

Гуморальные показатели состояния системы сосудистого эндотелия и гемостаза у недоношенных новорожденных детей с гипоксическим поражением ЦНС

И.В. Михаленко, Е.В. Михалев

Сибирский государственный медицинский университет, Томск

Humoral parameters of the vascular endothelium and hemostatic systems in preterm newborns with hypoxic CNS injury

I.V. Mikhalev, E.V. Mikhalev

Siberian State Medical University, Tomsk

Представлены результаты клинко-лабораторного обследования 164 новорожденных детей различного срока гестации со среднетяжелым и тяжелым гипоксическим поражением ЦНС и 25 здоровых детей группы контроля. Установлено, что в раннем неонатальном периоде у новорожденных в зависимости от тяжести перенесенной гипоксии эндотелиальная дисфункция характеризовалась сдвигом эндокринной активности в сторону образования вазоконстрикторов, высокого содержания васкулоэндотелиального фактора роста сосудов в сыворотке крови и тромбогенной направленностью системы гемостаза с неполноценностью гемостатических свойств кровяного сгустка по данным пьезоэлектрической гемовискозиметрии. К месяцу жизни у новорожденных основных групп регистрировалось снижение активности эндотелина-1, фактора Виллебранда и васкулоэндотелиального фактора роста сосудов в сыворотке крови. В группе детей со среднетяжелым гипоксическим поражением ЦНС к концу неонатального периода показатели системы гемостаза нормализовались, а в группе детей с тяжелым гипоксическим поражением ЦНС сохранялась неполноценность гемостатических свойств кровяного сгустка с повышением активности системы фибринолиза.

Ключевые слова: новорожденный, гемостаз, эндотелиальная дисфункция, поражение ЦНС, пьезоэлектрическая гемовискозиметрия.

The paper gives the results of clinical and laboratory examinations in 164 newborns of different gestational ages with moderate and severe hypoxic (central nervous system) injury and in 25 healthy infants from a control group. In the early neonatal period, depending on the severity of prior hypoxia, endothelial dysfunction of the neonates was characterized by a shift of endocrine activity toward the formation of vasoconstrictors, high serum vascular endothelial growth factor (VEGF) levels, and a thrombotic tendency of the hemostatic system with inadequate hemostatic properties of a blood clot, as evidenced by piezoelectric blood viscometry. At one month of life, the newborns of the study groups were recorded to have reduced serum activities of endothelin-1, von Willebrand factor, and VEGF. Hemostatic parameters became normal in infants with moderate hypoxic CNS injury by the end of the neonatal period while the inadequate hemostatic properties of a blood clot with enhanced activity of the fibrinolytic system were retained in those with severe hypoxic CNS activity.

Key words: neonatal infants, hemostasis, endothelial dysfunction, hypoxic central nervous system injury, piezoelectric blood viscometry.

В структуре перинатальной заболеваемости и детской инвалидизации наиболее значимой патологией является гипоксическое поражение центральной нервной системы [1]. Гипоксия в антенатальном периоде является основным фактором, модулирующим метаболизм эндотелиоцитов, изменяя направление эндокринной активности. Типовой реакцией эндотелиоцитов в ответ на воздействие гипоксии является выброс эндотелиальных биологически активных веществ, ростовых факторов, активация как тромбоцитарного, так и коагуляционного механизма свертывания [1–5].

Целью исследования явилось изучение активности сосудистого эндотелия и состояния системы гемостаза у недоношенных новорожденных детей с гипоксическим поражением ЦНС в динамике неонатального периода.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В 2010–2012 гг. на базе Детской городской больницы №1 Томска обследованы 164 новорожденных ребенка разного гестационного возраста со среднетяжелым и тяжелым гипоксическим поражением ЦНС. Дети находились в отделениях интенсивной терапии и реанимации, патологии новорожденных и второго этапа выхаживания недоношенных.

Группу контроля составили 25 новорожденных — 15 здоровых доношенных новорожденных, родив-

© И.В. Михаленко, Е.В. Михалев, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 2:61–65

Адрес для корреспонденции: Михаленко Ирина Владимировна — асп. каф. педиатрии Сибирского государственного медицинского университета
Михалев Евгений Викторович — д.м.н., проф., зав. той же каф.
634050 Томск, Московский тр-т, д. 2

шихся при сроке гестации 37–40 нед и 10 условно здоровых недоношенных новорожденных, родившихся при сроке гестации 35–36 нед.

В 1-ю основную группу вошли 85 недоношенных новорожденных с тяжелым гипоксическим поражением ЦНС, гестационным возрастом 32 нед (30–35 нед), средней массой тела 1680 г (1419–1964 г). Во 2-ю основную группу вошли 79 недоношенных новорожденных со среднетяжелым гипоксическим поражением ЦНС, гестационным возрастом 33 нед (31–35 нед) и средней массой тела 2049 г (1800–2215 г).

Критериями для включения детей в основные группы являлось отсутствие во время беременности матери клинических и лабораторных данных, свидетельствующих о течении инфекционного процесса, отсутствие у новорожденных генетической патологии, врожденных пороков развития, клинических и лабораторных признаков TORCH¹-синдрома, отрицательные неспецифические показатели воспаления в общем и биохимическом анализах крови, отсутствие клинических признаков местной гнойно-воспалительной патологии, наличие информированного согласия родителей.

Клинический диагноз был установлен на основании анамнеза, динамической оценки неврологического и соматического статуса, инструментальных и лабораторных данных. Всем новорожденным проводилось комплексное инструментальное обследование, включавшее оценку газового состава капиллярной крови, нейросонографию головного мозга, ультразвуковое исследование органов грудной и брюшной полости.

Дополнительно к стандартному комплексу обследования проводилось определение сывороточного содержания васкулоэндотелиального фактора роста сосудов с помощью тест-систем фирмы «Biosource» (Бельгия); нейроспецифической енолазы методом твердофазного иммуноферментного анализа наборами фирмы «CanAg» (Канада); эндотелина-1 методом твердофазного иммуноферментного анализа наборами фирмы «BIOMEDICA GROUP» (Германия); фактора Виллебранда фотоэлектроколориметрическим методом (по Баркаган З.С., Момот А.П.) наборами фирмы «Технология—Стандарт» (Россия).

Экспресс-оценка фаз свертывания и суммарной литической активности крови проводилась по данным пьезоэлектрической гемовискозиметрии цельной нестабилизированной крови на гемокоагулографе АРП-01 «Меднорд». Данный анализатор разрешен к применению в медицинской практике комиссией по лабораторному оборудованию Минздрава России (протокол № 5 от 25.06.1996), зарегистрирован в РФ и внесен в государственный реестр медицинских изделий (регистрационное удо-

стоверение № 29/07050696/4334–02 от 15.10.2002; ТУ 9443–001–0668933–95). Прибор позволяет оценить процессы гемокоагуляции, ретракции сгустка крови и фибринолиза в реальном времени с получением данных в течение 30–90 мин и графического изображения процесса на жидкокристаллическом дисплее прибора.

Для исследования брали кровь из периферической вены иглой ($d=0,8$ мм) в объеме 0,6 мл на 5–7-е и 25–28-е сутки жизни. Определяли основные количественные вязкостные характеристики сосудисто-тромбоцитарного звена, коагуляционного звена и фибринолиза: интенсивность спонтанной агрегации тромбоцитов (в отн. ед.); период реакции (время формирования активной протромбиназы, в мин); константа тромбина (время формирования активного тромбина, в мин); фибрин-тромбоцитарная константа крови (структурные свойства сгустка, его максимальная плотность, в отн. ед.); время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка (время тотального свертывания крови, в мин); суммарный показатель ретракции и спонтанного лизиса сгустка (фибринолитическая активность, в %).

Во время нахождения в стационаре все новорожденные получали комплексное стандартное лечение, включавшее антибактериальную, респираторную, антигипоксическую, противосудорожную, гемостатическую терапию.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием прикладного программного пакета R-system. Проверку на нормальность распределения признака осуществляли с помощью W-теста Шапиро—Уилка. Проводился описательный и сравнительный анализ. Данные представлены в виде среднего (Me), а также квартильного отклонения ($Q_1—Q_3$) для не нормально и не симметрично распределенных параметров. Для оценки достоверности различий доли (удельного веса) встречающегося факта в двух различных совокупностях использован метод углового преобразования Фишера (P_c). Сравнительный анализ основывался на определении достоверности разницы показателей по U-критерию Манна — Уитни для не нормально распределенных параметров. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равным 0,05. Анализ зависимости признаков проводился с помощью расчета и оценки значимости непараметрического коэффициента корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Состояние новорожденных детей основных групп в раннем неонатальном периоде расценивалось как тяжелое или средней степени тяжести, что было обусловлено неврологической симптоматикой и не-

¹ Т (Toxoplasmosis), О (Other diseases), R (Rubella), С (Cytomegalovirus), Н (Herpes simplex virus).

доношенностью. Новорожденные 1-й группы статистически чаще ($P_{\text{ц}}=0,01$) нуждались в интенсивной терапии, чем новорожденные 2-й группы, — 58 (68,2%) детей против 35 (44,3%) детей, в том числе аппаратная вентиляция легких чаще проводилась в 1-й группе — 27 (31,7%) детей ($P_{\text{ц}}=0,001$).

Сравнительная характеристика недоношенных новорожденных обеих групп приведена в табл. 1. Статистических различий по гестационному возрасту между новорожденными не выявлено. Средняя масса тела при рождении была статистически ниже ($p=0,001$) у новорожденных 1-й группы, что обусловлено статистически ($P_{\text{ц}}=0,001$) большей встречаемостью задержки внутриутробного развития III степени.

В 1-й группе новорожденных неврологические нарушения характеризовались синдромом угнетения в 70 (82,4%) случаях, судорожным синдромом в 34 (40%), внутричерепной гипертензией в 41 (51,9%), возбуждением в 1 (1,1%), комой в 8 (9,4%) случаях. Во 2-й группе новорожденных синдром угнетения регистрировался у 41 (51,9%) пациента, судорожный — у 12 (15,2%), гипертензионный — у 34 (40%), возбуждения — у 3 (3,8%) детей.

Вегетовисцеральный синдром в 1-й группе проявлялся срыгиванием в 38 (44,7%) случаях, «мраморностью» кожи — в 36 (42,4%), пастозностью мягких тканей — в 39 (45,9%), цианозом кожи — в 52 (61,2%), серым колоритом кожи — в 19 (22,3%), приглушенностью сердечных тонов — в 65 (76,4%), ослабленным дыханием — в 69 (81,1%), метеоризмом — в 27 (31,7%). Увеличение размеров печени и селезенки наблюдалось у 13 (15,3%) новорожденных. Во 2-й группе вегетовисцеральные нарушения характеризовались рвотой у 6 (7,5%) детей, срыгиванием — у 51 (64,5%), «мраморностью» кожи — у 47 (59,5%),

пастозностью мягких тканей — у 23 (29,1%), цианозом кожи — у 56 (70,1%), серым колоритом кожи — у 15 (19%), приглушенностью сердечных тонов — у 56 (70,1%), ослабленным дыханием — у 62 (78,5%), метеоризмом — у 11 (13,9%). Неонатальная желтуха в 1-й группе наблюдалась в 1,4 раза реже, чем во 2-й группе, — 47 (55,3%) случаев против 68 (86,1%).

В раннем неонатальном периоде при определении концентрации нейроспецифической енолазы в сыворотке крови отмечались статистически достоверные различия ($p=0,001$ и $p=0,004$) контрольной группы — 0,059 (0,046—0,310) мкг/л с 1-й группой — 0,432 (0,194—0,736) мкг/л и 2-й группой 0,222 (0,069—0,572) мкг/л. Сывороточное содержание эндотелина-1 в 1-й группе составляло 1,11 (0,31—2,03) фмоль/л, во 2-й группе — 1,16 (0,38—1,17) фмоль/л, что статистически значимо различалось ($p=0,002$ и $p=0,023$) с группой контроля — 0,25 (0,20—0,29) фмоль/л. Содержание васкуло-эндотелиального фактора роста сосудов в сыворотке крови в 1-й, 2-й и контрольной группах составляло 156,55 (145,05—171,90), 159,83 (145,71—175,84) и 169,24 (153,30—180,80) пг/мл, статистических различий между группами не выявлено. Сывороточная активность фактора Виллебранда у новорожденных 1-й группы составляла 196,0 (140,0—203,0)%, 2-й группы — 163,5 (135,0—180,0)% и статистически отличалась ($p=0,001$ и $p=0,003$) от показателей в группе контроля — 106,0 (85,5—118,5)%.

К месяцу жизни сывороточная концентрация нейроспецифической енолазы снижалась в основных группах, в 1-й группе новорожденных — до 0,190 (0,080—0,602) мкг/л, во 2-й группе — до 0,093 (0,047—0,384) мкг/л, что было статистически значимо ($p=0,001$, $p=0,024$) с группой контроля 0,067 (0,045—

Таблица 1. Клиническая характеристика новорожденных основных групп

Параметр сравнения	1-я группа (n=85)	2-я группа (n=79)	p
Масса тела при рождении недоношенных новорожденных, г	1680 (1419—1964)	2049 (1800—2215)	0,001
Оценка по шкале Апгар, баллы	6 (4—7)	7 (6—8)	
Оценка по шкале Сильвермана, баллы	7 (5—9)	6 (5—8)	
Респираторный дистресс-синдром, абс. (%)	39 (45,9)	32 (40,5)	
ЗВУР, абс. (%)	53 (62)	53 (67,1)	
ЗВУР I степени, абс. (%)	26 (30,5)	32 (40,5)	
ЗВУР II степени, абс. (%)	12 (14)	17 (21,5)	
ЗВУР III степени, абс. (%)	15 (17,5)	4 (5,1)	0,001
Потребность в интенсивной терапии, абс. (%)	58 (68,2)	35 (44,3)	0,01
Потребность в аппаратной ИВЛ, абс. (%)	27 (31,7)	—	0,001
Продолжительность аппаратной ИВЛ, ч	68 (26—94)	—	0,001
Продолжительность лечения в реанимационном отделении, сут	16 (14—18)	10 (9—12)	0,001

Примечание. p — статистические различия между группами. ЗВУР — задержка внутриутробного развития; ИВЛ — искусственная вентиляция легких.

0,086) мкг/л. Содержание васкулоэндотелиального фактора роста сосудов в сыворотке крови к месяцу жизни в 1-й и 2-й группах снижалось до 13,64 (5,59—20,98) и 16,10 (8,81—35,60) пг/мл соответственно, что статистически отличалось ($p=0,001$, $p=0,001$) от группы контроля 244,70 (244,30—269,20) пг/мл. Сывороточное содержание эндотелина-1 к этому возрасту также снижалось и составляло 0,50 (0,28—1,72) и 0,36 (0,20—1,49) фмоль/л, в группе контроля — 0,50 (0,17—0,50) фмоль/л, статистических различий не выявлено. Сывороточная активность фактора Виллебранда в группах статистически не различалась и составляла в 1-й группе 133,0 (85,0—140,0)%, во 2-й — 105,5 (82,0—145,0)%, в группе контроля — 106,0 (93,5—108,5)%.

Таким образом, результаты исследования показали, что в раннем неонатальном периоде у новорожденных основных групп выявлялась статистически достоверно высокая концентрация нейроспецифической енолазы в сыворотке крови, что подтверждало тяжесть неврологической патологии. В указанном периоде у новорожденных исследуемых групп в зависимости от тяжести гипоксического поражения ЦНС выявлялась статистически достоверно высокая активность сывороточного эндотелина-1, что отражало вазоконстрикторный эффект и протромбогенную направленность системы гемостаза. Статистически высокая активность фактора Виллебранда у новорожденных 1-й и 2-й групп свидетельствовала о нарушении функциональности эндотелия и, кроме того, учитывая физиологическую роль фактора Виллебранда, указывала на повышенную тромбогенную направленность гемостаза, что согласовывалось с данными литературы [4, 6].

К месяцу жизни во всех группах сывороточная концентрация нейроспецифической енолазы снижалась, но в основных группах она оставалась статистически более высокой, чем в группе контроля, что указывало на сохраняющуюся тяжесть церебральной патологии, требующей дальнейшего наблюдения. Содержание в сыворотке крови васкулоэндотелиального фактора роста сосудов к месяцу жизни в основных группах снижалось в 12—18 раз и было статистически ниже, чем в группе контроля, указывая на ишемические изменения в органах-мишенях, снижение активности ангиогенеза, дисфункцию эндокринной активности эндотелия, активацию тромболитических энзимов в системе гемостаза [2, 3].

При анализе показателей системы гемостаза цельной нестабилизированной крови у новорожденных 1-й группы в раннем неонатальном периоде выявлялась хронометрическая гиперкоагуляция со структурной гипокоагуляцией, характеризующая укорочение I и II фаз свертывания крови, снижение времени от начала свертывания крови до образования кровяного сгустка, с неполноценностью структурных

свойств кровяного сгустка по сравнению с группой контроля (табл. 2). Во 2-й группе детей регистрировалась хронометрическая гиперкоагуляция — снижены показатели периода реакции ($p=0,001$), времени формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка ($p=0,025$) по сравнению с группой контроля.

При проведении статистического анализа показателей системы гемостаза у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС были получены корреляционные взаимосвязи ряда показателей на 5—7-е сутки жизни детей. Установлены положительные взаимосвязи содержания васкулоэндотелиального фактора роста сосудов в сыворотке крови с фибрин-тромбоцитарной константой крови ($r=0,51$; $p=0,05$), показателем тромбиновой активности ($r=0,54$; $p=0,001$) и отрицательные взаимосвязи содержания указанного фактора в сыворотке крови с сывороточной активностью эндотелина-1 ($r=-0,54$; $p=0,001$) и фактором Виллебранда ($r=-0,75$; $p=0,05$).

Процессы хронометрической гиперкоагуляции у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС сопровождались развитием вазоконстрикции (эндотелин-1), повышением проницаемости сосудистой стенки, направленностью эндотелия к адгезии и агрегации (васкулоэндотелиальный фактор роста сосудов) и высокой функциональной коллагенсвязывающей активностью фактора Виллебранда. Структурная гипокоагуляция могла быть обусловлена тяжестью гипоксического поражения ЦНС, дефицитом К-витаминзависимых факторов и наличием в плазме крови иммунных ингибиторов свертывания крови [1, 4].

К концу неонатального периода у новорожденных основных групп регистрировалась положительная динамика показателей системы гемостаза (см. табл. 2). Так, хронометрическая гиперкоагуляция сменилась нормокоагуляцией и статистически не отличалась от показателей группы контроля. Во 2-й группе наблюдалась структурная нормокоагуляция, а в 1-й группе сохранялась структурная гипокоагуляция в сочетании с повышенной активностью системы фибринолиза.

Также нами были получены отрицательные корреляционные взаимосвязи содержания васкулоэндотелиального фактора роста сосудов в сыворотке крови на 25—28-е сутки жизни с сывороточной активностью эндотелина-1 ($r=-0,56$; $p=0,001$) и активностью фактора Виллебранда сыворотки крови ($r=-0,78$; $p=0,05$) на 25—28-е сутки жизни.

К месяцу жизни у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС сохранялась дисфункция эндотелия, что было сопряжено с тяжестью ишемических процессов в органах-мишенях и проявлялось снижением ангиогенеза, проницаемости сосудистой стенки эндотелия, низкой активностью фактора Виллебранда.

Таблица 2. Показатели системы гемостаза у недоношенных новорожденных, в зависимости от тяжести гипоксического поражения ЦНС, Me (Q_1 — Q_3)

Показатель	Группа контроля (n=25)		1-я основная группа (n=85)		2-я основная группа (n=79)	
	5—7-е сутки жизни	25—28-е сутки жизни	5—7-е сутки жизни	25—28-е сутки жизни	5—7-е сутки жизни	25—28-е сутки жизни
Период реакции, мин	4,9 (3,2—5,3)	3,9 (3,5—4,2)	2,4 (2,2—4,4) <i>p</i> =0,035	4,1 (3,6—5,1)	2,4 (2,1—3,8) <i>p</i> =0,001	3,6 (2,9—4,2)
Показатель тромбиновой активности, отн.ед.	43,85 (33,7—47,5)	33,7 (33,0—40,9)	28,5 (24,5—36,9) <i>p</i> =0,015	35,5 (27,0—43,0)	33,3 (25,0—44,0) <i>p</i> =0,011	35,5 (32,2—41,6)
Константа уплотнения сгустка крови, мин	38,9 (33,9—43,0)	32,0 (29,1—38,8)	27,2 (22,5—39,1) <i>p</i> =0,045	32,0 (24,5—38,8)	33,9 (21,7—39,8)	32,4 (23,8—39,5)
Фибрин-тромбоцитарная константа крови, отн.ед.	629 (559—681)	711 (660—748)	527 (420—590) <i>p</i> =0,048	644 (598—689) <i>p</i> =0,022	578 (462—701)	657 (603—752)
Время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка, мин	43,7 (39,7—47,6)	36,0 (31,1—40,2)	32,2 (24,9—41,1) <i>p</i> =0,016	36,2 (30,6—42,6)	37,7 (23,7—44,4) <i>p</i> =0,025	35,0 (27,5—42,5)
Суммарный показатель ретракции и спонтанного лизиса сгустка, %	14,2 (12,4—16,4)	9,8 (8,8—12,6)	12,0 (7,0—16,7)	13,5 (9,0—18,0) <i>p</i> =0,040	14,0 (9,6—18,0)	9,7 (7,8—14,5)

Примечание. *p* — статистические различия с группой контроля.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эндотелиальная дисфункция является одним из механизмов формирования нарушений в системе гемостаза. У новорожденных 1-й и 2-й основных групп эндотелиальная дисфункция в раннем неонатальном периоде проявлялась склонностью к вазоспазму, активным ангиогенезом, повышенной проницаемостью сосудистой стенки, сопровождающейся тромбогенной направленностью системы гемостаза с неполноценностью гемостатических свойств кровяного сгустка у недоношен-

ных новорожденных с тяжелым гипоксическим поражением ЦНС.

К месяцу жизни у недоношенных новорожденных выявлялось постгипоксическое изменение функциональной активности эндотелия, снижение активности ангиогенеза и барьерной функции сосудистой стенки. У новорожденных 2-й группы наблюдалась нормализация показателей системы гемостаза, а у новорожденных 1-й группы сохранялась неполноценность гемостатических свойств кровяного сгустка с повышением активности системы фибринолиза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Михалев Е.В., Филиппов Г.П., Ермоленко С.П. Онтогенетические особенности гемостаза у новорожденных детей. *Анестезиология и реаниматология* 2003; 1: 28—30. (Mikhalev E.V., Filippov G.P., Ermolenko S.P. Ontogenetical characteristics of hemostasis in newborns. *Anesteziologiya i reanimatologiya* 2003; 1: 28—30.)
2. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor receptor-1: a dual regulator for angiogenesis. *Angiogenesis* 2006; 9: 225—230.
3. Tsutsumi Y., Losordo D.W. Double face of VEGF. *Circulation* 2005; 112: 1248—1250.
4. Шиффман Ф.Дж. Патопфизиология крови. Москва — Санкт-Петербург: «БИНOM» — «Невский Дialect» 2000; 448. (Schiffman F.J. Pathophysiology of blood. Moscow — St-Petersburg: «BINOM» — «Nevsky Dialect» 2000; 448.)
5. Михалев Е.В., Ермоленко С.П., Филиппов Г.П. и др. Система гемостаза у недоношенных новорожденных с внутрижелудочковыми кровоизлияниями, осложненными гнойным менингитом. *Рос вестн перинатол и педиат* 2004; 3: 10—14. (Mikhalev E.V., Ermolenko S.P., Filippov G.P. et al. Hemostatic system in preterm infants with intraventricular hemorrhage complicated by purulent meningitis. *Ros vestn perinatol i pediat* 2004; 3: 10—14.)
6. Алиева Л.Б. Современные представления о системе гемостаза у новорожденных детей. *Рос вестн перинатол и педиат* 2010; 5: 19—23. (Alieva L.B. Modern views on the hemostatic system in newborn infants. *Ros vestn perinatol i pediat* 2010; 5: 19—23.)

Поступила 22.07.13