

极低和超低体重早产儿血小板的形态功能特征

MORPHOFUNCTIONAL FEATURES OF PLATELETS IN PREMATURE NEWBORNS WITH VERY LOW AND EXTREMELY LOW BODY WEIGHT

© A.V. Budalova, N.V. Kharlamova, G.N. Kuzmenko

Federal State Budget Institute Ivanovo scientific-research institute named after V.N. Gorodkov, Ivanovo, Russia

For citation: Budalova AV, Kharlamova NV, Kuzmenko GN. Morphofunctional features of platelets in premature newborns with very low and extremely low body weight. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(2):35-41. <https://doi.org/10.17816/PED12235-41>

Received: 05.02.2021

Revised: 25.03.2021

Accepted: 23.04.2021

研究现实性。目前,围产期医学领域的发展旨在提高新生儿,特别是早产儿的医疗质量。早产儿最容易出现出血性疾病,这往往会加重他们的病情,并决定高发病率和死亡率。现代血液学分析仪已经能够评估包括血小板参数在内的大量血液参数,然而,仍有少数研究致力于早产儿血小板参数的研究。本研究的目的是研究极低体重和超低体重早产儿血小板的形态功能特征。

材料与方。这项研究包括78名在妊娠25-34周出生的体重低于1500克的新生儿。在生命的第3-5天,使用西门子Advia 2120i血液分析仪进行临床血检,测定血小板参数:PLT, $\times 10^3$ cells/ml; PCT, %; PDW, %; Large Plt, $\times 10^3$ cells/ml; MPC, g/dl; MRM, pg。

结果。在体重极低的新生儿中,血液中血小板的数量和粒度减少,血小板的平均干质量增加。胎儿宫内发育迟缓的新生儿血小板计数减少,血小板压积降低。孕周为25-27周的早产儿血小板血循环量减少,孕周为32-34周的新生儿血小板血循环粒度增加。在对新生儿呼吸窘迫综合征缺乏产前预防的情况下,血小板压积(血小板数量,包括血液中的大型血小板)会下降。在严重窒息状态下出生的早产儿中,血小板粒度显著降低。在呼吸治疗期间使用高浓度的 O_2 在氧空气混合气会导致血液中血小板数量的减少。

结论。决定早产儿血小板形态功能状态的因素已经确定:产前对新生儿呼吸窘迫综合征的全程预防,孕龄,出生时窒息的严重程度,以及呼吸治疗期间使用的氧空气混合气中的 O_2 浓度。体重极低的新生儿血液中的血小板数量减少,血小板颗粒低,血小板平均干质量增加。患有宫内发育迟缓的新生儿血液中的血小板和血小板压积降低。揭示的血小板形态功能特征将使能够明确早产儿止血时血小板连接改变的性质,以便及时预防潜在疾病期间的并发症。

关键词: 新生儿学; 早产新生儿; 极低体重; 超低体重; 血小板的形态功能特征。

Background. Currently, the development of medicine in the field of perinatology is aimed at improving the quality of medical care for newborns, especially those born prematurely. Premature newborns are most likely to develop hemorrhagic disorders, which often aggravates their condition and determines high morbidity and mortality. On modern hematological analyzers, it has become possible to evaluate a larger number of blood parameters, including platelet parameters, however, there are a small number of studies devoted to the study of platelet parameters in premature newborns.

The aim was to study the morphofunctional features of platelets in premature newborns with very low and extremely low body weight.

Materials and methods. The study included 78 newborns born at 25-34 weeks of gestation, with a body weight of less than 1500 grams. On the 3rd-5th day of life, a clinical blood test was performed on the Advia 2120i hematological analyzer (Siemens), with the determination of platelet parameters: PLT, $\times 10^3$ cells/ μ l, PCT, %, PDW, %, Large Plt, $\times 10^3$ cells/ μ l, MPC, g/dl, MRM, pg.

Results. In newborns with ELBW, a decrease in the number and granularity of platelets in the blood, an increase in the average dry mass of platelets was found. Newborns with intrauterine growth retardation have a reduced platelet count and reduced thrombocrit. In premature newborns with a gestational age of 25-27 weeks, blood circulation of platelets with a reduced volume was established, and in newborns who were born at a gestational age of 32-34 weeks with increased granularity. In the absence of antenatal prevention of respiratory distress syndrome in newborns, there is a decrease in thrombocrit, the number of platelets, including large forms in the blood. In premature newborns born in a state of severe asphyxia, a decrease in platelet granularity was noted. The use of high concentrations of O_2 in the oxygen-air mixture during respiratory therapy leads to a decrease in the number of platelets in the blood.

Conclusions. Factors determining the morphofunctional state of platelets in premature newborns were established: the presence of a full course of antenatal prevention of respiratory distress syndrome of newborns, gestational age, the severity of asphyxia at birth, as well as the concentration of O_2 in the oxygen-air mixture used in respiratory therapy. Newborns with ELBW have a reduced platelet count, low-granulated platelets, and an increased average dry platelet mass. Newborns with intrauterine growth retardation have a reduced number of platelets and thrombocrit in the blood. The revealed morphofunctional features of platelets allow us to clarify the nature of changes in the platelet link of hemostasis in premature newborns for the timely prevention of complications during the underlying disease.

Keywords: neonatology; premature infants; extremely low weight; very low weight; morphofunctional characteristics of platelets.

绪论

目前, 新生儿学亟待解决的问题之一是如何优化早产儿的护理[6,7]。止血系统在新生儿适应子宫外生存条件中起着重要的作用, 尤其是早产儿。早产儿的生理特征导致了新生儿早期出血性疾病的发展, 这往往决定了这些患者较高的发病率和死亡率[10]。目前有必要研究早产儿血小板连接特性的特征[1,2], 因为根据现代细胞止血理论, 所有的止血反应都发生在血小板表面[5]。少数研究致力于早产儿血小板形态功能参数的研究, 其中血小板参数的研究往往局限于确定血小板数量、血小板压积和血小板体积[3,8,9]。由于目前大多数为儿童提供医疗服务的诊所都配备了最现代化的血液分析仪, 因此现在有可能测定更多的血小板指标。在血液分析仪上进行血小板计数的研究是快速的, 需要少量的血液。血小板计数的评估将帮助医生优化这些患者的管理策略[4]。

研究的目的是研究出生体重极低和超低的早产儿血小板的形态功能特征, 明确止血时血小板连接改变的性质, 及时预测出血性疾病的发展, 优化患者的管理策略。

材料与方法

对78例妊娠25-34周出生的极低和超低体重新生儿进行了临床和实验室检

查。检查是在俄罗斯联邦卫生部下属的联邦国家预算机构Institute Ivanovo scientific-research institute of maternity and childhood named after V.N. Gorodkov的新生儿重症监护病房进行的。根据出生时体重将新生儿分为两组: 极低体重—32例(41.1%), 超低体重—46例(58.9%)。使用Inter-growth21百分表对所有新生儿的身体发育进行评估。根据身体发育的不同, 新生儿分为两个亚组: 宫内发育迟缓的早产儿—22例(28.2%), 体格发育正常的早产儿—56例(71.8%)。在宫内发育迟缓的早产儿中: 胎龄体重不足—20例(90.9%) ($P=0.05$), 胎龄低体重—2例(9.1%) ($P=0.05$)。25-27周的胎龄分别为14例(26.9%), 28-31周为49例(53.8%), 32-34周为15例(19.3%)。对60例(76.9%)早产儿进行了新生儿呼吸窘迫综合征(RDS)的产前预防, 在18例(23.1%)早产儿发现了对RDS未进行产前预防或未进行预防。

研究中纳入的新生儿的妊娠期为30.0[28.0;31.0]周, 男孩为37例(47.4%), 女孩为41例(52.6%)。出生时体重为1200.0[96.0;1400.0]g, 体长为36.0[34.0;38.0]cm, 头围为27.0[26.0;28.0]cm, 胸围为24.0[23.0;25.0]cm。

严重窒息为19例(24.4%),中度窒息为59例(75.6%)。生后1分钟时,Apgar评分为4.0[4.0; 5.0]分,对呼吸障碍程度的西尔弗曼评分为5.0[5.0; 6.0]分。29例(37.2%)为先天性肺炎,49例(62.8%)为早产儿,呼吸障碍与新生儿呼吸窘迫综合征相关。所有新生儿均需采用人工肺通气或鼻腔CPAP方式进行呼吸治疗。儿童使用人工肺通气的住院时间为91.5[39.0; 200.0]小时,对鼻CPAP为66.5[48.0; 111.0]小时。33例(42.3%)患儿需要引入外源性表面活性剂。所有新生儿呼吸治疗中使用的 O_2 浓度为21.0[21.0; 30.0]%。

所有新生儿在出生后第3-5天接受Advia 2120i血液分析仪(西门子)的临床血液测试,测定以下血小板参数:血小板计数 $\times 10^3$ cells/ml (PLT),血小板压积,% (PCT),血小板分布宽度,细胞不等大程度,% (PDW),大血小板形成数 $\times 10^3$ cells/ml (Large Plt),血小板成分平均浓度,粒度,g/dl (MPC),血小板平均质量,pg (MPM),平均血小板体积,f1 (MPV)。静脉血取0.3ml的一次性塑料管与干喷K2EDTA1.5-2.2mg/ml的体积(VAGUETTE GreinerBio-One,奥地利)。这些研究是手工进行的,每天的质量控制程序由制造商推荐。

本研究不包括足月新生儿、新生儿溶血性疾病患儿、外科病理、先天性畸形、染色体疾病、严重出血性疾病、DIC综合征。

使用Statistica 13.0软件包、Microsoft Excel XP电子表格进行统计分析,采用非参数Mann-Whitney、Wald-

Wolfowitz、Kolmogorov-Smirnov标准进行数据评价,进行相关性分析,数值特征以Me格式呈现[25%;75%]。为了评估差异的统计学意义,以 $p<0.05$ 为标准。

研究结果与讨论

在研究组早产儿中,获得以下血小板参数:PLT 195.0[132.0; 264.0] $\times 10^3$ cells/ml; PDW 63.5[59.1; 60.0]%; PCT 0.19[0.13; 0.26]%; MPC 23.3[21.5; 24.0]g/dl; MPM 2.16[1.98; 2.33]pg; MPV 10.2[9.4; 11.1]f1; Large Plt 9.0[7.0; 13.0] $\times 10^3$ cells/ml。

新生儿血小板参数随出生体重的变化如表1所示。研究发现,与超低体重新生儿相比,极低体重新生儿在新生儿早期血小板计数较低($p<0.015$)。极低体重的早产儿在出生后第3-5天的血液中血小板数量有显著差异:极低体重儿童中血小板数量小于 100×10^3 cells/ml占34.4%, $100-150 \times 10^3$ cells/ml占15.6%, $150-200 \times 10^3$ cells/ml占21.8%;在34.4%的极低体重新生儿中观察到超过 200×10^3 cells/ml。在患有极低体重的儿童中,血小板粒度(MPC)降低和平均血小板质量(MPM)增加更为常见($p<0.005$, $p<0.0002$)。在相关分析中,得到以下数据:早产儿出生时体重、体长等人体测量指标与血液中血小板数呈正相关($r=0.33$, $p<0.002$; $r=0.28$, $p<0.013$),出生时体重、体长与血小板平均干重呈负相关($r=-0.46$, $p<0.00002$; $r=-0.35$, $p<0.0025$),在极低体重的新生儿中,这表明血小板占优势,血液中平均干重增加。出生体重与PDW呈负相关($r=-0.26$, $p<0.023$),表明循环血小板体积存在明显的多样性,而低体重新生儿血小板群体

表1 / Table 1

新生儿早期血小板参数的形态功能特征，取决于出生时体重
Morphofunctional features of platelet parameters in premature infants in the early neonatal period, depending on the body weight at birth

血小板计数 / Platelet counts	接受检查的新生儿分组 / Groups of examined newborns		差异的可靠性, <i>p</i> / Reliability of differences, <i>p</i>
	极低体重 / ELBW(<i>n</i> =32)	超低体重 / VLBW(<i>n</i> =46)	
PLT, ×10 ³ cells/ml	159.0 [86.5; 248.0]	213.0 [167.0; 269.0]	<0.015
PDW, %	64.3 [61.6; 68.4]	62.0 [58.3; 66.0]	>0.05
PCT, %	0.18 [0.10; 0.26]	0.20 [0.17; 0.28]	>0.05
MPC, g/dl	22.5 [21.4; 24.3]	23.3 [21.5; 24.0]	<0.005
MPM, pg	2.27 [2.14; 2.42]	2.08 [1.95; 2.20]	<0.0002
MPV, fL	10.3 [9.4; 11.0]	10.2 [9.6; 11.2]	>0.05
Large Plt, ×10 ³ cells/ml	10.5 [6.5; 15.5]	8.5 [7.0; 12.0]	>0.05

注：PLT—血小板计数；PDW—血小板分布宽度；PCT—血小板压积；MPC—血小板成分平均浓度；MPM—血小板平均质量；MPV—平均血小板体积；Large Plt—大血小板比例。
Note. PLT – platelet count, PDW – platelet volume distribution width, PCT – thrombocrit, MPC – means platelet component concentration, MPM – means platelet dry mass, MPV – means platelet volume, Large Plt – number of large platelet forms.

异质性更明显。因此，在新生儿早期极低体重的新生儿中，不仅血液中血小板的循环减少，而且低颗粒血小板的形成，尽管极低体重新生儿的血小板平均干质量增加了，但这限制了它们的功能活动。

根据身体发育的差异对新生儿进行检查，发现宫内发育迟缓新生儿的血小板数低于与妊娠期相对应的新生儿，分别为151.0[94.0; 198.0]×10³和213.0[159.0; 267.0]×10³ cells/ml，并较低血栓形成值，分别为0.17[0.11; 0.23]和0.20[0.16; 0.28] % (*p*<0.01, *p*<0.019)。因此，身体残疾的新生儿容易发生血小板减少症。在不同类型的宫内发育迟缓早产儿的血液中，血小板数量和血小板压积

均有下降，但血小板粒度没有改变，因此没有破坏其功能活动。

在接受检查的新生儿中，根据性别注意到了血小板的一些特征，例如，女孩不同于男孩，血小板平均质量（MPM）指标较高：分别为2.22[2.09; 2.37]和2.07[1.96; 2.21]pg (*p*<0.025)，是男性新生儿血小板止血状态发生异常的另一危险因素。

根据胎龄对血小板计数进行评估，数据见表2。与妊娠期为25–27周和28–31周的新生儿相比，妊娠期为32–34周的新生儿血小板粒度指数 (*p*<0.03) 有统计学意义 (*p*<0.025)。与28–31周的新生

表2 / Table 2

根据不同妊娠期，早产儿早期血小板参数的形态功能特征
 Morphofunctional features of platelet parameters in premature infants in the early neonatal period, depending on the gestation period

血小板计数 / Platelet counts	检查新生儿的胎龄 / Gestational age of the examined newborns			差异的可靠性, <i>p</i> / Reliability of differences, <i>p</i>
	25-27周 / 25-27 weeks (<i>n</i> =14)	28-31周 / 28-31 weeks (<i>n</i> =49)	32-34周 / 32-34 weeks (<i>n</i> =15)	
PLT, ×10 ³ cells/ml	180.5 [143.0; 265.0]	193.0 [145.0; 261.0]	211.0 [106.0; 275.0]	>0.05
PDW, %	64.3 [61.1; 67.9]	63.3 [59.1; 67.1]	62.9 [57.2; 68.2]	>0.05
PCT, %	0.20 [0.16; 0.26]	0.19 [0.14; 0.26]	0.18 [0.11; 0.28]	>0.05
MPC, g/dl	21.8 [21.1; 24.0]	23.0 [21.5; 24.0]	23.8 [23.6; 24.7]	<i>p</i> ₁₋₃ <0.03 <i>p</i> ₂₋₃ <0.025
MPM, pg	2.19 [2.06; 2.26]	2.12 [1.97; 2.32]	2.17 [2.03; 2.41]	<i>p</i> >0.05
MPV, fL	9.3 [8.9; 10.0]	10.4 [9.7; 11.3]	9.9 [8.7; 11.0]	<i>p</i> ₁₋₂ <0.024
Large Plt, ×10 ³ cells/ml	11.0 [7.0; 14.0]	9.0 [6.0; 14.0]	9.0 [6.0; 11.0]	<i>p</i> >0.05

注：PLT—血小板计数；PDW—血小板分布宽度；PCT—血小板压积；MPC—血小板成分平均浓度；MPM—血小板平均质量；MPV—平均血小板体积；Large Plt—大血小板比例。
 Note. PLT – platelet count, PDW – platelet volume distribution width, PCT – thrombocrit, MPC – means platelet component concentration, MPM – means platelet dry mass, MPV – means platelet volume, Large Plt – number of large platelet forms.

儿相比，孕周25-27周的新生儿血小板体积值（MPV）更低（*p*<0.024）。

因此，不成熟的早产儿血液中更可能有低颗粒血小板，功能活动减少，这可能使他们更容易发展出血性疾病。

血小板参数的评估是根据新生儿出生时的一些临床图像特征进行的，即：新生儿呼吸窘迫综合征的产前预防、窒息的严重程度、呼吸治疗的特点。在分析早产儿的病史时发现，未进行产前预防的新生儿呼吸窘迫综合征的新生儿与接受完整疗程类固醇预防的新生儿相比，其血液中血小板123.0[77.0; 252.0]×10³和200.0[156.0; 267.0]×10³ cells/ml，

（*p*<0.05）数量和血栓压积指标0.13[0.10; 0.22]和0.20[0.17; 0.27]%，（*p*<0.036）较低，大血小板形态的数量较少，为7.5[6.0;10.0]×10³和9.5[7.0; 14.5]×10³ cells/ml（*p*<0.036）。因此，在产前预防新生儿呼吸窘迫综合征时使用糖皮质激素可能会刺激血小板生成和年轻（大）血小板的形成，更有功能活性的血小板进入循环，这有助于血小板连接的最佳功能。在新生儿中，未进行新生儿呼吸窘迫综合征的产前预防，血液中的血小板和血栓压积下降，大类型血小板数量较少，应将其视为形成出血性疾病的危险因素。

根据新生儿窒息情况及其严重程度，对新生儿进行血小板计数检查，结果显

示,与中度窒息新生儿相比,严重窒息状态下出生的早产儿MPC水平较低:分别为22.0[21.1; 23.0]和23.5[21.6; 24.2]g/dl ($p<0.016$),这表明血小板功能活动减少,可能导致严重窒息的早产儿的止血系统紊乱。早产儿生后1分钟Apgar评分与血小板粒度呈显著正相关($r=0.25$, $p<0.028$),因此,在严重窒息状态下出生的儿童,功能活跃的血小板循环较少。

两组在新生儿早期均有先天性肺炎和呼吸窘迫综合征的病例,两组在呼吸病理的频率和性质上无差异($p>0.05$)。呼吸治疗过程中氧空气混合气中的氧浓度(O_2)与血液中血小板数呈显著负相关($r=-0.26$; $p<0.019$)。早产儿血液中循环血小板的数量,当使用浓度为 $O_2>50\%$ —158.0[112.0; 197.0] $\times 10^3$ cells/ml,从35至45%—204.0[143.0; 275.0] $\times 10^3$ cells/ml, <30%—273.5[265.0; 282.0] $\times 10^3$ cells/ml。因此,在新生儿早期呼吸治疗中使用高浓度的 O_2 可能抑制血小板生成。

结论

1、建立了早产儿早期止血时血小板连接的形态功能状态特征:在出生极低体重的早产儿中,循环血小板数量减少,检测到低颗粒血小板,血小板平均质量增加。

2、在胎儿宫内发育迟缓的新生儿中,血小板数量和血小板压积降低。

3、结果表明,影响出生体重小于1500g的早产儿血小板形态功能状态的因素是对新生儿呼吸窘迫综合征进行全程产前预防,妊娠年龄,出生时窒息的严重

程度,以及呼吸治疗中使用的氧空气混合气中的 O_2 浓度。

4、在高科技血液分析仪的帮助下获得的血小板形态功能特征的结果使能够明确早产儿止血时血小板连接变化的性质,因此,有必要及时预测主要疾病发生期间的出血性疾病及并发症的发展,从而优化这些患者的管理策略。

REFERENCES

1. Будалова А.В., Харламова Н.В., Кузьменко Г.Н., и др. Морфометрические особенности тромбоцитов у недоношенных новорожденных // Материалы XIII Всероссийского образовательного конгресса «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии». – М., 2020. – С. 58–59. [Budalova AV, Kharlamova NV, Kuz'menko GN, et al. Morfometricheskie osobennosti trombotsitov u nedonoshennykh novorozhdennykh. Proceedings of the Russian science conference "Anesteziya i reanimatsiya v akusherstve i neonatologii"; Moscow, 2020. P. 58-59. (In Russ.)]
2. Кузьменко Г.Н., Назаров С.Б., Попова И.Г., и др. Инновационная технология оценки гемостатического потенциала крови недоношенных новорожденных // Российский педиатрический журнал. – 2015. – Т. 18. – № 2. – С. 4–10. [Kuzmenko GN, Nazarov SB, Popova IG, et al. Innovative technology in the evaluation of the haemostatic potential of blood in preterm neonates. *The Russian Pediatric Journal*. 2015;18(2): 4-10. (In Russ.)]
3. Леонтьев М.А., Родзаевская Е.Б., Масляков В.В. Морфология тромбоцитов новорожденных (обзор литературы) // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье. – 2017. – № 6. – С. 75–82. [Leontyev MA, Rodzayevskaya EB, Maslyakov VV. Platelet morphology in neonates (a literature review). *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ" (Rehabilitation, doctor and health)*. 2017;(6):75-82. (In Russ.)]
4. Мининкова А.И. Аналитические возможности гематологических анализаторов в оценке тромбоцитов (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – № 3. – С. 27–34. [Mininkova A.I. The analytical possibilities of hematologic analyzers in evaluation of thrombocytes: a literature review. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2012;(3):27-34. (In Russ.)]

5. Счастливцев И.В., Лобастов К.В., Цаплин С.Н., Мкртычев Д.С. Современный взгляд на систему гемостаза: клеточная теория // Медицинский совет. – 2019. – № 16. – С. 72–77. [Schastlivtsev IV, Lobastov KV, Tsaplin SN, Mkrtychev DS. Modern view on hemostasis system: cell theory. *Medical Council*. 2019;(16):72-77. (In Russ.)]
6. Харламова Н.В., Чаша Т.В., Малышкина А.И., и др. Медицинская помощь детям, родившимся на сроке гестации 27 недель и менее // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2015. – № 4. – С. 31–32. [Kharlamova NV, Chasha TV, Malysheva AI, et al. Meditsinskaya pomoshch' detyam, rodivshimsya na sroke gestatsii 27 nedel' i menee *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2015;(4):31-32. (In Russ.)]
7. Харламова Н.В., Матвеева Е.А., Шилова Н.А., и др. Состояние здоровья новорожденных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела // Материалы межрегиональной научно-образовательной конференции, посвященной 45-летию организации детской специализированной службы Ивановской области. – Иваново, 2017. – С. 107–108. [Kharlamova NV, Matveeva EA, Shilova NA, et al. Sostoyanie zdorov'ya novorozhdennykh detei s ochen' nizkoi i ehkstremaal'no nizkoi massoi tela. Materials of the interregional scientific and educational conference, posvyashchennoi 45-letiyu organizatsii detskoi spetsializirovannoi sluzhby Ivanovskoi oblasti. Ivanovo, 2017. P. 107-108. (In Russ.)]
8. Giacomini A, Legovini P, Gessoni G, et al. Platelet count and parameters determined by the Bayer ADVIA™ 120 in reference subjects and patients. *Clin Lab Haematol*. 2001;23(3):181-186. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2257.2001.00391.x>
9. Giacomini A, Legovini P, Antico F, et al. Assessment of in vitro platelet activation by Advia 120 platelet parameters. *Lab Hematol*. 2003;9(3):132-137. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2257.2001.00391.x>
10. Szpecht D, Szymankiewicz M, Nowak I, Gadzinowski J. Intraventricular hemorrhage in neonates born before 32 weeks of gestation-retrospective analysis of risk factors. *Childs Nerv Syst*. 2016;32:1399-1404. <https://doi.org/10.1007/s00381-016-3127-x>

Information about the authors:

Anastasia V. Budalova – Postgraduate Student, Department of Obstetrics and Gynecology, Neonatology, Anesthesiology and Resuscitation. Federal State Budget Institute Ivanovo scientific-research institute named after V.N. Gorodkov, Ivanovo, Russia. E-mail: nastena110492@yandex.ru.

Natalia V. Kharlamova – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Leading Scientist, Department of Neonatology and Clinical Neurology. Federal State Budget Institute Ivanovo scientific-research institute named after V.N. Gorodkov, Ivanovo, Russia. E-mail: nataliakhar13@yandex.ru.

Galina N. Kuzmenko – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Leading Scientist, Laboratory of Clinical Biochemistry and Genetics. Federal State Budget Institute Ivanovo scientific-research institute named after V.N. Gorodkov, Ivanovo, Russia. E-mail: kuzmenko_gnk@mail.ru.