

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616.24-002-053.32-076-036:616.151.5

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-1-84-90>

Поступила в редакцию 21.06.2021

Received 21.06.2021

А. Н. Горячко, А. В. Сукало

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Аннотация. Одним из основных осложнений врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных, приводящих к высокой смертности, является развитие геморрагического синдрома. Цель исследования – определить прогностическую значимость показателей свертывания крови для определения вероятности развития геморрагического синдрома у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией.

Проведена оценка показателей гемостаза у 221 недоношенного новорожденного, находившегося на лечении и выхаживании в РНПЦ «Мать и дитя» в период с 2017 по 2019 г. Выполнен сравнительный анализ показателей коагулограммы первых суток жизни с определением процентильного размаха, при этом абсолютные значения переведены в бинарные переменные. По результатам ROC-анализа разработаны математическая модель с универсальным коэффициентом, равным $\chi^2 = 24,19$, $p = 0,004$, с чувствительностью 92,9 %, площадью под ROC-кривой $AUC = 0,69 \pm 0,039$ (0,62–0,76), $p < 0,001$, и компьютерная программа сопровождения для врачей. Рассчитана прогностическая значимость показателей свертывания крови: активированного частичного тромбопластинового времени – 0,366, коэффициента R – 0,208, протромбинового времени – 0,321, протромбинового индекса по Квику – 0,330, международного нормализованного отношения – 0,242, тромбинового времени – 0,319, фибриногена – 0,295, D-димера – 0,448, тромбоцитов – 0,478, что позволяет отнести недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией при пороговом значении $\geq 0,293$ к группе риска по развитию геморрагического синдрома.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, врожденная пневмония, гемостаз, коагулограмма, ROC-анализ

Для цитирования: Горячко, А. Н. Прогностическая значимость показателей свертывания крови для определения вероятности развития геморрагического синдрома у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией / А. Н. Горячко, А. В. Сукало // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 84–90. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-1-84-90>

Alexander N. Harachka, Alexander V. Sukalo

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF BLOOD CLOTTING INDICATORS FOR DETERMINATION OF THE PROBABILITY OF DEVELOPING THE HEMORRHAGIC SYNDROME IN PREMATURE NEWBORNS WITH CONGENITAL PNEUMONIA

Abstract. One of the main complications of congenital pneumonia in premature newborns, leading to high mortality, is the development of hemorrhagic syndrome. Objective – to determine the prognostic significance of blood clotting indicators and the probability of developing hemorrhagic syndrome in premature newborns with congenital pneumonia.

The assessment of hemostasis indicators in 221 premature newborns who were treated and cared for in the State Institution RSPC “Mother and Child” in the period from 2017 to 2019 was carried out. A comparative analysis of the parameters of the coagulogram of the first day of life was performed with the allocation of the percentile range and the translation of absolute values into binary variables is made. Based on the results of the ROC analysis, a mathematical model was developed with a universal coefficient equal to $\chi^2 = 24.19$, $p = 0.004$, with a sensitivity of 92.9 % and an area under the ROC-curve $AUC = 0.69 \pm 0.039$ (0.62–0.76), $p < 0.001$, and a computer support program for doctors. The prognostic significance of blood clotting parameters was calculated: activated partial thromboplastin time – 0.366, coefficient R – 0.208, prothrombin time – 0.321, prothrombin index according to Quick – 0.330, international normalized ratio – 0.242, thrombin time – 0.319, fibrinogen – 0.295, D-dimer – 0.448, platelets – 0.478, which makes it possible to allocate premature newborns with congenital pneumonia with a threshold value of ≥ 0.293 to the risk group for the development of hemorrhagic syndrome.

Keywords: premature newborns, congenital pneumonia, hemostasis, coagulogram, ROC-analysis

For citation: Harachka A. N., Sukalo A. V. Prognostic significance of blood clotting indicators for determination of the probability of developing the hemorrhagic syndrome in premature newborns with congenital pneumonia. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2022, vol. 19, no. 1, pp. 84–90 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-1-84-90>

Введение. По результатам многоцентрового исследования в Канаде у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела частота всех случаев внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) колебалась от 31 до 36 %, а тяжелая форма ВЖК отмечалась в 10–17 % случаев. Выраженные поражения ЦНС и летальные исходы у новорожденных с тяжелым ВЖК были в 4 раза выше, чем у младенцев с более легкой степенью ВЖК [1].

Согласно статистическим данным, в Соединенных Штатах Америки у недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела ВЖК встречалось в 45 % случаев. У 45–85 % недоношенных детей со средней и тяжелой степенью кровоизлияния развивались поражения ЦНС, требующие в последующем специального лечения и длительной реабилитации [2].

Цель исследования – определить прогностическую значимость показателей свертывания крови и вероятность развития геморрагического синдрома у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией.

Объекты и методы исследования. Проведено обследование 221 недоношенного младенца, находившегося в отделении анестезиологии и реанимации (с палатами для новорожденных детей) и педиатрическом отделении для недоношенных новорожденных ГУ «РНПЦ «Мать и дитя». Новорожденные поступали на лечение и выхаживание из 22 роддомов и отделений анестезиологии и реанимации учреждений здравоохранения Республики Беларусь в период с 2017 по 2019 г.

Метод исследования – проспективное клиническое исследование.

Все новорожденные были разделены на три группы.

Первую исследуемую группу составили 55 новорожденных, родившихся в сроке гестации 35,0 (33,0; 36,0) недель, с низкой массой тела при рождении (2080,0 (1870,0; 2420,0) г), синдромом дыхательных расстройств и врожденной пневмонией, длиной тела 45,0 (42,0; 46,0) см, окружностью головы 31,0 (31,0; 33,0) см и окружностью груди 30,0 (28,0; 31,0) см.

Во вторую исследуемую группу было включено 113 недоношенных новорожденных, родившихся в сроке гестации 28,0 (27,0; 30,0) недель, с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении (990,0 (880,0; 1350,0) г), синдромом дыхательных расстройств и врожденной пневмонией, длиной тела 36,0 (34,0; 39,0) см, окружностью головы 26,0 (25,0; 28,0) см и окружностью груди 23,0 (22,0; 25,0) см.

В группу сравнения вошли 53 условно здоровых недоношенных, родившихся в сроке гестации 35,0 (35,0; 36,0) недель, с низкой массой тела при рождении (2300,0 (2140,0; 2400,0) г), синдромом дыхательных расстройств, длиной тела 45,0 (45,0; 47,0) см, окружностью головы 32,0 (31,0; 33,0) см и окружностью груди 30,0 (29,0; 32,0) см.

Критерии постановки диагноза «врожденная пневмония»: клинические и лабораторные данные, наличие инфильтративных теней на рентгенограмме легких в первые 72 ч жизни. Критериями исключения являлись: антенатально выявленные пороки развития, наличие генетических заболеваний и хромосомной патологии, рождение в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий.

Гемостазиограмму выполняли на четырехканальном автоматическом коагулометре ACL 10000 (Instrumentation Laboratory, США). Показатели гемостаза в плазме крови исследовали с применением реагентов Hemosil (Normal Control Assayed, США), определение D-димера (DD) в сыворотке крови – с помощью полуавтоматического биохимического анализатора Clima MC-15 (Испания), используя турбидиметрический метод и реагенты производителя (Cormay, Польша). В гемостазиограмме оценивали показатели активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), коэффициента АЧТВ (R), протромбинового времени (ПВ), протромбинового индекса по Квику (ПИ), международного нормализованного отношения (МНО), тромбинового времени (ТВ), фибриногена (FF) и DD. Для определения уровня тромбоцитов (PLT) применяли гематологический анализатор Horiba ABX Pentra 60 (Франция).

Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакетов программ Statistica 10 и Microsoft Excel. Нормальность распределения количественных признаков оценивали с помощью тестов Колмогорова–Смирнова и Лиллиефорса. При нормальном распределении величин рассчитывали среднее и его среднеквадратичное отклонение ($M \pm SD$) с указанием доверительного

интервала ($\pm 95,5\%$ CI), критерий Стьюдента (t), при отличном от нормального – медиану (Me), интерквартильный размах (25 %; 75 %) и интервал процентильного размаха (P) (5,0 % – 95,0 %) критерий Манна–Уитни (U). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ [3].

Прогностическую ценность каждого из факторов и всей совокупности факторов ROC-кривой оценивали с помощью бинарной логистической регрессии, при условии отсутствия между факторами статистически значимых корреляционных связей, отрицательного удвоенного логарифма функции правдоподобия ($-2LL$) и меры определенности (R2 Нэйджелкерка) [4].

Карты обследования новорожденных детей и информированное согласие родителей на выполнение исследований были утверждены на заседании комиссии по медицинской этике ГУ «РНПЦ «Мать и дитя». Получено информированное согласие законных представителей каждого из обследованных новорожденных.

Результаты и их обсуждение. Основными заболеваниями в группе сравнения являлись: дыхательное расстройство (код МКБ-10: P22) у 37 (69,8 %) и неонатальная желтуха (код МКБ-10: P59) у 16 (30,2 %) младенцев. В первой исследуемой группе наблюдались: врожденная пневмония (код МКБ-10: P23) – у 55 (100,0 %) новорожденных, инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода (код МКБ-10: P37, P39), – у 29 (52,7 %), бронхолегочная дисплазия (БЛД) (код МКБ-10: P27.1) – у 1 (1,8 %) младенца. Во второй исследуемой группе врожденная пневмония регистрировалась у 113 (100,0 %) новорожденных, БЛД – у 61 (54,0 %), инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода, – у 47 (41,6 %), врожденный сепсис (код МКБ-10: P36) – у 13 (11,5 %) младенцев.

В группе условно здоровых младенцев регистрировались следующие виды геморрагических расстройств: ВЖК I степени – у 3 (5,7 %) новорожденных, геморрагический синдром – у 3 (5,7 %). В первой исследуемой группе ВЖК I степени наблюдались у 11 (20,0 %) новорожденных, III степени – у 3 (5,5 %), геморрагический синдром – у 10 (18,2 %) младенцев. Во второй исследуемой группе ВЖК I степени регистрировались у 36 (31,9 %) новорожденных, II степени – у 11 (9,7 %), III степени – у 11 (9,7 %) и IV степени – у 5 (4,4 %), геморрагический синдром – у 36 (31,9 %) младенцев.

Проведен анализ показателей свертываемости крови у недоношенных новорожденных в первые двое суток жизни (табл. 1).

Т а б л и ц а 1. Показатели коагулограммы недоношенных новорожденных на 1–2-е сутки жизни, Me (25 %; 75 %); P (5,0 %–95,0 %)

Table 1. Indicators of the coagulograms of the premature newborns for 1–2 days of life, Me (25 %; 75 %); P (5.0 %–95.0 %)

Показатель	Вторая исследуемая группа ($n = 113$)	Первая исследуемая группа ($n = 55$)	Группа сравнения ($n = 53$)	Статистическая значимость различий
АЧТВ, с	47,8 (42,5; 56,4); (33,8–74,0)	47,1 (41,7; 57,1); (32,2–68,7)	38,2 (36,5; 43,5); (33,2–55,5)	$H = 33,6, p < 0,001$; $z_{2-4} = 5,5, p < 0,001$; $z_{3-4} = 4,8, p < 0,001$
Коэффициент R	1,7 (1,5; 1,9); (1,2–2,6)	1,7 (1,5; 2,0); (1,2–2,5)	1,4 (1,3; 1,6); (1,2–2,1)	$H = 30,1, p < 0,001$; $z_{2-4} = 5,2, p < 0,001$; $z_{3-4} = 4,4, p < 0,001$
ПВ, с	20,0 (17,7; 22,8); (15,8–28,8)	21,4 (18,5; 24,4); (15,6–29,0)	18,5 (17,5; 19,6); (16,3–21,8)	$H = 18,8, p < 0,001$; $z_{2-4} = 3,4, p = 0,002$; $z_{3-4} = 4,2, p < 0,001$
ПИ, %	50,5 (43,8; 64,9); (32,0–78,2)	56,0 (44,5; 64,3); (34,4–76,0)	64,2 (57,6; 68,8); (47,2–77,4)	$H = 21,6, p < 0,001$; $z_{2-4} = 4,6, p < 0,001$; $z_{3-4} = 3,2, p = 0,004$
МНО	1,7 (1,4; 1,9); (1,2–2,7)	1,6 (1,4; 1,9); (1,3–2,6)	1,4 (1,3; 1,5); (1,2–1,9)	$H = 25,0, p < 0,001$; $z_{2-4} = 4,7, p < 0,001$; $z_{3-4} = 4,1, p < 0,001$
ТВ, с	26,9 (23,4; 30,5); (17,4–39,4)	28,3 (24,3; 30,9); (20,9–47,7)	22,5 (21,0; 23,9); (19,2–27,2)	$H = 42,7, p < 0,001$; $z_{2-4} = 5,5, p < 0,001$; $z_{3-4} = 6,1, p < 0,001$

Окончание табл. 1

Показатель	Вторая исследуемая группа (n = 113)	Первая исследуемая группа (n = 55)	Группа сравнения (n = 53)	Статистическая значимость различий
FF, г/л	1,9 (1,4; 2,4); (0,9–6,0)	2,3 (1,8; 2,9); (1,3–3,9)	2,7 (2,3; 3,1); (1,9–3,7)	$H = 28,9, p < 0,001$; $z_{2,4} = 5,3, p < 0,001$; $z_{3,4} = 2,6, p = 0,032$
DD, мкг/мл	4,1 (2,2; 6,2); (0,8–10,1)	2,5 (1,8; 3,7); (1,1–16,2)	1,5 (1,2; 1,9); (0,6–3,5)	$H = 51,0, p < 0,001$; $z_{2,4} = 7,1, p < 0,001$; $z_{3,4} = 4,6, p < 0,001$
PLT, $\times 10^9$ /л	191,0 (149,0; 223,0); (112,0–263,0)	221,0 (172,0; 261,0); (130,0–306,0)	237,0 (203,0; 292,0); (158,0–403,0)	$H = 31,1, p < 0,001$; $z_{2,3} = 3,2, p = 0,004$; $z_{2,4} = 5,3, p < 0,001$

В первые двое суток жизни у недоношенных новорожденных исследуемых групп по сравнению с данными коагулограмм группы сравнения отмечались статистически более высокие значения АЧТВ ($p < 0,001, p < 0,001$), коэффициента R ($p < 0,001, p < 0,001$), ПВ ($p = 0,002, p < 0,001$), МНО ($p < 0,001, p < 0,001$), ТВ ($p < 0,001, p < 0,001$), DD ($p = 0,002, p < 0,001$) на фоне низких значений ПИ ($p < 0,001, p < 0,001$), FF ($p < 0,001, p = 0,032$) и PLT ($p = 0,004, p < 0,001$), что свидетельствовало о выраженной гипокоагуляции во всех фазах свертывания крови и повышенном фибринолизе. Данная картина нарушения функции свертывающей и противосвертывающей систем крови соответствует второй и третьей фазам диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС) [5–10].

Для определения границ нормального колебания показателей свертывания крови были использованы данные коагулограмм условно здоровых недоношенных новорожденных, находящиеся в интервале 5 %–95 % процентильного размаха. Выполнен перевод количественных показателей в бинарные переменные. Выбраны следующие цифры, выходящие за границы процентильного размаха у младенцев группы сравнения: АЧТВ – $>55,5$; коэффициент R – $>2,1$; ПВ – $>21,8$; ПИ – $<47,2$; МНО – $>1,9$; ТВ – $>27,2$; FF – $<1,9$; DD – $>3,5$; PLT – <150 .

Результатом обработки бинарных показателей свертывания крови с помощью логистической регрессии и ROC-анализа выведена математическая модель с универсальным критерием коэффициента $\chi^2 = 24,19, p = 0,004$, что свидетельствует о ее высокой статистической значимости. Выбор модели проводился с учетом числа пациентов и возможностью получения максимальных значений чувствительности и специфичности (табл. 2).

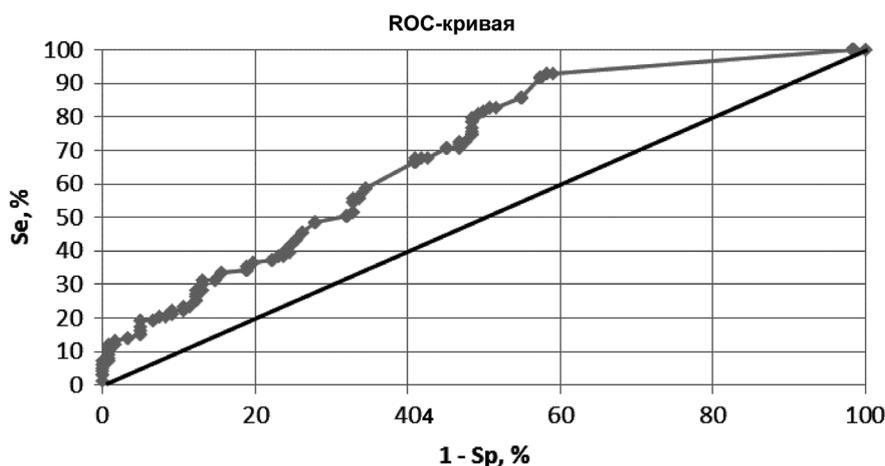
Таблица 2. Переменные в уравнении прогностической модели

Table 2. Variables in the predictive model equation

Переменная	B	S. E.	Wald	df	Sig	EXP (B)	95 % CI for EXP (B)	
							Lower	Upper
АЧТВ	0,464	0,575	0,652	1	0,420	1,591	0,515	4,908
R	-0,330	0,652	0,256	1	0,613	0,719	0,200	2,581
ПВ	0,259	0,425	0,371	1	0,542	1,295	0,563	2,979
ПИ	0,299	0,433	0,477	1	0,490	1,348	0,578	3,147
МНО	-0,131	0,547	0,057	1	0,811	0,877	0,300	2,565
ТВ	0,250	0,355	0,496	1	0,481	1,284	0,640	2,577
FF	0,137	0,327	0,175	1	0,675	1,147	0,604	2,176
DD	0,801	0,295	7,352	1	0,007	2,227	1,249	3,973
PLT	0,923	0,423	4,771	1	0,029	2,517	1,099	5,764
Константа	-1,013	0,237	18,266	1	0,000	0,363		

Для представления работоспособности разработанной математической модели вероятности развития геморрагических расстройств при врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных с различной массой тела приведены параметры с указанием отрицательного удвоенного логарифма функции правдоподобия (279,79) и меры определенности (0,139):

$$p = 1/(1 + e^{-1,01 + 0,46AЧТВ - 0,33R + 0,26ПВ + 0,3ПИ - 0,13МНО + 0,25ТВ + 0,14FF + 0,8DD + 0,92PLT}).$$



ROC-кривая модели вероятности развития геморрагического синдрома при врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных с различной массой тела

ROC-curve of the model of the probability of developing the hemorrhagic syndrome in premature newborns with congenital pneumonia in different body weight

Количественные показатели, выходящие за интервал процентильного размаха условно здоровых недоношенных (АЧТВ > 55,5; коэффициент R > 2,1; ПВ > 21,8; ПИ < 47,2; МНО > 1,9; ТВ > 27,2; FF < 1,9; DD > 3,5; PLT < 150), шифровали в бинарные значения как «1», находящиеся в нормативном интервале – как «0».

ROC-кривая (см. рисунок), являясь графической характеристикой качества бинарного классификатора, указывает на зависимость доли верных положительных результатов от доли ложных положительных результатов при варьировании значений оптимального порога [4]. На данной кривой оптимальный порог $\geq 0,293$. Наличие фактора или совокупности факторов с пороговыми значениями выше 0,293 указывает на высокую вероятность развития геморрагического синдрома при врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных с различной массой тела.

Чувствительность, отражающая долю положительных результатов, идентифицирована как наличие геморрагического синдрома и равна 92,9 %. Специфичность, отражающая долю отрицательных результатов, идентифицирована как отсутствие данного синдрома и составляет 41,8 % с площадью под ROC-кривой (AUC), равной $0,69 \pm 0,039$ (0,62–0,76), $p < 0,001$.

Основопологающим в патогенезе геморрагических расстройств у недоношенных младенцев с врожденной пневмонией является развитие ДВС-синдрома, что связано с образованием внутрисосудистых микросгустков, патологическим фибринолизом и кровоточивостью по причине дефицита гемостатических факторов. При наличии врожденной пневмонии ДВС-синдром всегда вторичен и является результатом целого ряда патологических состояний. Отсутствие геморрагического синдрома, или специфичность показателя ROC-кривой, зависит не только от гемостазиологических данных, но и от результативности использования высокотехнологичного оборудования и современных методов выхаживания. Мультифакторность механизмов воздействия на систему гемостаза с реализацией геморрагического синдрома (или чувствительность показателя ROC-кривой) сопровождается изменениями показателей свертывания крови, что позволяет разработать математическую модель для определения вероятности развития геморрагических нарушений у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией [11–14].

Для удобства определения вероятности развития геморрагического синдрома при врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных можно воспользоваться разработанной авторами компьютерной программой для практикующего врача, представленной на сайтах: <http://pneu.bsmu.by>; <https://www.bsmu.by> в меню Врач/Провизор: «Диагностика врожденной пневмонии».

Заключение. С помощью компьютерной программы сопровождения рассчитаны пороговые значения показателей: активированного частичного тромбопластинового времени – 0,366, коэффициента R – 0,208, протромбинового времени – 0,321, протромбинового индекса по Квику – 0,330,

международного нормализованного отношения – 0,242, тромбинового времени – 0,319, фибриногена – 0,295, D-димера – 0,448, тромбоцитов – 0,478, что позволяет отнести недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией и пороговым значением $\geq 0,293$ к группе риска по развитию геморрагического синдрома.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Работа выполнена в рамках проекта Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований № М17-002, сроки выполнения 18.04.2017–31.03.2019.

Acknowledgements. The work was carried out within the framework of the project of the Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research No. M17-002, the deadline date 18.04.2017–31.03.2019.

Список использованных источников

1. Intraventricular hemorrhage: risk factors and association with patent ductus arteriosus treatment in extremely preterm neonates / I. Khanfer-Larocque [et al.] // *Front. Pediatr.* – 2019. – Vol. 7. – Art. 408. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00408>
2. Ballabh, P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease / P. Ballabh // *Pediatr. Res.* – 2010. – Vol. 67, N 1. – P. 1–8. <https://doi.org/10.1203/pdr.0b013e3181c1b176>
3. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2002. – 312 с.
4. Петри, А. Наглядная медицинская статистика / А. Петри, К. Сэбин. – 3-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 216 с.
5. Горячко, А. Н. Особенности гемостаза у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией в неонатальном периоде / А. Н. Горячко, А. В. Сукало // *Здоровья дитини.* – 2020. – Т. 15, № 7. – С. 510–517.
6. Володин, Н. Н. Детские болезни. Т. 1. Неонатология / Н. Н. Володин ; под ред. Н. Н. Володиной, Ю. Г. Мухиной, А. И. Чубаровой. – М. : Династия, 2011. – 512 с.
7. Рооз, Р. Практические рекомендации : пер. с нем. / Р. Рооз, О. Генцель-Боровичени, Г. Прокитте ; пер. : Р. Вауэр, Г. А. Шишко. – М. : Мед. лит., 2011. – 592 с.
8. Дмитриев, В. В. Практические вопросы клинической коагулологии / В. В. Дмитриев. – Минск : Беларус. навука, 2017. – 278 с.
9. Зубовская, Е. Т. Клинико-лабораторные показатели (референтные интервалы): пособие для врачей / Е. Т. Зубовская. – Минск : БГУФК, 2019. – 125 с.
10. Леонова, Е. Ю. Особенности системы гемостаза у новорожденных детей / Е. Ю. Леонова // *Охрана материнства и детства.* – 2016. – № 2. – С. 76–81.
11. Зубовская, Е. Т. Система гемостаза. Теоретические основы и методы исследования / Е. Т. Зубовская. – Минск : БГУФК, 2009. – 289 с.
12. Олс, Р. Гематология, иммунология и инфекционные болезни : пер. с англ. / Р. Олс ; под ред. Р. Полина, А. Г. Румянцева. – М. : Логосфера, 2013. – 408 с.
13. Ipepa, H. J. Use of oral vitamin K for prevention of late vitamin K deficiency bleeding in neonates when injectable vitamin K is not available / H. J. Ipepa // *Ann. Pharmacother.* – 2012. – Vol. 46, N 6. – P. 879–883. <https://doi.org/10.1345/aph.1q769>
14. Кузьменко, Г. Н. Состояние гемостаза у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом / Г. Н. Кузьменко, С. Б. Назаров, В. В. Чемоданов. – Иваново : Иванов. изд. дом, 2016. – 300 с.

References

1. Khanfer-Larocque I., Soraisham A., Stritzke A., Awad E., Thomas S., Murthy P., Kamaluddeen M., Scott J. N., Mohammad K. Intraventricular hemorrhage: risk factors and association with patent ductus arteriosus treatment in extremely preterm neonates. *Frontiers in Pediatrics*, 2019, vol. 7, art. 408. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00408>
2. Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. *Pediatric Research*, 2010, vol. 67, no. 1, pp. 1–8. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e3181c1b176>
3. Rebrova O. Y. *Statistical analysis of medical data. Using the STATISTICA Application Package*. Moscow, MediaSfera Publ., 2002. 312 p. (in Russian).
4. Petri A., Sabin C. *Medical Statistics at a Glance. 3rd ed.* Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2015. 216 p. (in Russian).
5. Goryachko A. N., Sukalo A. V. Features of hemostasis in premature newborns with congenital pneumonia in the neonatal period. *Zdorov'ya diti* [Children health], 2020, vol. 15, no. 7, pp. 510–517 (in Russian).
6. Volodin N. N. *Children's diseases. Vol. 1. Neonatology*. Moscow, Dinastiya Publ., 2011. 512 p. (in Russian).
7. Rooz R., Gentsel'-Borovicheni O., Prokitt G. *Practical recommendations*. Moscow, Meditsinskaya literatura Publ., 2011. 592 p. (in Russian).
8. Dmitriev V. V. *Practical questions of clinical coagulology*. Minsk, Belaruskaya navuka Publ., 2017. 278 p. (in Russian).
9. Zubovskaya E. T. *Clinical and laboratory indicators (reference intervals): a guide for doctors*. Minsk, Belarusian State University of Physical Education, 2009. 289 p. (in Russian).
10. Leonova E. Yu. Features of the hemostasis system in newborns. *Okhrana materinstva i detstva* [Protection of mothers and children], 2016, no. 2, pp. 76–81 (in Russian).

11. Zubovskaya E. T. *System of hemostasis. Theoretical foundations and research methods*. Minsk, Belarusian State University of Physical Education, 2009. 289 p. (in Russian).

12. Ols R. *Hematology, immunology and infectious disease: neonatology questions and controversies*. Moscow, Logosfera Publ., 2013. 408 p. (in Russian).

13. Ipepa H. J. Use of oral vitamin K for prevention of late vitamin K deficiency bleeding in neonates when injectable vitamin K is not available. *Annals of Pharmacotherapy*, 2012, vol. 46, no. 6, pp. 879–883. <https://doi.org/10.1345/aph.1q769>

14. Kuz'menko G. N., Nazarov S. B., Chemodanov V. V. *The state of hemostasis in premature newborns with respiratory distress syndrome*. Ivanovo, Ivanovskii izdatel'skii dom Publ., 2016. 300 p. (in Russian).

Информация об авторах

Горячко Александр Николаевич – канд. мед. наук, доцент. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: goryachko1966@mail.ru

Сукало Александр Васильевич – академик, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь).

Information about the authors

Alexander N. Harachka – Ph. D. (Med.), Associate Professor. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: goryachko1966@mail.ru

Alexander V. Sukalo – Academician, D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus).