буркова, А. А. Ленюшкина // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 2. – С. 53–57.

- 67.Черкасова, С. В. Гемостаз новорожденных / С. В. Черкасова // Практика педиатра. – 2020. – № 1. – С. 49–52.
68. Шабалов, Н. П. Гемостаз в динамике первой недели жизни как отражение механизмов адаптации ко внеутробной жизни новорожденного / Н. П. Шабалов, Д. О. Иванов, Н. Н. Шабалова // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2000. – № 3. – С. 22–36.
69. Шабалов, Н. П. Неонатология : учебное пособие: в 2 т. / Н. П. Шабалов. – 6-е изд., испр. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – Т. 2. – 736 с.
70. Шитикова, А. С. Тромбоцитарный гемостаз / А. С. Шитикова. – Санкт-Петербург, 2000. – 222 с.
71. Aīsina, R. B. Structure and functions of plasminogen/plasmin system / R. B. Aīsina, L. I. Mukhametova // Bioorg Khim. – 2014. – Vol. 40, № 6. – P. 642–657. Russian. doi: 10.1134/s1068162014060028. PMID: 25895360.
72. Assessment of in vitro platelet activation by Advia 120 platelet parameters / A. Giacomini, P. Legovini, F. Antico [et al.] // Lab. Hematol. – 2003. – Vol. 9, № 3. – P. 132–137.
73. Ballabh, P. Intraventricular Hemorrhage in Premature Infants: mechanism of Disease / P. Ballabh // Pediatr Res. – 2010. – № 67. – P. 1–8.
74. Beta-fibrinogen G-455A polymorphisms and recurrent miscarriage / C. Ticconi, F. Mancinelli, P. Gravina [et al.] // Gynecol. Obstet Invest. – 2011. – Vol. 71, № 3. – P. 198–201.
75. Bussel, J. B. Platelets : New Understanding of Platelet Glycoproteins and Their Role in Disease / J. B. Bussel, T. J. Kunicki, A. D. Michelson // Hematology. – 2000. – № 1. – P. 222–240.
76. Chessells, J. M. Coagulation studies in severe birth asphyxia / J. M. Chessells, J. S. Wigglesworth // Arch Dis Child. – 1971. – Vol. 46, № 247. – P. 253–256.
77. Chorioamnionitis and prematurity: a critical review / P. Martinelli, L. Sarno, G. M. Maruotti, R. R. R. Paludetto // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2012. – Vol. 25, Suppl. 4. – P. 21–23.

78. Decreased numbers of dense granules in fetal and neonatal platelets / D. Urban, F. G. Pluthero, H. Christensen [etal.] // Haematologica. – 2017. – Vol. 102, № 2. – P. 36–38.
79. Developmental differences in megakaryocytopoiesis are associated with up-regulated TPO signaling through mTOR and elevated GATA-1 levels in neonatal megakaryocytes / Z. J. Liu, J. Italiano, F. Ferrer-Marin [et al.] // Blood. – 2011. – Vol. 117. – P. 4106–4117.
80. Early Preeclampsia Effect on Preterm Newborns Outcome / M. Matyas, M. Hasmasanu, C. N. Silaghi [et al.] // Journal of clinical medicine. – 2022. – Vol. 11, № 2. – P. 452.
81. Factor XIII Val34Leu variant and the risk of myocardial infarction: a meta-analysis / M. Shafey, J. L. Anderson, D. Scarvelis [et al.] // Thromb. Haemost. – 2007. – Vol. 97. – P. 635–641.
82. Frequency and Severity of Thrombocytopenia in Neonatal Sepsis / M. Arabdin, A. Khan, S. Zia [et al.] // Cureus. – 2022. – Vol. 14, № 2. – P. e22665.
83. Genetic markers for inherited thrombophilia are associated with fetal growth retardation in the population of Central Russia / E. Reshetnikov, O. Zarudskaya, A. Polonikov [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2017. – Vol. 43, № 7. – P. 1139–1144. doi: 10.1111/jog.13329.
84. Haley, K. M. Neonatal platelets: mediators of primary hemostasis in the developing hemostatic system / K. M. Haley, M. M. Recht, O. J. McCarty // Pediatric research. – 2014. – Vol. 76, № 3. – P. 230–237.
85. Hematologic Problems of the Neonate / ed. R. J. Hutchinson. – Saunders, 2000. – 453 p.
86. Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice / R. W. Colman, V. J. Marder, A. W. Clowes [et al.]. – Philadelphia, 2006. – 1827 p.
87. Hemostatic profile of infants with spontaneous prematurity: can we predict intraventricular hemorrhage development? / A. Hochart, A. A. Nuytten, A. Pierache [et al.] // Italian journal of pediatrics. – 2019. – Vol. 45, № 1. – P. 113.
88. Hiraoka, M. Evaluation of the prothrombin gene polymorphism in patients with advanced retinopathy of prematurity / M. Hiraoka, B. S. Shastry // Genet Test. – 2000. – Vol. 4, № 1. – P. 75–77.

89. Ignjatovic, V. The coagulation system in children: developmental and pathophysiological considerations / V. Ignjatovic, E. Mertyn, P. Monagle // Semin Thromb Hemost. – 2011. – Vol. 37. – P. 723–729.
90. Impaired mobilization of intracellular calcium in neonatal platelets / B. Gelman, B. N. Setty, D. Chen [et al.] // Pediatr Res. – 1996. – Vol. 39, № 4. – P. 692–696.
91. Impaired Mobilization of Intracellular Calcium in Neonatal Platelets / B. Gelman, B. N. Setty, D. Chen [etal.] // Pediatr Res. – 1996. – Vol. 39. – P. 692–696.
92. Impact of delivered tidal volumeon theoccurrenceof intraventricular haemorrhage in preterm infants during positive pressure ventilation in the delivery room / Q. Mian, [et al.] // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. – 2019. – Vol. 104, № 1. – P. 57–62.
93. Intraventricular hemorrhage in neonates born before 32 weeks of gestation— retrospective analysis of risk factors / D. Szpecht, M. Szymankiewicz, I. Nowak [et al.] // Childs. Nerv. Syst. – 2016. – Vol. 32. – P. 1399–1404.
94. Intraventricular Hemorrhage in VeryPreterm Infants: AComprehensive Review / V. Gilard, A. Tebani, S. Bekri, S. Marret // J. Clin. Med. – 2020. – Vol. 9, № 8. – P. 42–47.
95. Intracranial hemorrhage in neonates: a review of etiologies, patternsand predicted clinical outcomes / A. P. Tan, [et al.] // Eur. J. Paediatr. Neurol. – 2018. – Vol. 22, № 4. – P. 690–717.
96. Israels, S. J. Neonatal platelet function / S. J. Israels, M. L. Rand, A. D. Michelson // Seminars in thrombosis and hemostasis Israels. – 2003. – Vol. 29, № 4. – P. 363–372.
97. Jaffray, J. The bleeding newborn: a review of presentation, diagnosis, and management / J. Jaffray, G. Young, R. H. Ko // Seminars in fetal neonatal medicine. – 2016. – Vol. 21, № 1. – P. 44–49.
98. Kratz, A. Effects of a pneumatic tube system on routine and novel hematology and coagulation parameters in healthy volunteers / A. Kratz, R. Salem, E. Van Cott // Archives of pathology & laboratory medicine. – 2007. – Vol. 131, № 2. – P. 293–296.
99. Kühne, T. Neonatal platelet physiology and pathophysiology / T. Kühne, P. Imbach // European journal of pediatrics. – 1998. – Vol.157, № 2. – P. 87–94.

100. Lim, J. Reducing Germinal Matrix-Intraventricular Hemorrhage: Perinatal and Delivery Room Factors / J. Lim, E. Hagen // Neoreviews. – 2019. – Vol. 20, № 8. – P. 452–463.
101. Margraf, A. Ontogeny of platelet function / A. Margraf, C. Nussbaum, M. Sperandio // Blood. Adv. – 2019. – Vol. 3, № 4. – P. 692–703.
102. Martin R. J. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine E-Book: Diseases of the Fetus and Infant: Elsevier Health Sciences // Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine E-Book: Diseases of the Fetus and Infant: Elsevier Health Sciences. – 2010.
103. Mean platelet volume and platelet distribution width in the neonate / C. H. Patrick, J. Lazarchick, T. Stubbs, W. B. Pittard // Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol. – 1987. – Vol. 9, № 2. – P. 130–132.
104. Mean platelet volume in very preterm infants: a predictor of morbidities? / F. Cekmez, I. A. Tanju, F. E. Canpolat [et al.] // Eur. Rev. Med. Pharmacol Sci. – 2013. – Vol. 17, № 1. – P. 134–137.
105. Monagle, P. Hemostasis in neonates and children: pitfalls and dilemmas / P. Monagle, V. Ignjatovic, H. Savoia // Blood reviews. – 2010. – Vol. 24, № 2. – P. 63–68.
106. Mull, M. M. Altered Platelet Function in Newborns / M. M. Mull, W. E. Hathaway // Pediatr Res. – 1970. – №. 4. – P. 229–237.
107. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated proteinC Text / R. Brtina, B. Koeleman, T. Kostcr [et al.] // Nature. 1994. – Vol. 369. – P. 64–67.
108. Neonatal outcomes in women with preterm premature rupture of membranes at perivable gestational age / J. Herzlich, L. Mangel, A. Halperin [et al.] // Sci. Rep. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 11999.
109. Neonatal platelets from cord blood and peripheral blood / A. G. Sitaru, S. Holzhauer, C. P. Speer [et al.] // Platelets. – 2005. – Vol. 16, № 3–4. – P. 203–210.
110. Neonatal thrombocytopenia: etiology, management and outcome / S. F. Gunnink, R. Vlug, K. Fijnvandraat [et al.] // Expert Rev Hematol. – 2014. – Vol. 7, № 3. – P. 387–395.

111. Neonatal Thrombocytopenia and Megakaryocytopoiesis / F. Ferrer-Marin, Z. J. Liu, R. Gutti, M. Sola Visner // Semin Hematol. – 2010. – Vol. 47. – P. 281–288.
112. Neonatal thrombocytopenia-causes and outcomes following platelet transfusions / E. Resch, O. Hinkas, B. Urlesberger, B. Resch // European journal of pediatrics. – 2018. – Vol. 177. – P. 1045–1052.
113. Neurodevelopmental features of preterm infants at the corrected age of 1 year/ M. Zhang, [et al.] // Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. – 2017. – Vol. 19, № 2. – P. 147–151.
114. Perinatal factors affecting platelet parameters in late preterm and term neonates / H. Go, H. Ohto, K. E. Nollet [et al.] // PloS one. – 2020. – Vol. 15, № 11. – P. e0242539.
115. Platelet indices in late preterm newborns / A. Wasiluk, P. Agnieszka, L. Piotr [et al.] // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – 2017. – Vol. 30, № 14. – P. 1699–1703.
116. Platelet indices in SGA newborns / A. Wasiluk, M. Dabrowska, J. Osada [et al.] // Advances in medical sciences. – 2011. – Vol. 56, № 2. – P. 361–365.
117. Platelet reference ranges for neonates, defined using data from over 47 000 patients in a multihospital healthcare system / S. E. Wiedmeier, E. Henry, M. C. M. C. Sola-Visner [et al.] // Journal of perinatology. – 2009. – Vol. 29, № 2. – P. 130–136.
118. Platelet signaling / T. J. T. J. Stalker, D. K. Newman, P. Ma [et al.] // Handbook of experimental pharmacology. – 2012. – Vol. 210. – P. 59–85.
119. Platelets at work in primary hemostasis / K. Broos, H. B. Feys, S. F. De Meyer [et al.] // Blood. Rev. – 2011. – Vol. 25, № 4. – P. 155–167.
120. Pregnancy Induced Hypertension Versus Small Weight for Gestational Age: Cause of Neonatal Hematological Disorders / T. O. Bizerea, R. Stroescu, A. F. Rogobete [et al.] // Clin. Lab. – 2018. – Vol. 64, № 7. – P. 1241–1248.
121. Preterm premature rupture of membranes at 22-25 weeks' gestation: perinatal and 2-year outcomes within a national population-based study (EPIPAGE-2) / E. Lorthe, H. Torchin, P. Delorme [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2018. – Vol. 219, № 3. – P. 298. e1–298.e14.

122. Predictors of mortality for preterm infants with intraventricularhemorrhage: a population-based study / R. H. Han, [etal.] // *ChildsNerv Syst.* – 2018. – Vol. 34, № 11. – P. 2203–2213.
123. Perlman, J. Neurology: Neonatology Questions andControversies / J. Perlman. – Elsevier, 2018. – 320 p.
124. Reduced platelet function in preterm neonates compared with term neonates / N. T. Hovgesen, C. V. B. Hviid, A. K. Grevsen [et al.] // *Res PractThrombHaemost.* – 2022. – Vol. 6, № 5. – P. e12751. doi: 10.1002/rth2.12751.
125. Rendu, F. The platelet release reaction: granules' constituents, secretion and functions / F. Rendu, B. Brohard-Bohn // *Platelets.* – 2001. – Vol. 12, № 5. – P. 261–273.
126. Risk and protective factors of intraventricular hemorrhage in preterm babies in Wuhan, China / Z. Rong, H. Liu, S. Xia [et al.] // *Childs Nerv Syst.* – 2012. – Vol. 28. – P. 2077–2084.
127. Risk Factors, Diagnosis, and Current Practices in the Management of Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants: A Review / K. El-Atawi, M. Elhalik, T. Kulkarni [et al.] // *Acad. J. Ped. Neonatol.* – 2016. – Vol. 1, № 3. – P. 001–007.
128. Risk factors for the deterioration of periventricular-intraventricular hemorrhage in preterm infants/ T. Wu, [et al.] // *Sci Rep.* – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 13609.
129. Roberts, I. Thrombocytopenia in the neonate / I. Roberts, S Stanworth, N. A. Murray // *Blood Rev.* – 2008. – Vol. 22, № 4. – P. 173–186.
130. Rocha, G. Consequences of early-onset preeclampsia on neonatal morbidity and mortality / G. Rocha // *Minerva pediatrics.* – 2023. – Vol. 75, № 1. – P. 87–97.
131. Rukhmi, B. The preterm infant with thrombosis / B. Rukhmi, P. Monagle // *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition.* – 2012. – Vol. 97, № 6. – P. 423–428.
132. Salzman, E.W. Ionized calcium asan intracellular messenger in blood platelets / E.W. Salzman, J. A. Ware // *Prog HemostThromb.* – 1989. – Vol. 9. – P. 177–201.
133. Significant hypo-responsiveness to GPVI and CLEC-2 agonists in pre-term and full-term neonatal platelets and following Immune thrombocytopenia / A. T. Hardy, V.

- Palma-Barqueros, S. K. Watson [et al.] // ThrombHaemost. – 2018. – Vol. 118, № 6. – P. 1009–1020.
134. Sola-Visner, M. Neonatal thrombocytopenia: what we do and don't know / M. Sola-Visner, M. A. Saxonhouse, R. E. Brown // Early Hum Dev. – 2008. – Vol. 84, № 8. – P. 499–506.
135. Strauss, T. Developmental hemostasis: primary hemostasis and evaluation of platelet function in neonates / T. Strauss, R. Sidlik-Muskatel, G. Kenet // Seminars in fetal and neonatal medicine. – 2011. – Vol. 16, № 6. – P. 301–304.
136. Surface expression of major membrane glycoproteins on resting and TRAP-activated neonatal platelets / J. Simák, K. Holada, J. Janota, Z. Stranák // Pediatr Res. – 1999. – Vol. 46, № 4. – P. 445–449.
137. The Effect of Severe Birth Asphyxia on the Hemostasis System in Newborns During the First Hour of Life / I. E. Golub, A. A. Zarubin, N. I. Micheeva [et al.] // General Reanimatology. – 2017. – Vol. 13, № 1. – P. 17–23.
138. Thrombocytopenia among extremely low birth weight neonates: data from a multihospital health care system / R. D. Christensen, E. Henry, S. E. Wiedmeier [et al.] // J. Perinatol. – 2006. – Vol. 26, № 6. – P. 348–353.
139. Thrombocytopenia in Small-for-Gestational-Age Infants / R. D. Christensen, V. L. Baer, E. Henry [etal.] // Pediatrics. – 2015. – Vol. 136, № 2. – P. e361–370.
140. Varga-Szabo, D. STIM and Orai in platelet function / D. Varga-Szabo, A. Braun, B. Nieswandt // Cell calcium. – 2011. – Vol. 50, № 3. – P. 270–278.
141. Variability of integrin alpha 2 beta 1 activity onhuman platelets / T.J. Kunicki, R. Orzechowski, D. Annis [et al.] // Blood. – 1993. – Vol. 82, № 9. – P. 2693–2703.
142. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in neonates / C. Klingenberg, K. I. Wheeler, N. McCallion [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2017. – Vol. 10. – CD003666.
143. Zhongguo Dang. Risk factors for necrotizing enterocolitis and establishment of prediction model of necrotizing enterocolitis in preterm infants / Y. P. Wang, M. Y. Zheng, Y. Y. Xiao [etal.] // Zhongguo Dang dai er ke za zhi= Chinese Journal of Contemporary Pediatrics. – 2022. – Vol. 24, № 1. – P. 41–48.