

УДК 618.396:616-053.3:618.48:616.151.5

С.С. Леуш, М.В. Процик

Гемостаз у судинах пуповини в недоношених і екстремально недоношених новонароджених

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. 2023. 4(167): 35-39; doi 10.15574/HW.2023.167.35

For citation: Leush SS, Protsyk MV. (2023). Hemostasis in vessels of the umbilical cord in premature and extremely premature newborns. Ukrainian Journal Health of Woman. 4(167): 35-39; doi 10.15574/HW.2023.167.35.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, щороку близько 10% дітей народжується передчасно. Кровоспинна система плода і новонародженого помітно відрізняється від такої в дорослих. Фізіологічні концентрації білків коагуляції поступово зростають під час вагітності та є очікувано нижчими в недоношених дітей порівняно з доношеними. Сьогодні відомо, що в новонароджених спостерігається синхронне зниження I–XII факторів зсідання (крім VIII), інгібіторів коагуляції — антитромбіну III, протеїну C і кофактора II гепарину. Тенденція до гіпокоагуляції більш виражена в недоношених новонароджених.

Мета — порівняти основні параметри гемостазу в доношених і недоношених новонароджених у різні гестаційні терміни.**Матеріали та методи.** У дослідженні проаналізовано рівень фібриногену, D-димеру, протромбіновий індекс та активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ) у крові матерів та їхніх новонароджених. Досліджено три групи породіль та їхніх новонароджених: I група — у терміні гестації 37–41 тиж, II група — 28–34 тиж, III група — 22–27 тиж.**Результати.** Виявлено значно нижчий, ніж у породіль, рівень фібриногену пуповинної крові як за своєчасних, так і за передчасних пологів у терміні гестації 28–34 тиж і 22–27 тиж. Збільшення діапазону D-димеру в новонароджених порівняно з материнським отримано у зразках на всіх термінах гестації та більш ніж удвічі — у 22–27 тиж ($910 \pm 347,6$ мкг/л — у новонароджених проти $487 \pm 267,0$ мкг/л — у матерів; $p < 0,05$). Рівень протромбінового індексу в плодів був ще в півтора раза меншим порівняно з таким у матерів у всіх випадках: $56 \pm 9,8\%$ — у 35–41 тиж, $53 \pm 13,2\%$ — у 28–34 тиж, $60 \pm 11,7\%$ — у 22–27 тиж вагітності. І навпаки, АЧТЧ у півтора раза перевищував усі значення в матерів — $49,7 \pm 7,86$ с, $59,4 \pm 19,11$ с і $50,1 \pm 22,15$ с відповідно до терміну вагітності за норми 28–40 с для дорослих.**Висновки.** Крові новонароджених у всіх термінах властивий вищий рівень D-димеру порівняно з показниками в матерів ($970 \pm 430,9$ мкг/л — у терміні 37–41 тиж, $875 \pm 226,1$ мкг/л — у 28–34 тиж, $910 \pm 347,6$ мкг/л — у 22–27 тиж). У новонароджених діапазони концентрації D-димеру відрізняються від діапазонів концентрацій у дорослих, тому необхідна обережність у разі їх використання та інтерпретації. Вищий рівень АЧТЧ ($49,7 \pm 7,86$ с; $59,4 \pm 19,11$ с; $50,1 \pm 22,15$ с відповідно до груп) і нижчі показники фібриногену ($1840 \pm 660,5$ мг/л — у терміні 37–41 тиж; $1734 \pm 542,6$ мг/л — у 28–34 тиж; $1498 \pm 1005,5$ мг/л — у 22–27 тиж) та протромбінового індексу ($56 \pm 9,8\%$; $53 \pm 13,2\%$; $60 \pm 11,7\%$) порівняно з їхніми матерями. Рівень концентрації фібриногену доношених новонароджених ($1840 \pm 660,5$ мг/л) вірогідно вищий порівняно з $1498 \pm 1005,5$ мг/л у терміні 22–27 тиж гестації ($p < 0,05$), різниця інших показників коагуляції незалежно від терміну гестації не була статистично значущою.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: передчасні пологи, гемостаз в судинах пуповини, гемостаз у породіль.

Hemostasis in vessels of the umbilical cord in premature and extremely premature newborns

S.S. Leush, M.V. Protsyk

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

According to the WHO, about 10% of children are born prematurely every year. The hemostatic system of the fetus and newborn is markedly different from the ones of adults. Physiological concentrations of coagulation proteins gradually increase during pregnancy and are expected lower in preterm infants compared to full-term infants. It's known today that neonates have a reduction of coagulation factors I–XII (except VIII), the coagulation inhibitors antithrombin III, protein C, and heparin cofactor II at the same time. The tendency to hypocoagulation is more pronounced in premature newborns.

Purpose — to compare the main parameters of hemostasis in full-term and premature newborns in different gestational periods.**Materials and methods.** This study has analyzed the level of fibrinogen, D-dimer, prothrombin index, and activated partial thromboplastin time in the blood of mothers and their newborns. The study included three groups of mothers and their newborns: the Group I at 37–41 weeks of gestation, the Group II — 28–34 weeks, the Group III — 22–27 weeks.**Results.** The studies have shown that the level of fibrinogen in umbilical cord blood is much lower than in maternal, both in fulltime delivery and in preterm cases of 28–34 weeks and 22–27 weeks. The increase of the D-dimer range comparatively to mother's is received in all terms and more than double in 22–27 weeks ($910 \pm 347,6$ $\mu\text{g/l}$ in newborn against maternal $487 \pm 267,0$ $\mu\text{g/l}$, $p < 0,05$). A fetal prothrombin index level was one and a half more two times smaller in comparison to mothers signs in all cases: $56 \pm 9,8\%$ in 35–41 weeks, $53 \pm 13,2\%$ in 28–34 weeks and $60 \pm 11,7\%$ in 22–27 weeks of gestations. And vice versa, an activated partial thromboplastin time is one and a half more two times higher than all maternal values — $49,7 \pm 7,86$ sec., $59,4 \pm 19,11$ sec., and $50,1 \pm 22,15$ sec. in accordance with terms of gestations with a normal 28–40 sec. in adult.**Conclusions.** The blood of newborns in all terms is characterized by a higher level of D-dimer compared to maternal values ($970 \pm 430,9$ $\mu\text{g/l}$ in the term 37–41 weeks, $875 \pm 226,1$ $\mu\text{g/l}$ in 28–34 weeks, $910 \pm 347,6$ $\mu\text{g/l}$ in 22–27 weeks). D-dimer concentration ranges in neonates differ from those in adults, so caution is required in their use and interpretation. A higher level of AChT ($49,7 \pm 7,86$ sec; $59,4 \pm 19,11$ sec; $50,1 \pm 22,15$ sec, according to groups) and lower fibrinogen values ($1840 \pm 660,5$ mg/l in term 37–41 weeks; $1734 \pm 542,6$ mg/l in 28–34 weeks; $1498 \pm 1005,5$ mg/l in 22–27 weeks) and PI ($56 \pm 9,8\%$; $53 \pm 13,2\%$; $60 \pm 11,7\%$) compared to their mothers. 2. The level of fibrinogen concentration of full-term newborns ($1840 \pm 660,5$ mg/l) is probably higher, compared to $1498 \pm 1005,5$ mg/l in the period of 22–27 weeks of gestation ($p < 0,05$), the difference in other indicators of coagulation independently from the gestational age was not statistically significant.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: preterm labour, haemostasis in the umbilical cord vessels, haemostasis in labouring women.

Вступ

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, щороку близько 10% дітей народжуються передчасно [5]. Ускладнення передчасних пологів (ПП) є основною причиною смерті дітей віком до 5 років [18,25]. Від 70% до 80% ПП відбуваються спонтанно, з них у 40–50% причина початку ПП досі залишається не до кінця зрозумілою [24].

Кровоспинна система плода і новонародженого помітно відрізняється від такої в дорослих і відстає за рівнем вивчення. Фізіологічні концентрації білків коагуляції поступово зростають під час вагітності та є очікувано нижчими в недоношених дітей порівняно з доношеними [23].

З 1950-х років триває вивчення коагуляції та фібринолізу в новонароджених, наразі отримано багато даних про їхню фізіологію. Сьогодні відомо, що в новонароджених спостерігається синхронне зниження I–XII факторів зсідання (крім VIII), інгібіторів коагуляції – антитромбіну III, протеїну C і кофактора II гепарину [1,9]. Це означає, що в новонароджених система зсідання крові балансується на нижчому, ніж у дорослих, рівні. Однак це явище функціонально врівноважене, тому фактичний ризик крововиливу або тромбозу у здорових доношених і недоношених новонароджених рівнозначний [12,15].

Тенденція до гіпокоагуляції більш виражена в недоношених новонароджених. Тому за інтерпретації результатів тесту на коагуляцію в немовлят дослідник має спиратися на вікові нормальні значення [15,17,22]. Однак повного розуміння цих процесів немає з різних причин. По-перше, коагуляційна система в новонародженого продовжує свій розвиток після народження і поступово досягає параметрів дорослих протягом кількох перших днів життя [6,8]. По-друге, малий обсяг зразків крові плода, що можливо отримати, та етичні аспекти, з цим пов'язані, ускладнюють проведення переважної кількості досліджень. По-третє, реологічні властивості крові новонароджених і дорослих також відрізняються. Взаємозв'язок, а також можливий взаємовплив реології та гемостазу плода і матері не досліджені, також немає даних щодо особливостей цих взаємин у різні терміни вагітності. Вивчення балансу чинників материнського та плодового гемостазу є вкрай важливим, оскільки їхній розлад щільно пов'язаний з ендотеліальною дисфункцією, що лежить в ос-

нові багатьох акушерських ускладнень, зокрема й ПП [3,14].

Мета дослідження – порівняти основні параметри гемостазу в доношених і недоношених новонароджених у різні гестаційні терміни.

Матеріали та методи дослідження

Ретроспективне когортне дослідження проведено в період із листопада 2022 року по травень 2023 року на базі кафедри акушерства та гінекології № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця в КНП «Перинатальний центр м. Києва», затверджено протоколом біоетичної комісії № 163 від 07.11.2022. На проведення дослідження отримано інформовану згоду жінок. Використано кров із вени пуповини, отриманої від 21 новонародженого в терміні гестації 37–41 тиж (I група), 16 новонароджених у терміні 28–34 тиж (II група) та від 10 новонароджених із гестаційним віком 22–27 тиж (III група). Зразки крові отримано з дистального відділу вени пуповини відразу ж після її перетискання [2]. У відібраних зразках визначено фібриноген (ФГ), D-димер, протромбіновий індекс (ПІ), активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ). Такі ж показники досліджено в зразках крові з ліктьової вени роділлі.

До дослідження залучено новонароджених від матерів віком від 18 до 35 років зі спонтанним початком пологової діяльності. Жінок із діагностованим діабетом, преєклампсією або перинатальною інфекцією вилучено з дослідження. Також критерієм вилучення була кровотеча в пологах і зареєстрований методом фетального моніторингу дистрес плода.

Визначення показників біохімічної коагулограми проведено на напівавтоматичному коагулометрі «Helena C-2» виробництва «Helena Biosciences» (Велика Британія). Для порівняння поширеності ознак у групах використано t-критерій Стьюдента, для порівняння кількісних значень показників – U-критерій Манна-Уїтні-Вілкоксона, ранговий однофакторний аналіз Краскела-Уолліса.

Результати дослідження та їх обговорення

У соматичному анамнезі жінок тяжких хронічних захворювань не виявлено. В учасниць частіше зустрічалися захворювання сечовидільної системи, такі як хронічний цистит або хронічний пієлонефрит (у групі доношеної вагітності (37–41 тиж) – 15%, у групі з терміном

Таблиця

Розподіл досліджених показників у групах

Показник	I група 37–41 тиж гестації (n=21)		II група 28–34 тиж гестації (n=16)		III група 22–27 тиж гестації (n=10)	
	мати	ново- народжений	мати	новонародже- ний	мати	новонародже- ний
ФГ (мг/л)	3952±1048,2	1840±660,5	3430±930,4	1734±542,6	4035±874,5	1498±1005,5
D-димер (мкг/л)	622±280,4	970±430,9	397±202,3	875± 226,1	487±267,0	910±347,6
ПІ (%)	95±9,4	56±9,8	88±4,8	53±13,2	90±12,6	60±11,7
АЧТЧ (с)	39,4±3,43	49,7±7,86	29,9±4,03	59,4±19,11	30,7±2,34	50,1±22,15

гестації 28–34 тиж — 19%, у групі екстремально недоношених (22–27 тиж) — 17%), порушення в системі травлення становили відповідно 25%, 30% і 26%. Слід зазначити, що за ПП репродуктивний анамнез частіше був обтяженим, наприклад, штучними абортами, мимовільними викиднями, і становив 5%, 28% і 32% відповідно до груп.

Отримані нами показники материнського гемостазу істотно не відрізнялися в різні гестаційні терміни пологів (табл.) та не виходили за межі референтних значень, отриманих у попередніх дослідженнях системи гемостазу вагітних [21]. Ранговий однофакторний аналіз Краскела—Уолліса показав, що відмінність рівнів ФГ у материнській крові не є статистично значущою, $p=0,231$.

Результати нашого дослідження частково збігаються з відомими раніше даними, але мають відмінності в розподілі груп залежно від терміну вагітності. У попередніх дослідженнях не було надзвичайно недоношених новонароджених [6,15,16,19]. Наші дані показують значно нижчий, ніж у матерів, рівень ФГ пуповинної крові як за своєчасних пологів, так і за ПП у терміні гестації 28–34 тиж і 22–27 тиж (табл.). Різниця середніх значень ФГ материнської крові відносно їхніх новонароджених для I групи становила 2112 мг/л, для II групи — 1696 мг/л, для III групи — 2537 мг/л. Водночас великий діапазон значень цього параметра потребує пояснення. Найпростіше пояснення полягає в незрілості всіх ланок системи зсідання крові новонародженого. Однак дослідження структури молекули ФГ за допомогою хроматографії свідчать, що молекулярна маса ланцюжків ФГ у новонароджених є значно вищою порівняно з дорослими.

Фібриноген — розчинний білок із молекулярною масою 340 kDa, у нормі має в крові концентрацію 2000–4000 мг/л та складається з трьох різних з'єднаних дисульфідними містками поліпептидних ланцюжків ($A\alpha$, $B\beta$ і γ).

ФГ є основною молекулярною ціллю тромбіну, який перетворює його у фібрин-мономер, відщеплюючи фібринопептиди А і В від початкових аміногруп (N-terminal, N-terminal end, amino-terminus). У результаті утворюється білковий мономер, пов'язаний дисульфідними містками, у якого N- і C-закінчення сходяться відповідно на E- і D-домени [4,6]. Полімеризація волокон фібрину відбувається поступово, після початкової уповільненої фази фібринопептид А спонукає утворення протофібрил за допомогою бічних агрегацій волокон фібрину за участі фактора XIIIa. Дані фібрилярні агрегати разом із тромбоцитами та еритроцитами забезпечують структурну цілісність тромбів. На стійкість згортка впливають локальні концентрації кальцію, рН і кількість тромбоцитів, а також концентрація тромбіну. Так, за вищої концентрації тромбіну згортки більш стабільні. Крихкі згортки легше піддаються лізису, що може сприяти кровотечі, тоді як щільні — стійкіші, але посилюють ризик тромбозу [7,20].

Прокоагулянтні та антикоагулянтні фактори можуть бути виявлені в плазмі вже з 20–22-го тижня [9–11].

Є дуже мало даних про нормальний рівень D-димеру в новонароджених, особливо за дуже ранніх термінів вагітності. Збільшення діапазону D-димеру в новонароджених порівняно з материнським отримано в зразках на всіх термінах гестації та більш ніж удвічі — у 22–27 тиж ($910\pm347,6$ мкг/л — у новонароджених проти $487\pm267,0$ мкг/л — у матерів; $p<0,05$).

D-димер, один із продуктів розпаду фібрину, є високочутливим маркером утворення фібрину, а висока концентрація D-димеру свідчить про активацію як коагуляційної, так і фібринолітичної системи [13].

Рівень ПІ в плодів був ще в півтора раза меншим порівняно з таким у матерів у всіх випадках: $56\pm9,8\%$ — у 35–41 тиж, $53\pm13,2\%$ — у 28–34 тиж, $60\pm11,7\%$ — у 22–27 тиж вагітності. І навпаки, АЧТЧ у півтора раза перевищував усі

значення в матерів — $49,7 \pm 7,86$ с, $59,4 \pm 19,11$ с і $50,1 \pm 22,15$ с відповідно до терміну вагітності за норми 28–40 с для дорослих.

Попередні дослідження показали, що гіперкоагуляція може бути пов'язана з ПП, про що свідчать нижчі рівні ПП та АЧТЧ у разі ПП порівняно зі своєчасними пологоми. Однією з імовірних причин коротшого АЧТЧ, про яке повідомляють у жінок із ПП, може бути дещо підвищений рівень антигену фактора фон Віллебранда та активності фактора VIII [10]. Однак у нашому дослідженні різниця показників АЧТЧ та ПП не була істотною в жінок із різних термінами вагітності.

Порівняно з доношеними новонародженими недоношені немовлята мають нижчу концентрацію в плазмі як прокоагулянтних, так і антикоагулянтних вітамін К-залежних факторів коагуляції. Сучасні скринінгові тести, такі як ПП та АЧТЧ, розроблені для виявлення низьких рівнів прокоагулянтних факторів зсідання крові, але вони не чутливі до зниження антикоагулянтних факторів і є поганими прогностичними факторами кровотечі або тромбозу в певних клінічних умовах високого ризику. АЧТЧ подовжується через зниження фактора XII і факторів контактного шляху, жоден з яких не пов'язаний зі схильністю до кровотечі або зниженням утворення тромбіну [10,16].

Плодова антикоагулянтна та фібринолітична активність посилюється навіть за відсутності системної коагулопатії у відповідь на активацію коагуляції, що виникає під час пологів.

Висновки

Крові новонароджених у всіх термінах виставив вищий рівень D-димеру порівняно з показниками в матерів ($970 \pm 430,9$ мкг/л — у терміні 37–41 тиж, $875 \pm 226,1$ мкг/л — у 28–34 тиж, $910 \pm 347,6$ мкг/л — у 22–27 тиж.). У новонароджених діапазон концентрацій D-димеру відрізняються від діапазонів концентрацій у дорослих, тому необхідна обережність в їх використанні та інтерпретації. Вищий рівень АЧТЧ ($49,7 \pm 7,86$ с; $59,4 \pm 19,11$ с; $50,1 \pm 22,15$ с відповідно до груп), а також нижчі показники ФГ ($1840 \pm 660,5$ мг/л; $1734 \pm 542,6$ мг/л; $1498 \pm 1005,5$ мг/л) та ПП ($56 \pm 9,8\%$; $53 \pm 13,2\%$; $60 \pm 11,7\%$) порівняно з їхніми матерями.

Рівень концентрації ФГ доношених новонароджених ($1840 \pm 660,5$ мг/л) імовірно вищий порівняно з $1498 \pm 1005,5$ мг/л у терміні 22–27 тиж гестації ($p < 0,05$), різниця інших показників коагуляції незалежно від терміну гестації не була статистично значущою.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Alarcón P, Werner E, Christensen R. (Eds.). (2013). Neonatal Hematology: Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Hematologic Problems (2nd ed.). Cambridge: Cambridge University Press. doi: 10.1017/CBO9780511978135.
- Amelio GS, Provitera L, Raffaeli G, Tripodi M, Amodeo L, Gulden S et al. (2022). Endothelial dysfunction in preterm infants: The hidden legacy of uteroplacental pathologies. *Front Pediatr.* 4 (10): 1041919. doi: 10.3389/fped.2022.1041919.
- Catov JM, Bodnar LM, Hackney D, Roberts JM, Simhan HN. (2008). Activation of the fibrinolytic cascade early in pregnancy among women with spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol.* 112 (5): 1116–1122. doi: 10.1097/AOG.0b013e31818aa5b5.
- Chapin JC, Hajjar KA. (2015). Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Rev.* 29 (1): 17–24. doi: 10.1016/j.bire.2014.09.003.
- Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D et al. (2019). Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modeling analysis. *Lancet Glob Health.* 7 (1): e37–e46. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30451-0.
- De Pablo-Moreno JA, Serrano LJ, Revuelta L, Sánchez MJ, Liras A. (2022). The Vascular Endothelium and Coagulation: Homeostasis, Disease, and Treatment, with a Focus on the Von Willebrand Factor and Factors VIII and V. *Int J Mol Sci.* 23 (15): 8283. doi: 10.3390/ijms23158283.
- Feller T, Connell SDA, Ariëns RAS. (2022). Why fibrin biomechanical properties matter for hemostasis and thrombosis. *J Thromb Haemost.* 20 (1): 6–16. doi: 10.1111/jth.15531.
- Haidl H, Zöhrer E, Pohl S, Leschnik B, Weiss EC, Gallistl S, Muntean W, Schlagenhaut A. (2019). New insights into neonatal coagulation: normal clot formation despite lower intra-clot thrombin levels. *Pediatr Res.* 86 (6): 719–724. doi: 10.1038/s41390-019-0531-4.
- Hochart A, Pierache A, Jeanpierre E, Laffargue A, Susen S, Goudemand J. (2021). Coagulation standards in healthy newborns and infants. *Arch Pediatr.* 28 (2): 156–158. doi: 10.1016/j.arcped.2020.10.007.
- Hrubaru I, Motoc A, Dumitru C, Bratosin F, Fericean RM, Alambaram S et al. (2023). Assessing the Utility of Hemoglobin, HALP Score, FAR Ratio, and Coagulation Parameters as Predictors for Preterm Birth. *Children (Basel).* 10 (3): 527. doi: 10.3390/children10030527.
- Hudson NE. (2017). Biophysical Mechanisms Mediating Fibrin Fiber Lysis. *Biomed Res Int.* 2748340. doi: 10.1155/2017/2748340.
- Katsaras GN, Sokou R, Tsantes AG, Piovani D, Bonovas S, Konstantinidi A et al. (2021). The use

- of thromboelastography (TEG) and rotational thromboelastometry (ROTEM) in neonates: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 180 (12): 3455–3470. doi: 10.1007/s00431-021-04154-4.
13. Khalilov ZI, Ünsal A, Altuntaş N. (2022). The D-dimer reference intervals in healthy term newborns. *Transfus Apher Sci.* 61 (6): 103493. doi: 10.1016/j.transci.2022.103493.
 14. Kornacki J, Gutaj P, Kalantarova A, Sibiak R, Jankowski M, Wender-Ozegowska E. (2021). Endothelial Dysfunction in Pregnancy Complications. *Biomedicines.* 9 (12): 1756. doi: 10.3390/biomedicines9121756.
 15. Monagle P, Massicotte P. (2011). Developmental haemostasis: secondary haemostasis. *Semin Fetal Neonatal Med.* 16 (6): 294–300. doi: 10.1016/j.siny.2011.07.007.
 16. Neary E, McCallion N, Kevane B, Cotter M, Egan K, Regan I et al. (2015). Coagulation indices in very preterm infants from cord blood and postnatal samples. *J Thromb Haemost.* 13 (11): 2021–2030. doi: 10.1111/jth.13130.
 17. Neary E, Okafor I, Al-Awaysheh F, Kirkham C, Sheehan K, Mooney C et al. (2013). Laboratory coagulation parameters in extremely premature infants born earlier than 27 gestational weeks upon admission to a neonatal intensive care unit. *Neonatology.* 104 (3): 222–227. doi: 10.1159/000353366.
 18. Perin J, Mulick A, Yeung D, Villavicencio F, Lopez G, Strong KL et al. (2022). Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–19: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet Child Adolesc Health.* 6 (2): 106–115. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00311-4.
 19. Punzalan RC, Flood VH. (2012). The Hemostatic System in the Neonate. *Textbook of Clinical Pediatrics.* In: Elzouki AY, Harfi HA, Nazer HM, Stapleton FB, Oh W, Whitley RJ (eds). Springer: Berlin, Heidelberg: 3101–3113. doi: 10.1007/978-3-642-02202-9_334.
 20. Rey Y Formoso V, Barreto Mota R, Soares H. (2022). Developmental hemostasis in the neonatal period. *World J Pediatr.* 18 (1): 7–15. doi: 10.1007/s12519-021-00492-3.
 21. Siennicka A, Kłysz M, Chetstowski K, Tabacznik A, Marcinowska Z, Tarnowska P et al. (2020). Reference Values of D-Dimers and Fibrinogen in the Course of Physiological Pregnancy: the Potential Impact of Selected Risk Factors-A Pilot Study. *Biomed Res Int:* 3192350. doi: 10.1155/2020/3192350.
 22. Sokou R, Foudoulaki-Paparizos L, Lytras T, Konstantinidi Ai, Theodoraki M, Lambadaridis I et al. (2016). Reference ranges of thromboelastometry in healthy full-term and pre-term neonates. *Clin Chem Lab Med.* 55 (10): 1592–1597. doi: 10.1515/cclm-2016-0931.
 23. Strauss T, Sidlik–Muskatel R, Kenet G. (2011). Developmental hemostasis: primary hemostasis and evaluation of platelet function in neonates. *Semin Fetal Neonatal Med.* 16 (6): 301–304. doi: 10.1016/j.siny.2011.07.001.
 24. World Health Organization (WHO). (2021). Newborns: improving survival and well-being. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/newborns-reducing-mortality>.
 25. World Health Organization (WHO). (2023). Preterm birth. URL: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>.

Відомості про авторів:

Леуш Сергій Станіславович — к. мед. н., доц. каф. акушерства та гінекології № 1 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульв. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0002-1293-3305>.

Процик Марія Володимирівна — ст. лаборант каф. акушерства та гінекології № 1 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульв. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0009-0003-2948-0909>.

Стаття надійшла до редакції 22.06.2023 р.; прийнята до друку 10.09.2023 р.