Горячко А.Н., Сукало А.В.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Harachka A., Sukalo A.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Особенности гемостаза и профилактика геморрагических расстройств у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела и врожденной пневмонией в неонатальном периоде

Features of Hemostasis and Prevention of Hemorrhagic Disorders
in Premature Newborns with Very Low and Extremely Low Body
Weight and Congenital Pneumonia in the Neonatal Period

Резюме

Введение. Проведено комплексное обследование 227 новорожденных, находившихся на лечении и выхаживании в ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» в период с 2017 по 2019 год.

Цель. Провести оценку показателей коагулограммы и клинических проявлений нарушений гемостаза на фоне проводимой антигеморрагической профилактики витаминами группы К у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела и врожденной пневмонией в неонатальном периоде.

Материалы и методы. Первую исследуемую группу составили 56 новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела и врожденной пневмонией, получивших менадион в первые сутки жизни. Во вторую исследуемую группу вошло 57 новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела и врожденной пневмонией, получивших фитоменадион в первые сутки жизни. В группу сравнения включили 53 условно здоровых недоношенных детей. В контрольной группе наблюдались 63 здоровых доношенных новорожденных.

Результаты. Статистически значимо более низкие значения протромбинового времени и международного нормализованного отношения на фоне высокого протромбинового индекса и фибриногена у недоношенных новорожденных, получивших фитоменадион, свидетельствовали о более стабильном функционировании системы гемостаза и менее выраженной гипокоагуляции во второй и третьей фазах свертывания крови в неонатальном периоде по сравнению с младенцами, получившими менадион.

Выводы. По данным отношения шансов ($OR=5,44$ ($3,93-7,52$)) и отношения рисков ($RR=1,83$ ($1,33-2,53$)), недоношенные дети с очень низкой и экстремально низкой массой тела и врожденной пневмонией, получившие профилактически фитоменадион, имели статистически значимо меньший риск развития тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний, чем

недоношенные новорожденные с аналогичными анатомо-физиологическими параметрами, но получившие менадион.

Ключевые слова: недоношенные, врожденная пневмония, гемостаз, менадион, фитоменадион, внутрижелудочковое кровоизлияние.

Abstract

Introduction. A comprehensive examination of 227 newborns that were treated and cared for at the State Institution "RSPC "Mother and child" in the period from 2017 to 2019 was conducted.

Purpose. To evaluate the parameters of the coagulogram and clinical manifestations of hemostatic disorders on the background of antihemorrhagic prevention with group K vitamins in premature newborns with very low and extremely low body weight and congenital pneumonia in the neonatal period.

Materials and methods. The first study group consisted of 56 newborns with very low and extremely low body weight and congenital pneumonia, who received menadion in the first day of life. The second study group included 57 newborns with very low and extremely low body weight and congenital pneumonia, who received phytomenadion on the first day of life. The comparison group included 53 practically healthy premature infants. In the control group 63 healthy full-term newborns were observed.

Results. Statistically significantly lower values of prothrombin time and the international normalized ratio on the background of high prothrombin index and fibrinogen in premature newborns treated with phytomenadion indicate a more stable functioning of the hemostatic system and less pronounced hypocoagulation in the second and third phases of blood clotting in the neonatal period if compared to infants treated with menadion.

Conclusions. According to the odds ratio (OR=5.44 (3.93–7.52)) and risk ratio (RR=1.83 (1.33–2.53)), preterm infants with very low and extremely low body weight and congenital pneumonia who received phytomenadion prophylactically had a statistically significantly lower risk of development of severe intraventricular hemorrhages than premature newborns with similar anatomical and physiological parameters, but who received menadion.

Keywords: premature newborns, congenital pneumonia, hemostasis, menadion, phytomenadion, intraventricular hemorrhage.

■ ВВЕДЕНИЕ

По результатам многоцентрового исследования, ежегодно у 12 тысяч недоношенных детей в Соединенных Штатах Америки развивается внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК) [1]. Благодаря методам ранней диагностики, лечения и профилактики частота ВЖК у детей с очень низкой массой тела снизилась с 40–50% в начале 1980-х гг. до 20% в конце 1980-х гг. Однако в последнее двадцатилетие частота данного поражения головного мозга не имеет тенденции к снижению. У недоношенных детей с экстремально низкой массой тела ВЖК встречается в 45% случаев, приводя к тяжелым нарушениям центральной нервной системы. Таким образом, ВЖК продолжает оставаться серьезной проблемой у недоношенных детей [2].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести оценку показателей коагулограммы и клинических проявлений нарушений гемостаза на фоне проводимой антигеморрагической профилактики витаминами группы К у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела и врожденной пневмонией в неонатальном периоде.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 227 новорожденных, находившихся в родильном физиологическом отделении, отделении анестезиологии и реанимации (с палатами для новорожденных детей) и педиатрическом отделении для недоношенных новорожденных ГУ «РНПЦ «Мать и дитя». Дети поступали на лечение и выхаживание из 22 роддомов и отделений анестезиологии и реанимации учреждений здравоохранения Республики Беларусь в период с 2017 по 2019 год.

Тип исследования – проспективное рандомизированное контролируемое клиническое исследование.

Проведено исследование системы гемостаза в пробах венозной крови на 1–2-е, 5–7-е и 19–21-е сутки жизни [3].

Все новорожденные были разделены на четыре группы.

Первую исследуемую группу составили 56 новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела, синдромом дыхательных расстройств и врожденной пневмонией, родившихся в сроке гестации $Me=28,0$ (27,0–30,5) недели, массой тела $Me=1115,0$ (945,0–1400,0) г, длиной тела $Me=37,0$ (34,0–40,0) см, окружностью головы $Me=26,0$ (25,0–28,0) см, окружностью груди $Me=23,0$ (21,5–25,5) см. Детям данной группы в первые сутки жизни была проведена профилактика геморрагических расстройств 1% раствором менадиона натрия бисульфита (витамином К3) в дозе 1 мг/кг внутримышечно однократно.

Во второй исследуемой группе наблюдались 57 новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела, синдромом дыхательных расстройств и врожденной пневмонией, родившихся в сроке гестации $Me=28,0$ (27,0–29,0) недели с массой тела $Me=980,0$ (820,0–1250,0) г, длиной тела $Me=36,0$ (33,0–38,0) см, окружностью головы $Me=26,0$ (24,0–27,0) см, окружностью груди $Me=23,0$ (22,0–25,0) см. Младенцам данной группы в первые сутки жизни для профилактики геморрагических расстройств был введен 1% раствор фитоменадиона (витамин К1) в дозе 1 мг внутривенно однократно.

На 4–5-е сутки 113 новорожденным обеих исследуемых групп для профилактики геморрагических расстройств был введен 1% раствор фитоменадиона (витамин К1) в дозе 1 мг внутривенно однократно.

При оценке показателей физического развития и срока гестации недоношенных новорожденных обеих исследуемых групп с очень низкой и экстремально низкой массой тела статистически значимых различий не выявлено.

В группу сравнения вошли 53 условно здоровых недоношенных ребенка с низкой массой тела при рождении и синдромом дыхательных расстройств, родившихся в сроке гестации $Me=35,0$ (35,0–36,0) недели, массой тела $Me=2300,0$ (2140,0–2400,0) г, длиной тела $Me=45,0$

(45,0–47,0) см, окружностью головы $Me=32,0$ (31,0–33,0) см, окружностью груди $Me=30,0$ (29,0–32,0) см.

Контрольную группу составили 63 здоровых доношенных новорожденных, родившихся в сроке гестации $Me=39,0$ (39,0–40,0) недели, массой тела $Me=3370,0$ (3250,0–3620,0) г, длиной тела $Me=52,0$ (52,0–53,0) см, окружностью головы $Me=35,0$ (34,0–36,0) см, окружностью груди $Me=34,0$ (33,0–34,0) см.

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

Гемостазиограмма выполнялась на четырехканальном автоматическом коагулометре «ACL 10000», Instrumentation Laboratory (США). Исследование показателей гемостаза в плазме крови проводилось реагентами Hemosil «Normal Control Assayed» (США). Для определения D-димера в сыворотке крови использовался полуавтоматический биохимический анализатор «Clima MC-15» (Испания) турбидиметрическим методом реагентами производителя «P.Z. CORMAY S.A.» (Польша). В гемостазиограмме оценивались 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 и D-димера.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета программ Statistica 10 и Microsoft Excel. При нормальном распределении величин рассчитывалось среднее и его среднеквадратичное отклонение ($M \pm SD$) с указанием доверительного интервала ($\pm 95,5$ ДИ), критерий Стьюдента (t). При отличном от нормального – медиана (Me) и интерквартильный размах (25%–75%), критерий Манна – Уитни (U). При сравнении показателя в нескольких независимых группах использовался непараметрический критерий Краскела – Уоллиса (H) и критерий z для множественности сравнения. Для определения статистически значимых различий качественных величин использовался метод хи-квадрат Пирсона (χ^2), уточняющий критерий с поправкой Йетса (χ^2_{adj}), или точный критерий Фишера (F), уточняющий критерий – Фишер двусторонний (Fдв). При статистически значимых различиях проводился расчет отношения шансов (OR) или отношения рисков (RR) с доверительным интервалом ($\pm 95,5\%$ ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ [4, 5].

Работа выполнена в рамках проекта Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований № M17-002, сроки выполнения – 18.04.2017 – 31.03.2019.

Карты обследования новорожденных детей и информированное согласие для выполнения исследований утверждены на заседании комиссии по медицинской этике государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя».

На всех обследованных новорожденных получены информированные согласия от законных представителей (мать или отец).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основными заболеваниями в первой исследуемой группе у недоношенных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении были: врожденная пневмония (код МКБ-10 – P23) – у 56 (100,0%) младенцев, бронхолегочная дисплазия (БЛД) (код МКБ-10 – P27.1) – у 24 (42,9%), инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода (код МКБ-10 – P37, P39), – у 20 (35,7%), врожденный сепсис (код МКБ-10 – P36) – у 4 (7,1%) новорожденных. Во второй исследуемой группе новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении наблюдались: врожденная пневмония – у 57 (100,0%), БЛД – у 37 (64,9%), инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода, – у 27 (47,4%), врожденный сепсис – у 9 (15,8%) младенцев. В группе условно здоровых недоношенных дыхательные расстройства (код МКБ-10 – P22) отмечались у 37 (69,8%), неонатальная желтуха (код МКБ-10 – P59) – у 16 (30,2%) младенцев.

В первой исследуемой группе регистрировались следующие виды геморрагических расстройств: ВЖК I степени наблюдались у 11 (19,6%), II степени – у 9 (16,1%), III степени – у 9 (16,1%) и IV степени – у 4 (7,1%) новорожденных, геморрагический синдром – у 18 (32,1%) младенцев. Во второй исследуемой группе ВЖК I степени отмечались у 25 (43,9%), II степени – у 2 (3,5%), III степени – у 2 (3,5%) и IV степени – у 1 (1,8%) младенца, геморрагический синдром – у 18 (31,6%) новорожденных. В группе условно здоровых новорожденных ВЖК I степени наблюдались у 3 (5,7%) новорожденных, геморрагический синдром – у 3 (5,7%) младенцев.

Проведен анализ показателей свертываемости крови у недоношенных новорожденных на 1–2-е сутки жизни (табл. 1).

У новорожденных первой и второй исследуемых групп в первые двое суток жизни отмечались статистически значимо более высокие показатели АЧТВ ($p<0,001$, $p<0,001$), коэффициента R ($p<0,001$, $p<0,001$), ПВ ($p<0,001$, $p<0,001$), МНО ($p<0,001$, $p<0,001$), ТВ ($p<0,001$, $p<0,001$), D-димера ($p<0,001$, $p<0,001$) на фоне низких значений ПИ ($p<0,001$, $p<0,001$) и фибриногена ($p<0,001$, $p<0,001$) соответственно по сравнению с данными группы сравнения и группы контроля, что свидетельствовало о гипокоагуляции во всех фазах свертывания крови и повышенном фибринолизе [6–9].

При сравнении данных у недоношенных новорожденных, получивших менадиона натрия бисульфит, с младенцами, получившими фитоменадион, отмечались статистически значимо более высокие ПВ ($p=0,026$) и МНО ($p=0,025$) на фоне низкого значения фибриногена ($p=0,005$), что свидетельствовало о более выраженных нарушениях во второй и третьей фазах свертывания крови у новорожденных первой исследуемой группы.

Проведен анализ показателей свертываемости крови у недоношенных новорожденных исследуемых групп на 5–7-е сутки жизни (табл. 2).

К концу раннего неонатального периода статистически значимо более высокие значения АЧТВ ($p<0,001$, $p<0,001$), коэффициента R ($p<0,001$, $p<0,001$), ПВ ($p<0,001$, $p<0,001$), МНО ($p<0,001$, $p<0,001$), ТВ ($p<0,001$, $p=0,002$), D-димера ($p<0,001$, $p<0,001$) на фоне низких уровней ПИ ($p<0,001$, $p<0,001$) и фибриногена ($p<0,001$, $p<0,001$) соответственно

Таблица 1

Показатели коагулограммы недоношенных новорожденных на 1–2-е сутки жизни, Ме (25%–75%)

Table 1

Coagulogram indicators in premature newborns on the 1–2 days of life, Me (25%–75%)

Показатели	Первая исследуемая группа, n=56	Вторая исследуемая группа, n=57	Группа сравнения, n=53	Группа контроля, n=63	Статистическая значимость различий
1	2	3	4	5	6
АЧТВ, с.	49,9 (43,4–58,7)	44,6 (41,5–53,2)	38,2 (36,5–43,5)	32,1 (30,9–33,6)	H=137,6, p<0,001; z ₂₋₄ =4,0, p<0,001; z ₂₋₅ =10,5, p<0,001; z ₃₋₄ =3,1, p=0,012; z ₃₋₅ =9,6, p<0,001; z ₄₋₅ =6,2, p<0,001
Коэффициент R	1,8 (1,6–2,0)	1,6 (1,5–1,9)	1,4 (1,3–1,6)	1,2 (1,1–1,2)	H=126,5, p<0,001; z ₂₋₄ =3,9, p<0,001; z ₂₋₅ =10,2, p<0,001; z ₃₋₄ =2,8, p=0,027; z ₃₋₅ =9,1, p<0,001; z ₄₋₅ =6,0, p<0,001
ПВ, с.	21,3 (19,1–23,7)	18,7 (17,2–21,9)	18,5 (17,5–19,6)	16,3 (15,5–17,2)	H=90,6, p<0,001; z ₂₋₃ =2,85, p=0,026; z ₂₋₄ =3,6, p=0,002; z ₂₋₅ =9,2, p<0,001; z ₃₋₅ =6,3, p<0,001; z ₄₋₅ =5,4, p<0,001
ПИ, %	48,2 (43,0–56,2)	57,3 (45,0–68,3)	64,2 (57,6–68,8)	78,3 (72,2–84,3)	H=114,8, p<0,001; z ₂₋₄ =4,3, p<0,001; z ₂₋₅ =10,2, p<0,001; z ₃₋₅ =7,6, p<0,001; z ₄₋₅ =5,7, p<0,001
МНО	1,7 (1,5–2,0)	1,5 (1,3–1,8)	1,4 (1,3–1,5)	1,3 (1,2–1,3)	H=90,6, p<0,001; z ₂₋₃ =2,9, p=0,025; z ₂₋₄ =5,0, p<0,001; z ₂₋₅ =9,2, p<0,001; z ₃₋₅ =6,3, p<0,001; z ₄₋₅ =3,9, p<0,001
ТВ, с.	27,5 (23,5–31,1)	25,9 (22,0–30,0)	22,5 (21,0–23,9)	17,4 (16,7–18,9)	H=124,7, p<0,001; z ₂₋₄ =3,8, p<0,001; z ₂₋₅ =10,1, p<0,001; z ₃₋₄ =2,7, p=0,042; z ₃₋₅ =8,9, p<0,001; z ₄₋₅ =6,0, p<0,001
Фибриноген, г/л	1,8 (1,5–2,1)	2,1 (1,4–4,8)	2,7 (2,3–3,1)	3,5 (3,2–3,9)	H=88,6, p<0,001; z ₂₋₃ =3,3, p=0,005; z ₂₋₄ =4,7, p<0,001; z ₂₋₅ =9,2, p<0,001; z ₃₋₅ =5,8, p<0,001; z ₄₋₅ =4,3, p<0,001
D-димер, мкг/мл	4,2 (2,4–6,2)	3,7 (1,7–6,8)	1,5 (1,2–1,9)	0,3 (0,0–0,6)	H=154,2, p<0,001; z ₂₋₄ =4,7, p<0,001; z ₂₋₅ =10,9, p<0,001; z ₃₋₄ =4,0, p<0,001; z ₃₋₅ =10,3, p<0,001; z ₄₋₅ =6,0, p<0,001

Таблица 2

Показатели коагулограммы недоношенных новорожденных исследуемых групп на 5–7-е сутки жизни, Ме (25%–75%)

Table 2

Coagulogram indicators in premature newborns of study groups on the 5–7 days of life, Me (25%–75%)

Показатели	Первая исследуемая группа, n=56	Вторая исследуемая группа, n=57	Группа сравнения, n=53	Группа контроля, n=63	Статистическая значимость различий
1	2	3	4	5	6
АЧТВ, с.	42,7 (39,5–47,1)	41,6 (36,5–46,2)	34,7 (33,5–35,9)	30,1 (28,7–30,7)	H=161,5, p<0,001; Z ₂₋₄ =5,8, p<0,001; Z ₂₋₅ =11,5, p<0,001; Z ₃₋₄ =4,2, p<0,001; Z ₃₋₅ =10,0, p<0,001; Z ₄₋₅ =5,4, p<0,001
Коэффициент R	1,6 (1,4–1,7)	1,5 (1,3–1,7)	1,3 (1,2–1,3)	1,1 (1,0–1,1)	H=157,8, p<0,001; Z ₂₋₄ =6,0, p<0,001; Z ₂₋₅ =11,5, p<0,001; Z ₃₋₄ =4,1, p<0,001; Z ₃₋₅ =9,6, p<0,001; Z ₄₋₅ =5,2, p<0,001
ПВ, с.	19,7 (17,5–22,4)	17,0 (15,9–18,7)	16,7 (16,0–17,4)	14,7 (13,8–15,5)	H=108,3, p<0,001; Z ₂₋₃ =3,0, p=0,014; Z ₂₋₄ =4,2, p<0,001; Z ₂₋₅ =10,1, p<0,001; Z ₃₋₅ =7,0, p<0,001; Z ₄₋₅ =5,6, p<0,001
ПИ, %	63,3 (55,2–68,2)	73,8 (61,8–81,5)	77,9 (72,7–84,5)	94,6 (87,9–101,2)	H=125,0, p<0,001; Z ₂₋₃ =2,7, p=0,042; Z ₂₋₄ =4,9, p<0,001; Z ₂₋₅ =10,7, p<0,001; Z ₃₋₅ =7,9, p<0,001; Z ₄₋₅ =5,5, p<0,001
МНО	1,5 (1,4–1,7)	1,3 (1,2–1,5)	1,2 (1,1–1,2)	1,1 (1,1–1,2)	H=117,2, p<0,001; Z ₂₋₃ =3,8, p<0,001; Z ₂₋₄ =6,3, p<0,001; Z ₂₋₅ =10,5, p<0,001; Z ₃₋₅ =6,7, p<0,001; Z ₄₋₅ =3,8, p<0,001
ТВ, с.	24,7 (22,4–28,2)	23,7 (20,5–26,1)	19,6 (18,6–21,3)	15,9 (14,9–16,9)	H=151,0, p<0,001; Z ₂₋₄ =5,1, p<0,001; Z ₂₋₅ =11,2, p<0,001; Z ₃₋₄ =3,6, p=0,002; Z ₃₋₅ =9,7, p<0,001; Z ₄₋₅ =5,8, p<0,001
Фибриноген, г/л	2,5 (2,1–3,0)	3,3 (2,5–4,5)	3,3 (3,0–3,6)	4,3 (4,0–4,7)	H=111,0, p<0,001; Z ₂₋₃ =4,6, p<0,001; Z ₂₋₄ =3,7, p<0,001; Z ₂₋₅ =10,4, p<0,001; Z ₃₋₅ =5,7, p<0,001; Z ₄₋₅ =6,4, p<0,001
D-димер, мкг/мл	2,7 (2,2–3,2)	2,2 (1,7–3,5)	0,8 (0,6–1,2)	0,0 (0,0–0,0)	H=173,6, p<0,001; Z ₂₋₄ =5,7, p<0,001; Z ₂₋₅ =11,4, p<0,001; Z ₃₋₄ =4,9, p<0,001; Z ₃₋₅ =10,7, p<0,001; Z ₄₋₅ =5,5, p<0,001

Таблица 3

Показатели коагулограммы недоношенных новорожденных исследуемых групп на 19–21-е сутки жизни, Ме (25%–75%)

Table 3

Coagulogram indicators in premature newborns of study groups on the 19–21 days of life, Me (25%–75%)

Показатели	Первая исследуемая группа, n=56	Вторая исследуемая группа, n=57	Группа сравнения, n=53	Группа контроля, n=63	Статистическая значимость различий
1	2	3	4	5	6
АЧТВ, с.	37,2 (35,2–41,2)	36,1 (34,1–40,5)	31,3 (30,5–32,2)	29,3 (27,6–31,0)	H=132,6, p<0,001; Z ₂₋₄ =8,1, p<0,001; Z ₂₋₅ =9,3, p<0,001; Z ₃₋₄ =6,8, p<0,001; Z ₃₋₅ =8,1, p<0,001
Коэффициент R	1,3 (1,3–1,5)	1,3 (1,2–1,5)	1,1 (1,1–1,2)	1,1 (1,0–1,1)	H=127,7, p<0,001; Z ₂₋₄ =8,3, p<0,001; Z ₂₋₅ =8,8, p<0,001; Z ₃₋₄ =7,0, p<0,001; Z ₃₋₅ =7,7, p<0,001
ПВ, с.	17,8 (16,8–19,2)	15,7 (14,9–17,1)	15,4 (14,5–16,5)	14,2 (13,5–15,2)	H=80,2, p<0,001; Z ₂₋₃ =4,7, p<0,001; Z ₂₋₄ =6,3, p<0,001; Z ₂₋₅ =8,5, p<0,001; Z ₃₋₅ =4,4, p<0,001; Z ₄₋₅ =2,8, p=0,03
ПИ, %	73,1 (69,0–78,5)	83,9 (76,2–91,3)	92,3 (87,4–96,6)	96,8 (93,6–100,1)	H=109,8, p<0,001; Z ₂₋₃ =3,7, p=0,001; Z ₂₋₄ =7,8, p<0,001; Z ₂₋₅ =9,4, p<0,001; Z ₃₋₄ =4,1, p<0,001; Z ₃₋₅ =6,1, p<0,001
МНО	1,3 (1,2–1,4)	1,2 (1,1–1,3)	1,1 (1,0–1,1)	1,1 (1,0–1,1)	H=105,2, p<0,001; Z ₂₋₃ =3,9, p<0,001; Z ₂₋₄ =8,8, p<0,001; Z ₂₋₅ =8,2, p<0,001; Z ₃₋₄ =5,0, p<0,001; Z ₃₋₅ =4,7, p<0,001
ТВ, с.	22,2 (21,0–24,5)	21,7 (19,6–23,4)	17,3 (16,3–18,4)	16,0 (15,2–16,9)	H=126,3, p<0,001; Z ₂₋₄ =7,6, p<0,001; Z ₂₋₅ =9,2, p<0,001; Z ₃₋₄ =6,5, p<0,001; Z ₃₋₅ =8,1, p<0,001
Фибриноген, г/л	3,0 (2,8–3,3)	3,2 (2,9–3,5)	3,9 (3,4–4,3)	4,5 (4,1–4,8)	H=104,8, p<0,001; Z ₂₋₄ =6,1, p<0,001; Z ₂₋₅ =9,1, p<0,001; Z ₃₋₄ =4,7, p<0,001; Z ₃₋₅ =7,9, p<0,001; Z ₄₋₅ =3,6, p=0,002
D-димер, мкг/мл	1,1 (0,8–1,2)	1,1 (0,7–1,5)	0,1 (0,0–0,5)	0,0 (0,0–0,0)	H=123,8, p<0,001; Z ₂₋₄ =6,7, p<0,001; Z ₂₋₅ =8,6, p<0,001; Z ₃₋₄ =6,7, p<0,001; Z ₃₋₅ =8,6, p<0,001

наблюдались у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела и врожденной пневмонией исследуемых групп по сравнению с данными коагулограмм условно здоровых недоношенных и группы контроля, что свидетельствует о гипокоагуляции во всех фазах свертывания крови и повышенном фибринолизе.

При сравнении показателей коагулограммы первой и второй исследуемых групп отмечались статистически значимо более высокие значения ПВ ($p=0,014$) и МНО ($p<0,001$) на фоне низких значений ПИ ($p=0,042$) и фибриногена ($p<0,001$), что свидетельствовало о более выраженном нарушении гемостаза во 2-й и 3-й фазах свертывания крови у недоношенных новорожденных, получивших менадион [6–9].

Проведен анализ показателей свертываемости крови у недоношенных новорожденных на 19–21-е сутки жизни (табл. 3).

Статистически более высокие значения АЧТВ ($p<0,001$, $p<0,001$), коэффициента R ($p<0,001$, $p<0,001$), ПВ ($p<0,001$, $p<0,001$), МНО ($p<0,001$, $p<0,001$), ТВ ($p<0,001$, $p<0,001$), D-димера ($p<0,001$, $p<0,001$) на фоне низких значений ПИ ($p<0,001$, $p<0,001$) и фибриногена ($p<0,001$, $p<0,001$) соответственно отмечались у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела и врожденной пневмонией по сравнению с данными группы сравнения и группы контроля, что указывало на сохраняющуюся гипокоагуляцию во всех фазах свертывания крови и повышенный фибринолиз к концу неонатального периода. Сохраняющиеся статистически значимые различия ПВ ($p<0,001$), МНО ($p<0,001$) и ПИ ($p=0,001$) между новорожденными исследуемых групп свидетельствовали о менее выраженных изменениях во второй фазе

Таблица 4

Анализ частоты развития геморрагических осложнений у недоношенных новорожденных в исследуемых группах и группе сравнения, абс. (%)

Table 4
Analysis of the frequency of hemorrhagic complications in premature newborns in study groups and the comparison group, abs. (%)

Показатели	Первая исследуемая группа, n=56	Вторая исследуемая группа, n=57	Группа сравнения, n=53	Статистическая значимость различий	OR ($\pm 95,5\%$ ДИ)
1	2	3	4	5	6
ВЖК (всего)	33 (58,9)	30 (52,6)	3 (5,7)	$F_{дв_{2-4}}=0,32$, $p<0,001$; $F_{дв_{3-4}}=0,26$, $p<0,001$	$OR_{2-4}=23,91$ (16,81–34,00), $OR_{3-4}=18,52$ (13,41–25,56)
I–II степень	20 (35,7)	27 (47,4)	3 (5,7)	$F_{дв_{2-4}}=0,14$, $p<0,001$; $F_{дв_{3-4}}=0,22$, $p<0,001$	$OR_{2-4}=9,26$ (6,89–12,43), $OR_{3-4}=15,00$ (11,03–20,38)
III–IV степень	13 (23,2)	3 (5,3)	0 (0,0)	$F_{2-3}=0,07$, $p=0,006$	$OR_{2-3}=5,44$ (3,93–7,52), $RR_{2-3}=1,83$ (1,33–2,53)
Геморрагические расстройства	18 (32,1)	18 (31,6)	3 (5,7)	$F_{дв_{2-4}}=0,11$, $p<0,001$; $F_{дв_{3-4}}=0,11$, $p<0,001$	$OR_{2-4}=7,89$ (5,87–10,62), $OR_{3-4}=7,69$ (5,74–10,31)

свертывания крови у недоношенных младенцев, получивших фитоменадион [6–9].

Проведен сравнительный анализ частоты развития геморрагических осложнений у недоношенных новорожденных (табл. 4).

По данным отношения шансов, доля внутрижелудочковых кровоизлияний как в общем количестве ($OR=23,91$ ($16,81-34,00$), $OR=18,52$ ($13,41-25,56$)), так и I–II степени ($OR=9,26$ ($6,89-12,43$), $OR=15,00$ ($11,03-20,38$)) у недоношенных новорожденных исследуемых групп была статистически значимо больше, чем в группе условно здоровых недоношенных детей. Частота ВЖК III–IV степени, которые являются основной причиной смертности и тяжелых поражений ЦНС [6–8], у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела, получивших фитоменадион в первые сутки после рождения, была статистически значимо ниже ($OR=5,44$ ($3,93-7,52$)), чем у младенцев, получивших менадион в аналогичный период времени. ВЖК III–IV степени у условно здоровых новорожденных не регистрировались.

По результатам отношения рисков недоношенные дети с очень низкой и экстремально низкой массой тела, получившие профилактически фитоменадион, имели статистически значимо меньший ($RR=1,83$ ($1,33-2,53$)) риск развития тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний, чем недоношенные новорожденные с аналогичными анатомо-физиологическими параметрами, но получившие менадион.

Геморрагические расстройства у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела обеих групп встречались статистически значимо чаще ($OR=7,89$ ($5,87-10,62$), $OR=7,69$ ($5,74-10,31$)), чем у новорожденных группы сравнения, без статистически значимых различий между первой и второй исследуемыми группами.

■ ВЫВОДЫ

1. Статистически значимо более высокие значения активированного частичного тромбопластинового времени, коэффициента R, протромбинового времени, международного нормализованного отношения, тромбинового времени и D-димера на фоне низких значений протромбинового индекса и фибриногена у недоношенных новорожденных обеих исследуемых групп по сравнению с данными коагулограмм группы сравнения и группы контроля свидетельствовали о гипокоагуляции во всех фазах свертывания крови и повышенном фибринолизе в неонатальном периоде, что указывает на необходимость контроля гемостаза и проведения профилактической антигеморрагической терапии у недоношенных с очень низкой и экстремально низкой массой тела и врожденной пневмонией на первом месяце жизни.
2. Статистически значимо более низкие значения протромбинового времени и международного нормализованного отношения на фоне высокого протромбинового индекса и фибриногена у недоношенных новорожденных, получивших фитоменадион, свидетельствовали о более стабильном функционировании системы гемостаза и менее выраженной гипокоагуляции во второй и третьей фазах свертывания крови в неонатальном периоде по сравнению с младенцами, получившими менадион.

3. По данным отношения шансов, доля внутрижелудочковых кровоизлияний и геморрагических расстройств у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела и врожденной пневмонией была статистически значимо больше, чем в группе условно здоровых недоношенных детей. При этом доля внутрижелудочковых кровоизлияний III–IV степени у недоношенных новорожденных второй исследуемой группы, получивших фитоменадион, была статистически значимо меньше, чем у младенцев первой исследуемой группы, получивших менадион.
4. По результатам отношения рисков недоношенные дети с очень низкой и экстремально низкой массой тела и врожденной пневмонией, получившие профилактически фитоменадион, имели статистически значимо меньший риск развития тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний, чем недоношенные новорожденные с аналогичными анатомо-физиологическими параметрами, но получившие менадион.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование – Сукало А.В.; концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста – Горячко А.Н.

Authors' contribution: concept and design of the study, editing – Sukalo A.; concept and design of the study, collection of material, processing, text writing – Harachka A.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Heuchan A.M., Evans N., Henderson Smart D.J., Simpson J.M. (2002) Perinatal risk factors for major intraventricular hemorrhage in the Australian and New Zealand Neonatal Network, 1995–97. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, vol. 86, pp. 86–90. doi: 10.1136/fn.86.2.F86.
2. Ballabh P. (2010) Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. *Pediatr Res*, vol. 67, no 1, pp. 1–8. doi: 10.1203/PRD.0b013e3181c1b176.
3. Dmitriev V.V. (2017) *Prakticheskiye voprosy klinicheskoi koagulologii* [Practical issues of clinical coagulology]. Minsk: Belarusskaya navuka. (in Russian)
4. Lang T.A. (2011) *Kak opisat' statistiku v medicine. Annotirovannoe rukovodstvo dlja avtorov, redaktorov i recenzentov* [How to describe statistics in medicine. Annotated guide for authors, editors and reviewers]. M.: Practical Medicine. (in Russian)
5. Rebrova O.Y. (2002) *Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm STATISTICA* [Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA software package]. M.: MediaSfera. (in Russian)
6. Ministry of health of Republic of Belarus (2011) *Ob utverzhdenii klinicheskikh protokolov diagnostiki, reanimatsii i intensivnoi terapii v neonatologii: prikaz Ministerstva zdavoohraneniya Respubliki Belarus' № 81* [On approval of clinical protocols for diagnosis, resuscitation and intensive care in neonatology: order of the Ministry of health of Republic of Belarus No. 81]. Minsk, MHRB. (in Russian)
7. Shabalov N.P. (2017) *Detskije bolezni* [Pediatric diseases]. Saint-Petersburg: SPB. (in Russian)
8. Zubovskaya E.T. (2019) *Kliniko-laboratornye pokazateli (referentnye intervaly): posobie dlya vrachei* [Clinical and laboratory indicators (reference intervals): a guide for doctors]. Minsk: BGUFC. (in Russian)
9. Volodin N.N., Mukhina J.G. (ed.) (2011) *Detskije bolezni* [Pediatric diseases]. Moscow: Dynastia. (in Russian)

Подана/Submitted: 25.03.2021

Принята/Accepted: 22.11.2021

Контакты/Contacts: goryachko1966@mail.ru