

ПОСТГИПОКСИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ: МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ

Харламова Н.В., Шилова Н.А., Ласкина М.Ю., Комина Н.И.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Иваново, e-mail: nataliakhar13@yandex.ru

Нарушения сердечно-сосудистой системы занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости новорожденных, являются истоком нередко серьезных заболеваний детей более старшего возраста и взрослых. У детей, перенесших внутриутробную или перинатальную гипоксию, частота данной патологии составляет до 70%. Несмотря на значительные успехи в перинатологии, гипоксия до сих пор сохраняет свою актуальность и привлекает внимание специалистов для изучения механизмов развития постгипоксических патологических состояний, в том числе и со стороны сердечно-сосудистой системы. Цель исследования - обзор актуальной информации механизмов формирования постгипоксических нарушений сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей. Проведен обзор актуальных исследований за период с 1987 по 2022 год, опубликованных в базах данных eLibrary, PubMed, посвященных анализу механизмов формирования постгипоксических нарушений сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей. О роли гипоксии в развитии изменений со стороны сердечно-сосудистой системы свидетельствуют результаты многочисленных исследований. Гипоксия плода, являясь мощным повреждающим фактором, приводящим к нарушению энергетического обмена на клеточном уровне, способствует значительному уменьшению образования макроэргов в митохондриях кардиомиоцитов и клетках синусового узла, а также реализации процесса генетически запрограммированной гибели клеток путем апоптоза. Значительный вклад в процессы формирования постгипоксических нарушений сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей вносят нарушения функционального состояния эндотелия. Данные литературы указывают на высокую частоту перинатальных сердечно-сосудистых нарушений у новорожденных детей, необходимость изучения нарушений сердечно-сосудистой системы, особенно у новорожденных, родившихся преждевременно с ЭНМТ и ОНМТ. Для этого необходимо больше внимания уделять обследованию кардиоваскулярной системы у пациентов, перенесших гипоксию, в том числе у недоношенных детей, а при выявлении нарушений предпринимать различные мероприятия по их минимизации.

Ключевые слова: постгипоксические нарушения, сердечно-сосудистая система, новорожденные, механизмы формирования.

POSTHYPOXIC DISORDERS OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN NEWBORNS: MECHANISMS OF FORMATION

Kharlamova N.V., Shilova N.A., Laskina M.Y., Komina N.I.

Federal State Budgetary Institution "Ivanovo Research Institute of Motherhood and Childhood named after V.N.Gorodkov" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ivanovo, e-mail: nataliakhar13@yandex.ru

Disorders of the cardiovascular system occupy one of the leading places in the structure of morbidity in newborns and are the source of often serious diseases of older children and adults. In children who have suffered intrauterine or perinatal hypoxia, the frequency of this pathology is up to 70%. Despite significant advances in perinatology, hypoxia still remains relevant and attracts the attention of specialists to study the mechanisms of development of post-hypoxic pathological conditions, including those of the cardiovascular system. The aim of the study is to review the current information on the mechanisms of formation of posthypoxic disorders of the cardiovascular system in newborn children. A review of current studies for the period from 1987 to 2022, published in the databases eLibrary, PubMed, devoted to the analysis of the mechanisms of formation of posthypoxic disorders of the cardiovascular system in newborn children. The role of hypoxia in the development of changes in the cardiovascular system is evidenced by the results of numerous studies. Fetal hypoxia, being a powerful damaging factor leading to disruption of energy metabolism at the cellular level, contributes to a significant decrease in the formation of macroergs in the mitochondria of cardiomyocytes and sinus node cells, as well as the implementation of the process of genetically programmed cell death by apoptosis. Disorders of the functional state of the endothelium make a significant contribution to the formation of posthypoxic disorders of the cardiovascular system in newborn children. Literature data indicate a high frequency of perinatal cardiovascular disorders in newborn children, the need to study disorders of the cardiovascular system, especially in newborns born prematurely with Extremely low body weight and very low body weight. To do this, it is necessary to pay more

attention to the examination of the cardiovascular system in patients who have undergone hypoxia, including premature babies, and when violations are detected, take various measures to minimize them.

Keywords: posthypoxic disorders, cardiovascular system, newborns, mechanisms of formation.

Нарушения сердечно-сосудистой системы занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости новорожденных, являются истоком нередко серьезных заболеваний детей более старшего возраста и взрослых. У детей, перенесших внутриутробную или перинатальную гипоксию, частота данной патологии составляет до 70% [1; 2].

Клинические симптомы постгипоксических нарушений сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей не специфичны, имеется необходимость проведения дифференциальной диагностики детей с врожденными аномалиями развития сердца, кардитами, кардиомиопатиями, цереброкардиальным синдромом и др.

Первопричиной формирования нарушений сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей, по разным данным, является перенесенная хроническая внутриутробная и / или интранатальная гипоксия. Собственно, именно она до сегодняшнего дня сохраняет свою важность и привлекает внимание врачей различных профессий с точки зрения механизмов формирования разнообразных патологических состояний, в том числе и патологии со стороны сердечно-сосудистой системы.

Цель исследования: обзор актуальной информации механизмов формирования постгипоксических нарушений сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей.

Материалы и методы: проведен обзор актуальных исследований за период с 1987 по 2022 год, опубликованных в базах данных eLibrary, PubMed, посвященных анализу механизмов формирования постгипоксических нарушений сердечно-сосудистой системы (ПНСС) у пациентов неонатального периода.

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о значимой роли гипоксии в формировании изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, в том числе у новорожденных детей. Доказана связь нарушений сердечно-сосудистой системы у новорожденных с перинатальным поражением центральной нервной системы [3; 4], тяжелой патологией перинатального периода, в том числе респираторной [5]. Авторами показано, что у новорожденных, перенесших внутриутробную и/или интранатальную/постнатальную гипоксию, нарушаются механизмы автоматизма, возбудимости и контрактильности, появляются расстройства метаболизма сердечной мышцы [6]. По мнению В.И. Лим с соавторами (2020), чем дольше внутриутробно диагностируются гипоксические проявления плода и чем тяжелее асфиксия при рождении, тем чаще диагностируются поражения сердечно-сосудистой системы у плода и новорожденного и

протекают тяжелее [7]. Исследованиями Лебеденко А.А. с соавторами (2017) доказано, что при хронической внутриутробной гипоксии в условиях выраженного метаболического дефицита значительно страдает насосная функция сердца плода и после рождения у новорожденного, уменьшаются компенсаторные способности сердечной деятельности, клинически выражающиеся в виде «скрытой сердечной недостаточности», а именно определяется раннее повреждение систолической и диастолической функции миокарда [8].

Помимо этого, гипоксия плода представляется мощнейшим повреждающим фактором, который приводит к нарушению энергетического обмена на клеточном уровне, содействует сильному сокращению образования макроэргов в митохондриях кардиомиоцитов и клетках синусового узла, а также реализации процесса генетически запрограммированной гибели клеток путем апоптоза [9].

Исследованиями Ruuge E.K. с соавторами установлено, что при гипоксии снижается приток кислорода в митохондрии, в результате чего происходит нарушение митохондриального окисления, угнетение сопряженного с ним фосфорилирования и, как правило, активизируется дефицит АТФ, являющегося универсальным источником энергии в клетке. В этих условиях клетка начинает активизировать процессы анаэробного гликолиза для поддержки своих собственных энергетических потребностей. При длительной гипоксии, следовательно, идет истощение внутренних энергетических резервов, разрушение клеточных мембран и клеток. Преобладание анаэробных источников энергии служит ведущим механизмом развития гипоксических и ишемических повреждений, итогом чего являются функциональные, а часто и структурные нарушения деятельности различных органов и систем, в том числе сердца [10].

Гипоксическому повреждению миокарда способствуют анатомо-физиологические особенности сердечно-сосудистой системы плода и новорожденного ребенка, особенно родившегося раньше срока. Особенности строения миокарда у плода являются следующие: в сердце макроскопически относительно толстые стенки, небольшие полости сердца, большие размеры предсердий. Функционально это выражается в большей зависимости сердечного выброса плода от частоты сердечных сокращений, ограниченной способности увеличивать сердечный выброс в условиях перегрузки или аритмии. Особенности сосудистого сопротивления: высокое легочное и низкое системное, в сочетании со значительной разницей минутного объема крови правого желудочка над левым в сторону увеличения первого, ведут к преобладанию массы миокарда правого желудочка [11].

Гистологические особенности строения миокарда у плода: меньшее количество сократительных миофибрилл, хаотичность их расположения, превалирование β -миозина с низкой АТФазной активностью, недостаточная функция кальциевых каналов и

незначительное содержание как самих митохондрий, так и митохондриальных ферментов, осуществляющих метаболизм и утилизацию свободных жирных кислот, - объясняют тот факт, что сердце плода и новорожденного в качестве источника энергии больше утилизирует глюкозу и практически не использует жирные кислоты. Низкая инотропная активность, быстрая дилатация камер сердца и относительная недостаточность атриовентрикулярных клапанов в ответ на гипоксию обеспечивается сниженной концентрацией внутриклеточного кальция в миокарде плода, слабостью развития саркоплазматического ретикулума, низкой способностью к секвестрации кальция при сокращении кардиомиоцитов [12].

Кроме того, имеются особенности строения сосудистой системы сердца новорожденного, среди которых: рассыпной коронарный кровоток со значительным количеством анастомозов между правой и левой коронарными артериями, узкие вены, ёмкость венозного русла равна артериальному, что является причиной более низкого артериального давления, а также быстрого развития сосудистого коллапса при различных патологических состояниях [13].

Исследованиями, проведенными при беременностях, осложненных функциональными расстройствами плаценты, показано, что у детей, родившихся от такой беременности, ожидается повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний как в неонатальном периоде, так в течение жизни. Установлены особенности формирования миокарда плода при дисфункции плаценты и продемонстрирована связь деформации, дисфункции миокарда и смертности при различных патологических состояниях сердца. Показано, что дисфункция плаценты при беременности оказывает неблагоприятное влияние на повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний у плода и новорожденного и в течение жизни [14].

Исследованиями установлено, что при гипоксии страдает и вегетативная регуляция сердца новорожденного. При доказанном доминировании симпатического отдела вегетативной нервной системы [15] гипоксия вызывает задержку формирования холинэргических и особенно адренэргических нервных сплетений, имеющих свои окончания в узлах проводящей системы сердца, что способствует активации аномальных механизмов возбуждения миокарда и развитию различного рода аритмий [16-18]. Нарушение вегетативной регуляции сердечной деятельности, менее выраженное при рождении, с отчетливым ухудшением в динамике неонатального периода и первого года жизни, в сочетании с нарушениями сердечно-сосудистой системы отмечены у новорожденных с синдромом задержки внутриутробного развития [19].

Таким образом, в целом, кровообращение новорожденного, по мнению многих исследователей, в раннем неонатальном периоде характеризуется как нестабильное, зависит от рН среды, уровня кислорода, лактата, глюкозы, кальция и др. [20], поэтому период начала

самостоятельного дыхания и кровообращения более всего подвержен негативным влияниям, и поэтому часто регистрируются патологические изменения в сердечно-сосудистой системе [21; 22], которые не связаны со структурными аномалиями и воспалительными заболеваниями миокарда и по международной классификации болезней X пересмотра обозначаются как сердечно-сосудистые нарушения, возникшие в перинатальном периоде - Р 29 [14].

Постгипоксические нарушения сердечно-сосудистой системы – это достаточно изученная проблема кардиологии раннего возраста, при этом зачастую создающая диагностические проблемы в силу отсутствия отчетливых диагностических критериев, общей терминологии, общих подходов к ведению данной патологии, довольно часто ведущая к серьёзным отдаленным последствиям.

Механизм воздействия любой гипоксии заключается в незамедлительном повышении нагрузки на сердце ребенка, вследствие высвобождения катехоламинов и прямого действия углекислоты происходит сужение сосудов как в малом, так и в большом круге кровообращения [23], в том числе и коронарных сосудов. В условиях недостаточного обеспечения миокарда кислородом может формироваться коронарная недостаточность вплоть до ишемии миокарда. При этом длительно сохраняющаяся относительная коронарная недостаточность приводит к тому, что поврежденный (ишемизированный) миокард исключается из активного сокращения, происходит снижение контрактильной, насосной функции сердца, в тяжелых случаях - и формирование инфарктных зон [24], что подтверждается определением крови новорожденных, перенесших гипоксию кардиоспецифического маркера ишемии миокарда (тропонина), как в эксперименте [25], так и при исследовании у новорожденных детей, перенесших внутриутробную гипоксию [26].

Следовательно, в центре патогенеза гипоксического повреждения сердечно-сосудистой системы лежит выраженный недостаток кислорода в кардиомиоците, из-за чего происходит подавление аэробного и переход на анаэробный гликолиз, что ведет к формированию энергодифицита, накоплению недоокисленных продуктов обмена, нарушению проницаемости мембран и функции электролитных насосов [27]. Развивающийся ацидоз может приводить к выраженной клеточной дисфункции вплоть до гибели миокардиальной клетки. На фоне гиперкатехоламинемии происходит нарушение реологических и коагуляционных свойств крови в виде сладжирования эритроцитов, формирования стазов и микротромбов в мелких сосудах сердца (преимущественно в субэндокардиальных участках) и других органов [27], что в совокупности с поражением клеточных мембран и приводит к нарушению функционирования миокардиоцитов и миокарда в целом.

В ответ на длительную гипоксию компенсаторно активизируется внутриклеточная ренин-ангиотензин-альдостероновая система [28], что способствует гипертрофии

кардиомиоцитов, спазму местных коронарных сосудов и формированию гипертрофии миокарда, при этом фракция выброса желудочков сердца остается сниженной [29], что выявляется при ЭХО-кардиографии у новорожденного в виде утолщения стенок и снижения сократимости миокарда.

В качестве последствия хронической внутриутробной гипоксии выступает недоразвитие сосудов легкого, проявляющееся гипертрофией мышечного слоя артерий малого круга кровообращения (МКК) [28]. В условиях гипоксии на фоне спазма сосудов МКК повышенное давление в системе легочной артерии будет поддерживать кровоток через открытые фетальные коммуникации и будет способствовать развитию неонатальной легочной гипертензии [28; 30]. Показано также, что вследствие внутриутробной гипоксии происходит растяжение кардиомиоцитов до максимальной величины, что, однако, не способствует повышению ударного объема левого желудочка и повышению эффективности работы сердца и часто приводит к гемодинамическим нарушениям [31; 32].

В итоге тяжелая и долгая гипоксия ведет к увеличению проницаемости клеточных мембран кардиомиоцитов и/или их гибели, что создает основу для аутоиммунных реакций в гипоксически поврежденном миокарде [33]. Морфологические исследования показали, что у детей, перенесших перинатальную гипоксию, выявляются изменения миокарда в виде дистрофически-склеротических процессов (дистрофия, некроз, склероз) прямо пропорционально степени тяжести перенесенной гипоксии [34]. Макроскопически отмечается повышение массы миокарда, имеет место дилатация полостей, форма миокарда приближается к шаровидной; микроскопически - отмечаются дистрофические и метаболические изменения субэндокардиальных зон, вплоть до апоптоза клеток [35; 36]. При изучении кардиомиоцитов определяется снижение числа гранул гликогена, нарушение целостности мембран митохондрий и самих кардиомиоцитов, в миофибриллах выявляется деформация ядер и миоцитоллизис, определяется внутриклеточный отек. Данные процессы сопровождаются выходом в кровь кардиоспецифических белков: тропонина-Т, миоглобина, миозина, актина, шокового сердечного протеина, креатинкиназы, лактатдегидрогеназ-1,2, аспарагиновой трансаминазы [36], повышение концентрации которых в крови новорожденного помогает диагностировать ПН ССС.

Патологические изменения при гипоксии происходят и в клетках проводящей системы: регистрируется расширение перинуклеарного пространства со сниженным числом гранул гликогена [37], появляются фрагментация и везикуляризация клеточных мембран, отек и расширение вставочных дисков, что может способствовать нарушению проведения импульсов и, наоборот, образованию эктопических очагов автоматизма, что способствует развитию аритмии [38]. Сидоров А.Г. (2000), Котлукова Н.П. (2001) выявили определенную зависимость

выраженности морфологических изменений в клетках проводящей системы сердца и клинически выявляемых нарушений ритма и проводимости у новорожденных детей [13; 37].

Исследование, проведенное Школьниковой М.А. с соавт. (2002), так описывает этапность повреждения сердечно-сосудистой системы при гипоксии у новорожденных: первым следствием ишемии (гипоксии) миокарда является нарушение контрактильности; вторым - развитие аномальной активности до возникновения различных аритмий; третьим - постепенное повреждение структуры клеток вплоть до неукротимой их гибели, т.е. инфаркта миокарда [38].

Особого внимания заслуживают нарушения функциональной активности сердечно-сосудистой системы (ССС) у недоношенных новорожденных, родившихся с экстремально низкой (ЭНМТ) и очень низкой массой тела (ОНМТ), в период неонатальной адаптации. Клинические исследования показывают, что у глубоко недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ до 32 недели гестации, отмечается значительно более высокая частота патологии сердечно-сосудистой системы, обратно коррелирующая с гестационным возрастом, выражающаяся более высокой частотой формирования патологии сердечно-сосудистой системы, которая сопровождается развитием сердечной недостаточности, в том числе в более старшем возрасте [39; 40].

Показано, что основными морфологическими признаками гипоксических повреждений миокарда у погибших глубоко недоношенных новорожденных являются компенсаторная гипертрофия правого желудочка, расстройство кровообращения в микроциркуляторном русле, снижение экспрессии тропонина в сочетании с незавершенной дифференцировкой органелл в кардиомиоцитах, деформацией и фрагментацией миофибрилл, а также деструкцией крист митохондрий, что предполагает формирование фиброзирования миокарда у данной категории новорожденных [41].

Исследованиями последних лет установлено, что последствием перенесенной гипоксии, кроме того, является эндотелиальная дисфункция, маркеры которой выявлены при многих патологических состояниях, в том числе у новорожденных [42; 43]. В настоящее время в лабораторной практике степень выраженности дисфункции эндотелия идентифицируют по уровню содержания в крови ряда биологически активных веществ, продуцируемых эндотелием или косвенно связанных с синтезируемыми эндотелием факторами, такими как оксид азота, эндотелин-1, гомоцистеин, васкулоэндотелиальный фактор роста и др. [44; 45]. Исследования, посвященные функциональному состоянию эндотелия, показывают, что у доношенных новорожденных клинические проявления ПН ССС сочетаются с явлением дисфункции эндотелия: в виде повышения в крови нитритов, эндотелина-1, активности фактора Виллебранда и уровня мозгового натрийуретического пептида. Особенностью

показателей функционального состояния эндотелия у новорожденных в крайне тяжелом состоянии с ПН ССС является повышение количества десквамированных эндотелиоцитов, при этом регистрируется процесс нарушения регенерации сосудов, на что указывает снижение концентрации в крови васкулоэндотелиального фактора роста [46].

Исследование, проведенное И.Н. Петровой с соавторами, выявило высокую частоту изменений сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития, которые также следует трактовать как результат перенесенной перинатальной гипоксии [47]. Исследование, проведенное Левиной Л.Г. (2019), показывает, что у всех детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития, отмечаются клинические проявления нарушения функционального состояния и дезадаптации сердечно-сосудистой системы при наличии у детей признаков эндотелиальной дисфункции (изменение продукции эндотелина-1, оксида азота и васкулоэндотелиального фактора роста) в раннем неонатальном периоде и в возрасте 12 месяцев жизни [48; 49].

Присутствие механизмов эндотелиальной дисфункции при патологии сердечно-сосудистой системы у недоношенных новорожденных, а именно при длительно персистирующем артериальном протоке, описано в работе Сарыевой О.П. с соавт., которые установили, что морфологическим субстратом персистенции артериального протока у недоношенных новорожденных является утолщение эндотелиального слоя с образованием интимальных подушек, фрагментации и фокального некроза внутренней эластической мембраны с накоплением мукоидного вещества, пролиферации и миграции гладкомышечных клеток в субэндотелиальное пространство [50].

Заключение

Все вышеизложенное указывает на высокую частоту перинатальных сердечно-сосудистых нарушений у новорожденных детей, необходимость изучения нарушений сердечно-сосудистой системы, особенно у новорожденных, родившихся преждевременно, в том числе с экстремально низкой и очень низкой массой тела. Для этого необходимо больше внимания уделять обследованию кардиоваскулярной системы у пациентов, перенесших гипоксию, в том числе у недоношенных детей, а при выявлении нарушений предпринимать различные меры по их минимизации.

Список литературы

1. Прахов А.В., Неонатальная кардиология. Н. Новгород: Издательство Нижегородской госмедакадемии. 2017. С. 96-112.

2. Razaz N., Norman M., Alfvén T., Cnattingius S. Low Apgar score and asphyxia complications at birth and risk of longer-term cardiovascular disease: a nationwide population-based study of term infants // *The Lancet Regional Health – Europe*. 2022. Vol. 24. P. 100532. DOI: 10.1016/j.lanre.2022.100532.
3. Науменко Е.И., Гришуткина И.А., Самошкина Е.С., Акашкина Е.Ю., Широкова А.А., Тягушева Е. Состояние сердечно-сосудистой системы у новорожденных с церебральной ишемией // *Современные проблемы науки и образования*. 2022. № 3. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31800> (дата обращения: 27.07.2023). DOI: 10.17513/spno.31800.
4. Назарова М.В. Клинико-функциональная характеристика сердечно-сосудистой системы у детей с гипоксически-ишемическим поражением центральной нервной системы в динамике первого года жизни: дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 2018. 162с.
5. Виноградова И.В., Иванов Д.О. Транзиторная ишемия миокарда у новорожденных// *Артериальная гипертензия*. 2013. № 4. Т. 19. № 4. С.343-347.
6. Узунова А.Н., Назарова М.В. Электрофизиологическая характеристика сердечной деятельности у новорожденных детей, перенесших церебральную ишемию // *Практическая медицина*. 2014. № 6. С. 126-130.
7. Лим В.И., Аллаёрова Х.А., Шавази М.Н., Муродова Д.А., Абдухалик-Заде Г.А. Факторы риска, клинико-инструментальные и лабораторные признаки патологии сердца у новорожденных, перенесших гипоксию // *Достижения науки и образования*. 2020. № 3 (57). С. 98-103.
8. Лебеденко А.А., Тараканова Т. Д., Козырева Т.Б., Левчин А.М., Аверкина Л.А. Динамика структурных и функциональных параметров сердца у детей первого года жизни, перенесших транзиторную ишемию миокарда в раннем неонатальном периоде // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017. № 1. С. 53-59.
9. Banasiak K.J., Xia Y., Haddad G.G/ Mechanisms underlying hypoxia- induced neonatal apoptosis // *Prog. Neurobiol*. 2000. Vol. 62. P. 215-219. DOI: 10.1016/s0301-0082(00)00011-3.
10. Giesinger R.E., El Shahed A.I., Castaldo M.P., Breatnach C.R., Chau V., Whyte H.E, El-Khuffash A.F., Mertens L., McNamara P.J. Impaired Right Ventricular Performance Is Associated with Adverse Outcome after Hypoxic Ischemic Encephalopathy // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2019. Vol. 200 (10). P. 1294-1305. DOI: 10.1164/rccm.201903-0583OC.
11. Физиология и патология сердечно-сосудистой системы у детей первого года жизни / под ред. М. А. Школьниковой, Л. А. Кравцовой. М.: Медпрактика-М, 2002. С. 58-68.
12. Шабалов Н.П., Шмидт А.А., Гайворонских Д.И. Перинатология: учебник для студентов медицинских ВУЗов. СПб.: СпецЛит, 2020. 206 с. (С. 52).

13. Писарева А.А., Бережанская С.Б. Становление центральной гемодинамики в раннем неонатальном периоде у детей из группы перинатального риска // Детские болезни сердца и сосудов. 2007. № 4. С. 56-59.
14. Oostrum N.H.M., Oei S.G., Laar J.O.E.H. Normal fetal cardiac deformation values in pregnancy; a prospective cohort study protocol // BMC Pregnancy Childbirth. 2019. P. 524. DOI: 10.1186/s12884-019-2662-3.
15. Шабалов Н.П. Неонатология. В 2-х томах. Т. 2. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016, Т. 2., С. 259-292.
16. Тумаева Т.С., Балыкова Л.А. Новорожденные группы высокого риска и электрофизиологическая активность сердца в период ранней адаптации // Вопросы современной педиатрии. 2014. № 13 (1). С. 141-146.
17. Кораблева Н.Н., Кораблев А.В., Макаров Л.М., Котлукова Н.П. Циркадная динамика ритма сердца и интервал Q-T у новорожденных различного гестационного возраста по данным холтеровского мониторирования электрокардиограммы // Неонатология: новости, мнение, обучение. 2016. № 4. С. 55-62.
18. Крутова А.В., Котлукова Н.П., Симонова Л.В., Рыбалко Н.А., Казанцева И.А. Особенности диагностики, течение и исходы атриовентрикулярных блокад у новорожденных и детей раннего возраста // Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. 2015. Т. 94. № 1. С. 45-50.
19. Козлова Л.В., Иванов Д.О., Деревцов В.В., Прийма Н.Ф. Особенности состояния сердечно-сосудистой системы у младенцев, рожденных с разными типами внутриутробной задержки роста // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017. № 62 (2). С. 30-38.
20. Сукало А.В., Ткаченко А.К., Хрусталева Е.К., Чичко А.М., Марочкина Е.М. Транзиторные нарушения сердечно-сосудистой системы у новорожденных // Журнал Гродненского государственного университета. 2015. № 3. С. 3-11.
21. Jun Tan Ch. M., Lewandowski A.J. The Transitional Heart: From Early Embryonic and Fetal Development to Neonatal Life // Fetal Diagn Ther. 2020. № 47 (5). P. 373-386. DOI: 10.1159/000501906.
22. Боташова Т.Л. Методы оценки анатомо-функционального состояния кардио-респираторной системы плода во внутриутробном периоде онтогенеза // Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2017. № 3. С. 41-49.
23. Тарасова А.А., Белова Ю.Н., Острейков И.Ф., Подкопаев В.Н. Состояние сердца у новорожденных детей с постгипоксической ишемией миокарда на фоне кардиотропной терапии // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2013. № 2. С. 24-29.
24. Прахов А.В. Ишемия и инфаркты миокарда у новорожденных детей. Н. Новгород: НГМА, 2002. 156 с.

25. Pereira K.H, Hibar V.Y., Fuchs K.M, Correia L.E., Lopes M.D., Ferreira J.C., Souza F.F. , Machado L.H., Chiacchio S. B., Lourenço M.L. Use of cardiac troponin I (cTnI) levels to diagnose severe hypoxia and myocardial injury induced by perinatal asphyxia in neonatal dogs // *Theriogenology* . 2022. Vol. 180. P. 146-153. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2021.12.027.
26. Харламова Н.В. Постгипоксические нарушения сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей (механизмы формирования, прогнозирование, профилактика, коррекция): дис. ... докт. мед. наук. Иваново. 2011. 307 с.
27. Басаргина Е.Н. Патогенетические основы лечения сердечной недостаточности у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2003. Т. 48, № 1. С. 38-43.
28. Фальковский Г.Э. Экскурс в проблему легочной гипертензии // *Детские болезни сердца и сосудов*. 2008. № 1. С. 17-25.
29. Вишнякова Ж.С., Петрушова О.П., Купрюшин А.С. Активность ангиотензин превращающего фермента в сыворотке крови новорожденных детей при хронической внутриутробной гипоксии плода // *Фундаментальные исследования*. 2014. № 5 (4). С. 735-737.
30. Гридасов Е.В. Судебно-медицинские аспекты патологии миокарда и скелетной мускулатуры при смерти новорожденных в перинатальном периоде: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 1998. 25 с.
31. Краева О.А. Ремоделирование сердца у новорожденных после перенесенной внутриутробной гипоксии// *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2015. № 4. С. 169.
32. Patey O., Gatzoulis M.A., Thilaganathan B., Carvalho J.S. Perinatal Changes in Fetal Ventricular Geometry, Myocardial Performance, and Cardiac Function in Normal Term Pregnancies // *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2017. Vol. 30 (5). P. 485-492.e5. DOI: 10.1016/j.echo.2017.01.011.
33. Лим В.И., Муродова Д.А., Шавазы М.Н., Аллаёрова Х.А., Абдухалик-Заде Г.А. Состояние сердечно-сосудистой системы у новорожденных с перинатальным повреждением центральной нервной системы // *Достижения науки и образования*. 2020. № 3 (57). С. 95-97.
34. Заднипрный И.В., Третьякова О.С., Сатаева Т.П. Явления апоптоза в кардиомиоцитах плода в условиях острой антенатальной гипоксии // *Российский кардиологический журнал*. 2015. № 4 (120). С. 41.
35. Актуальные вопросы детской кардиологии для педиатров: учебное пособие для врачей / Под. ред. проф. Царьковой С.А. Екатеринбург, 2021. 120 с.
36. Черкасов Н.С. Заболевания сердца у новорожденных и детей раннего возраста. Ростов-н/Д.: Феникс. 2006. С 121-144.

37. Сидоров А.Г. Морфологические основы электрической нестабильности миокарда у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию // Вестник аритмологии. 2000. № 18. С. 57-60.
38. Школьникова М.А., Березницкая В.В. Нарушения сердечного ритма у детей первого года жизни // Физиология и патология сердечно-сосудистой системы у детей первого года жизни / Под ред. М. А. Школьниковой, Л. А. Кравцовой. М.: Медпрактика, 2002. С. 83-112.
39. Миронова А.К., Шарыкин А.С. Патология сердечно-сосудистой системы у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ // Практика педиатра. 2022. № 2. С. 32-38.
40. Carr H., Cnattingius S., Granath F., Ludvigsson J.F., Edstedt Bonamy A.K. Preterm Birth and Risk of Heart Failure Up to Early Adulthood // Journal of the American College of Cardiology. 2017. Vol. 69. P. 2634-2642. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.03.572.
41. Кулида Л.В., Малышева М.В., Перетятко Л.П., Сарыева О.П., Проценко Е.В. Патоморфология гипоксически-ишемических повреждений миокарда у новорожденных 27-29 недель гестации // Архив патологии. 2021. № 83 (4). С. 29-34. DOI: 10.17116/patol20218304129.
42. Степанова Т.В., Иванов А.Н., Попыхова Э.Б., Лагутина Д.Д. Молекулярные маркеры эндотелиальной дисфункции // Современные проблемы науки и образования. 2019. № 1. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28530> (дата обращения: 31.08.2023).
43. Иванов А.Н., Гречихин А.А., Норкин И.А., Пучиньян Д.М. Методы диагностики эндотелиальной дисфункции // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2014. № 13 (4). С. 4–11.
44. Левченко Л.А., Клименко Т.М., Хмелевская И.Г. Медиаторы эндотелиальной дисфункции у недоношенных новорожденных с респираторным дистрессом // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". 2015. № 2. С. 38-42.
45. Бережанская С.Б., Лукьянова Е.А., Абдурагимова М.Х. Молекулярно-генетические предикторы эндотелиальной дисфункции и нарушений ангио- и нейрогенеза в перинатальном периоде (обзор литературы) // Сибирское медицинское обозрение. 2021. № 5. С. 14-23.
46. Харламова Н.В., Чаша Т.В., Кузьменко Г.Н., Попова И.Г., Филиппов С.Э. Отдельные показатели функционального состояния эндотелия у новорожденных в критическом состоянии // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2011. Т. 102. № 3. С. 80-83.
47. Петрова И.Н., Трубачев Е.А., Коваленко Т.В., Ожегов А.М. Особенности адаптации сердечно-сосудистой системы в неонатальном периоде у детей с задержкой внутриутробного развития // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016. № 3. С. 40-45.

48. Захарова С.Ю., Левина Л.Г. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у новорождённых и детей первого года жизни, родившихся с синдромом задержки внутриутробного развития // Лечение и профилактика. 2019. Т. 9. № 1. С. 17-24.
49. Захарова С.Ю., Левина Л.Г. Гуморальные маркеры дисфункции эндотелия у детей первого года жизни, родившихся с синдромом задержки внутриутробного развития // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019. № 64 (6). С. 57-61.
50. Сарыева О.П., Харламова Н.В., Кулида Л.В., Фисюк Ю.А., Проценко Е.В. Клинико-морфологические характеристики артериального протока у глубоконедошенных новорожденных // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2022. Т. 67. № 5. С. 34-40.