

УДК 618.39-06-008.815:616-053.32-007.1]:616.151.5:547.962.4-092

С.С. Леуш¹, А.Г. Тер–Тумасова²

Коагуляційні та гемодинамічні показники в недоношених і плодів із недостатнім ростом

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна²КНП «Перинатальний центр м. Києва», Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. 2024. 5(174): 42–47. doi: 10.15574/HW.2024. 5(174).4247

For citation: Leush SS, Ter-Tumasova AG. (2024). Coagulation and hemodynamic parameters in premature and growth restricted fetuses. Ukrainian Journal Health of Woman. 5(174): 42–47. doi: 10.15574/HW.2024.5(174).4247

Передчасні пологи і затримка росту плода ускладнюють 20% вагітностей. Внутрішньоплодові крововиливи спричиняють до 35% неонатальних втрат. Повного розуміння механізмів розвитку і шляхів запобігання цим ускладненням немає.

Мета — порівняти показники коагуляції та фібринолізу крові новонароджених із недостатнім ростом і недоношених з урахуванням їхніх гемодинамічних допологових характеристик для диференційної діагностики порушень гемостазу.

Матеріали та методи. Обстежено 86 новонароджених та їхніх матерів. Порівняно показники рН, фібриногену та D-димеру в матерів і новонароджених у терміні 28–34 тижні вагітності після ранніх передчасних пологів (група РПП), із недостатнім ростом (група ЗРП) і після фізіологічних пологів (ФП). Напередодні пологів виміряно показники гемодинаміки маткових, пуповинних і середніх мозкових артерій.

Результати. Концентрація фібриногену новонароджених нижча за материнську відповідно у 2,29, 2,47 і 2,15 разів. Співвідношення фібриноген/D-димер у матерів групи РПП — $1,02 \times 10^3$ проти $6,7 \times 10^3$ і $6,5 \times 10^3$ інших груп. Співвідношення фібриноген/D-димер у новонароджених — відповідно $2,0 \times 10^3$; $1,9 \times 10^3$ і $3,5 \times 10^3$. Тобто в групі ЗРП фібриноліз сповільнений на 75–84% проти РПП і ФП. У групі РПП вища пікова швидкість кровотоку (пульсатильний індекс — $1,99 \pm 0,204$) зі зниженим опором (індекс резистентності — $0,87 \pm 0,048$), у групі ФП показники в межах норми (відповідно $1,17 \pm 0,062$ і $1,54 \pm 0,101$). У групі ЗРП судинний опір знижений — $0,64 \pm 0,062$.

Висновки. У новонароджених вміст фібриногену нижчий за материнський у 2,5 рази, а вміст D-димеру, навпаки, в 1,5–2 рази вищий, за винятком новонароджених із недостатнім ростом. У плодів із ЗРП на тлі уповільненого кровообігу зменшується вміст D-димеру, що свідчить про зниження фібринолізу.

Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалено місцевим комітетом з етики закладу-учасника. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнток.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: затримка росту плода, недоношеність, передчасні пологи, фібриноліз, D-димер, середня мозкова артерія.

Coagulation and hemodynamic parameters in premature and growth restricted fetuses

S.S. Leush¹, A.G. Ter–Tumasova²¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine²Municipal non-profit enterprise «Perinatal Center of Kyiv», Ukraine

Premature birth and fetal growth retardation complicate 20% of pregnancies. Intraventricular hemorrhages cause up to 35% of neonatal losses. There is no complete understanding of the mechanisms of development and ways to prevent these complications.

Aim — to compare the indicators of newborns blood coagulation and fibrinolysis with growth retardation and prematurity, taking into account their hemodynamic prenatal characteristics for differential diagnostic of hemostasis disorders.

Materials and methods. 86 newborns and their mothers were examined. The indicators of pH, fibrinogen and D-dimer in mothers and newborns at 28–34 weeks of gestation after moderate premature birth (MPB group) and with growth restriction (FGR group) and after full-term childbirth (FT) were compared. On the eve of childbirth, hemodynamics of the uterine, umbilical cord and middle cerebral arteries were measured.

Results. The fibrinogen concentration in newborns is 2.29, 2.47 and 2.15 times lower than maternal ones respectively. The ratio of fibrinogen/D-dimer in mothers of the MPB group is 1.02×10^3 vs 6.7×10^3 and 6.5×10^3 of other groups. The ratio of fibrinogen/D-dimer of newborns is 2.0×10^3 ; 1.9×10^3 and 3.5×10^3 respectively. That is, in the FGR group, fibrinolysis is slowed down by 75–84% compared to MPB and FT. The peak blood flow velocity is higher in the MPB group (pulsatility index 1.99 ± 0.204) with reduced vascular resistance (resistance index 0.87 ± 0.048). The indicators are within the normal range in the FT group (1.17 ± 0.062 and 1.54 ± 0.101 , respectively). Vascular resistance in the FGR group is reduced — 0.64 ± 0.062 .

Conclusions. The newborns fibrinogen content is up to 2.5 times lower than the mother's, on the contrary, the D-dimer content is 1.5–2 times higher, except for growth restricted newborns. There is a decrease in the D-dimer content in fetuses with growth retardation against the background of slow blood circulation, which indicates a decrease in fibrinolysis.

The study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the local ethics committee of the participating institution. Informed consent was obtained from all patients.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: fetal growth restriction, prematurity, preterm parturition, fibrinolysis, D-dimer, middle cerebral artery.

Вступ

Передчасні пологи і затримка росту плода (ЗРП) спільно ускладнюють 20% планованих до виношування вагітностей [3,10]. Вітальний прогноз значно погіршується через зростання частоти геморагічних ускладнень, серед яких найбільш руйнівними є внутрішньошлуночкові крововиливи, які спричинюють до 35% неонатальних втрат [1,9]. Референтні діапазони досліджуваних параметрів співвідносять ступінь крововиливу та рівень вмісту факторів зсідання крові. Однак повного розуміння цих процесів немає. Більшість положень неможливо перевірити до народження дитини. Визначення гемостатичного профілю плода є практично недосяжним завданням, поки вагітність прогресує [1,7,16]. Тобто уявлення про нормальні параметри коагуляційного гомеостазу плода залишається значною мірою теоретичним припущенням [1]. Параметри коагуляції та фібринолізу, які можна отримати в новонароджених після спонтанних пологів, вказують на можливість тромбо-геморагічних ускладнень уже *post factum*.

Роль пускового фактора зовнішнього шляху зсідання крові (на сьогодні від поділу на зовнішній і внутрішній шляхи коагуляції поступово відмовляються) належить кислим фосфоліпідам (ФЛ) клітинних мембран, які мають негативний заряд. Серед них першою чергою виділяють фосфатиділсерин і фосфатиділетаноламін [17]. У нормі кислі ФЛ постійно локалізовані на внутрішній поверхні клітинної мембрани. Асиметрія мембранних ФЛ підтримується АТФ-залежними ферментативними процесами, які в умовах клітинної гіпоксії пригнічуються [20]. Унаслідок порушення мембранної асиметрії негативні ФЛ експонуються на зовнішній поверхні мембрани ендотеліальної клітини, формуючи передумови тромбозу. Для пуску першої ланки реакцій зовнішнього шляху зсідання крові потрібна активація фактора V (проакцелерину) на поверхні ендотелію [2].

Але в здорового плода все інакше. Насамперед тому що плодовий фактор V досягає рівня дорослої людини лише після 34-го тижня внутрішньоутробного розвитку [14]. Вміст інших факторів зсідання (крім V та VIII), а також більшості активаторів та інгібіторів коагуляції в новонароджених знижений [8]. Фетальний гемостаз є динамічною системою, збалансованою на нижчому рівні, ніж материнський.

І лише протягом першого неонатального тижня він поступово еволюціонує до параметрів дорослих [4]. Через функціональну врівноваженість систем коагуляції і фібринолізу фактичний ризик тромбо-геморагічних ускладнень у новонароджених незалежно від терміну рівнозначний [11].

У зв'язку з необхідністю транспортування метаболітів до материнського кровотоку позаклітинним рідинним середовищем здорового плода властивий помірний ацидоз [5]. За низьких значень рН пригнічується каталітична ефективність ферментативних реакцій, що лежать в основі процесу зсідання крові та фібринолізу. Так, активність X-протеаз (теназ) зовнішнього шляху і протромбіназного комплексу за рН 7,0 редукується відповідно на 50% і 70% [6]. Повідомлено про полегшений лізис утворених в умовах термінального ацидозу (рН 6,9) згортків крові через їхню крихкість. Фібринові волокна в процесі полімеризації фібрин-мономеру ущільнюються завдяки нековалентним електростатичним (водневим) зв'язкам між кінцями і бічними поверхнями фібринових протофібрил. Повноцінність цих зв'язків забезпечується лише в нейтральному середовищі, а при ацидозі утворюються низькоеластичні фібринові згортки, які легше піддаються фібринолізу [6]. Тобто в природі існують механізми запобігання тромбо-геморагічним порушенням. Тому виникають запитання: «Чому і коли виникають внутрішньошлуночкові крововиливи?», «Як їх передбачити?». Сучасні протоколи допомоги цим категоріям пацієнтів не дають вичерпних рекомендацій [10].

Мета дослідження — порівняти показники коагуляції та фібринолізу крові новонароджених із недостатнім ростом і недоношених з урахуванням їхніх гемодинамічних допولوجих характеристик для диференційної діагностики порушень гемостазу.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження виконано в КНП «Перинатальний центр м Києва». Обстежено показники кислотно-лужної і газової рівноваги, а також параметри клінічної коагулограми у 86 новонароджених та їхніх матерів. Роділлі були віком 18–35 років, самостійний початок перших одноплідних пологів у потиличному передлежанні. До першої клінічної групи залучено 36 новонароджених після ранніх передчасних пологів (РПП) (термін вагітності 28–34 тиж-

Таблиця 1

Плодові та материнські лабораторні показники в клінічних групах

Показник	РПП (n=36)		ЗРП (n=26)		ФП (n=24)	
	мати	новонароджений	мати	новонароджений	мати	новонароджений
pH	7,40±0,021*	7,33±0,022	7,37±0,010*	7,27±0,012	7,43±0,015*	7,30±0,024
pO ₂ (мм Hg)	32±4,6*	19±3,1	33±2,8*	18±4,4	29±2,2*	21±2,1
pCO ₂ (мм Hg)	40,1±5,47	44,8±2,65	36,7±2,52	40,8±1,88	38,1±3,61	44,3±3,47
HCO ₃ (ммоль/л)	23,9±2,93	24,1±2,48	21,1±6,33	22,0±4,67	25,1±1,59	24,2±1,48
BE (ммоль/л)	-(3,3±0,94)*	-(6,7±1,96)	-(2,3±0,44)*	-(10,4±1,12)	-(3,2±0,74)*	-(6,4±1,53)
ФГ (мг/л)	3978±735,4*	1734±542,6	4945±126,7*	2001±254,5	4052±648,2*	1840±660,5
D-димер (мкг/л)	397±202,3*	875±226,1	734±319,2*	578,2±204,4	622±280,4*	970±430,9
ПІ (%)	88±4,8*	53±13,2	97±8,8*	58±3,4	95±9,4*	56±9,8
АЧТЧ (с)	29,9±4,03*	59,4±19,11	24,9±4,0*	45,4±11,24	39,4±3,43*	49,7±7,86

Примітка: * — вірогідна різниця між материнськими і плодовими показниками в межах груп (p<0,05).

ні — група РПП), до другої групи — 26 новонароджених із ЗРП, діагностованою на підставі розрахункової маси менше 10 процентиля, підтвердженої після народження (термін вагітності 28–34 тижні — група ЗРП). Для порівняння створено групу з 24 доношених новонароджених після фізіологічних пологів (ФП) — група ФП).

Критеріями вилучення були прееклампсія, тяжка анемія, ожиріння, цукровий діабет, вади розвитку плода, захворювання крові в матері, тривале застосування вагітною дезагрегантів і/або токолітичних засобів, гіпертермія в пологах, гіпоксія плода, асфіксія новонародженого.

У всіх досліджуваних вагітних у межах 24–48 год до початку пологів шляхом спектральної доплерометрії виміряно показники материнського та плодового кровоплину (маткові, пуповинні і середня мозкова артерії).

Для доплерометричного обстеження застосовано ультразвукову діагностичну систему «Voluson S10» (General Electric Company, США). В означених судинних басейнах визначено пікові швидкості кровотоку та загальний судинний опір, обчисливши пульсаційний індекс (PI), індекс резистентності (RI) та систоло-діастолічне відношення (SD). Також одразу після народження з дистального відділу артерії пуповини отримано зразки крові, у яких визначено фібриноген (ФГ), D-димер, протромбіновий індекс (ПІ), активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ). Такі самі показники досліджено в крові, отриманій із ліктьової вени роділлі наприкінці періоду вигнання. Показники кислотно-лужної рівноваги і газовий склад крові досліджено за допомогою біохімічного аналізатора газів та електролітів

крові «Easy Stat» (Medica Corp., США) і pH-метра «LAURA Smart» (Erba Lachema, Чехія). Показники біохімічної коагулограми визначено на напівавтоматичному коагулометрі «Helena C-2» виробництва «Helena Biosciences» (Велика Британія).

Для статистичної обробки результатів використано програму «MedStat». Нормальність розподілу перевірено за критерієм W Шапіро–Вілка. Статистичну вірогідність підтверджено варіаційним аналізом із використанням t-критерію Стюдента за умов t≥1,96 (p<0,05).

Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалено місцевим комітетом з етики закладу-учасника. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнток.

Результати дослідження та їх обговорення

Завдання дослідження полягало в отриманні від новонароджених показників кислотно-лужної рівноваги, газообміну та коагуляції з фібринолізмом, максимально наближених до фізіологічних, наскільки таке можливо при недоношеності та ЗРП, тому групи формувалися з народжених без інтранатальних ускладнень дітей з урахуванням мінімізації втручань у процесі пологів. Саме через це в показниках газообміну, і в матерів, і в новонароджених, між групами статистично вірогідна різниця відсутня (табл. 1).

Серед новонароджених усіх груп був помітно зменшеним показник pH порівняно з показниками матерів. Тобто у всіх новонароджених спостерігався ацидоз різного ступеня виразності. Між материнським і плодовим показником pH найменша різниця відзначалася серед

Таблиця 2

Показники плодового кровопостачання в клінічних групах

Артерія	Індекс	РПП (n=36)	ЗРП (n=26)	ФП (n=24)
Маткова	PI	1,02±0,156 ^b	1,63±0,130 ^c	0,77±0,053
	RI	0,51±0,068 ^b	0,86±0,034 ^c	0,53±0,030
	SD	2,26±0,652 ^c	2,02±0,104 ^c	1,70±0,022
Пуповинна	PI	0,89±0,042 ^b	1,27±0,069 ^c	0,78±0,051
	RI	0,62±0,147 ^c	0,75±0,074 ^c	0,49±0,034
	SD	3,02±0,422 ^{bc}	2,53±0,112	2,17±0,129
Середня мозкова	PI	1,99±0,204 ^{bc}	1,37±0,170 ^c	1,17±0,062
	RI	0,87±0,048 ^c	0,64±0,062 ^c	1,54±0,101
	SD	1,94±0,081 ^{bc}	2,46±0,077	2,39±0,064

Примітки: PI — пульсаційний індекс; RI — індекс резистентності; SD — систоло-діастолічне відношення; ^b — порівняння відносно ЗРП (p<0,05); ^c — порівняння відносно ФП (p<0,05).

недоношених (0,07), дещо вищою вона була в групі ЗРП (0,10), проте в обох випадках поступалася групі здорових доношених новонароджених (0,13).

Новонароджені всіх груп мали значно нижчу концентрацію ФГ плазми, ніж матері: відповідне співвідношення по групах становило 2,29, 2,47 і 2,15 рази.

Помітна різниця між групами виявилася за результатами оцінювання фібринолізу. Найменше співвідношення між концентраціями ФГ та D-димеру в матерів відзначалося в групі РПП — $10,02 \times 10^3$ проти $6,7 \times 10^3$ і $6,5 \times 10^3$ в інших групах, відповідно. Це вказує на сповільнення фібринолізу у вагітних, що народили передчасно, однак не дає змоги робити висновків про терміни початку цього уповільнення та його причину. У новонароджених спостігалось інше співвідношення ФГ і D-димеру — $2,0 \times 10^3$ у групі РПП та $1,9 \times 10^3$ у групі ФП, тоді як у групі ЗРП воно сягало $3,5 \times 10^3$. Тобто серед новонароджених із ЗРП фібринолітичні процеси були сповільненими на 75% порівняно з групою РПП і на 84% порівняно з групою ФП, і це при тому, що новонароджені з ЗРП мали найвищу концентрацію ФГ ($2001 \pm 254,5$ мг/л). Зовсім не показовими виявилися результати клінічних тестів коагуляції. У новонароджених були очікувано нижчими показники ПП, очікувано прискореними АЧТЧ при пересічно подібних материнських значеннях по всіх групах.

Фізіологічний перебіг вагітності з поступовим наростанням плодово-материнської різниці рН, окрім того, вирізняється вдалим для репродукції людини поєднанням відтермінованого утворення і дозрівання системи коагуляції та полегшеного процесу фібринолізу. Основні білкові елементи цих систем у плода людини починають синтезуватися в межах терміну

20–22 тиж [19]. Це перша з важливих умов збереження постійного тісного стану крові плода і новонародженого. Друга умова впливає з першої і полягає у сповільненні коагуляції та полегшеному фібринолізу в умовах ацидозу, про що також йшлося вище.

Наступна сприятлива обставина пов'язана з гіпердинамічним типом плодового кровообігу, необхідним для нормальної циркуляції крові з високою концентрацією еритроцитів, порівняно малим об'ємом плазми, низьким парціальним тиском кисню (pO₂) і метаболічним ацидозом. Прискорена перфузія бідної на кисень крові через одиницю об'єму тканини за одиницю часу забезпечує достатню оксигенацію тканин та елімінацію кислих радикалів [12,13].

Високий гематокрит у плода і новонародженого не є новиною. Він же сприяє осьовому плину еритроцитів і витісненню тромбоцитів до пристінкового простору, тобто від гематокриту залежить, наскільки близько тромбоцити підходять до стінки, наскільки швидко відбудеться адгезія тромбоцитів до ендотелію [13]. Крім того, у стані спокою і нормодинамічному кровоплині форменні елементи групуються, утворюючи лінійні агрегати у вигляді монетних стовпців, формування яких залежить від присутності ФГ. Ці агрегати розпадаються з прискоренням кровоплину, але з його уповільненням згодом відбудовуються в реверсивну й тимчасову мікроструктуру [13,15]. Тобто прискорений кровоплин є незалежною додатковою умовою збереження реологічних властивостей згущеної плодової крові. Реологічні показники в основних судинних басейнах вагітних і плодів наведено в таблиці 2.

Відначено ознаки властивого здоровому плодові гіпердинамічного кровообігу в середній мозковій артерії у групах РПП і ФП, хоча

вони проявляються по-різному: у групі РПП була вищою пікова швидкість кровотоку ($PI = 1,99 \pm 0,204$) з дещо зниженим судинним опором ($RI = 0,87 \pm 0,048$), у групі ФП обидва показники були в межах норми для терміну (відповідно $1,17 \pm 0,062$ і $1,54 \pm 0,101$). У групі ЗРП, попри сприятливий результат народження, спостерігалось зниження судинного опору до $0,64 \pm 0,062$, що пояснюють як феномен «збереження мозку», насправді досить сумнівний прогностично [18].

Доплерометричні показники мозкового кровоплину в плодів, отримані за 24–48 год до передчасних і своєчасних пологів, різняться у значеннях пікових швидкостей у середній мозковій артерії між ЗРП та РПП. Середні значення PI та RI у цих групах і спостережені показники розсіювання можуть вказувати на певне зростання гідростатичного тиску в частини недоношених плодів, що сприяє виходу води із судинного простору і згущенню крові з подальшими клітинними агрегаціями та тромботворенням. У таких випадках полегшений процес фібринолізу у плодів (особливо в термінах недоношеності) є корисною адаптаційною реакцією організму.

На початкових етапах формування ЗРП постачання плода і газовий обмін залишаються протягом тривалого періоду компенсованими завдяки гіпердинамічному кровообігу. Це явище добре ілюструє вигляд пуповини в плода із ЗРП. Поки кровоплин прискорений, гідродинамічний тиск на стінки судин знижений, гідростатичний тиск у позасудинному просторі переважає, рідина частково переходить у судини, тканини дегідратовані — пуповина не драглиста. Перерозподілом частини рідини до судинного русла підтримуються реологічні властивості крові. Але ця гемодилуція не зберігається тривало, оскільки призводить

до зростання фільтраційного тиску в ниркових клубочках плода.

У підтриманні рідкого (тічного) стану крові на ранніх етапах формування ЗРП провідне значення належить швидкості кровообігу. Можна припустити, що фібриноліз для підтримання рідкого стану крові плодів із ЗРП має менше значення, та й обмежені плодові ресурси не витрачаються на енергомісткий білковий синтез.

Проте з часом ресурси виснажуються, гіпердинамічний кровообіг припиняється. І тоді на тлі гіпоксії, централізації та уповільнення кровоплину активуються процеси зовнішнього шляху коагуляції. Утворені згортки в такому разі руйнувати нічим. Після народження в плодів із недостатнім ростом виявляється тенденція до гіперкоагуляції.

Висновки

У новонароджених вміст ФГ нижчий за материнський у 2,5 раза, а вміст D-димеру, навпаки, в 1,5–2 раза вищий, за винятком новонароджених із недостатнім ростом.

У плодів із затримкою росту на тлі уповільненого кровообігу зменшується вміст D-димеру, що свідчить про зниження фібринолізу.

Отже, у крові новонароджених із недостатнім ростом водночас спостерігаються ацидемія і уповільнення фібринолізу. У цих умовах збереження рідкого стану крові забезпечується гіпердинамічним типом кровообігу. Сповільнення кровоплину в середній мозковій артерії і недостатній фібриноліз корелюють із розвитком крововиливів у бічні шлуночки.

Предметом подальших досліджень є вивчення спільного впливу гострої та хронічної гіпоксії на коагуляційний гомеостаз недоношених і малих до терміну новонароджених.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Amelio GS, Provitera L, Raffaelli G, Tripodi M, Amodeo I, Gulden S et al. (2022). Endothelial dysfunction in preterm infants: The hidden legacy of uteroplacental pathologies. *Frontiers in pediatrics*. 10: 1041919. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.1041919>.
2. Bevers EM, Williamson PL. (2016). Getting to the Outer Leaflet: Physiology of Phosphatidylserine Exposure at the Plasma Membrane. *Physiological reviews*. 96(2): 605–645. <https://doi.org/10.1152/physrev.00020.2015>.
3. Care of Preterm or Low Birthweight Infants Group. (2023). New World Health Organization recommendations for care of preterm or low birth weight infants: health policy. *EClinicalMedicine*. 63: 102155. <https://doi.org/10.1016/j.eclim.2023.102155>.
4. 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. *International journal of molecular sciences*. 23(15): 8283. <https://doi.org/10.3390/ijms23158283>.
5. Girault A, Le Ray C, Garabedian C, Goffinet F, Tannier X. (2024). Re-evaluating fetal scalp pH thresholds: An examination of fetal pH variations during labor. *Acta*

- obstetrica et gynecologica Scandinavica. 103(3): 479–487. <https://doi.org/10.1111/aogs.14739>.
6. Gissel M, Brummel-Ziedins KE, Butenas S, Pusateri AE, Mann KG, Orfeo T. (2016). Effects of an acidic environment on coagulation dynamics. *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH. 14(10): 2001–2010. <https://doi.org/10.1111/jth.13418>.
 7. Hochart A, Nuytten A, Pierache A, Bauters A, Rauch A et al. (2019). Hemostatic profile of infants with spontaneous prematurity: can we predict intraventricular hemorrhage development?. *Italian journal of pediatrics*. 45(1): 113. <https://doi.org/10.1186/s13052-019-0709-8>.
 8. Hochart A, Pierache A, Jeanpierre E, Laffargue A, Susen S, Goudemand J. (2021). Coagulation standards in healthy newborns and infants. *Archives de pediatrie: organe officiel de la Societe francaise de pediatrie*. 28(2): 156–158. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2020.10.007>.
 9. Klim M, Kipa N, Syschenko T, Lyubchenko V. (2019). Intraventricular hemorrhages of newborns, causes, complications and prevention methods. *Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine*. 9(2(32)): 30–38. [Klim M, Kipa N, Syschenko T, Lyubchenko V. (2019). Внутрішньошлункові крововиливи у новонароджених: причини, ускладнення та методи профілактики. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 9(2(32)): 30–38]. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.IX.2.32.2019.5>.
 10. Leal CRV, Rezende KP, Macedo EDCP, Rezende GC, Corrêa Júnior MD. (2023). Comparison between Protocols for Management of Fetal Growth Restriction. *Comparação entre protocolos de acompanhamento da restrição de crescimento fetal. Revista brasileira de ginecologia e obstetrica : revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrica*. 45(2): 96–103. <https://doi.org/10.1055/s-0043-1764493>.
 11. Monagle P, Massicotte P. (2011). Developmental haemostasis: secondary haemostasis. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 16(6): 294–300. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2011.07.007>.
 12. Olofsson P. (2023). Umbilical cord pH, blood gases, and lactate at birth: normal values, interpretation, and clinical utility. *American journal of obstetrics and gynecology*. 228(5S): S1222–S1240. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.07.001>.
 13. Pryzwan T, Dolibog P, Kierszniok K, Pietrzyk B. (2024). Blood rheological properties and methods of their measurement. *Annales Academiae Medicae Silesiensis*. 78: 1–10. <https://doi.org/10.18794/aams/175727>.
 14. Reverdiau-Moalic P, Delahousse B, Body G, Bardos P, Leroy J, Gruel Y. (1996). Evolution of blood coagulation activators and inhibitors in the healthy human fetus. *Blood*. 88(3): 900–906.
 15. Risman RA, Paynter B, Percoco V, Shroff M, Bannish BE, Tutwiler V. (2024). Internal fibrinolysis of fibrin clots is driven by pore expansion. *Scientific reports*. 14(1): 2623. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-52844-4>.
 16. Roberts JC, Javed MJ, Lundy MK, Burns RM, Wang H, Tarantino MD. (2022). Characterization of laboratory coagulation parameters and risk factors for intraventricular hemorrhage in extremely premature neonates. *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH. 20(8): 1797–1807. <https://doi.org/10.1111/jth.15755>.
 17. Sakuragi T, Nagata S. (2023). Regulation of phospholipid distribution in the lipid bilayer by flippases and scramblases. *Nature reviews. Molecular cell biology*. 24(8): 576–596. <https://doi.org/10.1038/s41580-023-00604-z>.
 18. Shin JA, Lee JY, Yum SK. (2023). Echocardiographic assessment of brain sparing in small-for-gestational age infants and association with neonatal outcomes. *Scientific reports*. 13(1): 10248. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-37376-7>.
 19. Strauss T, Sidlik-Muskatel R, Kenet G. (2011). Developmental hemostasis: primary hemostasis and evaluation of platelet function in neonates. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 16(6): 301–304. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2011.07.001>.
 20. Wang Y, Kinoshita T. (2023). The role of lipid scramblases in regulating lipid distributions at cellular membranes. *Biochemical Society transactions*. 51(5): 1857–1869. <https://doi.org/10.1042/BST20221455>.

Відомості про авторів:

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

Тер-Тумасова Анна Григорівна — акушер-гінеколог КНП «Перинатальний центр м. Києва». Адреса: м. Київ, вул. Предславинська, 9. <https://orcid.org/0000-0002-5860-4136>.

Стаття надійшла до редакції 06.08.2024 р.; прийнята до друку 29.10.2024 р.