

ФГБОУ ВО «КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В.Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ВАЗЕМИЛЛЕР ОКСАНА АЛЕКСАНДРОВНА

**КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ
МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ ТРАНЗИТОРНОЙ ИШЕМИИ
МИОКАРДА У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЁННЫХ ДЕТЕЙ**

3.1.21. Педиатрия (медицинские науки)

Диссертация

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,

профессор Е.Ю. ЕМЕЛЬЯНЧИК

Научный консультант:

доктор медицинских наук,

профессор А.Б. САЛМИНА

Красноярск – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1. Транзиторная ишемия миокарда у недоношенных новорождённых: причины развития и проблемы диагностики	14
1.2. Особенности адаптации недоношенных новорождённых с транзиторной ишемией миокарда в раннем неонатальном периоде	21
1.3. Функциональное состояние эндотелия при ишемии миокарда у недоношенных новорождённых детей	31
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	40
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	49
3.1. Клиническая характеристика недоношенных новорождённых детей с транзиторной ишемией миокарда	49
3.2. Адаптивные реакции системы кровообращения у недоношенных детей в раннем неонатальном периоде	58
3.3. Роль RAGE, sRAGE и NO в адаптации недоношенных новорождённых с транзиторной ишемией миокарда	73
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	82
Глава 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	97
5.1. Выводы	97
5.2. Практические рекомендации	98
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ, ПРИНЯТЫХ В ДИССЕРТАЦИИ	100
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	102

ВВЕДЕНИЕ

Показатель детской смертности в России неуклонно снижается в результате прогрессивного развития педиатрии, в основном за счет младенческой смертности. Исключением стал 2012 год, когда в Российской перинатологии были приняты новые критерии живорождения [81]. Однако, в дальнейшем позитивная динамика показателя укрепилась благодаря развитию научной и материально-технической базы неонатальных стационаров, внедрению прогрессивных алгоритмов оказания помощи новорождённым и оптимизации выхаживания детей, родившихся в сроке сверхранних преждевременных родов [6, 28, 66].

Наибольшие успехи в практической неонатологии были достигнуты благодаря применению унифицированных подходов по оказанию экстренной и неотложной помощи новорождённым с респираторными нарушениями, гипоксически-ишемическим поражением головного мозга, нарушениями метаболизма углеводов, билирубина, врождёнными пороками развития [10, 11, 13, 43, 64, 145]. Тем не менее, снижение неонатальной смертности остается приоритетной задачей современной педиатрии, и наряду с хорошо известными заболеваниями и состояниями периода новорождённости существуют менее изученные проблемы, представляющие собой резерв для улучшения ключевых показателей эффективности перинатальной службы. Одним из таких состояний раннего неонатального периода является транзиторная ишемия миокарда (ТИМ) [14, 19, 83, 163]. Обоснованием для изучения ТИМ у новорождённых является также связь между перенесённой ишемией сердца и постнатальными нарушениями роста и развития детей [79, 100, 114, 196].

Транзиторная (преходящая) ишемия миокарда определена как состояние периода новорождённости, которое характеризуется комплексом функциональных и метаболических нарушений в миокарде, возникающих

вследствие перенесённой перинатальной гипоксии и вызывающих нарушения системной гемодинамики [14, 21].

Интерес к ТИМ возник в XX веке у неонатологов, обративших внимание на группу детей с характерными для ишемии миокарда изменениями на электрокардиограмме. Данные признаки сопровождалась клиникой нарушений сердечного ритма и/или проводимости, при выраженной гипоксии – симптомами сердечной недостаточности со снижением сократительной способности миокарда и расширением полостей сердца [20, 29, 83, 117, 165, 201]. В настоящий момент интерес к проблеме ТИМ вырос: проводится изучение прогностической роли поражения сердца у новорождённых, сравнительный анализ используемых лабораторных, инструментальных методов обследования, а также поиск новых подходов к ведению новорождённых детей с транзиторной ишемией миокарда [53, 60, 107, 162, 180].

Исследования двух последних десятилетий показали, что после перенесённой тяжелой гипоксии миокард у новорождённых детей может повреждаться вплоть до нарушения целостности мембраны кардиомиоцитов и увеличения уровня кардиоспецифических ферментов в периферической крови [14, 36, 108, 194]. В литературе описаны случаи гибели новорождённых детей по причине обширного некроза стенки левого желудочка на фоне длительной (внутриутробной) и/или остро развившейся тяжёлой гипоксии [59, 125, 161, 163, 164].

Несмотря на очевидное клиническое значение, ишемия миокарда сложно дифференцируется неонатологами среди заболеваний и состояний периода новорождённости ввиду ряда объективных причин: сходства симптомов ТИМ с клиникой респираторной патологии новорождённых; отсутствием в алгоритме ведения детей с респираторным дистресс-синдромом новорождённого и перинатальной асфиксией обязательного электрокардиографического исследования и определения кардиоспецифических маркёров повреждения сердца, а также отсутствием

регламентированной протоколом тактики ведения пациентов с ТИМ [28, 66, 76, 181].

В центре внимания исследователей, как правило, находятся дети с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении: дисфункция миокарда у них встречается чаще и проявляется наиболее ярко, поскольку в данной группе пациентов отмечается высокая концентрация факторов риска, вызывающих гипоксию плода [12, 15, 50, 145]. Однако, в этой группе детей достаточно сложно выделить вклад ишемии сердца в клинический статус, поскольку глубокая недоношенность сопровождается целым комплексом нарушений, обусловленных незрелостью органов и систем, а также высокой вероятностью инфекционных заболеваний [9, 14, 73, 86, 140].

Изучение механизмов преходящей ишемии миокарда у новорождённых, родившихся в сроке гестации 31-36 недель, является более обоснованным. Известно, что с 30-й недели гестации поток крови в малый круг кровообращения достигает максимума и способен обеспечить эффективный газообмен [48, 61, 167]. Эхоплотность лёгких плода по отношению к ткани печени к 35-й неделе гестационного развития достигает уровня новорождённого ребёнка и остаётся неизменной до 40 недель [32, 126]. То есть, кардиореспираторная система в целом является достаточно зрелой для жизнеобеспечения недоношенного новорождённого при сроках гестации 31-36 недель. Это даёт возможность выделить группу пациентов с изолированным гипоксическим поражением миокарда после исключения детей с синдромом сердечной недостаточности на фоне инфекционного поражения и врождённых пороков сердца.

Указанные особенности кардиореспираторной системы у недоношенных определяют более благополучное течение неонатального периода по сравнению с детьми, родившимися на более ранних сроках гестации. Однако, последние наблюдения показали, что это благополучие является мнимым: большая часть недоношенных имеют различные нарушения постнатальной адаптации, включая гемодинамические, поэтому

они заслуживают наблюдения и клинико-лабораторного мониторинга в раннем неонатальном периоде [90, 146, 191]. Тяжёлые случаи ТИМ с неблагоприятным исходом описаны в том числе и у доношенных новорождённых детей [125, 181, 187].

Ранний неонатальный период – это первый, самый сложный этап роста, определяемый особенностями адаптации организма ребёнка к внеутробным условиям. В ходе данного периода происходит глобальная перестройка деятельности системы кровообращения: значительно снижается давление в правых отделах сердца, уменьшается объём шунтирования крови через фетальные коммуникации, параллельно растёт сердечный выброс левого желудочка, который необходим для эффективной самостоятельной системной гемодинамики [33, 48, 200].

ТИМ способна исказить процесс адаптации: в результате нарушения систолодиастолической и электрических функций сердца может вызвать гипоперфузию большого круга с ухудшением течения различной патологии раннего неонатального периода. Установлено, что преходящая ишемия миокарда вносит ощутимый негативный вклад как в развитие, так и в прогрессирование гипоксического повреждения головного мозга [33, 43, 51, 100, 114], провоцирует гастроинтестинальные нарушения, обеспечивает тяжесть респираторной патологии, ухудшает функции почек у новорождённых детей [52, 55, 139, 194].

Клиническое значение ТИМ подчеркивают не только риск тяжёлых осложнений неонатального периода, но и формирование отдалённых негативных последствий. Учитывая рост частоты преждевременных родов в разных странах, проблема постнатального развития детей, переживших перинатальную гипоксию с поражением головного мозга, респираторными и кардиоваскулярными нарушениями приобрела особую актуальность.

В ряде наблюдений у пациентов с ТИМ через 18-60 месяцев после рождения были установлены отклонения в становлении когнитивных функций и поведенческих особенностей, тесно связанные с развитием

ишемии миокарда в раннем неонатальном периоде [18, 120, 196]. Также было обнаружено торможение роста и формирования сердца, подтвержденное данными МРТ у взрослых, родившихся недоношенными [170]. Следовательно, анализ факторов риска развития ТИМ, выявление ранних объективных признаков повреждения миокарда у детей, а также определение тактики их наблюдения в соответствии с основным клиническим синдромом могут значительно улучшить ранний прогноз и отдалённые исходы у недоношенных новорождённых.

Среди дискуссионных вопросов ТИМ – длительность и выраженность изменений в миокарде, которые во многом определяются информативностью диагностики [137].

В основе существующих диагностических критериев лежат электрокардиографические признаки субэндокардиальной ишемии миокарда, которые появляются позднее внутриклеточных изменений. Именно поэтому в последних работах предметом изучения стал комплекс структурно-функциональных параметров и электрических функций сердца в сопоставлении с уровнем кардиоспецифических ферментов [155, 195].

Наиболее чувствительными и специфичными маркерами деструкции миокарда являются белки-регуляторы образования тропомиозинового комплекса – тропонины Т и I [34]. Небольшое число исследований, посвящённых ТИМ, и выполненных в группах детей, отличающихся по гестационному возрасту и клиническому статусу, является обоснованием для поиска информативного комплекса диагностических параметров, который позволит объективно устанавливать гипоксическое повреждение миокарда.

Среди ранних (доклинических) маркёров гипоксии миокарда рассматриваются белки-регуляторы межклеточных взаимодействий кардиомиоцитов. Работы, посвященные изучению физиологической роли рецепторов конечных продуктов гликирования белков, показали их участие в различных клеточных реакциях – от выживания, роста и регенерации клеток

до индукции синтеза провоспалительных цитокинов, опухолевого роста и развития системного амилоидоза [37].

Известно, что экспрессия RAGE, минимальный уровень которой в физиологических условиях определяется в клетках эндотелия, кардиомиоцитах, лимфоцитах, нейронах и гепатоцитах, в условиях патологии существенно возрастает [25, 148]. Это связывают с накоплением лиганда AGEs, который выявляется в очагах воспаления, у пожилых людей, больных сахарным диабетом, атеросклерозом, хронической болезнью почек. Результатом этого процесса является формирование эндотелиальной дисфункции, атеросклеротического поражения сосудов и развитие диабетических осложнений [96, 122, 189, 192, 205]. Кроме того, накопление AGEs индуцирует аутофагию кардиомиоцитов [97]. Вслед за накоплением AGEs происходит увеличение уровня экспрессии RAGE и его растворимой формы (sRAGE). Растворимая форма RAGE способствует ограничению зоны ишемического повреждения в миокарде после реваскуляризации у больных с ОИМ [121], тогда как снижение уровня sRAGE рассматривается как предиктор развития ХСН и летальности у взрослых больных с хроническими заболеваниями сердца [95, 96, 119, 189]. Также активно изучается экспрессия RAGE в плаценте и роль белков в развитии осложнений течения беременности (невынашивания), репродуктивного старения, а также перинатальной патологии [43, 93, 116, 152, 190].

Важным регулятором адаптации организма к гипоксии является оксид азота, который продуцируется эндотелиоцитами и обеспечивает вазодилатацию с целью преодоления дефицита кислорода в тканях, это делает актуальной оценку участия молекул NO в адаптации недоношенных новорождённых.

Таким образом, решающую роль в понимании клинического значения ТИМ у недоношенных детей 31^{0/7}-36^{6/7} недель, с перенесённой перинатальной гипоксией, может сыграть комплексная оценка механизмов адаптации сердца и сосудов в течение первых 7 суток после рождения,

включающая динамику системных проявлений сердечной недостаточности, параметров функций миокарда и концентраций NO и sRAGE, с определением уровня RAGE-иммунопозитивных клеток в плацентах у матерей.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: разработать дифференцированный подход к наблюдению недоношенных новорождённых детей с транзиторной ишемией миокарда на основе результатов оценки клинического статуса, динамического исследования структурно-функциональных параметров сердца, маркера повреждения миокарда тропонина I, и характера адаптации к гипоксии в раннем неонатальном периоде по динамике содержания молекул sRAGE и NO, количеству RAGE-иммунопозитивных клеток в плацентах матерей.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ:

1. Установить клинические особенности течения раннего неонатального периода у недоношенных детей с транзиторной ишемией миокарда, родившихся в сроке 31^{0/7}-36^{6/7} недель.
2. Определить динамику структурно-функциональных характеристик сердца у недоношенных новорождённых данной группы в первые 168 часов жизни.
3. Изучить адаптивную роль молекул NO и sRAGE у недоношенных новорождённых с ТИМ по динамике концентрации показателей в сыворотке крови детей, и содержание мембранной формы RAGE в плацентах матерей как маркера окислительного стресса.
4. Разработать дифференцированный подход к наблюдению недоношенных новорождённых детей с транзиторной ишемией миокарда с учётом характера адаптации системы кровообращения.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Впервые установлено, что транзиторная ишемия миокарда у недоношенных новорождённых является неоднородной: у 66% детей отмечаются изолированные признаки нарушения реполяризации миокарда, у 58% нарушения электрических функций сердца сопровождаются

ишемическим повреждением мембран кардиомиоцитов (с уровнем тропонина I более 0,044 нг/мл); ассоциировано с более частым применением кислородотерапии с помощью НСРАР/АИВЛ; у 20% новорождённых с ТИМ сохраняется удлинение скорректированного интервала QT к концу раннего неонатального периода.

Впервые получено свидетельство патогенетической роли гипоксии и метаболического ацидоза в развитии транзиторной ишемии миокарда у недоношенных новорождённых со сроком гестации 31^{0/7}-36^{6/7} недель: процент RAGE-иммунопозитивных клеток в плацентах матерей наблюдаемых детей с ТИМ статистически значимо превысил показатель группы сравнения; установлены минимальные значения показателей кислотно-основного состояния крови, рН и ВЕ, у детей с ТИМ, а также сильная отрицательная взаимосвязь между уровнем тропонина I в 1-е сутки и значениями ВЕ.

Впервые у новорождённых детей 31^{0/7}-36^{6/7} недели гестации с ТИМ установлена взаимосвязь нарушения функций сердца с ишемическим повреждением кардиомиоцитов: выявлено статистически значимое увеличение конечного диастолического и конечного систолического объемов левого желудочка, характеризующие снижение сократимости миокарда, рост конечного диастолического объема левого желудочка по мере увеличения уровня тропонина I.

Впервые показано, что степень выраженности повреждения миокарда у недоношенных новорождённых имеет прямую связь с концентрацией молекул NO и обратную – с концентрацией sRAGE; данная ассоциация объясняет повреждение миокарда у новорождённых с перенесённой гипоксией с позиции дефицита эффективной кардиопротекции изученных молекул.

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ:

Согласно полученным данным о транзиторной ишемии миокарда у недоношенных новорождённых детей разработан алгоритм наблюдения за детьми в раннем неонатальном периоде и за его пределами.

Результаты диссертационного исследования, посвящённые анализу эхокардиографических показателей с помощью калькулятора ZscoreCalculator V.12 и определению уровня тропонина I у недоношенных новорождённых детей с ТИМ внедрены в работу акушерского физиологического отделения с совместным пребыванием матери и ребёнка, отделения анестезиологии и реанимации неонатальной, отделения патологии новорождённых и недоношенных детей II этап КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства»

Теоретические утверждения, освещаемые в данной диссертации, используются в процессе обучения на кафедре педиатрии ИПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России.

ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Транзиторная ишемия миокарда у новорождённых, родившихся в сроке гестации 31^{0/7}-36^{6/7} недель, формируется при повышении количества RAGE-иммунопозитивных клеток в плаценте, на фоне метаболического ацидоза, ассоциируется с более высокой частотой кислородотерапии с помощью аппаратной искусственной вентиляции легких и назальной вентиляции лёгких с положительным давлением в дыхательных путях, и у части детей сопровождается повреждением мембран кардиомиоцитов.
2. У недоношенных новорождённых с транзиторной ишемией миокарда в 1-е сутки жизни отмечается дезадаптация системы кровообращения в виде нарушения реполяризации миокарда и сократимости; к концу раннего неонатального периода у недоношенных новорождённых с ТИМ происходит улучшение функциональных показателей сердца, у пятой части детей сохраняется электрическая нестабильность миокарда в виде удлинённого интервала QTc.

3. Основой формирования транзиторной ишемии миокарда у недоношенных новорождённых является дисфункция эндотелия, которую подтверждают прямая зависимость уровня тропонина I с концентрацией NO и обратная – с концентрацией sRAGE на 7-е сутки жизни. Учитывая известное ангио- и кардиопротективное влияние данных молекул, полученная взаимосвязь позволяет предположить дефицит данного адаптивного действия при гипоксическом повреждении миокарда у детей.

СТЕПЕНЬ ДОСТОВЕРНОСТИ И АПРОБАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Достоверность результатов исследования, выводы и рекомендации базируются на методическом и методологическом подходах с формулировкой и проверкой рабочей гипотезы, использовании комплекса современных лабораторных и инструментальных методов исследования, статистической обработке полученных данных. Результаты исследования представлены на следующих конференциях: Межрегиональная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы педиатрии» (г. Красноярск, 2016 г.); 83-я Всероссийская Байкальская научно-практическая конференция молодых учёных и студентов с международным участием, посвящённая 140-летию со дня рождения профессора Н.Д. Бушмакина «Актуальные вопросы современной медицины» (г. Иркутск, 2016 г.); VII международный медицинский конгресс «Санкт-Петербургские научные чтения» (г. Санкт-Петербург, 2017 г.); Межрегиональная научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы педиатрии» (г. Красноярск, 2017 г.); Межрегиональная научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы педиатрии» (г. Красноярск, 2019 г.).

По материалам диссертации опубликовано 4 печатных работы в рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК для публикации материалов докторских и кандидатских диссертаций и 5 печатных работ в сборниках тезисов по материалам конференций.

ОБЪЁМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ

Работа изложена на 129 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы по теме диссертации, материала и методов исследования, результатов собственных исследований, их обсуждения, заключения, списка сокращений, принятых в диссертации и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 14 рисунками и 14 таблицами. Библиографический список содержит 210 литературных источников, из них 92 отечественных и 118 иностранных, 31 % источники за последние 5 лет.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Транзиторная ишемия миокарда у недоношенных новорождённых: причины развития и проблемы диагностики

В разных странах мира преждевременно рождаются от 4,3% до 15% детей, из них 72% являются «поздними» недоношенными – рождёнными от 34^{0/7} до 36^{6/7} недель гестации. В большинстве случаев причинами спонтанных преждевременных родов являются отслойка плаценты или преждевременное излитие околоплодных вод под влиянием различных медицинских и/или социальных факторов [1, 90].

Преждевременное рождение обычно связано с гинекологическими и акушерскими заболеваниями, формирующими внутриутробную гипоксию – преэклампсией, хориоамнионитом на фоне инфекционных заболеваний матери, нейроэндокринными сдвигами, механическим растяжением матки вследствие многоплодной беременности и другими причинами [7, 66, 202]. Мишенью всех этих факторов является сосудистая стенка в системе мать-плацента-плод, а нарушение функции эндотелиоцитов опосредует внутриутробную и/или перинатальную гипоксию плода [3, 18, 38, 45, 78].

Процесс адаптации недоношенных детей после рождения сопровождается развитием клинических состояний разной степени тяжести, ассоциированных, как правило, с гипоксией, и требующих от неонатологов точной диагностической тактики и срочных терапевтических решений. Среди критических состояний центральное место занимают гипоксическое поражение головного мозга, респираторные нарушения и депрессия системной гемодинамики [12, 35, 50, 145].

Перинатальное поражение ЦНС ассоциировано с высокой смертностью и инвалидизацией детей [7, 8, 66]. Именно поэтому большинство работ, посвященных изучению влияния перинатальной гипоксии на здоровье новорождённых, нацелены на поиск способов профилактики и лечения поражений головного мозга [5, 59, 72].

Врождённая патология системы кровообращения в периоде новорождённости до недавнего времени ассоциировалась преимущественно с пороками сердца и крупных сосудов, учитывая высокий риск критических состояний, ассоциированных с дуктус-зависимым кровообращением [10, 61, 88]. Однако, в XX веке появилась эффективная система пренатальной диагностики пороков и кардиохирургия новорожденных детей [11]. В результате совершенствования системы оказания помощи недоношенным и детям с перинатальной гипоксией более явственной стала проблема гипоксического повреждения миокарда у новорождённых [74, 92, 120].

В современной неонатальной практике транзиторная ишемия миокарда выявляется относительно редко из-за отсутствия единого подхода и комплекса объективных критериев диагностики данного состояния. Кроме того, затрудняет понимание ТИМ использование разных терминов для её обозначения: «синдром дезадаптации сердечно-сосудистой системы», «постгипоксическая кардиомиопатия новорожденных», были попытки отождествить ТИМ с синдромом персистирующих фетальных коммуникаций [12, 58, 74].

Международная классификация X пересмотра предлагает термин «преходящая ишемия миокарда у новорождённого» с шифром «P29.4», который используется в работах последнего десятилетия.

В ранних исследованиях ТИМ авторами было показано, что до 30%, а по некоторым данным даже до 51% детей с перенесённой тяжёлой перинатальной гипоксией имеют проявления ТИМ, и у трети этих пациентов отмечался неблагоприятный исход [14, 17, 59].

Частота ТИМ зависит от гестационного возраста. Так, по данным ряда авторов, ТИМ встречается у 58% детей с экстремально низкой массой тела и у 46,1% детей с низкой массой тела при рождении [12, 75, 83, 132], описаны случаи ТИМ у доношенных детей [36, 155, 201].

Существенную роль в развитии транзиторной ишемии миокарда могут сыграть гемодинамические факторы: персистирующая лёгочная артериальная

гипертензия новорождённых, вазоконстрикция коронарных артерий при применении окситоцина в родах, катетеризация пупочных сосудов, повышение системного артериального давления, функционирующие фетальные коммуникации (синдром обкрадывания), которые создают дополнительную нагрузку на сердечную мышцу с ограниченным функциональным резервом [36, 47, 54, 77, 164]. Но в качестве основной причины ТИМ у новорождённых детей рассматривается перенесённая перинатальная гипоксия [23, 59, 138, 182].

Считается, что в основе ТИМ лежит временное уменьшение или полное прекращение кровообращения в отдельных участках миокарда, которое приводит к мелкоочаговым повреждениям [21, 70, 126]. Продолжительность подобных периодов острой ишемии миокарда может составлять от 10 до 25 минут, но иногда и более длительно [54].

Последствия перенесённой перинатальной гипоксии варьируют от бессимптомного течения до кардиогенного шока с полиорганной недостаточностью (при условиях отсутствия тромбофилии и сепсиса) [17, 59, 84, 106, 117, 137, 163, 180, 181]. В исключительных случаях морфологическим субстратом был тромбоз коронарных артерий [125, 162, 165], однако большинство описанных историй некроза миокарда у новорождённых детей было связано с гипоксией и стрессом, в том числе с обсуждаемым механизмом ишемии-реперфузии [111, 139, 150].

Среди основных симптомов ТИМ описаны бледность кожи и «мраморный» рисунок, акроцианоз, одышка, эпизоды десатурации, мышечная гипотония, вялость, снижение прибавки в массе, нарушения сердечного ритма, хроническая сердечная недостаточность [17, 20, 74, 92, 161].

Представленный комплекс симптомов неспецифичен, он характеризует широкий спектр патологии у новорождённых детей: гипоксического поражения головного мозга, сердечной недостаточности на фоне врождённых пороков и воспалительных болезней сердца, респираторного

дистресс-синдрома и/или врождённой пневмонии, функционирующих фетальных коммуникаций [5, 9, 26, 58, 63, 76, 94, 108, 132]. Поэтому в первую очередь в структуре дифференциального диагноза неонатологи рассматривают патологию легких, инфекционные заболевания, аномалии развития сердца; ТИМ чаще всего остаётся не идентифицированной, может обнаруживаться ретроспективно, по приросту маркёров повреждения сердца [120, 180].

В работе Д.С. Крючко также были показаны разнонаправленные изменения физиологических параметров у новорождённых детей с респираторным дистресс-синдромом. Симптомы поражения сердца включали брадикардию с частотой сокращений сердца менее 90 в минуту с дисфункцией синусового узла или тахикардию с ЧСС в покое более 180 в минуту, систолический шум недостаточности атриовентрикулярных клапанов, приглушенность тонов сердца, биохимические признаки деструкции миокарда и нарушения сократимости миокарда системного желудочка [83].

В анализе Flores-Nava G. с соавт. среди 76 детей, родившихся на 35 неделе гестации с респираторным дистресс-синдромом у 61,5% была выявлена кардиомегалия, в 50% – признаки ишемической энцефалопатии и в 33% случаев – перивентрикулярные кровоизлияния [201].

В ряде исследований указано, что группу недоношенных детей с ТИМ отличали признаки задержки внутриутробного развития, более длительный период кислородотерапии и частая потребность в поддержке гемодинамики инотропными препаратами, высокая частота неблагоприятных исходов [17, 48, 53, 64, 92, 167].

Важным этапом изучения тяжёлого течения ТИМ является описание клинических случаев, когда ишемия приводила к развитию недостаточности кровообращения с быстрым прогрессированием, но без выявления отчётливых клинических симптомов поражения сердца из-за тяжести общего состояния ребенка – то есть, сердечная недостаточность рассматривается в рамках других заболеваний периода новорождённости [23, 32, 184, 195]. При

этом было установлено преимущественное ишемическое поражение правого желудочка [21, 167]. Причем, по мнению Виноградовой И.В., выраженность повреждения миокарда может усиливаться как под влиянием артериальной гипоксемии вследствие респираторной патологии, так и на фоне проведения кислородотерапии [14].

Таким образом, клиника ТИМ весьма полиморфна, и складывается из синдромов нарушения электрических функций сердца, депрессии центральной гемодинамики с перегрузкой малого круга кровообращения в результате снижения сердечного выброса или нарушения диастолического расслабления миокарда, а также артериальной гипоксемии и недостаточности периферического кровообращения [12, 20, 45, 60, 188]. Значительная часть клинических симптомов нивелируется или не доступна для выявления у пациентов, которые находятся на вспомогательной вентиляции легких [13], что затрудняет постановку диагноза и определяет необходимость поиска объективных симптомов постгипоксического повреждения миокарда и дифференцированного подхода к пациентам.

Общеизвестно, что повреждение клеточных мембран кардиомиоцитов маркируют повышенные уровни внутриклеточных белков в периферической крови [34]. Для оценки состояния миокарда используются аспаратаминотрансфераза (АСТ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), креатинфосфокиназа (КФК) и миоглобин [177, 203].

В литературе появилось представление о том, что традиционно используемые АСТ и ЛДГ у новорождённых детей в качестве маркёров ишемии миокарда имеют низкую диагностическую ценность [89, 143, 177]. По мнению ряда авторов, КФК-МВ и уровень миоглобина также не отражают гипоксические изменения в миокарде у новорождённых, поскольку в ходе исследований не было обнаружено корреляционной взаимосвязи между уровнями тропонина I и данных параметров, которые определялись в раннем неонатальном периоде – в первые двое суток жизни [48, 62, 113, 193].

Наиболее специфичными для диагностики ишемических изменений в миокарде в настоящее время признаны белки тропомиозинового комплекса – тропонины Т и I [184, 194, 195]. Доказано, что после перенесённой острой ишемии мембрана кардиомиоцита может повреждаться и тропонины появляются в периферической крови достаточно быстро – через 4-5 часов [34, 206]. Когда скорость поступления миокардиальных белков в кровоток превышает скорость их элиминации клетками ретикулоэндотелиальной системы, концентрация тропонинов в крови начинает нарастать, причем отмечено, что максимальным диагностическим значением обладает именно динамика уровня тропонина I [34]. Сравнительные исследования тропонинов у новорождённых детей также выявили более высокую диагностическую чувствительность тропонина I [109, 195, 204].

Тропонин I – это структурный белок миокарда, который является ингибирующей субъединицей тропомиозинового комплекса, его функция заключается в регуляции сокращения кардиомиоцитов, для чего он связывается с актином в тонких миофиламентах и удерживает весь комплекс (рис. 1) [62]. Кроме того, тропонин I способен подавлять связывание актина и миозина в отсутствие ионов Ca^{2+} , предотвращая таким образом мышечное сокращение [186].

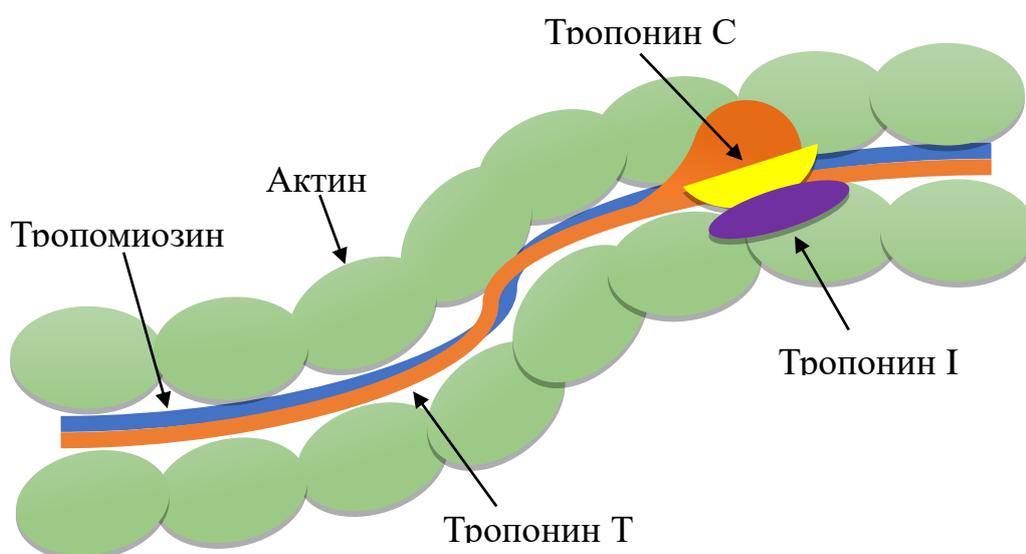


Рисунок 1. Компоненты тропомиозинового комплекса

Концентрации тропонинов были изучены у новорождённых детей разного гестационного возраста и в различных по клиническому статусу группах, что вызывает значительные трудности в сравнительной оценке показателя, а также научную дискуссию о том, какое содержание белков следует принимать за диагностический уровень ишемии миокарда у новорождённых детей [89, 143]. Отчасти этот спор вызван более высоким содержанием тропонинов, который традиционно выявляется у здоровых новорождённых в сравнении с людьми других возрастных групп, и данный феномен связывают с перенесённым родовым стрессом [168].

Контролируемые исследования маркёров деструкции миокарда подтвердили существенный подъем уровня тропонина Т и I у детей с перенесённой перинатальной гипоксией и клиническими признаками поражения сердца [14, 75, 108, 195]. По данным Trevisanuto D. и соавторов, концентрация тропонина I достоверно выше у тех детей, которые перенесли асфиксию при рождении, его величина составила в среднем 0,36 мг/л (0,05–11), в сравнении с показателем у здоровых новорождённых – 0,04 мг/л (0,04–0,06) [109]. Simovic A. с соавт. также установили, что концентрация тропонина I достоверно выше у детей с дистресс-синдромом, чем у здоровых новорождённых, имеет прямую взаимосвязь со степенью дыхательной недостаточности, и максимальна у детей, находящихся на искусственной вентиляции легких, то есть имеет место ассоциации повреждения миокарда с тяжестью гипоксии [188]. В работе Shastri A.T. с соавторами были выявлены колебания тропонина I у новорождённых в пределах от 0,04 до 0,67 нг/мл, пропорционально тяжести гипоксически-ишемического поражения головного мозга [108].

При определении тропонина I у 120 новорождённых детей с перинатальной гипоксией была предложена клиническая оценка разных уровней показателя: уровень тропонина I в интервале 0-0,1 нг/мл расценивался как нормальный, значения в интервале 0,2-0,4 нг/мл – как возможный вариант нормы, не исключаяющий ишемическое повреждение

миокарда, концентрация 0,5 нг/мл и выше определённо отражала органическое повреждение миокарда [89]. Тем не менее, сравнительный анализ концентраций тропонина I у новорождённых детей, проведенный в обзоре Teixeira R.P., убедительно показал, что диагностический уровень данного показателя зависит от чувствительности метода и реактивов производителя, а результат анализа показателя требует дифференцированной интерпретации у детей с разным гестационным возрастом, с учётом степени дыхательной недостаточности [193].

Таким образом, проблемы диагностики ТИМ в значительной мере связаны с дефицитом доказательств патофизиологической роли гипоксии в повреждении миокарда у новорождённых детей, объективных симптомов тяжести и, соответственно, клинического понимания значения данного состояния. Всё это определяет важность сопоставления клинических и патофизиологических аспектов ТИМ у новорождённых детей.

1.2 Особенности адаптации недоношенных новорождённых с транзиторной ишемией миокарда в раннем неонатальном периоде

Морфофункциональная характеристика системы кровообращения у плода и новорождённого ребёнка имеет ряд важных отличий. Внутриутробно правые отделы сердца являются ведущими, поскольку принимают и распределяют поток оксигенированной крови в интересах головного мозга и сердца. После рождения вклад левого желудочка в системную гемодинамику быстро увеличивается и через 72 часа становится главным [15]. Коронарное кровообращение имеет рассыпной тип с большим количеством капиллярных анастомозов на единицу объёма миокарда. Они необходимы для того, чтобы сердце адаптировалось к острой гипоксии в процессе родов и обеспечило поступление достаточного объёма крови в системный круг кровообращения [74, 165].

Глобальная перестройка системы кровообращения после рождения ребёнка связана с первым вдохом, появлением лёгочной циркуляции и

прекращением плацентарного кровообращения. Физиологическое течение данного этапа отражают: прекращение функционирования фетальных коммуникаций, снижение давления в правом желудочке, рост давления и ударного выброса левого желудочка [15, 88]. Процесс перестройки является энергозатратным, определяя зависимость сердца от источников синтеза макроэргов. И, если в эмбриональном и фетальном периодах основным источником АТФ является гликолиз, то после рождения ведущим становится окислительное фосфорилирование, поэтому выраженность перинатальной гипоксии определяет характер адаптации системы кровообращения и организма ребёнка в целом. Внутриклеточные запасы макроэргов в кардиомиоцитах новорождённого при этом минимальны, и при дефиците АТФ мгновенно включается адренергический (стрессовый) контроль их синтеза, а также срочные адаптивные реакции кардиореспираторной системы, нацеленные на преодоление кислородного голода тканей – тахикардия, гипервентиляция/тахипноэ, подъём АД [80, 132].

Известно, что миокард новорождённого ребёнка обладает способностью к использованию различных источников образования энергии: кетоновых тел, аминокислот, лактата для поддержания устойчивой деятельности сердца в условиях гипогликемии и острой гипоксии. При этом доля аэробного гликолиза снижается и происходит частичное переключение на анаэробный, менее выгодный, но более быстрый путь образования энергии (всего 2 моля АТФ против 38 в цикле Кребса).

Если анаэробные механизмы используются в течение короткого периода времени, то они не наносят вреда клетке [3]. В результате длительного дефицита кислорода накапливаются недоокисленные жирные кислоты, которые блокируют транспорт АТФ, ионов Ca^{2+} , АТФ-аз саркоплазматического ретикулума и повреждают мембраны кардиомиоцитов [70]. На фоне гипоксии, а также в случае нарушения утилизации лактата гепатоцитами, клетками скелетной мускулатуры и кардиомиоцитами формируется лактат-ацидоз, способный подавлять синтез макроэргов и

нарушать структуры белковых молекул с активацией лизосомальных и мембраносвязанных гидролаз, последующей активацией перекисного окисления липидов и модификацией состава внешней мембраны кардиомиоцита [70, 105].

Наблюдение за дифференцировкой плюрипотентных клеток предшественников кардиомиоцитов на разных этапах внутриутробного развития показало, что при изменении содержания кислорода, уровней питательных веществ, и гормонов (инсулина, глюкокортикоидов, эстрогенов, ангиотензина II) клетки утрачивают способность воспроизводить полное развитие, формируются кардиомиоциты с незрелым фенотипом, расположенными вокруг ядра митохондриями малых размеров и нарушением сократительной функции [130]. То есть, факторы, способствующие преждевременному рождению человека, определяют особенности течения переходного периода гемодинамики и дальнейшее анатомо-физиологическое развитие системы кровообращения.

В исследовании Bensley J.G. было установлено, что даже у «умеренно» недоношенных детей незрелость миокарда заключается в торможении пролиферации, дифференцировки и роста кардиомиоцитов, формирования внеклеточного матрикса миокарда, при этом плотность капилляров коронарного русла остаётся неизменной, то есть, изменения не связаны с обеднением гемодинамики. Авторы предположили, что нарушения роста кардиомиоцитов не только создают условия для неблагоприятного течения адаптации системы кровообращения у недоношенных новорождённых, но и определяют вероятность раннего развития заболеваний сердца в последующем [140].

При обследовании взрослых, родившихся недоношенными, Simone G. с соавт. получили подтверждение, что уменьшение количества кардиомиоцитов вызывает снижение функционального резерва миокарда и обеспечивает компенсаторную гипертрофию миокарда [141]. В ряде работ у наблюдаемых, родившихся недоношенными, как на первом году жизни, так и

в более старшем возрасте были выявлены увеличение массы миокарда и конечного диастолического объема левого желудочка при нарушении параметров скручивания и растяжимости миокарда, системная и лёгочная артериальная гипертензия, увеличение жёсткости правого желудочка в сочетании с диастолической дисфункцией левого желудочка [79, 101, 207].

Одно из наиболее важных последствий недоношенности – нарушение архитектоники миокарда, обнаруженное вначале в эксперименте у млекопитающих [85], а затем и у детей, перенесших антенатальную и/или перинатальную гипоксию [200]. В качестве одного из возможных факторов негативного влияния на ремоделирование камер сердца (в результате ускорения созревания кардиомиоцитов) обсуждается применение глюкокортикоидов у недоношенных новорождённых с целью стимуляции продукции сурфактанта [184].

Согласно последним данным, у недоношенных детей с компенсированным течением ишемии миокарда ЭКГ исследование выявляет признаки острых повреждений сердца, расположенных субэндокардиально, что обусловлено кровоснабжением этих зон дистальными отделами коронарных артерий. Гистологическое исследование более тяжелых, фатальных случаев инфаркта у новорождённых описывает некротические участки трансмурально в миокарде желудочков, папиллярных мышцах [67, 124]. Авторы считают, что по мере увеличения продолжительности ишемии сердечной мышцы количество очагов и зона повреждения в сердечной мышце могут увеличиваться, появляясь не только субэндокардиально, но также и в интрамуральной, и в субэпикардиальной зонах [162].

Самым доступным не инвазивным способом выявления изменений в кардиомиоцитах является электрокардиография.

В периоде новорождённости показанием для выполнения электрокардиографии являются выраженные тахи- или брадиаритмии [84], подозрение на инфекционное поражение миокарда [57]. Существуют также доказательства пользы неонатального ЭКГ-скрининга в диагностике

сердечных каналопатий и профилактике синдрома внезапной смерти младенцев [134]. С целью раннего выявления первичных болезней сердца ряд стран проводит ЭКГ-скрининг детям на 4-5 неделе жизни. Параметры электрических функций сердца оцениваются с помощью Международного консенсуса по интерпретации неонатальной электрокардиограммы — «Guidelines for the interpretation of the neonatal electrocardiogram» Европейского общества кардиологии (2002г.), который представляет особенности ЭКГ неонатального периода и признаки патологической ЭКГ у детей по дням жизни. Основой этого документа является масштабное многолетнее исследование итальянских коллег (проведён анализ 26 тысяч неонатальных электрокардиограмм) [134]. Это позволило представить нормативы ЭКГ у новорождённых детей.

Измерение количественных показателей ЭКГ у новорождённого выполняется исключительно «ручным» методом с целью исключения артефактов, связанных с движениями конечностей, вздрагиванием или мышечным тремором, а также с учётом влияния (наводки) от работающей аппаратуры — прикроватного монитора и аппарата ИВЛ [439].

Яркими отличиями неонатальной ЭКГ являются преобладание электрических потенциалов правого желудочка с отклонением электрической оси сердца до 170° и признаками увеличения обоих предсердий, высокая частота сердечных сокращений, наличие зубцов Q в нескольких отведениях, значительно меньшие ширина зубцов и продолжительность интервалов [39, 80, 134]. К особенностям ЭКГ недоношенных новорождённых относится также сложно определяемая иногда электрическая ось сердца, отрицательная полярность зубца T в грудных отведениях до V_4 включительно, а также значительные колебания циркадной структуры ритма [87].

Патологическим считается смещение сегмента ST по отношению к изолинии более чем на 1 мм в стандартных и усиленных отведениях от конечностей, и более чем на 1,5 мм в прекардиальных отведениях. Смещение ST вверх или вниз от изолинии имеет правильную горизонтальную форму

или выпуклость, обращенную в сторону смещения. Наряду с отрицательным зубцом T в V₅₋₆, данные показатели рекомендованы в качестве критериев постановки диагноза «ТИМ» экспертами European Society of Cardiology и применяются в научных исследованиях как опорный критерий диагноза [Ошибка! Источник ссылки не найден.5, 199].

Сравнительно недавно появилось предположение, что диагностически значимым критерием ТИМ может стать удлинение интервала QT, называемого «электрической систолой» сердца, поскольку данный временной интервал включает фазу сердечного выброса и зависит от её продолжительности [59, 74].

Период реполяризации миокарда совпадает по фазовому анализу деятельности сердца с систолой желудочков, поэтому по величине интервала QT и адаптированного по частоте сокращений сердца скорректированного интервала (QTc) принято оценивать метаболизм кардиомиоцитов.

В клинической практике для расчёта QTc используется формула Базетта [127]:

$$QTc (c) = QT (c) / \sqrt{RR (c)}.$$

В литературе активно обсуждается применение других формул (Фрамингема и Фридерика) для исключения гипердиагностики удлинённого интервала QTc [183]. Хотя существует альтернативная точка зрения, согласно которой у новорождённых детей формула Базетта является валидной и продолжает использоваться авторами основного документа по оценке ЭКГ новорождённых [134].

Мы нашли в нескольких работах по оценке признаков ишемии миокарда у новорождённых с перинатальной гипоксией упоминание об удлинении QTc, которое расценивалось как показатель электрической нестабильности миокарда [12, 39, 87]. Данный показатель расценивается как прогностический маркёр летальности у больных с инфарктом миокарда [171], но ни в одном из педиатрических наблюдений QTc не использовался изолированно, вне основных критериев нарушения реполяризации в

прекордиальных отведениях ЭКГ. Захарова С.Ю. с соавт. в ходе обследования детей с перенесённой перинатальной гипоксией подтвердила нарушения реполяризации и признаки диастолической дисфункции миокарда. Причем эти изменения имели обратную зависимость от гестационного возраста детей: чем менее зрелым рождался ребёнок, тем более значительным было замедление диастолической релаксации миокарда и тем чаще встречалось удлинение QTc и развивались нарушения ритма сердца [22].

Среди методов оценки структуры и функций сердца самой информативной считается его визуализация с помощью трансторакальной эхокардиографии [61, 67, 101]. Ультразвуковая оценка сердца у новорождённых детей позволяет в режиме реального времени оценить правильность расположения структур сердца, целостность перегородок, размеры полостей и градиенты на клапанах сердца, а также выявить зоны нарушения сокращения миокарда на фоне других, нормально сокращающихся участков, определить снижение контрактильности отдельных участков стенки желудочков, оценить глобальную систолическую функцию левого желудочка и внутрисердечную гемодинамику сердца [19].

Интерпретация ультразвуковых результатов измерений камер сердца, диаметров сосудов, объёмов камер в систолу и диастолу у новорождённых, особенно у недоношенных детей, определение нормы этих параметров представляет некоторые трудности, поскольку в значительной степени зависит как от гестационного возраста, так и от физического развития. Поэтому для оценки результатов ЭхоКГ у новорождённых детей рекомендовано использовать номограммы, основанные на уравнениях регрессии между антропометрическими данными (рост, вес или площадь тела – BSA) и размерами сосудов и сердечных структур [23, 141]. Данный метод настолько эффективен, что за рубежом используется как скрининговый и выполняется самостоятельно неонатологами у детей с перинатальной гипоксией и симптомами сердечной недостаточности [147].

Исследование функций сердца у новорождённых с ТИМ разными авторами представляет неоднородные, иногда противоречивые данные. Так, по мнению Таракановой Т.Д. с соавт., у новорождённых детей со сроком гестации 36-37 недель ТИМ определяется в 15-20% случаев, проявляясь преимущественно изолированным нарушением сердечного ритма без существенных нарушений систолодиастолической функции миокарда. По мере уменьшения гестационного возраста было отмечено увеличение числа случаев ТИМ с нарушением сократимости миокарда и дилатацией полостей сердца [79].

В отечественной литературе нарушения функций сердца у новорождённых были наиболее подробно изучены в работах Крючко Д.С. [83] и Виноградовой И.В. [14]. По результатам данных исследований был разработан подход к диагностике ТИМ, включающий обязательную оценку сократительной способности миокарда левого желудочка. Параллельно снижению сократимости было установлено снижение систолического и среднего АД, а при прогрессировании ТИМ возрастала степень выраженности снижения систолического, среднего и диастолического АД, причем наиболее выраженными эти изменения были у детей с ЭНМТ. Авторы убедительно показали связь гемодинамических нарушений с развитием внутрижелудочковых кровоизлияний, кислородной зависимостью (длительностью аппаратной вентиляции легких) и другими осложнениями неонатального периода.

В большинстве работ по изучению системы кровообращения у новорождённых детей с асфиксией/перинатальной гипоксией наряду с нарушениями электрических функций у большинства (до 55,5%) пациентов были выявлены снижение систолической функции по величине ударного и минутного объёмов ЛЖ, показателям ФВ и фракции укорочения, а также признаки перегрузки правых отделов сердца и умеренно выраженной лёгочной артериальной гипертензии [3, 19, 103, 147, 151, 209].

Shahidi M. с соавторами показали, что у доношенных детей с асфиксией отмечается значительная систоло-диастолическая перегрузка обоих желудочков, с признаками митральной и трикуспидальной регургитации, длительно сохраняющийся функционирующий артериальный проток и лёгочная гипертензия, прямо зависящая от степени дыхательной недостаточности [187].

Наиболее дискуссионной является оценка диастолической недостаточности левого желудочка ввиду сложности интерпретации её показателей на фоне физиологической тахикардии. Тем не менее, ряд авторов показали значение нарушенного диастолического расслабления у детей с ТИМ.

Так, по данным L. Wang и соавт., у новорождённых детей, перенесших перинатальную гипоксию, уже в первые сутки жизни, отклоняются от физиологического уровня показатели сократимости – фракция выброса, а также изменение соотношения скоростей раннего и позднего (предсердного) трансмитрального кровотоков E/A менее 1,0, характерное для нарушения диастолического расслабления левого желудочка. Также авторами было установлено, что у новорождённых детей с ТИМ на фоне диастолической дисфункции ЛЖ формируется нарушение сократимости с увеличением Tei-индекса, показали связь этих изменений с персистирующей лёгочной артериальной гипертензией и стойким функционированием фетальных коммуникаций [209]. Yi Wei с соавт. также установили, что у новорождённых с перенесённой асфиксией (независимо от тяжести ДН) по сравнению с новорождёнными без асфиксии отмечается снижение фракции выброса, ударного объёма ЛЖ в первые 24 часа, который практически не менялся в течение 72 часов; при этом фракция укорочения циркулярного волокна была погранично снижена и колебалась в пределах от 32 до 35%, [151].

Очевидно, что в анализируемых работах изменения функций сердца были ассоциированы с незрелостью, недоношенностью и критическими

состояниями, которые в рутинной практике могут маскировать сердечную недостаточность. У недоношенных детей ТИМ имеет более стёртое течение, снижение сократительной способности отмечается в пределах физиологических колебаний, симптомы поражения сердца носят характер «находок» и, по большей части, связаны с преходящими нарушениями ритма и проводимости [26, 29]. Кроме того, катамнестическое наблюдение детей, перенесших перинатальную гипоксию, показало, что в большинстве случаев ТИМ имеет доброкачественный характер с полным восстановлением сократительной функции миокарда в возрасте от 2 недель до 1,5 лет; затяжное восстановление функционального состояния сердца отмечается преимущественно у детей, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию [12, 137].

Исследование функционального состояния сердца у новорождённых с ТИМ с помощью тканевой доплерографии и МРТ выявляет отчётливые бивентрикулярные изменения несколько чаще, чем стандартная трансторакальная эхокардиография [147]. Ещё более информативной является 2D Strain эхокардиография с оценкой параметров скручивания и деформации миокарда, позволяющая выявить ранние функциональные нарушения [153].

Уникальные регенераторные возможности сердца новорождённого позволяют в большинстве случаев избежать формирования крупных некротических очагов в области острой ишемии, типичных для инфаркта миокарда у взрослых [201]. Однако, мы нашли экспериментальные работы, анализирующие вклад гипоксии в рост и развитие сердца, и в одной из них было показано, что влияние молекул кислорода способно изменять (окислять) молекулы ДНК и обрывать пролиферацию (регенерацию) кардиомиоцитов [156]. Также в эксперименте было установлено, что нормовентиляция у новорождённых животных с индуцированным гипоксическим повреждением кардиомиоцитов имеет отчётливые

преимущества по сравнению с реоксигенацией 100% кислородом именно в отношении кардиопротекции [179].

Тем не менее, несмотря на согласованность полученных данных, мы не нашли работы, отслеживающие устойчивость данных изменений (по крайней мере, динамику параметров кровообращения в раннем неонатальном периоде). Исследование сердца у детей с разной степенью недоношенности и различной сопутствующей патологией отражает комбинированное влияние незрелости кардиомиоцитов, автономной и центральной регуляции, а также гипоксии. Поэтому оценка функционального состояния сердечно-сосудистой системы у недоношенных новорождённых от 31 до 36 недель без сопутствующей патологии в комплексе с оценкой маркёров повреждения миокарда позволит определить изолированный вклад гипоксии, выявить наиболее информативные показатели ТИМ, оценить клинико-биохимическую динамику данного состояния и эффективность терапии.

1.3 Функциональное состояние эндотелия при ишемии миокарда у недоношенных новорождённых детей

Функциональное состояние эндотелия является центральным показателем адаптации системы кровообращения в условиях гипоксии, что подтверждается многочисленными исследованиями у пациентов с разными группами заболеваний, и особенно ярко – у больных с сахарным диабетом, системными гипертензиями и сердечно-сосудистыми заболеваниями [37, 72].

Одной из наиболее изученных молекул, которые активно регулируют состояние сосудистой стенки, является оксид азота (NO), который синтезируется эндотелиоцитами и обеспечивает ряд потенциально позитивных для сосудистой стенки физиологических функций [69].

Проникая в гладкомышечные клетки из эндотелия, NO активирует растворимую гуанилатциклазу с увеличением уровня цГМФ и снижением концентрации внутриклеточного Ca^{2+} , данный путь лежит в основе снижения тонуса гладкомышечных клеток [159]. Так же молекула NO регулирует

продукцию эндотелием простациклина и эндоплазматического фактора гиперполяризации, тормозит синтез эндотелина-1, способствуя вазодилатации. Данные изменения описаны в том числе у новорождённых детёнышей млекопитающих с функционирующим артериальным протоком [159]. Известно, что NO способен предотвращать локальную активацию лейкоцитов, адгезию тромбоцитов к эндотелию и агрегацию, стабилизирует состояние тучных клеток, обладает цитопротекторным действием, предотвращая повреждение эндотелия и развитие тканевого отека, предотвращает пролиферацию и миграцию ГМК [85].

Оксид азота образуется в эндотелиоцитах из L-аргинина и O_2 , при непосредственном участии NO-синтаз с использованием донора электронов NADPH (рис. 2) [154, 159]. Если нейрональная и эндотелиальная NOS – это конститутивные формы синтазы оксида азота, которые обеспечивают синтез NO в физиологических условиях, то индуцибельные NOS в физиологических условиях неактивны, их синтез увеличивается в ответ на действие патогенных стимулов [69].

Благодаря изучению участия молекулы NO в процессах ангиогенеза, вазодилатации, в диагностике повреждения сердца у новорождённых, (особенно у недоношенных детей) стало очевидным, что NO опосредует тканевую перфузию, рост и развитие плода, а также перинатальную адаптацию новорождённого [4, 41, 157, 166], что делает молекулу NO перспективным диагностическим показателем. Значительным достижением современной неонатологии стал эффективный способ лечения персистирующей лёгочной артериальной гипертензии с применением ингаляционного NO [63, 197].

Важнейшим звеном повреждения эндотелия под влиянием гипоксии является повышение продукции активных форм кислорода [197]. Учитывая способность молекул NO связывать свободные радикалы, на начальных этапах адаптации повышение продукции NO в ответ на гипоксию играет защитную роль, так как препятствует накоплению избытка образующихся

активных форм кислорода, и способствует поддержанию сосудистого тонуса и сократительной активности миокарда [67]. При создании избытка АФК ограничивается физиологическая функция NO за счёт его захвата и образуется пероксинитрит – реакционноспособное соединение, которое индуцирует перекисное окисление липидов [172]. Следствием этого является окислительное повреждение ферментов, белков, нуклеиновых кислот, трансмембранных ионных каналов клеток, определяющее повреждение миокарда [154, 159].

Исследование эндотелиальной дисфункции, проведенное у новорождённых детей с перинатальным поражением центральной нервной системы, при нарушениях в системе гемостаза, при патологии органов дыхания подтвердило диагностическое значение NO для оценки повреждения головного мозга, однако у детей с признаками ишемии сердца определение NO не проводилось [8, 45].

В ходе изучения роли молекулы NO в адаптации системы кровообращения было установлено, что в раннем неонатальном периоде NO может вырабатываться в стенке артериального протока и поддерживать его открытым [69, 158]. В работе I. Kiliç и соавторов, выполненной на экспериментальном материале, было высказано предположение, что нарушение обмена NO является одним из возможных звеньев патогенеза в развитии задержки внутриутробного развития [150]. Г.Н. Кузьменко и соавторы выявили, что уровень молекул NO повышается в первые трое суток жизни у новорождённых детей соответственно тяжести РДС, а при тяжёлых вариантах РДС отмечена их наибольшая продукция, что способствует нарушению микроциркуляции и приводит к гипотонии [2752]. Андреева А.А. и соавторы, изучая механизмы нарушения функций сердечно-сосудистой системы у новорождённых детей с задержкой внутриутробного развития показали прямую зависимость степени выраженности нарушения сократительной способности миокарда от уровня NO в моче [3].



Рисунок 2. Роль молекулы оксида азота в физиологических условиях (схема)

Совокупность анализируемых данных определяет интерес к исследованию роли NO в адаптации недоношенных новорождённых детей в первые дни жизни, а также возможность использования показателя в качестве маркера ишемического повреждения сердца, что требует дальнейшего его изучения.

Одним из малоизученных белков, характеризующих влияние гипоксии на миокард, является RAGE (Receptor for Advanced Glycation end Products) - мультилиганд 1 типа трансмембранных гликопротеинов, принадлежащих к семейству иммуноглобулинов [37, 14949]. В физиологических условиях экспрессия RAGE регистрируется в небольших количествах во всех тканях, за исключением лёгких, где отмечается наиболее высокий уровень белка [14904]. При этом небольшое количество RAGE экспрессируется на мембранах эндотелиальных и гладкомышечных клеток, мононуклеаров,

перицитов, нейронов, кардиомиоцитов и гепатоцитов [123, 17549, 178, 205]. RAGE имеет большое количество лигандов, поэтому RAGE-опосредованные сигнальные пути отличаются сложностью и не имеют общей схемы клеточного ответа при его активации [1288]. Растворимая форма RAGE – сывороточный RAGE (sRAGE) – ингибирует патологические эффекты, опосредованные AGE – конечными продуктами гликирования [110]. Установлено ингибирующее влияние sRAGE на белки-участники воспалительных реакций, а также возможность опосредования ряда физиологических функций – роста нейронов, выживания и регенерации клеток [37, 17536, 175].

Исследование присутствия RAGE в тканях плаценты выявило важную зависимость у женщин: именно повышенный уровень данного белка имел ассоциацию с преждевременными родами при нормальном содержании sRAGE в крови. Плацента представляет собой важнейший элемент системы “мать-плод”, обеспечивая процессы внутриутробного кровообращения, дыхания, метаболизма, регулируя гормональный статус и иммунную защиту плода [30, 37, 93, 106, 110, 116, 174, 190].

Плацента состоит из двух частей - хориальной или плодовой, и базальной или материнской. Между этими частями находятся ворсины и межворсинчатое пространство. Структурно-функциональной единицей плаценты является котиледон, образованный створовой ворсиной и ее разветвлениями, несущими сосуды плода [112]. Децидуальная оболочка (материнская часть) представлена базальной пластинкой и соединительнотканными септами, а также лакунами, заполненными материнской кровью. Морфологически материнская часть плаценты представлена децидуальными клетками, а при отторжении последа формируется его лимфоцитарная инфильтрация [44]. Плодная часть представлена ветвящейся хориальной пластинкой, состоящей из волокнистой соединительной ткани, покрытой цито- и симпластотрофобластом.

Ветвящиеся ворсины хориона проходят через всю толщу плаценты и своими вершинами погружаются в базальную часть эндометрия [40].

В литературе обсуждается клиническое значение RAGE и sRAGE при различной патологии. Несколько авторов нашли взаимосвязь уровня RAGE у беременных женщин с риском развития преждевременных родов, но полученные результаты оказались разнонаправленными, то есть мнения учёных не совпали. Так, C.S. Buhimsch с соавторами установили повышение уровня sRAGE в сыворотке венозной крови у женщин с угрозой преждевременных родов [110], тогда как Z. Hajek в своей работе выявил снижение концентрации sRAGE при преждевременных родах, интерпретируя это как фактор риска, что подтверждается результатами и других исследований [41, 116, 136].

Исследования роли RAGE и sRAGE в развитии патологических состояний периода новорождённости достаточно редки, в настоящий момент происходит накопление данных об участии данных белков в повреждающих и адаптивных реакциях организма у недоношенных детей. Так, по данным Колобовой А.В. и соавторов, угроза невынашивания беременности может быть связана с ишемией и повреждением тканей плода, что отражается в чрезмерной активации мембраносвязанного RAGE с последующим увеличением продукции провоспалительных цитокинов. Также показано, что в условиях патологически сниженного уровня sRAGE утрачивается один из естественных защитных механизмов, что может вызывать активацию родовой деятельности и развитие перинатальной патологии плода [31].

В работе Christine Laky было выявлено, что у новорождённых с задержкой внутриутробного развития содержание RAGE в сыворотке снижено, причём авторы связали этот факт с чрезмерным потреблением RAGE лигандами [93]. Kirsten Buschmann с соавторами показали, что RAGE индуцирует адгезию лейкоцитов к эндотелию у доношенных и недоношенных новорождённых, способствуя формированию эндотелиальной дисфункции [174]. По данным Zolakova B., исследование роли sRAGE у

недоношенных новорождённых установило, что данный показатель существенно увеличивается в группе наблюдаемых пациентов и поэтому может применяться в клинической практике в качестве диагностического маркера поздней неонатальной инфекции и сепсиса [190].

Максимальное количество работ, посвящённых физиологической роли RAGE и sRAGE, приходится на клинические группы с хроническими неинфекционными заболеваниями с поражением сосудистой стенки. Ранние исследования экспрессии RAGE и его лигандов проводились в экспериментальных работах, они выявили значительное увеличение содержания данного белка в сердце лабораторных животных при индуцированной ишемии. Было также показано, что предварительное введение крысам sRAGE приводило к уменьшению участка ишемического повреждения и стимулировало функциональное восстановление миокарда [205].

Затем было установлено участие AGEs в развитии сердечной недостаточности у взрослых больных. Было показано увеличение концентрации sRAGE по мере повышения функционального класса сердечной недостаточности, причём пороговое значение показателя соответствовало уровню 1220 пг/мл [189]. В аналогичной работе анализ независимых факторов риска сердечной смерти показал, что sRAGE и proBNP обладают одинаково высокой чувствительностью для прогнозирования сердечных событий и декомпенсации сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом [192].

Негативное прямое влияние AGEs на миокард выявили Shang L. с соавторами, которые показали на перфузированном сердце, что ключевым механизмом острого повреждения кардиомиоцитов в результате ишемии/реперфузии является увеличение экспрессии RAGE и его лигандов (рис. 3). Далее AGEs, взаимодействуя со своими рецепторами RAGE, передают сигналы через митоген-активируемые киназы, что приводит к активации проапоптотических сигнальных путей и гибели кардиомиоцитов.

Эти сдвиги опосредуются активацией JNK (N-концевых киназ), которые, в свою очередь, способствуют развитию воспалительных реакций у млекопитающих [176].

Wang X. с соавторами также получили значительные корреляции уровней sRAGE и белка S100A12 у пациентов с острым коронарным синдромом, что позволило сделать вывод о связи воспалительного процесса с тяжестью ишемического процесса, формирование диффузного утолщения интимы вследствие стойкого снижения эластичности сосудистой стенки и дисфункции эндотелия. Была также выявлена ассоциация данных изменений с нарушением кровотока в коронарных артериях до 50-90% [198].

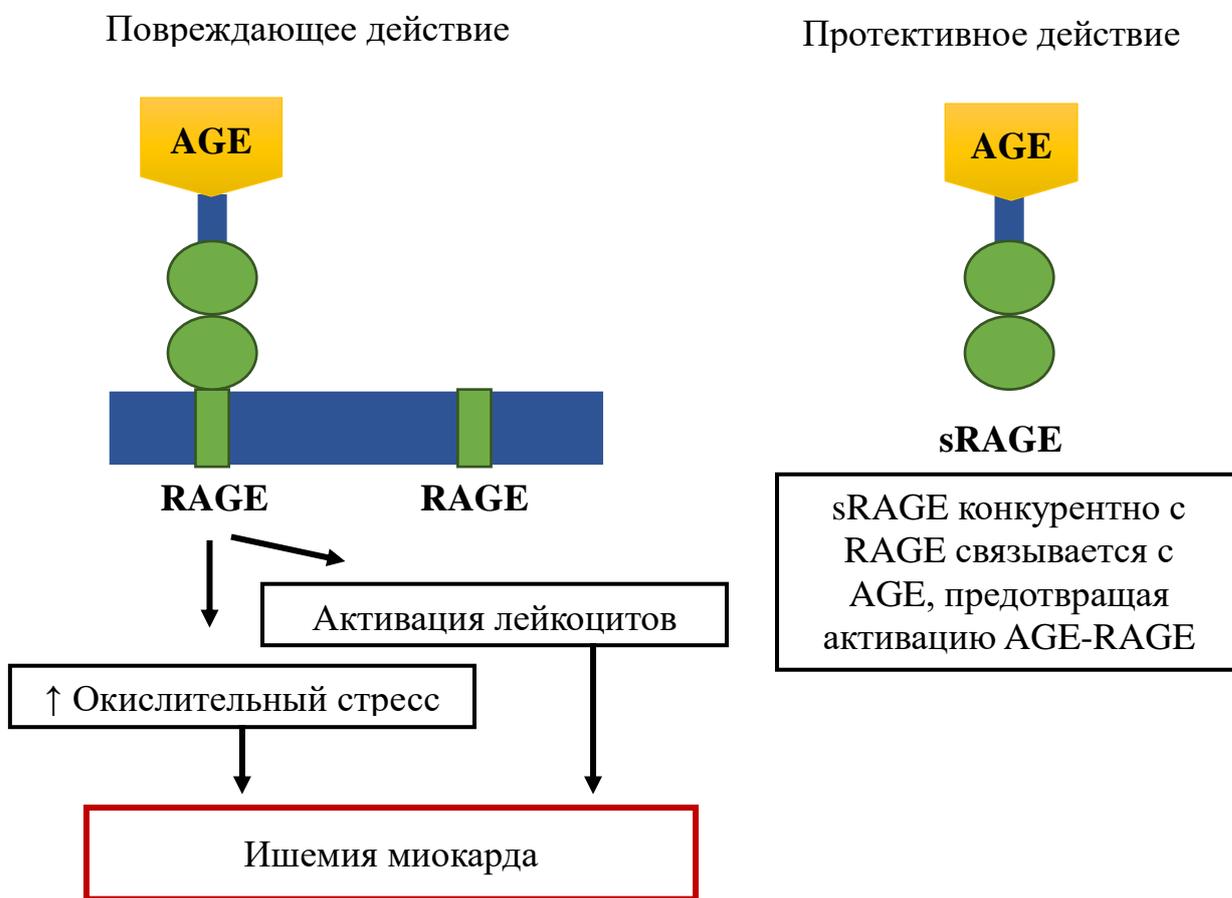


Рисунок 3. Основные эффекты мембранной и растворимой форм RAGE при патологии сердечно-сосудистой системы (схема)

Следовательно, изучение RAGE в плацентах матерей недоношенных новорождённых, динамики концентрации sRAGE и NO в раннем

неонатальном периоде является перспективным с точки зрения определения механизма развития ишемического повреждения миокарда у недоношенных детей. Сопоставление данных показателей с клинико-функциональными симптомами поражения сердца может выявить факторы повреждения миокарда, а также новые ранние маркёры диагностики транзиторной ишемии миокарда, разделить адаптивные и патологические реакции эндотелия в условиях перинатальной гипоксии, обосновать алгоритм диагностики ТИМ и мониторинга детей с данной патологией.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

БАЗА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на кафедре педиатрии института последиplomного образования (заведующий - д.м.н., профессор Таранушенко Т.Е.) и кафедре биохимии с курсом медицинской химии (заведующий - д.м.н. Малиновская Н.А.) ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор - д.м.н., доцент Протопопов А.В.), в КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства» (главный врач - Янин В.Н.) и в Красноярском краевом бюро судебно-медицинской экспертизы (начальник – Донской А.В.).

ОБЩИЙ ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

За период с 2015 по 2018 гг. были обследованы и находились под динамическим наблюдением 82 недоношенных новорождённых ребёнка.

Все законные представители участников исследования подписывали добровольное информированное согласие. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (№66/2015 от 15.12.2015), получило поддержку «Федерального государственного бюджетного учреждения «Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере» (Фонд содействия инновациям)», программа УМНИК (2015г.). Настоящее исследование является клиническим, сравнительным, проспективным.

Работа выполнена в рамках комплексной научной темы № 121040600216-5 «Научные модели и современные технологии в педиатрии» и поддержана грантом РФ «Молекулярные механизмы повреждения и восстановления митохондрий клеток нейрональной и эндотелиальной природы при хронической нейродегенерации».

Критерии включения в исследование: гестационный возраст от 31 до 36 недель, дыхательная недостаточность с кислородной зависимостью, развившаяся в первые часы жизни.

Критерии исключения: масса тела при рождении менее 1000 г. (экстремально низкая масса тела), наличие врождённых пороков развития (в том числе врождённых пороков сердца), внутриутробные инфекции, миокардиты, кардиомиопатии, острая хирургическая патология, тяжёлые анемии (табл. 1). То есть, дети, включённые в исследование, находились под влиянием достаточно изолированного фактора перинатальной гипоксии (вне инфекционных заболеваний и пороков развития).

Таблица 1 - Критерии включения в исследование и исключения из исследования по группам

	1 группа	2 группа
Критерии включения		
Гестационный возраст	31 ^{0/7} -36 ^{6/7} недель	
Дыхательная недостаточность	Кислородная зависимость, развившаяся в 1-е часы жизни	
Данные ЭКГ	ЭКГ-критерии ТИМ	Нормальная ЭКГ
Критерии исключения		
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Масса тела при рождении менее 1000 г. (ЭНМТ) ➤ Врождённые пороки развития, в том числе, врождённые пороки сердца (ВПС) ➤ Внутриутробные инфекции, врождённые миокардиты, кардиомиопатии ➤ Острая хирургическая патология ➤ Тяжёлые анемии 		

Все наблюдаемые новорождённые были разделены на две группы:

1 группа – 53 недоношенных новорождённых ребенка с ЭКГ-критериями ТИМ, 75% (40) мальчиков и 25% (13) девочек.

2 группа – 29 недоношенных новорождённых детей без патологических изменений на ЭКГ, 69% (20) мальчиков и 31% (9) девочек.

Диагноз ТИМ выставлялся на основании ЭКГ-критериев, предложенных в рамках классификации, представленной R. Jedeikin с соавторами в 1983 году [18585]:

- 1-я степень. Изоэлектричный или инвертированный зубец Т в одном или двух отведениях, исключая aVR, нормальный сегмент ST, нормальная Q волна;
- 2-я степень. Изоэлектричный или инвертированный зубец Т в более трех отведениях, исключая aVR, нормальный сегмент ST, нормальная Q волна;
- 3-я степень. Изоэлектричный или инвертированный зубец Т в более трёх отведениях, исключая aVR в сочетании с депрессией или элевацией ST более 2 мм в двух и более грудных отведениях или более 1 мм в 2 и более стандартных отведениях или аномальный зубец Q. Признаки аномального зубца Q – длительность более 0,02 сек, или амплитуда более 25% зубца R этого комплекса в одном переднем или трех грудных отведениях;
- 4-я степень. Классический очаговый инфаркт миокарда с аномальным зубцом Q характерным подъемом сегмента ST или полная блокада левой ножки пучка Гиса.

У наблюдаемых нами новорождённых детей преимущественно отмечались критерии ТИМ, характерные для 2 и 3 степени.

КЛИНИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено клинико-anamnestическое исследование обследуемых детей: оценка материнского анамнеза и истории родов, физикальное исследование (общий осмотр, пальпация, аускультация, подсчёт частоты дыхания и сердцебиения, измерение системного артериального давления (на мониторе «DRAGER» (Drager, Германия) манжетами для новорожденных детей).

Электрокардиографическое исследование проводилось на аппарате SCHILLER AT-101 (SCHILLER, Швейцария). Оценка результатов ЭКГ проводилась на основании данных международного консенсуса по интерпретации неонатальной электрокардиограммы — «Guidelines for the interpretation of the neonatal electrocardiogram» Европейского общества кардиологии (2002г.) [134].

Трансторакальная эхокардиография с цветным доплеровским картированием выполнялась на аппарате LOGIQ-E (GE Healthcare, США) с использованием тканевой импульсной доплерографии по стандартным доступам и позициям, в соответствии с рекомендациями ESC/ASE [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**, 103]. Измерялись следующие параметры: диаметр правого предсердия (мм), диаметр левого предсердия (мм), конечный диастолический объём (мл), конечный систолический объём (мл), фракция выброса (%), фракция укорочения циркулярного волокна (%). Расчетное давление в лёгочной артерии определялось по степени регургитации на трёхстворчатом клапане (мм.рт.ст.). Определялись размеры и гемодинамическая значимость фетальной коммуникации - артериального протока. А также, оценивались параметры диастолической функции сердца (E/A).

С целью унификации оценки показателей данные эхокардиографии оценивались с учетом площади тела с помощью калькулятора ZscoreCalculator V.12, авторской разработки Александра Сергеевича Шарыкина, д.м.н., профессора кафедры госпитальной педиатрии № 1 педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Данный калькулятор рассчитывает z-фактор (z-score) с границами нормы от -1,65 до 1,65 и позволяет провести индивидуальную оценку эхокардиографических параметров для каждого новорождённого с учетом его площади тела.

ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение уровня тропонина I проводилось в течение нескольких часов после забора венозной крови. Оставшуюся сыворотку замораживали в морозильной камере при -20°C для хранения до момента проведения исследования на определение концентраций sRAGE и оксида азота (NO).

Забор крови для определения уровня тропонина I, концентрации sRAGE и NO проводился в рамках общеклинического исследования в 1-е и на 7-е сутки жизни.

Уровень тропонина I определялся в сыворотке крови «in vitro» количественным методом на анализаторе «ARCHИТЕКТ ci4100» (Abbott, США). Для исследования использовался набор реагентов «ARCHИТЕКТ system Stat Troponin I» (Abbott, США, кат. номер 840653/R08) с аналитической чувствительностью от 0,0 нг/мл. В основе теста лежит твёрдофазный хемилюминесцентный иммуноферментный анализ, для проведения теста использовалось около 100 мкл сыворотки.

Определение концентраций sRAGE и NO в сыворотке крови проводилось методом ИФА с использованием планшетного фотометра/анализатора «Anthos 2010 Microplate Reader» (Biochrom, Великобритания).

Концентрация sRAGE определялась с помощью набора реагентов «Human RAGE Immunoassay» (ELISA, США, кат. номер DRG00), для исследования использовалось 50 мкл сыворотки крови, которая перед исследованием размораживалась при комнатной температуре. Данный тест основан на методе количественного твёрдофазного иммуноферментного анализа типа «сэндвич». Лунки микропланшета покрыты специфичными моноклональными антителами к sRAGE. В лунки добавляются стандарты и образцы, и sRAGE, присутствующий в образцах, связывается с иммобилизованными образцами. После промывки все несвязавшиеся компоненты удаляются, и в лунки добавляется конъюгат моноклональных

антител к sRAGE с ферментом. После второй промывки и удаления несвязавшегося конъюгата фермент-антитела добавляется субстратный раствор, который взаимодействует с ферментом с образованием цветного комплекса. Интенсивность развития окраски прямо пропорциональна концентрации sRAGE, связавшегося на первом этапе. Цветная реакция останавливается стоп-реагентом (50 мкл) и интенсивность окраски измеряется на планшетном фотометре с длиной волны 540 нм. Референтный диапазон для данной методики 368-4354 пг/мл.

Определение концентрации NO также проводилось с помощью набора реагентов «Total Nitric Oxide and Nitrate/Nitrite Assay» (ELISA, США, кат. номер KGE001), для исследования использовалось 100 мкл сыворотки крови. Метод основан на определении общего NO (общий нитрит) и на ферментном превращении нитрата в нитрит с участием фермента нитрат-редуктазы. Реакция регистрирует колориметрически концентрацию нитрита по азокрасителю, образующемуся в реакции Грисса. Реакция основана на двухстадийной реакции диазотирования, в которой кислый NO₂ производит нитрозатирующий агент, реагирующий с сульфаниловой кислотой с образованием иона диазония, который присоединяется к N-(1-нафтил)этилендиамину с формированием цветного азопроизводного, которое поглощает свет на длине волны 540-570 нм. Чувствительность метода 0,25 мкмоль/л. Референтный диапазон для данной методики 13-97 мкмоль/л.

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ RAGE-ИММУНОПОЗИТИВНЫХ КЛЕТОК В ПЛАЦЕНТАХ МАТЕРЕЙ

Проводилось патоморфологическое исследование плацент с оценкой проявлений хронической фетоплацентарной недостаточности.

Для определения RAGE-иммунопозитивных клеток в плацентах матерей обследуемых новорождённых детей заготавливались парафиновые срезы плаценты толщиной 5-7 мкм, которые хранились в холодильной камере при +2⁰С до момента проведения исследования. Для исследования использовались антитела к RAGE «Anti_RAGE antibody ab3611» (rabbit

polyclonal to RAGE) (Abcam, Великобритания, кат. номер ab3611). Перед окрашиванием стёкол проводилась процедура депарафинизации – каждое стекло помещалось поэтапно в растворы: 4 смены ксилола по 5 минут, 2 смены 96% спирта по 5 минут, 1 смена 95% спирта на 3 минуты, 1 смена 79% спирта на 3 минуты и затем 2 смены дистиллированной воды по 3 минуты. После процедуры депарафинизации на стёкла наносилась блокирующая сыворотка (Blocking Solution) в объеме 15-30 мкл, стёкла помещались в термостат при температуре 37⁰С на 30 минут во влажной камере. Затем стёкла извлекались из термостата и проводилось добавление первичных антител в разведении 1:50, стёкла помещались в термостат на час при температуре 37⁰С во влажной камере. После термостатирования проводилась процедура промывки: две смены PBS по 2 минуты. После промывки добавлялись вторичные антитела в объеме 15-30 мкл и помещались в термостат при 37⁰С на 30 минут. После процедуры термостатирования также проводилось 2 смены промывки стёкол. Затем на стёкла наносилась монтирующая жидкость (глицерин с PBS 1:1 с DAPI) и покровные стёкла.

Для точности исследования проводилась окраска стёкол, в которые не добавлялись первичные и вторичные антитела – «негативный контроль».

Конфокальную микроскопию окрашенных стёкол проводили с помощью полностью автоматизированного конфокального лазерного сканирующего микроскопа с водной иммерсией Olympus FV10i-W (Olympus, Япония) при увеличении x600 за счет оптического увеличения.

Для определения отличий в исследуемых группах мы рассчитывали процент RAGE-иммунопозитивных клеток в плацентах матерей обследуемых недоношенных новорождённых. В десяти полях зрения был рассчитан процент RAGE-иммунопозитивных клеток для каждого новорождённого:

$$\frac{\text{количество экспрессирующих клеток}}{\text{общее количество клеток}} \times 100\%$$

Затем был проведен расчёт медианы процента RAGE-иммунопозитивных клеток для каждой группы.

Таблица 2 - Методы и количество проведенных исследований у недоношенных новорожденных детей

Вид обследования	1 группа (Абс/%)		2 группа (Абс/%)	
	1-е сутки	7-е сутки	1-е сутки	7-е сутки
Физикальный осмотр, аускультация	53/100%	53/100%	29/100%	29/100%
Оценка шкалы Апгар	53/100%	-	29/100%	-
Оценка шкалы Сильвермана	53/100%	-	29/100%	-
Газовый анализ крови	53/100%	-	29/100%	-
ЭКГ	53/100%	30/57%	29/100%	17/59%
ЭхоКГ с оценкой показателей в ZscoreCalculator V.12	53/100%	41/77%	29/100%	26/90%
Тропонин I в сыворотке крови	31/59%	31/59%	14/48%	14/48%
sRAGE в сыворотке крови	36/68%	36/68%	16/55%	16/55%
НО в сыворотке крови	36/68%	36/68%	19/66%	19/66%
Определение RAGE-иммунопозитивных клеток в плацентах матерей новорождённых	22/41,5%		8/28%	
Патоморфология плацент	22/41,5%		8/28%	

МЕТОДЫ СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Статистический анализ результатов проводился с помощью непараметрических методов статистики в программах Word Excel 2010 и StatSoft Statistica V10 (StatSoft Inc, Dell, США). Описание количественных

показателей выполнено с указанием медианы, 25 и 75 перцентилей, сравнение параметров проводилось с помощью критерия Манна-Уитни и Т-критерия Уилкоксона. Описание качественных данных представлено в абсолютных значениях и процентах (%), сравнение параметров проводилось с помощью критерия χ -квадрат Пирсона. Статистическая значимость различий принималась при $p < 0,05$. Анализ взаимосвязи показателей проводился путем расчета и оценки коэффициента корреляции Спирмена, которая считалась слабой при величине коэффициента $\leq 0,299$, средней силы – от 0,300 до 0,699, сильной – $\geq 0,700$ [99].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Клиническая характеристика недоношенных новорождённых детей с транзиторной ишемией миокарда

Эволюция представлений о транзиторной ишемии миокарда (ТИМ) у новорождённых определяется изменившейся в последние 10 лет тактикой оказания помощи новорождённым, в большей части это касается недоношенных детей [28, 35, 66]. Начало респираторной поддержки с первых минут жизни, включая инвазивные методы кислородотерапии, обесценили такие симптомы, как бледность и цианоз кожного покрова, одышку, снижение толерантности к физической нагрузке. Клинические критерии сердечной недостаточности в данной группе оказались не применимы ввиду тех же причин. Поэтому у новорождённых детей с перинатальной гипоксией максимальное значение в диагностике ТИМ приобрели объективные (инструментальные и лабораторные) способы оценки состояния миокарда и системы кровообращения.

Для изучения влияния перинатальной гипоксии на сердечно-сосудистую систему у новорождённых детей с ТИМ проведён анализ клинико-anamнестических симптомов, функциональных показателей кровообращения и уровня тропонина I.

В исследование включено 82 недоношенных новорождённых ребёнка, которые были разделены на 2 исследуемые группы: в первую (основную) группу вошли 53 ребёнка с электрокардиографическими критериями ТИМ [185]; вторую группу (сравнения) составили 29 недоношенных новорождённых детей, у которых не отмечалось патологических изменений на ЭКГ. Новорождённые анализируемых групп имели одинаковый гестационный возраст, медианы показателя в группах составили 33 и 33,5 недели, также были выявлены сравнимые показатели физического развития (табл. 3).

Таблица 3 - Срок гестации и показатели физического развития наблюдаемых новорождённых детей (Me, [25;75])

Показатели	1 группа (n=53)	2 группа (n=29)	p
Гестационный возраст, нед	33 [32;34]	33,5 [32;34]	0,115
Масса тела, г	1940 [1750;2150]	2080 [1680;2480]	0,185
Длина тела, см	45 [44;48]	45 [44;48]	0,860
Окружность головы, см	30 [29;32]	31 [30;33]	0,236
Окружность грудной клетки, см	28 [27;30]	29 [27;30]	0,367

Примечание: p – статистическая значимость, рассчитанная с использованием критерия Манна-Уитни между показателями 1 и 2 групп.

Среди факторов, способствующих развитию антенатальной гипоксии плода и асфиксии новорождённых, наиболее значимыми являются характер течения беременности и история родов, поэтому были проанализированы наиболее важные материнские факторы риска.

В ходе анализа было установлено, что медианы возраста матерей обследуемых детей составили 33 [28;36] года в 1-й группе, и 32 [28;35] года – во 2-й группе, и не имели статистически значимых отличий ($p=0,534$).

Среди материнских факторов неблагоприятного течения беременности у наблюдаемых 1-й группы лидировали преждевременный разрыв плодных оболочек, который был выявлен в 49,1% случаев, то есть, значимо чаще, чем во 2 группе ($p=0,028$), и длительный безводный период, установленный у 26,4% пациенток соответственно. У 13,2% женщин в данной группе была установлена хроническая фетоплацентарная недостаточность, значительно реже встречались тяжёлая преэклампсия и/или гестационный сахарный диабет, а также слабость родовой деятельности, по поводу которой проводилась стимуляция окситоцином. У значительного числа женщин (39,6%) беременность протекала на фоне отягощённого акушерского анамнеза (табл. 4).

Таблица 4 - Факторы риска развития перинатальной гипоксии у новорождённых детей (% (Абс))

	1 группа (n=53)	2 группа (n=29)	p
ОАА	39,6 (21)	51,7 (15)	0,291
ГСД	5,7 (3)	10,3 (3)	0,436
Анемия	24,5 (13)	20,5 (6)	0,694
ХрФПН	13,2 (7)	34,5 (10)	0,023
Тяжёлая преэклампсия	11,3 (6)	10,3 (3)	0,688
ПРПО	49,1 (26)	24,1 (7)	0,028
Сладость родовой деятельности	3,8 (2)	6,8 (2)	0,530
Длительный безводный промежуток	26,4 (14)	10,3 (3)	0,086
Отслойка плаценты	1,9 (1)	3,4 (1)	0,661
Острая/хроническая гипоксия плода	3,8 (2)	10,3 (3)	0,234
Обвитие пуповиной вокруг шеи	22,6 (12)	10,3 (3)	0,168

Примечание: ОАА – отягощенный акушерский анамнез; ГСД – гестационный сахарный диабет; ХрФПН – хроническая фетоплацентарная недостаточность; ПРПО – преждевременный разрыв плодных оболочек; p – статистическая значимость отличий, рассчитанная с использованием критерия χ -квадрат Пирсона между показателями 1 и 2 групп.

У наблюдаемых 2-й группы наиболее частым среди факторов, способствующих развитию перинатальной гипоксии, была хроническая фетоплацентарная недостаточность – в 34,5% случаев, которая встречалась значительно чаще, чем в 1 группе ($p=0,023$); у 10,3% женщин отмечалась тяжёлая преэклампсия, у 24,1% матерей были документированы преждевременный разрыв плодных оболочек, с одинаковой частотой (у 10,3%) встречались гестационный сахарный диабет и длительный безводный период. У половины женщин данной группы беременность протекала на фоне отягощённого акушерского анамнеза.

То есть, среди анализируемых факторов риска перинатальной гипоксии преждевременный разрыв плодных оболочек у матерей новорождённых первой группы встречался значимо чаще, чем в группе сравнения. Данные

изменения являются характерной причиной преждевременного рождения [56, 90, 144].

Большинство наблюдаемых обеих групп были рождены путём операции кесарева сечения (экстренной или плановой). Каждый вариант вмешательства является важным фактором гемодинамических нарушений у плода, способствующим развитию дыхательных нарушений в раннем неонатальном периоде [1].

Причём в 1 группе 60% (32) новорождённых были рождены путём экстренной операции кесарева сечения, плановая операция кесарева сечения проведена у 7,5% (4) детей. Во 2 группе экстренная операция кесарева сечения была проведена у 68,9% (20), плановая – у 10% (3) наблюдаемых. В остальных случаях роды были через естественные родовые пути.

Обвитие пуповиной вокруг шеи, которое является важной причиной перинатальной гипоксии, у новорождённых 1 группы встречалось в 2,3 раза чаще – в 23% (12), тогда как во 2 группе – только у 10% (3) новорождённых. Тем не менее, эта разница не имела статистической значимости ($p=0,168$).

Первичная клиническая оценка состояния детей при рождении и определение выраженности дыхательных нарушений проводились с помощью шкал Апгар и Сильвермана [66]. Медиана оценки по шкале Апгар на 1-й минуте жизни в 1 группе обследуемых соответствовала умеренной асфиксии при рождении и не имела статистически значимых различий с аналогичным показателем у новорождённых 2 группы (табл. 5). К 5-й минуте жизни медиана оценки по шкале Апгар в обеих группах достигла 8 баллов благодаря эффективности неотложных мероприятий, проводимых в родовом зале.

Оценка по шкале Сильвермана у недоношенных детей также не имела статистически значимых различий в группах, медиана показателя составила 4 балла в каждой из групп, что характеризует выраженность дыхательных нарушений средней тяжести.

Таблица 5 - Оценка по шкалам Апгар и Сильвермана, кислотно-основное состояние крови при рождении у недоношенных новорождённых детей (Ме [25;75])

	1 группа (n=53)	2 группа (n=29)	p
Шкала Апгар:			
1 минута, баллы	6 [6;7]	7 [5;8]	0,428
5 минута, баллы	8 [8;8]	8 [7;8]	0,690
Шкала Сильвермана, баллы	4 [3;5]	4 [4;5]	0,491
Показатели кислотно-основного состояние крови			
pH, ед.	7,284 [7,227;7,301]	7,317 [7,251;7,375]	0,006
раО ₂ , мм.рт.ст.	49,1 [43,3;58,7]	47,5 [43,5;52,3]	0,254
раСО ₂ , мм.рт.ст.	49,7 [43,8;53,8]	46,1 [39,6;52,9]	0,135
BE, ммоль/л	-4,9 [-6,9;-3,1]	-2,5 [-3,4;-1,8]	0,001

Примечание: раО₂ – парциальное напряжение кислорода; раСО₂ – парциальное напряжение углекислого газа; BE – уровень оснований; p – статистическая значимость, рассчитанная с использованием критерия Манна-Уитни между показателями 1 и 2 групп.

Объективным способом определения степени выраженности гипоксии является анализ кислотно-основного состояния крови [73]. Забор капиллярной крови у новорождённых проводился в течение первого часа жизни. Анализировались pH, парциальное напряжение кислорода (раО₂), парциальное напряжение углекислого газа – (раСО₂), и уровень оснований (BE).

У наблюдаемых 1 группы был установлен статистически значимо более выраженный метаболический ацидоз: дефицит оснований (BE -2,5 и ниже) определялся в 3 раза чаще – в 30% случаев (16), в сравнении с 10% (3 ребёнка) у новорождённых 2 группы (табл. 5).

Анализ уровня pH крови внутри групп показал, что в первой группе в 1,6 раза чаще отмечался субкомпенсированный или декомпенсированный ацидоз (pH <7,31) – у 81% (43) новорождённых, по сравнению с 48% (14) новорождённых в группе сравнения (p=0,002) (Рис. 4), со статистически значимым отличием медианы показателя (p=0,006) (Табл. 5). Концентрация

$p\text{aCO}_2$, отражающая выраженность респираторного ацидоза (увеличение $p\text{aCO}_2$ более 50 мм.рт.ст.), у детей основной группы увеличивалась в 1,5 раза чаще – у 47,2% (25), чем в группе сравнения – у 31% (9). Однако, статистически значимых отличий медиан $p\text{aCO}_2$ между группами установлено не было ($p=0,135$) (Табл. 5). По показателям парциального напряжения кислорода в группах также не было существенных отличий (Табл. 5).

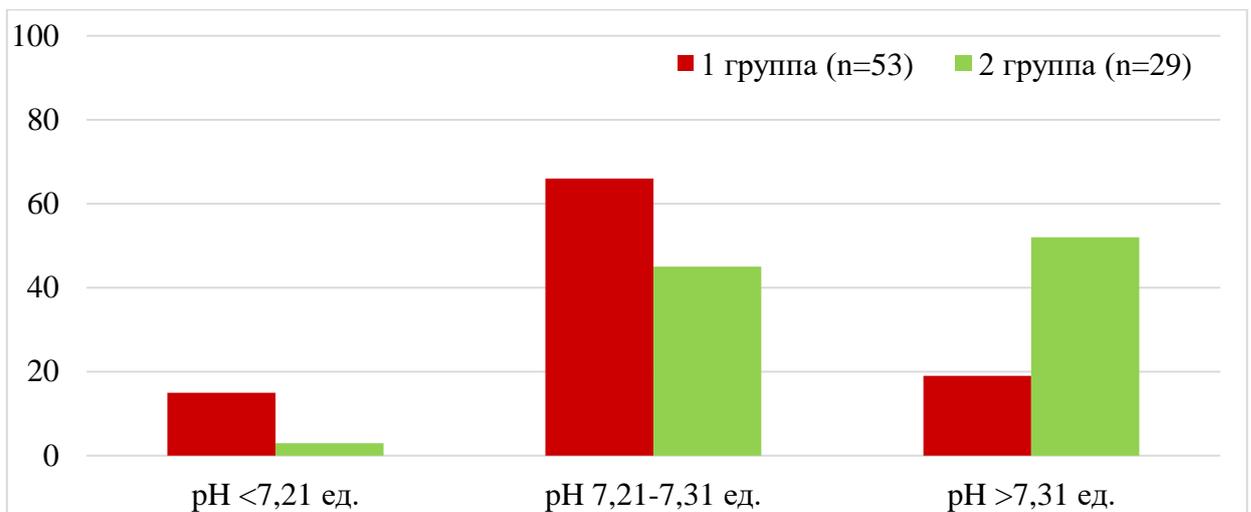


Рисунок 4. Распределение недоношенных новорождённых детей в группах по уровню pH газового анализа крови ($p\text{H} < 7,21$ ед. – декомпенсированный ацидоз; $p\text{H} 7,21-7,31$ ед. – субкомпенсированный ацидоз; $p\text{H} > 7,31$ ед. – компенсирован), (%)

Это подтверждает наличие перенесённой перинатальной гипоксии и дыхательных нарушений при рождении [13]. Полученные результаты согласуются с литературными данными о значении ишемии миокарда в развитии метаболического ацидоза. В условиях дефицита кислорода подавляется работа дыхательной цепи и окисление НАДН⁺ в митохондриях, что тормозит синтез АТФ и опосредует избыточное образование недоокисленных продуктов в цитоплазме клеток – свободных жирных кислот, ацилкарнитина и ацил-КоА. Последние способны проникать в липидный компонент мембран, вызывая ишемическое повреждение

миокарда, нарушая функцию пассивных каналов Ca^{2+} в эндотелиоцитах (со снижением сосудистого тонуса) и в кардиомиоцитах (с развитием электрической нестабильности миокарда и уменьшением сердечного выброса) [47].

В соответствии с рекомендациями по ведению новорождённых с респираторным дистресс-синдромом, детям, родившимся со сроком гестации 30-31 неделя и недоношенным детям с тяжёлыми дыхательными нарушениями, потребностью в интубации трахеи и последующим переводом на аппаратную искусственную вентиляцию лёгких (АИВЛ), проводилась сурфактантная терапия [66]. Профилактическое и раннее терапевтическое введение сурфактанта было проведено у 32% (17) детей 1-й группы и 45% (13) новорождённых 2-й группы. Экзогенный сурфактант (Куросурф) вводился в дозе 200 мг/кг однократно. При этом профилактика дистресс-синдрома новорождённых была проведена у 57% (30) и 48% (14) матерей новорождённых 1-й и 2-й групп, соответственно.

У большинства наблюдаемых кислородотерапия начиналась сразу в родовом зале: у 85% (45) детей 1-й и у 76% (22) детей 2-й группы. В случаях появления симптомов респираторного дистресс-синдрома или признаков транзиторного тахипноэ новорождённого терапией выбора была назальная вентиляция лёгких с постоянным положительным давлением в дыхательных путях (НСРАР), либо аппаратная искусственная вентиляция лёгких (АИВЛ) (табл. 6). У остальных детей ухудшение респираторного статуса отмечалось в течение первых часов жизни и также стало показанием для назначения кислородотерапии.

Таблица 6 - Применение кислородотерапии у недоношенных новорождённых при рождении, (% Абс.)

	1 группа (n=53)	2 группа (n=29)	p
АИВЛ	39,6 (21)	45 (13)	0,474
НСРАР	39,6 (21)	14 (4)	0,001
Увлажнённый кислород через	5,7 (3)	17 (5)	0,007

маску			
Без кислородотерапии	15,1 (8)	24 (7)	0,108

Примечание: АИВЛ – аппаратная искусственная вентиляция лёгких; НСРАР – назальная вентиляция с постоянным положительным давлением в дыхательных путях; p – статистическая значимость отличий, рассчитанная с использованием критерия χ -квадрат Пирсона между показателями 1 и 2 групп.

У всех новорождённых отмечалась позитивная динамика состояния на фоне реанимационных мероприятий, поэтому для оценки адаптации детей в раннем неонатальном периоде мы проанализировали продолжительность кислородотерапии (рис. 5).

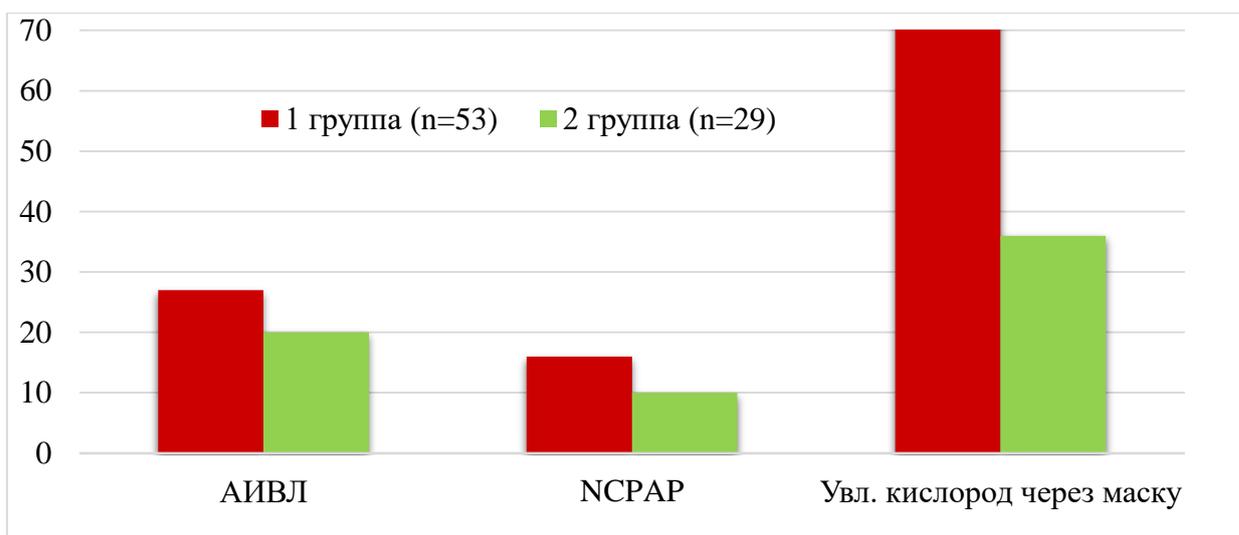


Рисунок 5. Продолжительность кислородотерапии у недоношенных новорождённых детей, часы (Me)

У детей 1-й группы период применения каждого из видов кислородотерапии превышал аналогичные параметры у пациентов группы сравнения на 30%. В том числе медиана продолжительности АИВЛ – на 7 часов, НСРАР – на 6 часов, подача увлажнённого кислорода через маску – на 36 часов (рис. 5). Тем не менее, статистически значимых отличий по общей длительности кислородотерапии между группами мы не обнаружили.

Однако, в группе детей с ТИМ у 92% (49) новорождённых лечение включало кислородотерапию с помощью НСРАР и АИВЛ против 72% (21) в группе сравнения, что имело статистически значимое различие ($p=0,014$).

При гипоксическом повреждении мембраны кардиомиоцита в кровь поступают структурные белки тропонинового комплекса, играющего ключевую роль в сокращении миокарда – тропонины Т и I [34]. Сравнительные исследования содержания тропонина Т и I в плазме крови на фоне ишемии сердца выявили более высокую диагностическую чувствительность последнего [109, 206]. Поэтому для выявления степени ишемического повреждения миокарда мы использовали определение уровня тропонина I у детей с ТИМ и у группы сравнения. Определение показателя проводилось в 1-е два часа жизни и, учитывая длительность циркуляции белка около 7-10 суток – на 7-е сутки жизни.

Установлено, что в 1-е сутки жизни уровень тропонина I между группами не имел статистических отличий (табл. 7).

Таблица 7 - Динамика тропонина I у недоношенных новорождённых детей с транзиторной ишемией миокарда, нг/л (Ме [25;75])

	1 группа (n=31)	2 группа (n=14)	p
1-е сутки	0,011 [0,008;0,017]	0,010 [0,007;0,016]	$p=0,720$
7-е сутки	0,147 [0,050;0,298]	0,030 [0,008;0,071]	$p=0,008$

Примечание: p – статистическая значимость, рассчитанная с использованием критерия Манна-Уитни между показателями 1 и 2 групп.

Отсутствие ожидаемо высоких значений тропонина I в 1-е сутки и статистических отличий между показателями групп, вероятно, связано с началом процесса ишемического повреждения мембраны кардиомиоцитов у детей с ТИМ. С целью исключения дополнительных инъекций новорождённым забор венозной крови на анализ для определения уровня тропонина I проводился в рамках общеклинического исследования в первые два часа жизни. Тогда как появление диагностического уровня тропонина I в

периферической крови, согласно литературным данным, происходит не ранее, чем через 4-6 часов после ишемического эпизода [83, 133].

На 7-е сутки жизни уровень тропонина I у новорождённых с ТИМ был статистически значимо выше, чем у новорождённых группы сравнения ($p=0,008$) (Табл. 7).

За диагностический уровень тропонина I было принято значение 0,044 нг/мл, представленное в работе Caselli с соавторами [168]. Авторы проводили исследование в группе здоровых новорождённых и использовали для определения уровня тропонина I набор реагентов «ARCHITECT system Stat Troponin I». Число детей с концентрацией тропонина I, превышающей диагностический уровень 0,044 нг/мл, в группе детей с ТИМ к 7-м суткам жизни достигло 58% (18).

Таким образом, у недоношенных новорождённых ТИМ, как правило, формируется в результате острых нарушений фетоплацентарного кровообращения (преждевременный разрыв плодных оболочек); сопровождается развитием более выраженного метаболического ацидоза, который в 58% случаев способствует ишемическому повреждению мембран кардиомиоцитов в раннем неонатальном периоде; определяя высокую вероятность проведения кислородотерапии с помощью НСРАР или АИВЛ.

Учитывая сложность оценки клинических проявлений ТИМ, а также данные, подтверждающие ишемическое повреждение миокарда на фоне перинатальной гипоксии у недоношенных детей, следующим этапом изучения адаптации детей в раннем неонатальном периоде стала комплексная оценка системы кровообращения.

3.2. Адаптивные реакции системы кровообращения у недоношенных детей в раннем неонатальном периоде

Первые семь дней жизни являются периодом глобальной перестройки функционирования системы кровообращения, особенно выраженной для левых отделов сердца и малого круга кровообращения. Данные сдвиги

обеспечивают самостоятельный газообмен и кровообращение ребёнка, поэтому патологические изменения в миокарде могут вносить значительный негативный вклад в процесс адаптации [24, 49, 103].

Интегральным показателем состояния центральной гемодинамики является систолическое артериальное давление [36]. В практике неонатолога данный показатель оценивается у тех детей, которым потребовалась неотложная помощь и выхаживание на втором этапе, а также в алгоритме выявления дуктус-зависимых врождённых пороков сердца с помощью оценки пре- и постдуктальных значений АД и сатурации кислорода [77].

Мы оценили АД у недоношенных новорождённых в первые трое суток жизни. Систолическое АД у детей 1 группы колебалось от 54 до 62 мм.рт.ст., диастолическое – в пределах от 30 до 43 мм.рт.ст. Дети 2 группы имели сопоставимые значения показателей АД, то есть медианы показателей в группах не имели статистических отличий (табл. 8).

Таблица 8 - Динамика артериального давления у недоношенных новорождённых детей, Ме [25;75], мм.рт.ст.

		1 группа (n=53)	2 группа (n=29)	p
1-е сутки	АДс	57 [54;62]	58 [53,75;65,25]	0,303
	АДд	34 [29;37]	33 [26,75;35]	0,194
	АДср	43 [38;46]	42 [37;46,25]	0,602
2-е сутки	АДс	59 [55;64]	58 [55;61]	0,333
	АДд	33 [30;37]	33 [30;36]	0,521
	АДср	43 [38;47]	43 [37,75;47,75]	0,375
3-е сутки	АДс	60 [57;64]	59 [54;62,75]	0,132
	АДд	36 [32;41]	34,5 [31;36,25]	0,227
	АДср	47 [42;52]	46 [41,5;49]	0,196

Примечание: АДс – систолическое артериальное давление; АДд – диастолическое артериальное давление; АДср – среднее артериальное давление; p – статистическая значимость, рассчитанная с использованием критерия Манна-Уитни между показателями 1 и 2 групп.

Следовательно, медианы значения системного АД, полученные в течение первых трёх суток жизни, характеризовали стабильность центральной гемодинамики в обеих группах наблюдаемых. Ни один из

наблюдаемых детей не получал терапию инотропными препаратами в раннем неонатальном периоде.

Для динамической оценки, а также с целью минимизации ошибок в измерениях, характеризующих ишемию миокарда на ЭКГ, мы использовали двукратное проведение исследования – в 1-е и на 7-е сутки жизни, ручной расчёт результатов. В диагностике ТИМ традиционно используется система ЭКГ-критериев, специально разработанных для оценки ишемии сердца у новорождённых детей, и представленная R. Jedeikin с соавт. в 1983 году. Авторы выделяют 4 степени выраженности ТИМ у новорождённых [185].

В нашем исследовании у основной – 1 группы – детей отмечались признаки ТИМ, соответствующие преимущественно 2-й и 3-й степеням поражения миокарда. А именно: специфичными изменениями для 2-й степени ТИМ являются изоэлектричный или инвертированный зубец Т более, чем в трёх отведениях ЭКГ (исключая aVR), нормальный сегмент ST, нормальный Q зубец; для 3-й степени ТИМ характерны изоэлектричный или инвертированный зубец Т более, чем в трёх отведениях (исключение - aVR) в сочетании с депрессией или элевацией сегмента ST более 2 мм в двух и более грудных отведениях, или более 1 мм в двух и более стандартных отведениях, или аномальный зубец Q (длительностью более 0,02 сек, или амплитудой более 25% зубца R этого комплекса в одном основном или трёх грудных отведениях).

У детей 1 группы в 1-е сутки жизни признаки ТИМ имели проявления 2 степени у 18,9% (10) новорождённых и 3 степени – у 81,1% (43) новорождённых. К концу раннего неонатального периода ишемические изменения 2 степени сохранялись у 15% (8) новорождённых, 3 степени у 35,8% (19) детей.

Медиана значения электрической оси сердца в первые сутки жизни составила у новорождённых 1 группы 115° [99,8;127], у детей 2-й группы – 120° [99;127], отражая физиологическое преобладание электрических

потенциалов от правого желудочка, показатель сохранялся неизменным к 7 суткам жизни и не имел статистически значимых отличий между группами.

В анализируемых группах было обнаружено некоторое замедление проведения импульса по миокарду желудочков (табл. 9). Несмотря на то, что абсолютные величины медианы ширины комплекса QRS в течение раннего неонатального периода не отличались и не выходили за рамки 95 перцентиля, показатели в группах имели статистически значимые отличия ($p=0,028$). Клиническое значение данных изменений подчёркивается прямой умеренной взаимосвязью показателей QRS с уровнем тропонина I на 7-е сутки жизни ($r=0,611$; $p=0,003$). То есть, по мере роста ишемического повреждения сердца отмечалось замедление проведения импульса.

Таблица 9 - Динамика ЭКГ показателей у недоношенных новорождённых детей в раннем неонатальном периоде, Ме [25;75]

	1-е сутки			7-е сутки		
	1 группа (n=53)	2 группа (n=29)	p	1 группа (n=53)	2 группа (n=29)	p
P, с	0,05 [0,04;0,05]	0,05 [0,04;0,06]	0,871	0,05 [0,04;0,05]	0,04 [0,04;0,06]	0,590
PQ, с	0,10 [0,09;0,10]	0,10 [0,10;0,11]	0,049	0,09 [0,08;0,10]	0,10 [0,09;0,10]	0,208
QRS, с	0,04 [0,04;0,05]	0,04 [0,03;0,04]	0,028	0,04 [0,04;0,05]	0,04 [0,04;0,05]	0,915
QT, с	0,29 [0,26;0,30]	0,26 [0,24;0,28]	0,001	0,26 [0,24;0,28]	0,26 [0,24;0,26]	0,354
QTс, с	0,452 [0,428; 0,476]	0,390 [0,365; 0,412]	0,001	0,411 [0,400; 0,430]	0,375 [0,370; 0,410]	0,015
RR, с	0,42 [0,37;0,47]	0,40 [0,38;0,43]	0,217	0,38 [0,36;0,41]	0,40 [0,36;42]	0,198
ЧСС, уд/мин	143 [125;162]	150 [141;166]	0,119	150 [150;167]	154 [148;166]	0,893

Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений; p – статистическая значимость, рассчитанная с использованием критерия Манна-Уитни между показателями 1 и 2 групп.

Данный показатель требует динамического контроля, поскольку устойчивое увеличение ширины комплекса QRS является признаком

нарушения внутрижелудочкового проведения, а величина более 0,1 с – независимым предиктором прогрессирующей сердечной недостаточности и трансплантации сердца [160, 171]. К концу раннего неонатального периода величина QRS не имела отличий в анализируемых группах.

Важной функцией здорового миокарда является его электрическая стабильность или рефрактерность, то есть, свойство не отвечать сокращением на новую волну возбуждения в период реполяризации, до полного восстановления потенциала покоя мембраны кардиомиоцита. Это исключает повторный вход импульса с развитием пароксизмального нарушения ритма по типу re-entry. Тем не менее, в конце периода реполяризации есть короткий промежуток времени, когда миокард становится более уязвимым для ответа на более слабые, чем синусовые, стимулы. Данный участок определён как период “экзальтации” и находится в конце волны Т. Существует ряд факторов, способных удлинить период экзальтации и формировать жизнеугрожающие аритмии. К числу этих факторов относят широкий спектр лекарственных препаратов, внутричерепные кровоизлияния и гипоксию [84].

Анализ ЭКГ установил, что в 1-е сутки жизни у детей с ТИМ, помимо диагностических критериев ишемии миокарда, отмечалось удлинение интервала QT, статистически значимо превышающее показатель 2-й группы ($p=0,001$). Данное отклонение отражает нарушение деполяризации и риск развития желудочковых тахикардий [182]. К концу раннего неонатального периода этот показатель не имел межгрупповых различий (табл. 9).

Для более точной оценки периода реполяризации рекомендовано оценивать величины интервала QT, адаптированного по частоте сердечных сокращений, поэтому проводился расчёт скорректированного интервала QT по формуле Базетта (QT_c) [127].

Установлено, что продолжительность интервала QT_c в 1-е сутки жизни у детей 1 группы была погранично увеличена и составила 0,452 с [0,428;0,476] ($p<0,001$) (табл. 9).

Важно отметить, что в 1-е сутки жизни у 5,7% (3) детей с ТИМ значение QTc превысило порог 0,480 с, а у 9,4% (5) детей – 0,500 с (рис. 6), что рассматривается в качестве предиктора развития желудочковых тахиаритмий [87].

К концу раннего неонатального периода медиана QTc нормализовалась у большинства детей 1 группы и составила 0,411 с [0,400;0,430]. Тем не менее, внутригрупповой анализ показателя показал, что у 20% (6 из 30) детей 1 группы сохранялось клинически значимое удлинение QTc и за пределами раннего неонатального периода. У наблюдаемых 2 группы патологического удлинения QTc не отмечалось.

Данная группа включила клинический случай с неблагоприятным исходом за пределами раннего неонатального периода, когда на фоне критических значений QTc развилась некупируемая тахиаритмия с остановкой сердца и последующей постреанимационной болезнью на 8-е сутки жизни. Аналогичные данные были установлены в исследовании Zhao X.-В. [115], где авторы описали ассоциацию увеличения абсолютных показателей QTc с электролитными нарушениями у новорождённых с асфиксией, а также диагностическое значение увеличения вариабельности показателя для выявления риска жизнеугрожающих аритмий.

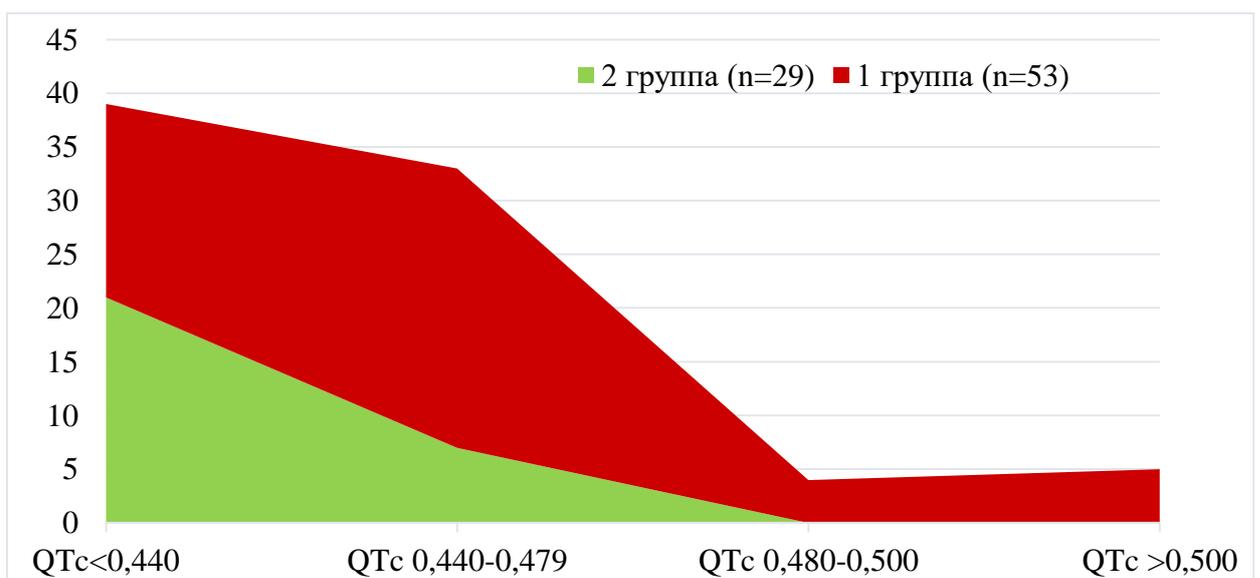


Рисунок 6. Распределение частот встречаемости интервалов QTc у детей с ТИМ, (Абс.)

Оценка структуры и механических функций сердца методом трансторакальной эхокардиографии является наиболее информативной и доступной. Эхокардиография у детей обеих групп проводилась в 1-е сутки, и в динамике, на 7-е сутки жизни, исследование включало оценку размеров камер, внутрисердечной гемодинамики, сократительной способности и диастолической функции миокарда, шунтов через фетальные коммуникации.

Выявление функционирующего открытого артериального протока (ОАП) у недоношенных новорождённых детей позволяет определить важную причину гипоперфузии головного мозга, сердца, других органов и тканей – обкрадывание системного кровообращения. Гемодинамическая значимость ОАП означает такой объем шунтирования крови в лёгочную артерию (ЛА), который обедняет системный круг гемодинамики и перегружает русло малого круга кровообращения [77].

Эхокардиографические результаты оценивались с помощью калькулятора ZscoreCalculator V.12, который определяет показатели сердечной деятельности в соответствии с площадью тела ребёнка, и позволяет наиболее точно определить индивидуальную норму размеров структур и функций сердца для каждого пациента [16]. Границами нормы для z-score является диапазон значений от -1,65 до 1,65.

Анализ ультразвуковых параметров сердца установил, что в 1-е сутки жизни у всех обследуемых детей функционировал артериальный проток, который достигал значительных размеров – медианы его диаметра в группах составили соответственно 3 и 3,5 мм, однако, у большинства наблюдаемых кровотоков через артериальный проток к 7-м суткам жизни не зафиксирован, что означает его функциональное закрытие.

Давление в лёгочной артерии в обеих группах симметрично снижалось в течение 7 дней на 12 и 10 мм.рт.ст., соответственно, отображая физиологическую динамику кровообращения переходного периода

параллельно увеличению потока и давления крови в камере системного желудочка (табл. 10).

Таблица 10 - Функциональное состояние миокарда у недоношенных детей в раннем неонатальном периоде (Me [25;75]), z-score

	1-е сутки			7-е сутки		
	1 группа (n=53)	2 группа (n=29)	p	1 группа (n=53)	2 группа (n=29)	p
D ПП, мм	14 [13;15]	14 [13;15]	0,913	13 [12;14]	14 [13;15]	0,024
D ЛП, мм	12 [11;13] z-score 0,63	12 [11;13] z-score 0,50	0,828	12 [10;12] z-score 0,53	11 [10;13] z-score 0,30	0,907
КДО ЛЖ, мл	5,9 [5,1;6,8] z-score -1,04	5,1 [3,9;6,1] z-score -1,58	0,021	6,1 [5,1;6,3] z-score -0,96	6,1 [5,1;7,2] z-score -1,16	0,897
КСО ЛЖ, мл	1,6 [1,1;2,1] z-score -0,88	1,1 [1,0;1,8] z-score -1,33	0,010	1,6 [1,6;2,1] z-score -0,57	2,1 [1,6;2,7] z-score -0,63	0,620
Толщина ПСПЖ, мм	4 [3,7;4]	4 [3,8;4]	0,644	4 [3,2;4]	4 [3,9;4]	0,719
Толщина МЖП, мм	3,4 [3;4] z-score 0,03	3 [2,9;4] z-score -0,68	0,179	3 [3;4] z-score -0,59	3 [3;3,6] z-score -0,6	0,565
Толщина ЗСЛЖ, мм	2,8 [2,5;3,1] z-score 0,37	2,7 [2,3;3,0] z-score -0,08	0,436	3 [3;3] z-score 0,71	3 [3;3,1] z-score 0,72	0,695
ФВ, %	68,2 [66,7;71,9]	68,6 [66,7;72,8]	0,601	66,7 [66,7;72,9]	66,7 [66,7;74,9]	0,947
ФУсv, %	35,4 [33,2;40]	35 [33;40]	0,617	35,0 [34,5;38]	35 [32,3;37,8]	0,375
УО, мл	3 [2;3,6]	3,9 [2,9;4,5]	0,085	4 [3,5;4,9]	4 [3,4;5,2]	0,770
Е/А	0,9 [0,8;1,0]	0,9 [0,8;1,0]	0,484	0,8 [0,7;1,0]	0,9 [0,8;1,1]	0,379
СДЛА, мм.рт.ст.	35 [35;40]	35 [35;40]	0,432	23 [20;29,5]	25 [21;27]	0,566
ОАП, мм	3 [2;3,6]	3,5 [2,9;4]	0,091	0 [0;0]	0 [0;2]	0,340

Примечание: D ПП – диаметр правого предсердия; D ЛП – диаметр левого предсердия; КДО – конечный диастолический объем левого желудочка; КСО – конечный систолический объем левого желудочка; ПСПЖ – передняя стенка правого желудочка; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; ФВ –

фракция выброса левого желудочка; ФУсв – фракция укорочения циркулярного волокна; УО – ударный объем; СДЛА – давление в легочной артерии; ОАП – открытый артериальный проток; z-score – фактор для оценки размеров полостей сердца относительно площади тела ребенка; p – статистическая значимость, рассчитанная с использованием критерия Манна-Уитни между показателями 1 и 2 групп.

Мы не выявили признаков гипертрофии стенок сердечных камер и увеличения размера предсердий у наблюдаемых обеих групп в 1-е сутки жизни (z-score в пределах от -1,65 до 1,65). Оценка диастолической функции показала у всех детей начальные изменения по типу замедления релаксации левого желудочка, сохраняющиеся за пределами раннего неонатального периода и характеризующее повышение внутрижелудочкового давления. При этом вклад предсердий в наполнение желудочков был увеличенным, поэтому соотношение ранней (пассивной) и активной фаз наполнения ЛЖ было меньше единицы [82, 84]. В исследованиях с применением тканевого доплера и технологии speckle-tracking было показано, что закономерностью у недоношенных детей является значительное участие ЛП в наполнении камеры желудочка, связанное с высокой комплаентностью кардиомиоцитов и отклонением направления скручивания базальных сегментов сердца [161]. Несмотря на это физиологическое соотношение скорости пассивного и активного наполнения ЛЖ всегда должно превышать 1,0, уменьшение показателя характеризует диастолическую дисфункцию [59, 82, 199].

В обеих группах выявлены нормальные значения фракции выброса и фракции укорочения циркулярного волокна (табл. 10), характеризующие сократительную способность миокарда.

У детей с ТИМ в 1-е сутки жизни отмечалось статистически значимое расширение полости ЛЖ в диастолу по сравнению с показателем группы сравнения ($p=0,021$). Мы предположили, что данные изменения отражают адаптивное увеличение ёмкости левого желудочка для увеличения потока сердечного выброса [126]. У плодов и недоношенных новорождённых данный вариант адаптации происходит благодаря присутствию белка

коннектина, который обеспечивает эффективный выброс и адекватный потребностям организма венозный возврат к сердцу плода и ребёнка [208].

В экспериментальной работе Сатаевой Т.П. савч и Савченко О.А. с соавт., у животных с антенатальной гипоксией иммуногистохимическое исследование выявило нарушение структуры белков цитоскелета миокарда – десмина и актина с последующим расширением полости ЛЖ [65, 70].

Эти данные представляют интерес, учитывая результаты работы Тумаевой Т.С., которая показала, что дети, перенесшие более тяжёлую перинатальную гипоксию с формированием бивентрикулярной сердечной недостаточности (СН) и лёгочной гипертензии в раннем неонатальном периоде формируют диалатационное ремоделирование камер сердца у части наблюдаемых с гипоперфузией головного мозга, торможением созревания биоэлектрической активности мозга и становления двигательных навыков [84]. Ху У. с соавт. в эксперименте также получили подтверждение того, что дефицит питательных веществ в 3-ем триместре и перинатальная гипоксия обеспечивают ремоделирование камеры левого желудочка с развитием диастолической дисфункции и нарушением адаптации к нагрузке [138].

К 7-м суткам жизни медиана КДО в группе детей с ТИМ не отличалась от аналогичного показателя в группе сравнения ($p=0,897$). Для остальных параметров внутрисердечной гемодинамики ни в 1-е сутки жизни, ни к концу раннего неонатального периода отличий не выявлено, медиана z-score анализируемых показателей находилась в пределах допустимых значений – от -1,65 до 1,65.

Schubert U. с соавт. в исследовании функций сердца у недоношенных детей с повреждением миокарда показали аналогичные данные – замедление релаксации миокарда с увеличением вклада активной фазы (предсердной систолы) при нормальной систолической функции. Изучение сердца с помощью тканевой эхокардиографии и отслеживания speckle-tracking выявило причину данных изменений – снижение ранней диастолической и ускорения поздней диастолической скорости наполнения ЛЖ вследствие

отсутствия содружественного (встречного) движения базального и верхушечного сегментов камеры [169].

С целью демонстрации клиники и течения транзиторной ишемии миокарда мы представляем опыт ведения недоношенной девочки, родившейся в КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства», и продолжающей наблюдение у детского кардиолога после выписки.

Клиническое наблюдение ребёнка А.А. с ТИМ.

Девочка от 1 беременности; в I триместре мама перенесла ОРВИ (получала симптоматическое лечение), во II триместре выявлялись гемодинамические нарушения 1А степени, на сроке 31 недели получала стационарное лечение по поводу умеренной преэклампсии. Родилась 07.05.2015г., без асфиксии (оценка по шкале Апгар 7/8 баллов), на сроке 34 недели, с массой тела 1930 г. и длиной тела 45 см. Через 10 минут появилась нарастающая дыхательная недостаточность: стонущее дыхание с участием дыхательной мускулатуры (втяжением межреберий и раздуванием крыльев носа).

После проведения реанимационных мероприятий девочка переведена в отделение неонатальной реанимации. При поступлении документированы субкомпенсированный метаболический ацидоз (рН 7,25; ВЕ -9,8), тромбоцитопения - 90×10^9 , на ЭКГ – низкоамплитудные зубцы R, отрицательный зубец T V₁₋₆, депрессия сегмента ST до 2-3-мм в I, II, V₄₋₆, удлинение интервала QTc более 0,44 с (ТИМ 3 степени по шкале Jedeikin R. с соавт.) (фотография 1).



Рисунок 7. ЭКГ в 1-е сутки жизни пациентки А.А. (клинический случай)

По данным эхокардиографии в 1-е сутки жизни выявлено: функционирующий артериальный проток 3,2 мм и овальное окно 4x5,9 мм с переменным сбросом; погранично расширены левые отделы сердца (КДО ЛЖ - 1,8 z-score, Д ЛП - 1,7 z-score) снижение сократительной способности миокарда – фракция укорочения циркулярного волокна - 29% ($N \geq 34\%$), снижение фракции выброса – 60% (SDS - -1,72). Дискинезия межжелудочковой перегородки. СДЛА 40 мм.рт.ст.

На фоне инвазивной кислородотерапии состояние ребёнка улучшилось к 7 суткам жизни: исчезла кислородная зависимость, уровень ВЕ достиг -5,6, уровень тромбоцитов – 156×10^9 , ребёнок переведён в отделение патологии новорождённых и недоношенных детей II этап, где проводилось выхаживание и вскармливание сцеженным грудным молоком через соску. Состояние оставалось стабильным в течение двух недель.

На 23-е сутки жизни у пациентки появились эпизоды суправентрикулярной тахикардии 180-230 уд/мин и брадикардии 80-90 уд/мин (по данным холтеровского мониторирования – эпизоды суправентрикулярного ритма с ЧСС до 204 в минуту), аускультативно определялась глухость тонов сердца, подъёмы АД до 109/71 мм.рт.ст., расширение полости левого желудочка со снижением фракции выброса до 50% без признаков воспаления и повышения маркёров ишемии (нормальный СРБ, ЛДГ, КФК). Получены отрицательные результаты ИФА и ПЦР к ЦМВ.

С момента развития симптомов сердечной недостаточности, ребёнок был переведён на вскармливание через зонд материнским молоком, назначена терапия Verospironi 3 мг/кг в сутки, Capoteni 0,5 мг/кг/сутки в три приёма, Amiodaroni 7,5 мг/кг/сутки в течение 7 дней с последующей отменой антиаритмического препарата. Состояние стабилизировалось и в 1 месяц 3 дня девочка была выписана под наблюдение детского кардиолога на фоне поддерживающей терапии (Verospironi 2 мг/кг/сутки + Capoteni 0,5 мг/кг/сутки).

В возрасте 2 месяцев при плановом осмотре детского кардиолога выявлено ухудшение состояния ребёнка (при этом родители расценивали состояние девочки как обычное, отмечая, что в течение 2-го месяца сохранялись вялость, снижение аппетита, периоды беспокойства, то есть, прогрессирование СН происходило медленно). При госпитализации в больницу №20 им. И.С. Берзона состояние тяжёлое, выявлены дефицит массы тела 20%, бледность кожи и акроцианоз, тахипноэ 60 в минуту, тахикардия 180 в минуту, снижение сатурации кислорода до 85-89%, отёчность век и голеней, приглушенность тонов сердца, систолический шум на основании сердца и увеличение печени до +5 см из-под рёберного края, по правой среднеключичной линии. При обследовании выявлены IgM (2,099, ОП 0,335) к ЦМВ инфекции; электролитные нарушения в виде гиперкалиемии (6-6,5 ммоль/л), снижение фракции выброса до 49-56%.

На данном этапе ребёнок наблюдается с диагнозом «поздний врождённый миокардит ЦМВ-этиологии, подострое течение, СН ФК ПА», в терапию был добавлен Дигоксин, на данной терапии находилась до 6 месяцев.

К 8 месяцам состояние ребёнка улучшилось, она начала формировать двигательные навыки, терапия была отменена. К 12 месяцам полностью купирован синдром сердечной недостаточности, восстановилась сократимость миокарда (ФВ 69%), сократился дефицит массы тела до 15%, но при этом удлинение QTc $\geq 0,44$ с сохранялось.

В 2 года – психоэмоциональное и физическое развитие соответствует возрасту, нарушений систолодиастолической функций сердца не установлено, QTc остаётся удлинённым – 0,450-0,480 с.

Консультация ребёнка детским кардиологом в 5 лет 6 месяцев (декабрь 2020г.). Девочка посещает ДДУ, физическое развитие гармоничное, отмечается дефицит массы тела (рост - 119 см, масса тела - 22 кг, ИМТ – 15,5). Контактная, общительная, учится читать, занимается художественной гимнастикой. По мнению мамы, выражена утомляемость при физических нагрузках – быстро появляется одышка. Кожный покров бледный, выражена сосудистая сеть на лице, грудной клетке. Мышечный тонус рук и ног достаточный, слабость мышц передней брюшной стенки и спины – гиперлордоз, крыловидные лопатки. Дыхание везикулярное, ЧД в покое – 22 в минуту. Тоны сердца ритмичные, отчётливые, с ЧСС в покое – 98 в минуту. После 20 приседаний ЧСС – 156 в минуту, тахипноэ 44 в минуту. Живот безболезненный, печень +2 см из-под края ребра. Периферических отёков нет.

На ЭКГ – в покое лёжа ритм синусовый 91-100 в минуту. Электрическая ось сердца не отклонена, позиция основная; PQ – 0,16 с (95%), QTc – 0,401 с; после 20 приседаний – RR – 0,39 с, PQ – 0,18 с, QTc – 0,480-0,497 с. Проба Шалкова расценена как положительная – выявлен избыточный прирост ЧСС – на 60% в минуту, отмечается замедление атриовентрикулярного проведения и нарушение реполяризации в виде удлинения скорректированного интервала QT. То есть, физическая нагрузка сопровождается избыточной симпатической активацией и создаёт условия для развития аритмогенных состояний.

Результаты трансторакальной эхокардиографии (от 03.12.2020г.) оценены с помощью шкалы z-score, что позволило выявить особенности роста сердца у детей, рождённых недоношенными: полости сердца на нижней границе нормы, относительно его размера расширен корень аорты (z-score - 2,2 при норме не более 1,65) и сужен ствол лёгочной артерии (z-score -

2,2 при норме до -1,65), регургитация 1 ст. на митральном, трикуспидальном и клапане ЛА; погранично снижена масса миокарда ЛЖ (z-score - 1,6). Сократительная функция характеризуется гиперкинетическим синдромом – фракция изгнания – 80%, фракция укорочения циркулярного волокна – 43%.

По результатам мониторинга ЭКГ по Холтеру в течение суток у ребёнка регистрируется синусовый ритм с ЧСС 98 уд/мин с выраженной вариабельностью (54-192 в минуту), ночью документирована брадикардия ниже допустимого для данного возраста значения (допустимо до 60 уд/мин) 33 суправентрикулярных и 211 желудочковых экстрасистол (в том числе парные и вставочные), АВ-блокада 1 степени ночью (PQ-0,24 с) и эпизоды СА-блокады с максимальной паузой 1,56 с (превышает максимально допустимую по возрасту в 1,3 с).

Принимая во внимание результаты исследования, даны рекомендации обеспечить ребёнку режим тренирующей ходьбы в умеренном темпе (с приростом ЧСС 30-40% от исходной) нарастающей длительности, скорректировать интенсивность занятий в спортивной секции по возможностям ребёнка, по оценке тиреоидного статуса курс кардиометаболической терапии.

Резюме. Представленный клинический случай не вошёл в основную группу в силу того, что мы не получили согласия мамы на участие ребёнка в исследовании. Тем не менее, анализ клинической ситуации и данные катамнестического исследования подтвердили значение нашей работы.

Развитие антенатальной гипоксии на фоне преэклампсии у матери послужило основой формирования ишемического поражения сердца, начиная с первых суток жизни. При этом отсутствие IgM и высоко avidных IgG к ЦМВ и другим TORCH- инфекциям у матери; отсутствие IgM и IgG к TORCH- инфекциям, функциональной недостаточности и воспалительной активности у ребёнка позволило исключить острый миокардит. Необычным было волнообразное течение ишемии миокарда с эпизодом ухудшения состояния ребёнка в возрасте трёх недель за счёт нарушения сердечного

ритма по типу 3-го варианта синдрома слабости синусового узла (тахикардии-брадикардии). Мы нашли лишь один источник, описавший похожую клинику у новорождённого ребёнка с инфарктом миокарда [67]. Дисфункция СУ у недоношенных новорождённых с ишемическим повреждением миокарда описана рядом авторов [20, 53, 83]. Учитывая уязвимость проводящей системы сердца к гипоксии, отсутствие признаков воспаления, а также быстрый удовлетворительный клинический эффект от лечения, данный эпизод рассматривался в рамках ТИМ.

На наш взгляд, внимание клиницистов должны привлечь симптомы нарушения распространения возбуждения и реполяризации миокарда в качестве первых симптомов гипоксии, определяющих неравномерность сокращения волокон миокарда с нарушением сократимости, а также вероятность развития миокардита в результате повреждения клеток по типу ишемии-реперфузии [131]. Данный клинический случай убедительно продемонстрировал значение динамического наблюдения детей, аналогичное наблюдение представлено немецкими коллегами с функциональным восстановлением миокарда у новорождённого ребёнка после перенесённого инфаркта миокарда [129].

Таким образом, у недоношенных новорождённых детей с ТИМ гемодинамическая перестройка в раннем неонатальном периоде зависит от наличия ишемического повреждения миокарда. У всех недоношенных новорождённых детей независимо от повреждения кардиомиоцитов отмечается увеличение диастолического объёма камеры левого желудочка при замедлении релаксации миокарда в диастолу и нормальной сократимости. У детей с ишемическим повреждением миокарда расширение полости левого желудочка в сочетании с компенсирующим увеличением сердечного выброса формирует к концу раннего неонатального периода увеличение левого предсердия, предшествующее перегрузке малого круга кровообращения.

3.3. Роль RAGE, sRAGE и NO в процессе адаптации недоношенных новорождённых детей с транзиторной ишемией миокарда в раннем неонатальном периоде

Среди жизнеугрожающих состояний неонатального периода центральное место занимает группа заболеваний, формирующихся под влиянием перинатальной гипоксии. Большинство научных работ посвящено исследованию патогенеза гипоксически-ишемического повреждения головного мозга [4, 27, 51, 64, 72, 120], тогда как процессы гипоксических изменений в миокарде у новорождённых детей являются менее изученными.

В клинической практике врачи сталкиваются со сложностью дифференциации клиники сердечной и дыхательной недостаточности у новорождённых детей, отсутствием понимания клинического значения и современных диагностических критериев ТИМ, а также научно обоснованной тактики лечения. Поэтому задачами неонатальной кардиологии является как изучение особенностей течения раннего неонатального периода у недоношенных новорождённых с признаками ишемии сердца, так и определение патогенетических механизмов ТИМ.

Учитывая результаты изучения ИБС у взрослых пациентов, а также индуцированной гипоксии миокарда в экспериментальных работах, оценка постгипоксических изменений в миокарде и функционального состояния эндотелия у недоношенных новорождённых представляет значительный интерес. По данным ряда клинических наблюдений, более чем 25% новорождённых детей, перенесших перинатальную гипоксию, имеют нарушения сердечно-сосудистой системы, не связанные с воспалительными и структурными заболеваниями сердца и сосудов [75, 83, 92, 201].

В развитии патологии гипоксического генеза у недоношенных детей ведущими этиологическими факторами являются нарушения маточно-плацентарного и пуповинного кровообращения, возникшие по различным причинам [1, 2, 71]. Развивающаяся при этом острая или хроническая плацентарная недостаточность в сочетании с морфофункциональной

незрелостью сердечно-сосудистой системы может приводить к нарушениям системной гемодинамики у новорождённых, развитию ишемических изменений в миокарде и отклонениям функций сердца [54]. Следовательно, оценка факторов риска развития и детализация патогенеза ишемии миокарда может выявить новые объективные диагностические маркёры ТИМ у недоношенных новорождённых детей.

Молекулы веществ, обладающих повреждающим или адаптивным влиянием на кардиомиоциты и клетки эндотелия в условиях гипоксии, рассматриваются как высокоспецифичные прогностические маркёры у взрослых людей с патологией, основанной на эндотелиальной дисфункции – у пациентов с острым коронарным синдромом, ИБС, сахарным диабетом [24, 122, 152, 192]. Это даёт основание к изучению регуляторной роли и диагностического значения RAGE в плацентах матерей новорождённых, молекул sRAGE и NO у детей с перенесённой перинатальной гипоксией и гипоксическими изменениями в миокарде.

С целью выявления предикторов развития возможных ишемических изменений сердца у недоношенных новорождённых, мы оценили морфологическое заключение и иммуногистохимически определили относительный уровень RAGE-иммунопозитивных клеток (Receptor for Advanced Glycation end Products - мультилиганд 1 типа трансмембранных гликопротеинов) в плацентах матерей обследуемых детей. Для оценки концентраций sRAGE (растворимая форма RAGE) и NO мы использовали сыворотку новорождённых детей после забора венозной крови (в рамках общеклинического исследования) в 1-е и на 7-е сутки жизни для проведения иммуноферментного анализа.

Первичным материалом, который использовался для морфологического исследования были препараты, приготовленные из участков плаценты матерей обследуемых новорождённых. Окраска препаратов плаценты проводилась гематоксилин-эозином, затем проводилось микроскопическое исследование (рис. 8).

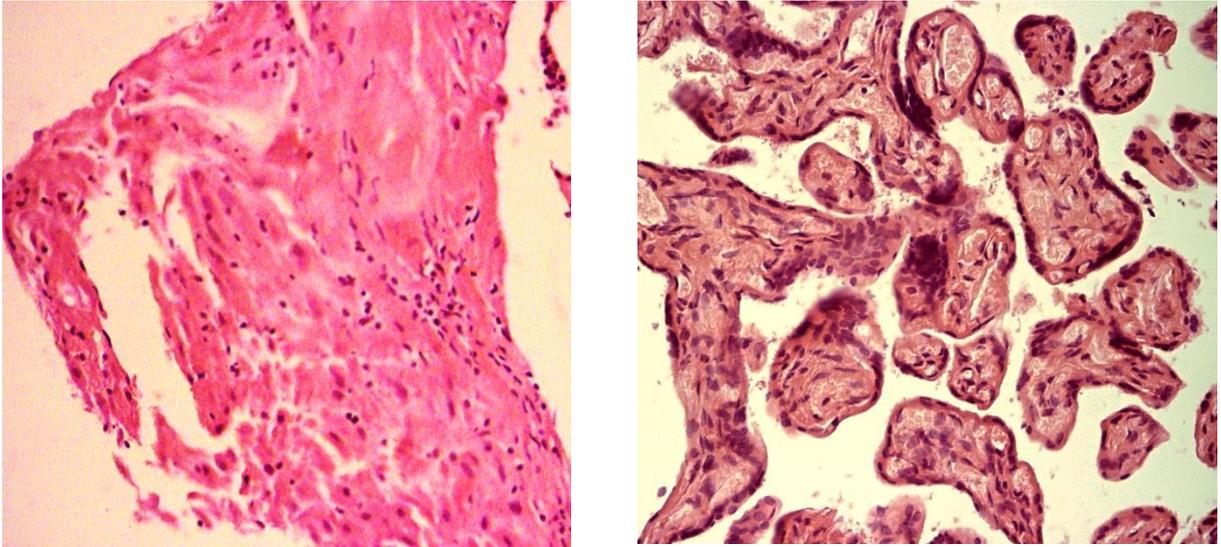


Рисунок 8. Снимок плаценты, окраска гематоксилином и эозином, х 20 (слева представлена децидуальная оболочка, справа - ворсинки)

Анализ результатов патоморфологического исследования установил, что в 72,7% (16 из 22) случаев в препаратах плацент, обследуемых 1 группы выявлены признаки хронической плацентарной недостаточности – нарушение строения ворсинчатого дерева, склерозированные ворсины, афункциональные зоны, сужение межворсинчатого пространства [44, 102]. Во 2 группе аналогичные изменения определялись в 75% (6 из 8) случаев. То есть, полученные результаты свидетельствуют о том, что фактор хронической плацентарной недостаточности присутствовал в обеих группах новорождённых.

Следующим этапом исследования была оценка RAGE в плацентах матерей обследуемых детей. Экспрессия RAGE может регистрироваться в плаценте в физиологических условиях [2]. При преждевременных родах происходит чрезмерная активация мембранносвязанного RAGE, что приводит к увеличению продукции провоспалительных цитокинов, ишемии и повреждению тканей плода [97]. Следовательно, повышенный уровень RAGE-иммунопозитивных клеток в плаценте может свидетельствовать о негативном влиянии на плод. В условиях гипоксии происходит связывание

RAGE с лигандом AGEs, который оказывает негативное влияние на миокард за счёт индукции процессов аутофагии кардиомиоцитов [97]. В этих условиях sRAGE сыворотки крови начинает активно связываться с RAGE, функционируя как рецептор-ловушка, что способствует ограничению зоны ишемического повреждения и функциональному восстановлению миокарда [37].

На рисунке 9 представлен фрагмент плаценты новорождённого ребёнка 1 группы, на котором представлены RAGE-иммунопозитивные соединительнотканые клетки – окрашены ярко-зеленым цветом.

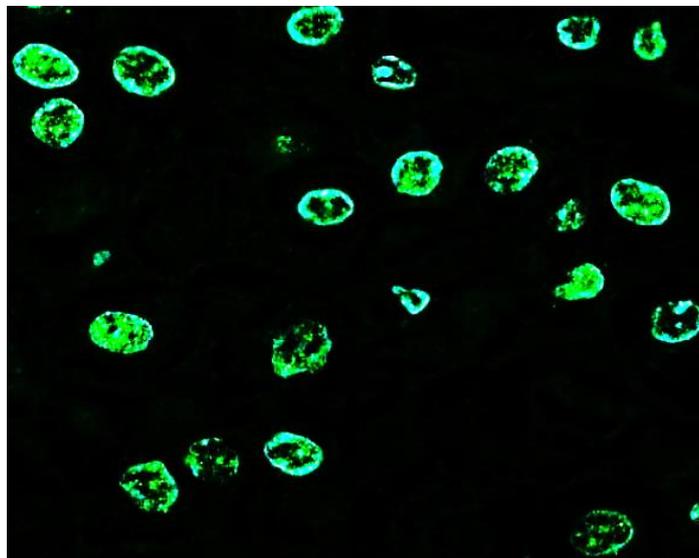


Рисунок 9. RAGE-иммунопозитивные клетки в плаценте матери недоношенного новорождённого ребёнка 1 группы, х 600

Было установлено следующее: количество RAGE-иммунопозитивных клеток в плацентах недоношенных новорождённых 1 группы был статистически значимо выше и составил 14,4% [10,3;23,5] в сравнении с показателем недоношенных новорождённых 2 группы – 7,5% [5,9;9,9] ($p=0,035$). Выявленное увеличение количества RAGE-иммунопозитивных клеток в плацентах новорождённых 1 группы представляет важную особенность влияния гипоксии, связанную с активацией повреждающих

лигандов и синтезом провоспалительных цитокинов у части новорождённых детей с перинатальной гипоксией [97].

Учитывая защитную функцию sRAGE в повреждённых тканях сердца и сосудов, была проведена динамическая оценка концентрации растворимой формы белка (sRAGE) в сыворотке крови у наблюдаемых в 1-е и на 7-е сутки жизни.

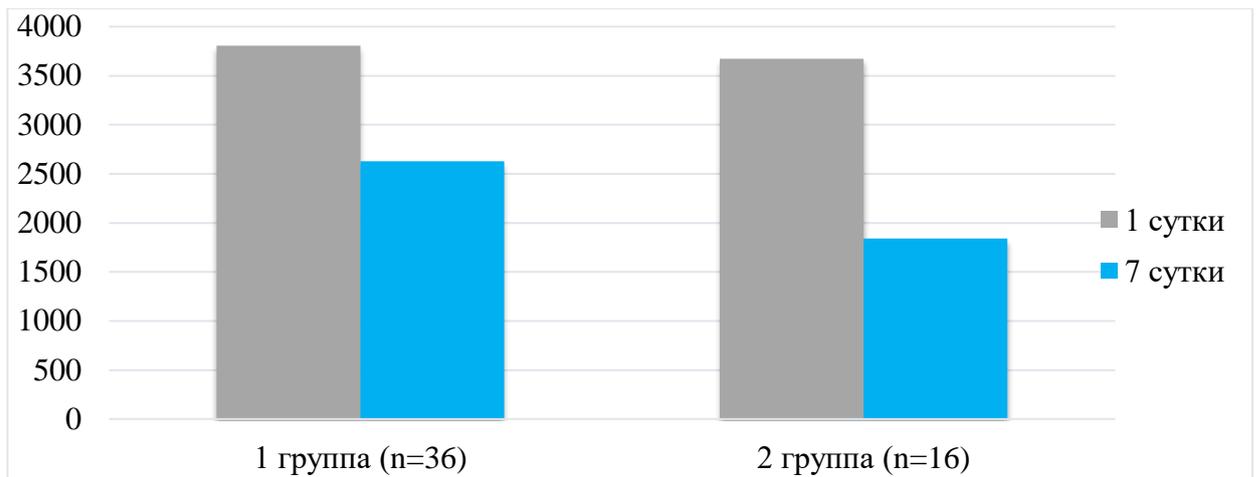


Рисунок 10. Динамика sRAGE в сыворотке крови у недоношенных новорождённых детей в раннем неонатальном периоде, пг/мл (Me)

Медиана концентрации sRAGE в 1-е сутки жизни не имела статистически значимых отличий в группах и составила (рис. 10): в 1 группе – 3805 пг/мл [3166;4907], во 2 группе – 3673 пг/мл [2879;4476]. К концу раннего неонатального периода в обеих группах концентрация sRAGE снижалась: у новорождённых 1 группы показатель уменьшился в 1,7 раза ($p=0,091$) и составил – 2626 пг/мл [1655;3167], у детей 2 группы в 2 раза ($p=0,046$) и составил – 1839 пг/мл [1182;3009]. Так как адаптивная роль sRAGE заключается в препятствовании процесса аутофагии кардиомиоцитов, мы предположили, что более выраженное снижение концентрации показателя у детей 2 группы (не имевших признаков ишемии миокарда) может отражать эффективную реализацию защитной функции sRAGE. То есть снижение концентрации sRAGE в сыворотке крови к концу раннего

неонатального периода можно расценивать как реализацию защитного механизма в условиях постгипоксического повреждения миокарда [111, 176].

Для понимания патогенеза ишемического повреждения и восстановления миокарда у недоношенных новорождённых представляет интерес изучение молекулы NO – биологическая роль которой заключается в обеспечении вазодилатации, индукции ангиогенеза, обеспечении цитотоксичности макрофагов против микроорганизмов и злокачественных клеток [135]. Кроме того, в физиологическом состоянии NO является регулятором сократимости миокарда, а в условиях гипоксии играет важную роль в кардиопротекции против повреждения по механизму ишемия/реперфузия [210].

Концентрация NO у недоношенных детей обеих групп определялась в сыворотке крови в 1-е и на 7-е сутки жизни (рис. 11). Медиана концентрации NO у обследуемых недоношенных новорожденных в 1-е сутки жизни составила: в 1 группе - 91,9 [76,8;195,8] мкмоль/л, во 2 группе - 120,8 [107,4;168,6] мкмоль/л, показатели не имели статистически значимых отличий ($p=0,411$). К концу раннего неонатального периода показатель вырос у всех недоношенных новорожденных детей: в 1 группе - в 3,3 раза ($p=0,009$), во 2 группе – в 2,4 раза ($p=0,017$) (рис. 11), достигнув соответственно у детей 1 группы 302,5 [249,9;352,1] мкмоль/л, у детей группы сравнения - 294,3 [246,9;336,6] мкмоль/л, также не имея отличий ($p=0,732$). То есть, в раннем неонатальном периоде у всех недоношенных детей отмечено компенсаторное увеличение концентрации молекул NO, направленное на вазодилатацию и защиту миокарда.

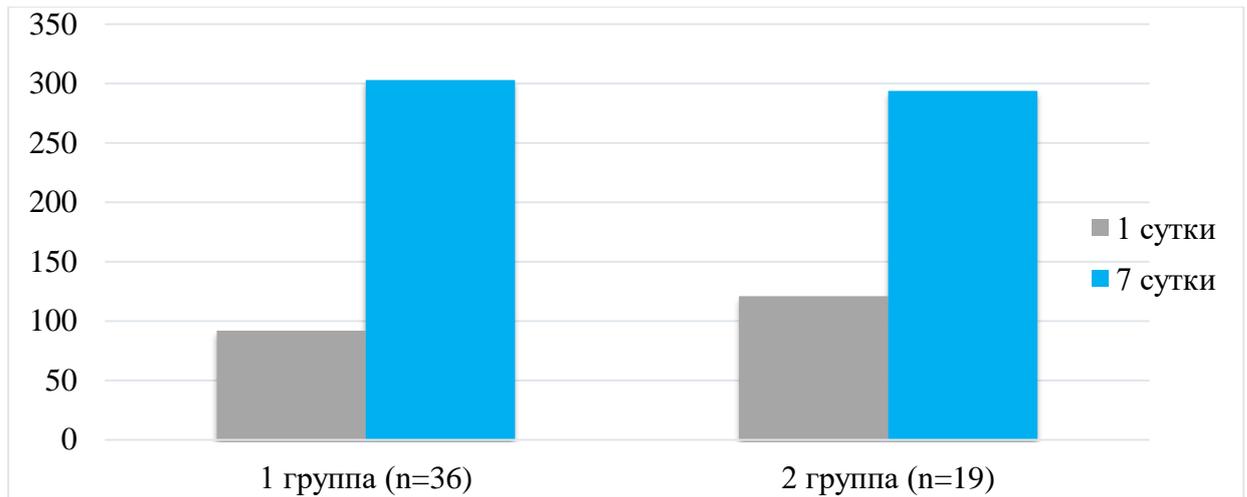


Рисунок 11. Динамика NO в сыворотке крови у недоношенных новорождённых детей в раннем неонатальном периоде, мкмоль/л (Me)

Исследование корреляционных показателей между уровнем тропонина I и концентрациями sRAGE и NO установило важные взаимосвязи. В 1 группе на 7-е сутки жизни выявлена умеренная отрицательная корреляционная зависимость между уровнем тропонина I и концентрацией sRAGE ($r=-0,509$, $p=0,044$), характеризующая вклад сывороточного RAGE в предотвращение ишемического повреждения сердца. Вероятно, снижение уровня sRAGE происходит вследствие его расходования в процессе связывания с лигандами, что является одним из ключевых адаптивных процессов. Также установлена умеренная прямая корреляционная зависимость между уровнем тропонина I и концентрацией NO ($r=0,645$, $p=0,004$). То есть, ишемическое повреждение миокарда является индуктором синтеза молекул NO, направленного на увеличение коронарного кровотока и восстановление метаболического потенциала кардиомиоцитов. Установленные корреляционные зависимости между уровнем тропонина I и концентрациями sRAGE и NO на 7-е сутки жизни подтверждает регуляторную роль данных молекул в процессе ишемии миокарда.

Таким образом, данное исследование установило, что в плацентах матерей новорождённых с ТИМ достоверно увеличивается количество RAGE-иммунопозитивных клеток, характеризую вероятность влияния

повреждающих лигандов на плод и новорожденного, способствуя тем самым развитию локального воспаления. Снижение к 7-м суткам жизни исходно высокого уровня sRAGE в сыворотке крови у детей с ТИМ и в группе сравнения, по-видимому, обусловлено участием данной молекулы в различных сигнальных путях для реализации защитного механизма. Увеличение уровня молекул NO в динамике, вероятно, имеет компенсаторное значение в условиях гипоксии. Выявленная корреляционная взаимосвязь с уровнем тропонина I подтверждает участие молекул sRAGE и NO в процессе ишемии миокарда у недоношенных новорожденных детей с дыхательными нарушениями при рождении.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Достижения современной неонатологии основаны на разработке и внедрении алгоритмов диагностики, терапии и реабилитации детей с врождёнными пороками развития, инфекционными заболеваниями и различными состояниями неонатального периода [5, 6, 10]. Исследования, посвящённые проблемам детей 1 месяца жизни, позволили создать и совершенствовать систему выхаживания недоношенных новорождённых детей, минимизируя влияние негативных факторов [35, 56].

Центральной причиной формирования и ухудшения течения патологических состояний у новорождённых является гипоксия [28, 76].

В центре внимания неонатологов находится поражение головного мозга, поскольку сохранность нейронов в наибольшей степени определяет прогноз новорождённого пациента [5, 8, 72]. Между тем, существуют доказательства того, что эффективный кровоток головного мозга зависит от величины сердечного выброса, а дисфункция миокарда способна значительно ухудшать течение постгипоксической энцефалопатии [33, 51, 100, 107, 131].

Первые описания транзиторной ишемии миокарда относятся к 60-70-м годам XX века [181]. Один из первых отечественных источников по данной проблеме от авторов Ивановской Т.Е. и Харит И.О. назывался «Кардиосклероз и коронарная болезнь у детей 1 года жизни», и был опубликован в 1967 году в третьем номере журнала Педиатрия. На первом этапе клиническая ситуация изучалась в группах детей с наиболее тяжёлыми вариантами ТИМ по типу фатального инфаркта миокарда, в формате описания клинических случаев [58, 67, 117, 125, 164]. Более активное изучение проблемы началось благодаря изменившимся критериям живорождённости и связанным с этими изменениями ростом младенческой летальности за счёт детей, рождавшихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела [6, 30, 84, 91, 172].

В течение последних пяти лет внимание неонатологов привлекли так называемые «поздние» недоношенные дети, которые могут в сравнении с недоношенными с ОНМТ и ЭНМТ выглядеть более «благополучными».

Группа детей, родившихся в сроке гестации 31-36 недель имеет отличительные черты развития, особенно ярко представленные характером адаптации в раннем неонатальном периоде [49, 90, 146, 161]. Изучение катамнеза детей, рождённых на 32-36 неделях гестации, показало значение транзиторной ишемии миокарда в развитии отсроченных нарушений функционального резерва сердца, отклонений формирования интеллекта и эмоционально-волевой сферы как у детей, так и у взрослых людей, родившихся недоношенными [106, 140, 196].

Тем не менее, отсутствие чётких диагностических критериев ТИМ, сложность дифференциации дыхательной и сердечной недостаточности у недоношенных детей, особенно получающих кислородотерапию, редкость выполнения и отличия интерпретации неонатальной ЭКГ затрудняют выявление поражения сердца и определение дальнейшей тактики ведения ребёнка в практической работе неонатолога.

Последнее десятилетие изменило направление исследований данной проблемы: на смену клинической оценки состояния новорождённых пришёл анализ процесса адаптации к гипоксии путём определения функционального статуса, молекулярных механизмов повреждения и защиты нейронов, эндотелиоцитов и кардиомиоцитов [15, 27, 43]. Современные научные исследования направлены на поиск более чувствительных (доклинических маркёров) поражения сердца, выявление закономерностей развития ТИМ, определяющих концепцию наблюдения пациентов.

Целью нашего исследования стала разработка дифференцированного подхода к наблюдению недоношенных детей с транзиторной ишемией миокарда на основе результатов динамического исследования клинического статуса, структурно-функциональных параметров сердца, маркёра повреждения миокарда тропонина I, характера адаптации к гипоксии в

раннем неонатальном периоде по количеству RAGE-иммунопозитивных клеток в плаценте и по динамике содержания sRAGE и молекул NO.

Для реализации задач настоящего исследования проведено наблюдение 82 новорождённых детей, которые, с учётом критериев включения, были рождены в сроке гестации 31-36 недель, имели дыхательные нарушения в первые часы жизни. Критериями исключения детей из исследования были: подозрение на генетические и хромосомные заболевания, наличие врождённых пороков развития, анемий, врождённых инфекционных заболеваний, отсутствие согласия законного представителя на участие в исследовании.

Проводилась оценка параметров физического развития, клинического состояния при рождении по шкале Апгар и шкале Сильвермана с учётом кислотно-основного состояния крови; исследование динамики параметров системы кровообращения в 1-е и на 7-е сутки жизни: электрических функций сердца методом 12-канальной ЭКГ (оценка патологических изменений, характеризующих ТИМ, проведена по классификации Jedeikin R. с соавт.); структурно-функциональных показателей по данным трансторакальной эхокардиографии с доплерометрией (оценка параметров с помощью ZscoreCalculator V.12, разработанного А.С. Шарыкиным). Для оценки ишемического повреждения кардиомиоцитов в 1-е 2 часа жизни и на 7-е сутки определялся уровень тропонина I (тест-система Architect system Stat Troponin I); механизмы повреждения и адаптации системы кровообращения изучались с помощью динамики концентрации молекул оксида азота (NO) и sRAGE в раннем неонатальном периоде; проводилась патоморфологическая оценка плацент и определялся процент RAGE-иммунопозитивных клеток в плацентах матерей обследуемых новорождённых.

Все новорождённые дети были разделены на 2 группы в соответствии с критериями R. Jedeikin с соавт. [185]: 1 группа – 53 недоношенных ребёнка с патологическими ЭКГ-изменениями, соответствующими ТИМ; 2 группа – 29 недоношенных новорождённых с нормальной ЭКГ.

Антропометрические данные наблюдаемых детей и клиническая оценка состояния по шкалам Апгар и Сильвермана не имели статистически значимых отличий в сравниваемых группах (Табл. 11).

Таблица 11 - Сравнительная характеристика недоношенных новорождённых детей, оценка по шкале Апгар и шкале Сильвермана при рождении, Ме [25;75]

	1 группа (n=53)	2 группа (n=29)	p
Гестационный возраст, нед	33 [32;34]	33,5 [32;34]	0,115
Масса тела, г	1940 [1750;2150]	2080 [1680;2480]	0,185
Длина тела, см	45 [44;48]	45 [44;48]	0,860
Окружность головы, см	30 [29;32]	31 [30;33]	0,236
Окружность грудной клетки, см	28 [27;30]	29 [27;30]	0,367
Оценка по шкале Апгар, б			
1 минута	6 [6;7]	7 [5;8]	0,428
5 минута	8 [8;8]	8 [7;8]	0,690
Оценка по шкале Сильвермана, б			
	4 [3;5]	4 [4;5]	0,491

Примечание: p – статистическая значимость, рассчитанная с использованием критерия Манна-Уитни между показателями 1 и 2 групп.

Анализ материнского анамнеза позволил выделить наиболее часто встречающийся фактор риска развития перинатальной гипоксии у недоношенных новорождённых (рис. 12). Лидирующим по частоте в целевой группе новорождённых оказался преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО), определяющий развитие внутриутробной гипоксии плода, высокий риск преждевременного рождения [1].

Следует отметить, что, по данным акушерского наблюдения, хроническая фетоплацентарная недостаточность по клиническим данным выявлялась в группе сравнения статистически значимо чаще, чем в основной группе. Именно поэтому результаты морфологического исследования плаценты, и особенно определение RAGE-иммунопозитивных клеток в

тканях плаценты были важны в оценке механизма развития повреждений миокарда у новорождённых детей.

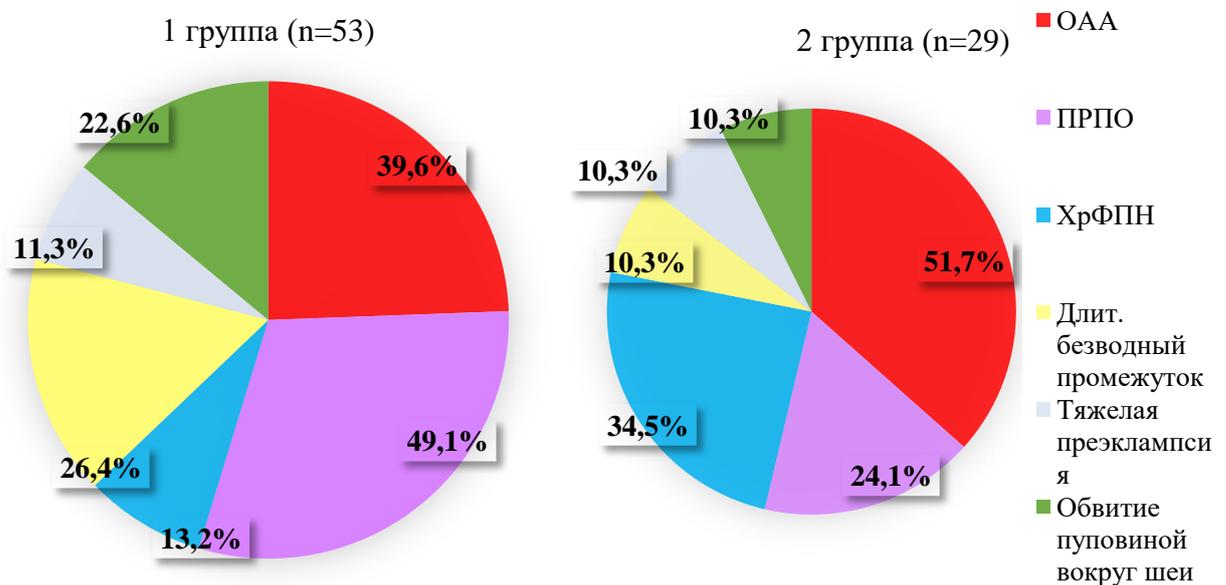


Рисунок 12. Факторы риска перинатальной гипоксии у недоношенных новорождённых детей, %

По результатам морфологического исследования, изменения, отражающие обеднение фетоплацентарного кровотока, обнаруживались в сравниваемых группах практически с одинаковой частотой – 72,7% (16 из 22) в 1 группе и 75% (6 из 8) во 2 группе. Тем не менее, у новорождённых с ТИМ процент RAGE-иммунопозитивных клеток оказался вдвое и статистически значимо выше – 14,4% [10,3;23,5], чем у детей 2-й группы – 7,5% [5,9;9,9] ($p=0,035$). Это подтвердило преимущество определения уровня RAGE-иммунопозитивных клеток в плаценте для оценки вклада гипоксии перед морфологическим исследованием [43, 150].

Диагностическая роль высокого уровня RAGE была неоднократно продемонстрирована у взрослых пациентов с заболеваниями сердца различной природы – от оперативной травмы до метаболических заболеваний сердца и сосудов [25, 98, 121, 198]. RAGE рассматривается как предиктор тканевой гипоксии и повреждения миокарда, в том числе

вследствие ишемии-реперфузии [96, 119, 128]. Растворимый фрагмент sRAGE, отщепляющийся от RAGE, реализует защитную функцию иммунной системы в отношении клеток эндотелия, нейронов и кардиомиоцитов, нейтрализуя повреждающие лиганды AGEs, провоспалительные цитокины в результате конкурентного связывания с ними [37].

В нашем исследовании обнаружено, что количество RAGE-иммунопозитивных клеток значительно выше в плацентах детей с ТИМ, и значения показателя более 10% (величина, равная 75 перцентилю показателя в группе сравнения - 7,5% [5,9;9,9]) подтверждают гипоксию плода, указывая на высокую вероятность её повреждающего влияния и необходимость объективного определения степени выраженности гипоксии у недоношенных новорождённых детей.

Оценка кислотно-основного состояния крови новорождённого ребёнка в первые минуты/часы жизни позволяет объективно судить о степени выраженности влияния гипоксии на организм ребёнка, сделать обоснованный терапевтический выбор и определить эффективность реанимационных мероприятий [13].

Анализ параметров газового состава крови в первый час жизни установил у новорождённых 1 группы признаки метаболического ацидоза, более выраженного в сравнении с новорождёнными 2 группы (Рис. 13).

Основными проявлениями нарушения кислотно-основного состояния крови у детей с ТИМ стали статистически значимо меньший уровень pH ($p=0,006$) и максимально выраженный дефицит оснований – медиана показателя достигла уровня BE -4,9 [-6,9; -3,1] ($p=0,001$), что подтвердило метаболический характер сдвигов.

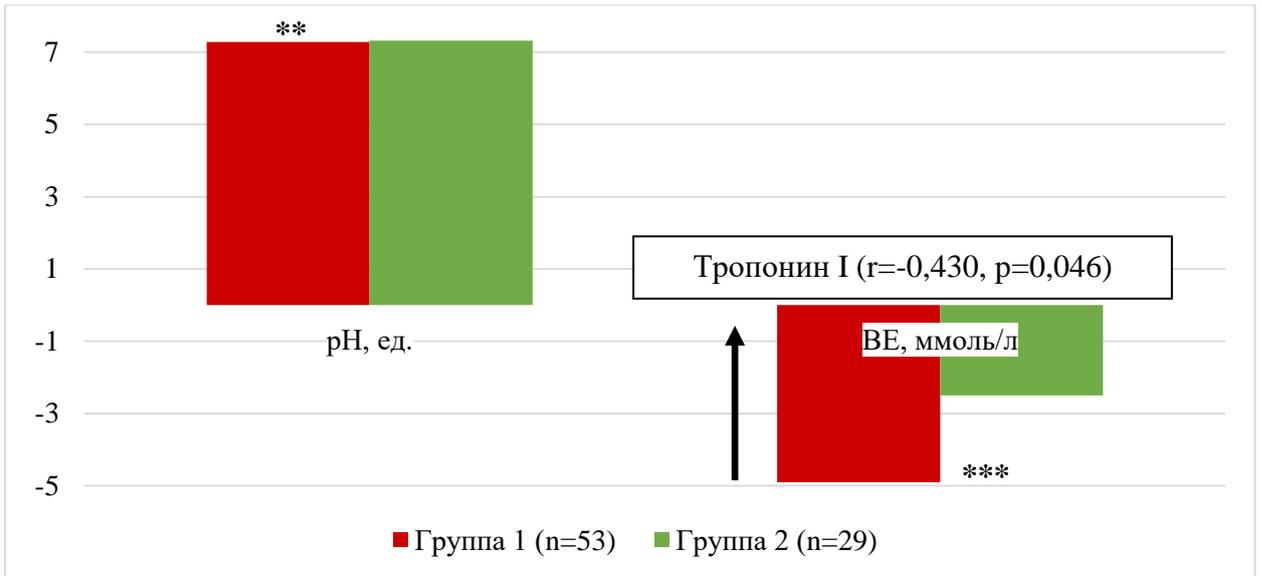


Рисунок 13. Показатели газового анализа крови у недоношенных новорождённых детей при рождении, Ме

Формирующийся под действием гипоксии ацидоз имеет отчётливое клиническое значение. Хорошо известна биологическая роль лактата: в условиях его избыточной концентрации он является индуктором активации перекисного окисления липидов, которое способствует модификации как внутренних мембран с высвобождением лизосомальных ферментов, так и внешней мембраны кардиомиоцита с нарушением её целостности [47].

Клинический статус детей в сочетании с нарушениями кислотно-основного состояния крови послужил обоснованием для оценки длительности и видов кислородотерапии у наблюдаемых детей. Кроме того, наличие метаболического ацидоза стало поводом для определения маркёров повреждения миокарда у новорождённых с признаками ишемии миокарда на ЭКГ.

Потребность в инвазивной или неинвазивной кислородотерапии, а также длительность её проведения являются важными клиническими критериями состояния детей с респираторными нарушениями [13, 28, 76]. Анализируя режимы кислородотерапии в сравниваемых группах, мы не выявили статистически значимых различий между группами по

длительности инвазивной терапии или получения увлажнённого кислорода через маску (табл. 12).

Таблица 12 - Особенности кислородотерапии у недоношенных новорождённых детей с ТИМ (часы; %)

Показатели	АИВЛ	НСРАР	Увл. кислород через маску
1/2 группа (часы)	27/20	16/10	72/36
p	0,884	0,236	0,117
sRAGE ₁			
r	-0,867	-0,676	
p	0,012	0,022	
соотношение пациентов, получавших АИВЛ/НСРАР			
1/2 группа (%)	92/72		
p	0,014		

Примечание: sRAGE₁ – уровень сывороточного RAGE в 1-е сутки жизни; АИВЛ – аппаратная искусственная вентиляция лёгких; НСРАР – nose continious positive airway pressure (назальная вентиляция с постоянным положительным давлением в дыхательных путях); p – статистическая значимость, рассчитанная с использованием критерия Манна-Уитни между показателями 1 и 2 групп; r, p – корреляционная взаимосвязь между показателями, рассчитанная с использованием критерия Спирмена.

Особенностью наблюдения недоношенных новорождённых с ТИМ в отделении реанимации была отрицательная динамика состояния детей на фоне терапии кислородом через маску и последующий перевод на АИВЛ или НСРАР. Важно отметить, что в 1 группе число детей, получавших кислородотерапию с помощью АИВЛ и НСРАР, было статистически значимо выше, чем во второй (p=0,014) (табл. 12). Длительность проведения данных видов терапии имела отрицательную сильную для АИВЛ (r=-0,867; p=0,012) и умеренную для НСРАР (r=-0,676; p=0,022) взаимосвязь с уровнем sRAGE в 1-е сутки жизни, отражающую развитие более глубоких дыхательных нарушений при меньших значениях sRAGE.

Учитывая ассоциацию sRAGE с развитием заболеваний, формирующихся на основе дисфункции эндотелия – лёгочной артериальной гипертензии, атеросклероза, сахарного диабета [98, 152, 176, 198, 205], мы

предположили, что транзиторная ишемия миокарда развивается по аналогичному пути повреждения сосудистой стенки, с развитием тканевой гипоксии, аутофагии эндотелиоцитов и кардиомиоцитов, и нарушения функции органов [20, 111, 190].

У 58% новорождённых 1 группы в течение раннего неонатального периода отмечено прогрессирующее увеличение концентрации тропонина I, медиана показателя к 7 суткам жизни достигла 0,147 нг/мл при норме 0,044 нг/мл, статистически значимо превышая значение показателя 2 группы ($p=0,008$). То есть, в половине случаев ишемия миокарда сопровождалась нарушением целостности клеточных мембран кардиомиоцитов.

Особый интерес представили корреляционные отношения концентрации sRAGE и уровня тропонина I. Отрицательная, средней силы зависимость между sRAGE и тропонином I к концу раннего неонатального периода (-0,509; 0,044) показала, что дефицит протективного влияния sRAGE способствует повреждению кардиомиоцитов вследствие развития эндотелиальной дисфункции и/или развития аутофагии [97].

Для понимания патогенетического значения этих изменений, мы изучили функциональные особенности сердца у новорождённых с ТИМ.

Состояние проводящей системы сердца и электрические функции сердца являются чувствительным индикатором адаптивных реакций к гипоксии. Известно, что в условиях дефицита кислорода снижается синтез макроэргов как в клетках пейсмекерах, так и в сократительном миокарде, хотя проводящая система считается более устойчивой к гипоксии [54]. Дефицит АТФ вызывает нарушения функций ионных каналов и формирует изменение полярности мембран кардиомиоцитов. При этом субэндокардиальная ишемия отображается формированием зоны положительного заряда мембран кардиомиоцитов и депрессией сегмента ST на ЭКГ, тогда как глубокая (трансмуральная) зона ишемии с отрицательным зарядом – подъёмом ST и формированием отрицательной волны T в левых грудных отведениях [39, 120, 142].

У всех детей 1 группы были выявлены патологические сдвиги на ЭКГ, которые у 81,1% (43) детей соответствовали 3-й степени, а у 18,9% (10) – 2-й степени ТИМ [185], тогда как в группе сравнения отклонений, характерных для ишемии миокарда, установлено не было. Мы обнаружили положительную зависимость ширины QRS_1 и концентрации NO и тропонина I на 7 сутки жизни), которая составила соответственно QRS_1/NO_7 $r=0,596$, $p=0,001$ и для $QRS_1/тропонин I_7$ – $r=0,611$, $p=0,003$.

Согласно литературным данным, молекула NO обладает наиболее эффективным защитным влиянием на эндотелий в условиях гипоксии благодаря своей способности связывания свободных радикалов и торможения свободно-радикального окисления, повреждающего различные клетки и ткани [42, 69, 159, 172]. Выявленная позитивная корреляционная зависимость концентрации NO и величины QRS у детей с ТИМ показало, что нарушение метаболизма Ca^{++} в кардиомиоцитах и замедление проведения импульса по миокарду имеют связь с гипоксией [32, 115].

В 1-е сутки жизни у 66% (35) детей 1 группы определялось клинически значимое удлинение интервала QTc (рис. 14), которое сохранялось у 20% (6) новорождённых к концу раннего неонатального периода, отражая возможный риск развития угрожающих тахиаритмий [25].

Среди неинвазивных и доступных клинической практике методов наиболее информативную оценку структурно-функциональных параметров сердца обеспечивает эхокардиографическое исследование с доплерографией [101, 187].

В ходе оценки структурно-функциональных параметров сердца у недоношенных детей необходимым был учёт двух факторов: относительной незрелости сердца и влияния внутриутробной гипоксии в обеих группах.

Признаки, характерные для обеих групп, включали функционирующий артериальный проток больших размеров – соответственно 3 [2;3,6] мм, и 3,5 [2,9;4] мм без гемодинамической значимости; а также признаки нарушения диастолического расслабления левого желудочка, которые

характеризовались увеличением вклада предсердной систолы в его наполнение. Показатели соотношения раннего и позднего трансмитрального кровотока (Е/А) были снижены относительно нормальных для данного гестационного возраста и были идентичными – 0,9 [0,8;1].

Сравнение данных параметров проводилось с учётом данных исследования Бойченко А.Д. с соавт. (2014) [82], в котором представлены нормальные значения трансмитрального потока, превышающие в соотношении раннего и позднего скоростных показателей единицу (Е/А) у новорождённых аналогичного гестационного возраста. Вероятно, более выраженное нарушение диастолического наполнения с преобладанием предсердной (активной) фазы является отличием недоношенных детей с перенесённой перинатальной гипоксией.

Установлено, что в 1-е сутки жизни у недоношенных новорождённых 1 группы отмечается статистически значимое преобладание конечного диастолического и конечного систолического объёмов левого желудочка, характеризующие в физиологических условиях у недоношенных детей адаптивную реакцию кровообращения, направленную на купирование тканевой гипоксии [126]. Конечный систолический объём является одной из наиболее чувствительных характеристик нарушения сократимости и заслуживает динамической оценки. Важность данного подхода подчёркивает ряд исследований, выявивших у детей с ТИМ, которые переносили тяжёлую сердечную недостаточность, формирование ремоделирования камер сердца по типу дилатации [84], аналогично постинфарктному ремоделированию [200].

Таблица 13 - Показатели внутрисердечной гемодинамики у недоношенных новорождённых детей в раннем неонатальном периоде, (Ме)

		D ПП, мм	D ЛП, мм	КДО ЛЖ, мл	КСО ЛЖ, мл
1-е сутки	1 группа (n=53)	14 [13;15]	12 [11;13] z-score 0,63	5,9 [5,1;6,8] z-score -1,04	1,6 [1,1;2,1] z-score -0,88
	2 группа	14 [13;15]	12 [11;13]	5,1 [3,9;6,1]	1,1 [1,0;1,8]

	(n=29)		z-score 0,50	z-score -1,58	z-score -1,33
	p	0,913	0,828	0,021	0,010
7-е сутки	1 группа (n=53)	13 [12;14]	12 [10;12] z-score 0,53	6,1 [5,1;6,3] z-score -0,96	1,6 [1,6;2,1] z-score -0,57
	2 группа (n=29)	14 [13;15]	11 [10;13] z-score 0,30	6,1 [5,1;7,2] z-score -1,16	2,1 [1,6;2,7] z-score -0,63
	p	0,024	0,907	0,897	0,620

Примечание: D ПП – диаметр правого предсердия; D ЛП – диаметр левого предсердия; КДО ЛЖ – конечный диастолический объём левого желудочка; КСО ЛЖ – конечный систолический объём левого желудочка; p – статистическая значимость, рассчитанная с использованием критерия Манна-Уитни между показателями 1 и 2 групп.

Прирост диастолической ёмкости левого желудочка обеспечивается у новорождённых благодаря присутствию в кардиомиоцитах уникального белка коннектина [208], обеспечивающего высокую растяжимость волокон миокарда и адаптацию как к родовому стрессу, так и к перестройке гемодинамики после старта самостоятельного дыхания, описанные с помощью технологии speckle-tracking [15].

Однако, не исключается такой вариант адаптации, при котором увеличение полости ЛЖ является признаком развития сердечной недостаточности на фоне асфиксии, полученное благодаря оценке растяжимости миокарда [169].

Несмотря на то, что у большинства новорождённых детей показатели внутрисердечной гемодинамики не выходили за пределы индивидуальных норм (z-score), корреляционный анализ установил патогенетическое значение тропонина I в развитии ТИМ у недоношенных детей.

Установленная положительная корреляционная взаимосвязь тропонина I с конечным диастолическим объемом левого желудочка в 1-е сутки жизни, вероятно, обусловлена вкладом ишемии в повреждение мембраны кардиомиоцитов с эпизодом снижения тонуса миокарда, и сохраняющегося повышения давления в малом круге кровообращения [67, 103]. Участие гипоксии в формировании гемодинамических нарушений подтверждают

обратная умеренная взаимосвязь размера правого предсердия с уровнем рН и слабая отрицательная зависимость конечного систолического объёма левого желудочка с уровнем рН и значением ВЕ (табл. 14).

Таблица 14 - Корреляционные взаимосвязи показателей кровообращения, показателей кислотно-основного состояния крови, уровня тропонина I и концентрации NO у недоношенных новорождённых с ТИМ (r; p)

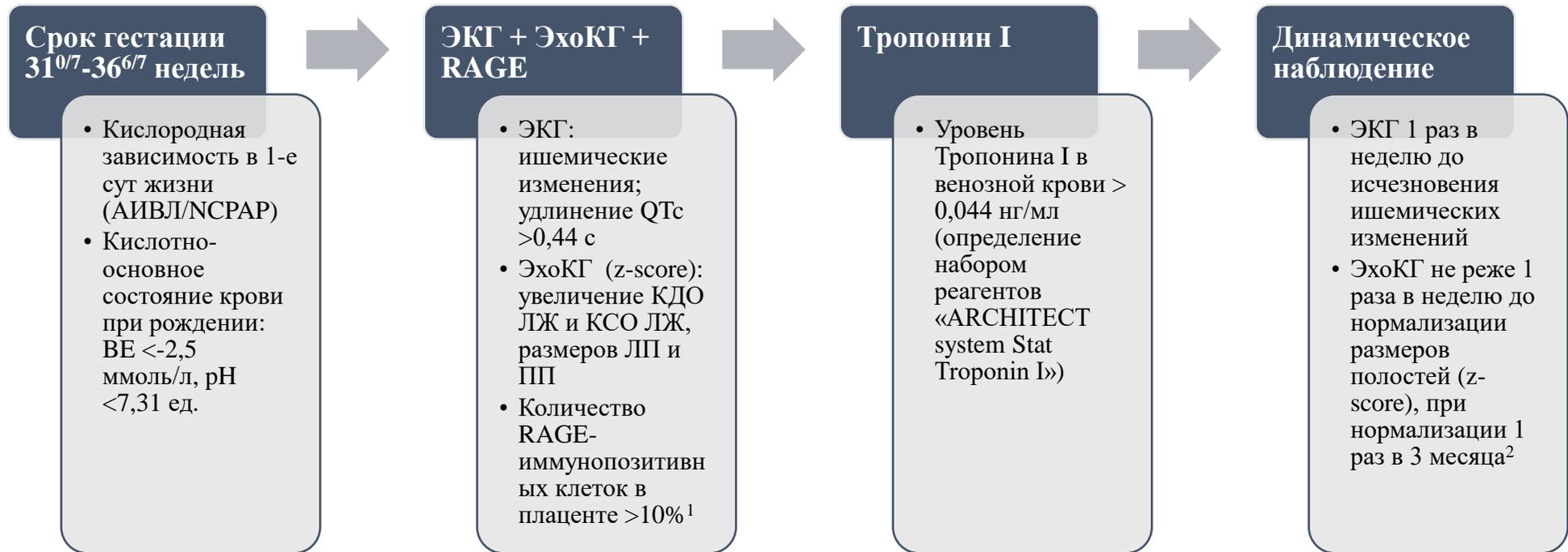
	QTc ₁ , с	D ПП ₁ , мм	D ЛП ₁ , мм	КДО ЛЖ ₁ , мл	КСО ЛЖ ₁ , мл	TrI ₇ , нг/мл
рН, ед.		-0,320; 0,019			-0,284; 0,041	
ВЕ, ммоль/л					-0,293; 0,035	
Tr I ₁ , нг/мл				0,468; 0,032		
NO ₁ , мкмоль/л	0,747; 0,012					
NO ₇ , мкмоль/л			0,732; 0,039			0,645; 0,004

Примечание: TrI₁ и TrI₇ – уровень тропонина I в 1-е и на 7-е сутки жизни; NO₁ и NO₇ – концентрация молекул оксида азота в 1 сутки и на 7 сутки; QTc₁ – скорректированный интервал QT в 1-е сутки; D ПП₁ – диаметр правого предсердия в 1-е сутки жизни; D ЛП₁ – диаметр левого предсердия в 1-е сутки жизни; КДО ЛЖ₁ – конечной диастолический объем в 1-е сутки жизни; КСО ЛЖ₁ – конечный систолический объем в 1-е сутки жизни; r, p – корреляционная взаимосвязь между показателями, рассчитанная с использованием критерия Спирмена.

К концу раннего неонатального периода медианы внутрисердечных гемодинамических параметров не имели отличий в группах, кроме диаметра правого предсердия, который оставался статистически значимо большим у детей с ТИМ, отражая, вероятно, задержку снижения физиологической гипертензии в малом круге кровообращения.

Прямая умеренная взаимосвязь концентрации тропонина I и конечного диастолического объёма ЛЖ в 1-е сутки жизни характеризует значение ишемического повреждения кардиомиоцитов в снижении тонуса миокарда с расширением полости левого желудочка. Дефицит кардиопротективного влияния NO у новорождённых с ТИМ подчёркивает позитивная взаимосвязь с величиной QTc (r=0,747; p=0,012) и размером левого предсердия (r=0,732;

$p=0,039$). То есть, у детей с ТИМ значительное повышение синтеза NO происходит с целью компенсации повреждения клеток миокарда.



¹ – дополнительный метод исследования

² – возможно укорочение интервала обследований в зависимости от тяжести состояния

Рисунок 14. Алгоритм наблюдения за новорождёнными детьми, рождёнными в сроке гестации 31^{0/7}-36^{6/7} недель

ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

5.1. Выводы

1. Клиническая картина ТИМ у новорождённых со сроком гестации 31^{0/7}-36^{6/7} недель маскируется дыхательной недостаточностью, формируется на фоне увеличения количества RAGE-иммунопозитивных клеток в плаценте, характеризуется метаболическим ацидозом и более частым применением инвазивной кислородотерапии, а также развитием деструктивных изменений в миокарде у 58% новорождённых.

2. Особенностью адаптации системы кровообращения у недоношенных новорождённых с ТИМ является удлинение корригированного интервала QT в 1-е сутки жизни, нарушение сократимости миокарда левого желудочка с позитивной динамикой объёмных параметров и сохраняющимся удлинением корригированного интервала QT у 20% новорождённых к концу раннего неонатального периода.

3. Формирование ТИМ у недоношенных новорождённых происходит на фоне снижения кардиопротективного действия NO с положительной взаимосвязью с уровнем тропонина I; отрицательная взаимосвязь концентрации sRAGE с уровнем тропонина I определяет участие рецептора в развитии нарушений адаптации системы кровообращения у новорождённых с ТИМ.

4. Учитывая клиническую неоднородность ТИМ у недоношенных новорождённых, а также уязвимость миокарда после перенесённой ишемии, предложен алгоритм выявления детей с повреждением мембран кардиомиоцитов, включающий оценку кислотно-основного статуса, характера кислородотерапии, данные ЭКГ и ЭхоКГ, по показаниям, определение уровня тропонина I, дополнительным методом исследования предложено определение количества RAGE-иммунопозитивных клеток в плацентах матерей.

5.2. Практические рекомендации

1. На основе полученных данных разработан алгоритм выявления ТИМ у недоношенных новорождённых детей с рекомендациями по дальнейшему их наблюдению в раннем неонатальном периоде.

1.1 Количество RAGE-иммунопозитивных клеток в материнских плацентах, превышающий 10%, ассоциирован с развитием ишемии миокарда у недоношенных новорождённых, что позволяет рекомендовать данное значение показателя к его использованию в качестве предиктора ТИМ.

1.2 Недоношенным новорождённым с признаками дыхательных нарушений, которые стали поводом для начала неинвазивной или инвазивной кислородотерапии в 1-е сутки жизни, а также с признаками метаболического ацидоза при рождении (уровень ВЕ $< -2,5$ ммоль/л, рН $< 7,31$ ед.), рекомендовано проведение электрокардиографии с интерпретацией данных по классификации Jeidekin R. с соавт., оценкой скорректированного интервала QTc, и эхокардиографии с доплерометрией (и оценкой показателей с помощью ZscoreCalculator V.12).

1.3 При наличии признаков ишемии миокарда на электрокардиограмме и/или удлинении QTc $> 0,44$ с и/или изменениям параметров по данным эхокардиографии (увеличение объёмных показателей левых отделов сердца, правого предсердия z-score $> 1,65$) недоношенным новорождённым рекомендовано определение уровня тропонина I.

1.4 Подтверждение ишемического повреждения миокарда (уровень тропонина I $> 0,044$ нг/мл) является поводом для динамического наблюдения ребёнка с оценкой ЭКГ 1 раз в неделю до исчезновения ишемических изменений, и ЭхоКГ не реже 1 раза в неделю до нормализации размеров полостей сердца с учётом z-score.

2. После перенесённой ТИМ детям рекомендуется наблюдение детского кардиолога с выполнением ЭКГ и ЭхоКГ исследований и расширением обследования по показаниям.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ, ПРИНЯТЫХ В ДИССЕРТАЦИИ:

АД – артериальное давление

АДд – диастолическое артериальное давление

АДс – систолическое артериальное давление

АИВЛ – аппаратная искусственная вентиляция легких

АСТ - аспаратаминотрансфераза

АТФ - аденозинтрифосфат

ВПС – врождённые пороки сердца

ГДН – гемодинамические нарушения

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

ЗВУР – задержка внутриутробного развития

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

КДО – конечный диастолический объем

КДР – конечный диастолический размер

КСО – конечный систолический объем

КСР – конечный систолический размер

КФК-МВ – креатинфосфокиназа миокардиальный изофермент

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛЖ – левый желудочек

МКБ-10 – международная классификация болезней десятого пересмотра

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОАА – отягощённый акушерский анамнез

ОАП – открытый артериальный проток

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОНМТ – очень низкая масса тела при рождении

ПРПО – преждевременный разрыв плодных оболочек

РДСН – респираторный дистресс-синдром новорожденного

СД – сахарный диабет

СДЛА – системное давление в легочной артерии

ТИМ – транзиторная ишемия миокарда

ФВ - фракция выброса

ФУсv – фракция укорочения циркулярного волокна

ХрФПН – хроническая фетоплацентарная недостаточность

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

цАМФ – циклический аденозинмонофосфат

ЦНС – центральная нервная система

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭНМТ – экстремально низкая масса тела при рождении

ЭОС – электрическая ось сердца

ЭхоКГ – эхокардиография

AGEs – конечные продукты гликирования

BE – уровень оснований в газовом анализе крови

D ЛП – диаметр левого предсердия

D ПП – диаметр правого предсердия

ESC – Европейское общество кардиологов

NO – оксид азота

NOS – синтаза оксида азота

NCRAP - назальная вентиляция легких с постоянным положительным давлением в дыхательных путях

pO₂ – парциальное давление кислорода

pCO₂ – парциальное давление углекислого газа

RAGE – Receptor for Advanced Glycation end Products - мультилиганд 1 типа трансмембранных гликопротеинов, принадлежащих к иммуноглобулинам

sRAGE – сывороточный или растворимый RAGE

STEMI - ST-elevation myocardial infarction

TnI – тропонин I

TnT – тропонин T

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Азбукина, Л. Н. Репродуктивное здоровье женщин в профилактике инвалидизации новорожденных / Л. Н. Азбукина, Н. Г. Дорофеева. – DOI 10.17749/2313-7347.2017.11.1.026-030 // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2017. – Т. 11, № 1. – С. 26–30.
2. Айламазян, Э. К. Функциональная морфология плаценты человека в норме и при патологии: нейроиммуноэндокринологические аспекты / Э. К. Айламазян, В. О. Полякова, И. М. Кветной. – Санкт-Петербург : Изд-во Н-Л, 2012. – 175 с.
3. Андреева, А. А. Механизмы нарушений функций сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) и отдаленные последствия / А. А. Андреева, Н. С. Якушенко, Т. И. Опарина // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. 60, № 3. – С. 32–36.
4. Бабиянц, А. Я. Проблемы перинатального поражения центральной нервной системы у детей, рождённых женщинами с сахарным диабетом / А. Я. Бабиянц, А. А. Афонин // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2017. – № 2. – С. 28–37.
5. Базовая помощь новорождённому - международный опыт / под ред. Н. Н. Володина, Г. Т. Сухих ; науч. ред. Е. Н. Байбарина, И. И. Рюмина. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 208 с.
6. Баранов, А. А. Смертность детского населения в России: состояние, проблемы и задачи профилактики / А. А. Баранов, В. Ю. Альбицкий, Л. С. Намазова-Баранова. – DOI 10.15690/vsp.v19i2.2102 // Вопросы современной педиатрии. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 96–106.
7. Барашнев, Ю. И. Перинатальная неврология / Ю. И. Барашнев. – изд. 2-е, доп. – Москва : Триада-Х, 2011. – 670 с.

8. Биомаркеры повреждения головного мозга у новорожденных / А. М. Приходько, А. Р. Киртбая, А. Ю. Романов, О. Р. Баев // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т. 6, № 1(19). – С. 70–76.
9. Блинецова, Е. А. Современные представления о задержке внутриутробного развития у недоношенных детей (обзор литературы) / Е. А. Блинецова, Н. И. Кулаков, Л. К. Антонова // Верхневолжский медицинский журнал. – 2015. – Т. 14, № 4. – С. 13–18.
10. Бокерия, Е. Л. Перинатальная кардиология: настоящее и будущее. Часть I: врожденные пороки сердца / Е. Л. Бокерия. – DOI 10.21508/1027-4065-2019-64-3-5-10 // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т. 64, № 3. – С. 5–10.
11. Бокерия, Е. Л. Перинатальная кардиология: настоящее и будущее. Часть II: нарушение ритма сердца и проводимости / Е. Л. Бокерия. – DOI 10.21508/1027-4065-2019-64-4-6-10 // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т. 64, № 4. – С. 6–10.
12. Варианты постгипоксического синдрома дезадаптации сердечно-сосудистой системы новорожденных с различным сроком гестации / А. А. Лебеденко, М. С. Касьян, Е. В. Носова, Т. Б. Козырева // Актуальные вопросы педиатрии : научно-практическая конференция педиатров Юга России. – Ростов-на-Дону, 2014. – С. 133–136.
13. Ведение новорождённых с респираторным дистресс-синдромом. Клинические рекомендации / А. П. Аверин, А. Г. Антонов, Е. Н. Байбарина [и др.] ; под ред. Н. Н. Володина. – Москва, 2016. – 38 с.
14. Виноградова, И. В. Транзиторная ишемия миокарда у новорожденных / И. В. Виноградова, Д. О. Иванов // Артериальная гипертензия. – 2013. – Т. 19, № 4. – С. 343–347.
15. Влияние вскармливания на механику левого желудочка сердца у детей, рожденных с низкой и экстремально низкой массой тела / Е. Н. Павлюкова, М. В. Колосова, Г. В. Неклюдова, Р. С. Карпов. – DOI 10.29001/2073-8552-

2020-35-3-67-78 // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2020. – Т. 35, № 3. – С. 67–78.

16. Дебют генетически обусловленной дилатационной кардиомиопатии в исходе перенесённого миокардита (клинический случай) / Д. В. Замараева, И. И. Трунина, Н. П. Котлукова [и др.]. – DOI 10.33029/2308-1198-2020-8-3-110-118 // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. – 2020. – Т. 8, № 3. – С. 110–118.

17. Диагностика и лечение шока у новорождённых детей. Клинические рекомендации / Д. С. Крючко, А. Л. Карпова, М. Е. Пруткин [и др.]. – 2019. – 30 с. – URL: <http://niiomm.ru/attachments/article/370/Диагностика%20и%20лечение%20шока%20у%20новорожденных%20детей.pdf> (дата обращения: 01.11.2022).

18. Динамика показателей церебральной гемодинамики и эндотелий-зависимых факторов ее регуляции у детей с перинатальным поражением ЦНС на первом году жизни / А. А. Афонин, В. В. Строгулин, И. Г. Логинова [и др.] // Педиатрия. – 2011. – Т. 90, № 1. – С. 30–34.

19. Динамика структурных и функциональных параметров сердца у детей первого года жизни, перенесших транзиторную ишемию миокарда в раннем неонатальном периоде / А. А. Лебеденко, Т. Д. Тараканова, Т. Б. Козырева [и др.]. – DOI 10.21508/1027-4065-2017-62-1-53-59 // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62, № 1. – С. 53–59.

20. Дисфункция синусового узла по данным холтеровского мониторирования у недоношенных новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию / Т. Ю. Лебедева, А. Н. Шибяев, С. Ф. Гнусаев, О. Б. Федяркина // Вестник аритмологии. – 2013. – № 73. – С. 43–48.

21. Егорская, Л. Е. Становление кровообращения у новорождённых детей различного гестационного возраста с перинатальной гипоксией и респираторным дистресс-синдромом / Л. Е. Егорская, А. В. Прахов // Педиатрия. – 2013. – № 2. – С. 150–155.

22. Захарова, С. Ю. Гуморальные маркеры дисфункции эндотелия у детей первого года жизни, родившихся с синдромом задержки внутриутробного развития / С. Ю. Захарова, Л. Г. Левина. – DOI 10.21508/1027-40652019-64-6-57-61 // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т. 64, № 6. – С. 57–61.
23. Захарова, С. Ю. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у новорождённых и детей первого года жизни, родившихся с синдромом задержки внутриутробного развития / С. Ю. Захарова, Л. Г. Левина // Лечение и профилактика. – 2019. – Т. 9, № 1. – С. 17–24.
24. Зимницкая, О. В. Особенности эндотелиальной дисфункции при гипертонической болезни / О. В. Зимницкая, М. М. Петрова // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 1, № 3. – С. 29–33.
25. Изучение роли факторов роста фибробластов (β FGF, TGF β 1), маркеров воспаления (IL-6, TNF- α , CRP) и конечных продуктов гликирования (AGE, RAGE) у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа / Е. В. Иванникова, К. В. Мелкозёров, В. Ю. Калашников [и др.]. – DOI 10.14341/2072-0351-819 // Сахарный диабет. – 2013. – № 3. – С. 64–70.
26. Клинико-anamнестическая характеристика нарушений ритма сердца у новорожденных детей / Л. М. Баюнова, Е. В. Скударнов, О. М. Малюга, Н. А. Журавлева // Педиатрический вестник Южного Урала. – 2017. – № 1. – С. 25–28.
27. Клинико-лабораторная оценка функции эндотелия при развитии перинатальных поражений ЦНС у новорожденных от матерей с гестозом / И. Г. Попова, Т. В. Чаша, Г. Н. Кузьменко [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2010. – Т. 55, № 4. – С. 18–22.
28. Клинические рекомендации. Неонатология / под ред. Н. Н. Володина, Д. Н. Дегтярева, Д. С. Крючко. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 320 с.
29. Ковалев, И. А. Нарушения ритма сердца у новорождённых и детей раннего возраста: характер течения и перинатальные факторы риска развития аритмий / И. А. Ковалев, С. Ю. Усенков, Л. И. Свинцова. –

DOI 10.20538/1682-0363-2013-6-31-37 // Бюллетень сибирской медицины. – 2013. – Т. 12, № 6. – С. 31–37.

30. Колобова, А. В. Особенности содержания SRAGE, лиганда S100B и цитокина TGFB1 в зависимости от перинатальной патологии у женщин, перенесших угрозу преждевременных родов в 22-27 недель / А. В. Колобова, Н. Ю. Борзова, Н. Ю. Сотникова // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2014. – № 2. – С. 57–61.

31. Колобова, А. В. Содержание SRAGE и белка S100B при угрожающих преждевременных родах в сроке 22–27 недель / А. В. Колобова, Н. Ю. Сотникова, Н. Ю. Борзова // *Российский иммунологический журнал*. – 2013. – Т. 7, № 2-3. – С. 313–322.

32. Костоусова, Е. В. Прогнозирование постгипоксической кардиопатии у новорожденных от матерей с врожденными пороками сердца / Е. В. Костоусова, С. Ю. Захарова // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2015. – Т. 60, № 2. – С. 49–53.

33. Краева, О. А. Особенности центральной и церебральной гемодинамики у недоношенных новорождённых в неонатальном периоде / О. А. Краева, Н. В. Башмакова // *Лечение и профилактика*. – 2018. – Т. 1, № 8. – С. 31–34.

34. Крикунова, О. В. Сердечные тропонины в практике врача / О. В. Крикунова, Р. В. Висков. – Москва : Медпресс-информ, 2016. – 236 с.

35. Кузнецов, Д. В. К вопросу о совершенствовании трехуровневой системы оказания перинатальной помощи / Д. В. Кузнецов // *Sciences of Europe*. – 2018. – № 25-1(25). – С. 43–47.

36. Лашина, Н. Б. Комплексная оценка сердечно-сосудистой системы у доношенных новорождённых с риском поражения миокарда / Н. Б. Лапина // *Медицинская панорама*. – 2013. – № 3. – С. 52–56.

37. Лиганды RAGE-белков: роль в межклеточной коммуникации и патогенезе воспаления / Ю. А. Успенская, Ю. К. Комлева, Е. А. Пожиленкова [и др.]. – DOI 10.15690/vramn566 // *Вестник РАМН*. – 2015. – Т. 70, № 6. – С. 694–703.

38. Лукьянова, Л. Д. Сигнальные механизмы гипоксии / Л. Д. Лукьянова. – Москва : Российская академия наук, 2019. – 215 с.
39. Лутфуллин, И. Я. Клиническая интерпретация электрокардиограмм в практике неонатолога / И. Я. Лутфуллин, А. И. Сафина, З. Р. Садыкова // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 6, № 6. – С. 108–114.
40. Луценко, М. Т. Строение плаценты при физиологически протекающей беременности (обзор литературы) / М. Т. Луценко, И. В. Довжикова // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2009. – № 32. – С. 30–39.
41. Медиаторы эндотелиальной дисфункции при церебральной ишемии у недоношенных детей / И. Е. Смирнов, А. Г. Кучеренко, И. А. Беляева [и др.]. – DOI 10.18821/1560-9561-2017-20(4)-196-201 // Российский педиатрический журнал. – 2017. – Т. 20, № 4. – С. 196–201.
42. Мельникова, Ю. С. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней / Ю. С. Мельникова, Т. П. Макарова. – DOI 10.17750/KMJ2015-659 // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96, № 4. – С. 659–665.
43. Метод прогнозирования перинатальных гипоксических поражений Центральной нервной системы у новорожденных / А. В. Смирнова, Н. Ю. Борзова, Н. Ю. Сотникова [и др.]. – DOI 10.18821/0869-2084-2019-64-2-89-93 // Клиническая лабораторная диагностика. – 2019. – Т. 64, № 2. – С. 89–93.
44. Милованов, А. П. Функциональная морфология вне ворсинчатого (периферического) цитотрофобласта плаценты человека / А. П. Милованов, Е. Г. Курик // Архив анатомии, гистологии, эмбриологии. – 1990. – Т. 99, № 10. – С. 77–82.
45. Михаленко, И. В. Гуморальные показатели состояния системы сосудистого эндотелия и гемостаза у недоношенных новорождённых детей с гипоксическим поражением ЦНС / И. В. Михаленко, Е. В. Михалев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – Т. 59, № 2. – С. 61–65.

46. Нормативные параметры ЭКГ у детей и подростков / М. А. Школьников, И. М. Миклашевич, Л. А. Калинин [и др.] ; под ред. М. А. Школьниковой, И. М. Миклашевич, Л. А. Калинина. – Москва : ПРЕСС-АРТ, 2010. – 232 с.
47. Осколок, Л. Н. Основные механизмы повреждения клеток Н учебное пособие / Л. Н. Осколок, Г. В. Порядин. – Москва : ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, 2016. – 54.
48. Особенности адаптации сердечно-сосудистой системы в неонатальном периоде у детей с задержкой внутриутробного развития / Л. Н. Петрова, Е. А. Трубачев, Т. В. Коваленко, А.М. Ожегов. – DOI 10.21508/1027-4065-2016-61-3-40-45 // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61, № 3. – С. 40–45.
49. Особенности неонатальной адаптации и постнатального развития детей, родившихся на сроке 34⁰/7-36⁶/7 недель / Л. Р. Тимофеева, И. И. Рюмина, О. В. Ионов [и др.]. – DOI 10.18565/aig.2017.1.72-6 // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 1. – С. 72–76.
50. Особенности оказания неотложной и реанимационной помощи новорожденным, родившимся в 22-27 недель гестации / Т. К. Мавропуло, Д. О. Иванов, Д. Н. Сурков, А. Ю. Фот // Детская медицина Северо-Запада. – 2012. – Т. 3, № 2. – С. 4–13.
51. Особенности течения восстановительного периода гипоксического поражения центральной нервной системы у детей первого года жизни с врождёнными пороками сердца / В. А. Желев, А. С. Погудина, Е. В. Михалев [и др.]. – DOI 10.29001/2073-8552-2020-35-3-53-58 // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2020. – Т. 35, № 3. – С. 53–58.
52. Особенности функции эндотелия у недоношенных новорождённых с респираторным дистресс-синдромом / Г. Н. Кузьменко, С. Б. Назаров, А. И. Малышкина, И. Г. Попова. – DOI 10.18821/0869-2084-2016-61-4-214-219 // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – Т. 61, № 4. – С. 214–219.

53. Оценка эффективности лечения новорождённых с преходящей ишемией миокарда / Ю. Н. Довнар, А. А. Тарасова, И. Ф. Острейков, В. Н. Подкопаев. – DOI 10.15360/1813-9779-2018-1-12-22 // Общая реаниматология. – 2018. – Т. 14, № 1. – С. 12–22.
54. Патоморфология заболеваний сердца у новорожденных детей / О. П. Сарыева, М. В. Каменская, Л. В. Кулида, Л. П. Перетятко // Мать и дитя в Кузбассе. – 2014. – № 2(57). – С. 13–19.
55. Перепелица, С. А. Респираторный дистресс-синдром новорождённых: ранняя диагностика, профилактика и лечение / С. А. Перепелица, А. М. Голубев, В. В. Мороз. – DOI 10.15360/1813-9779-2012-4-95 // Общая реаниматология. – 2012. – Т. 8, № 4. – С. 95–102.
56. Письмо Министерства здравоохранения РФ от 20 ноября 2014 г. N 15-4/10/2-8757 О направлении методического письма "Совершенствование трехуровневой системы оказания медицинской помощи женщинам в период беременности, родов и в послеродовом периоде". – URL: <https://base.garant.ru/71206458/?ysclid=la7ys3s6gb233315573> (дата обращения: 06.11.2022).
57. Поражение миокарда при герпесвирусных инфекциях у детей: очевидная взаимосвязь / Т. А. Чеботарева, И. И. Трунина, А. А. Чебуркин [и др.]. – DOI 10.20953/1729-9225-2018-1-93-100 // Инфекционные болезни. – 2018. – Т. 16, № 1. – С. 93–100.
58. Постгипоксическая дезадаптация сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей / Л. В. Симонова, Н. П. Котлукова, Н. В. Гайдукова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2001. – № 2. – С. 8–12.
59. Постгипоксическая ишемия миокарда у новорожденных детей: диагностика и терапия тяжелых форм / Ю. Н. Белова, А. А. Тарасова, В. Н. Подкопаев, И. Ф. Острейков // Анестезиология и реаниматология. – 2012. – № 1. – С. 65–68.

60. Постгипоксическая кардиопатия у новорождённых: новые возможности лечения / С. В. Гарина, Л. А. Балыкова, И. С. Назаров [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2017. – Т. 96, № 1. – С. 26–34.
61. Прахов, А. В. Неонатальная кардиология : руководство для врачей / А. В. Прахов. – 2-е изд., доп. и перераб. – Нижний Новгород : Изд-во НижГМА, 2017. – 464 с.
62. Прогностическая ценность биомаркеров сердечной недостаточности в оценке кардиальной дисфункции у плода и новорожденного / О. А. Савченко, Е. Б. Павлинова, Н. А. Полянская [и др.]. – DOI 10.21508/1027-4065-2021-66-2-41-48 // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66, № 2. – С. 41–48.
63. Проект клинического протокола по диагностике и терапии персистирующей легочной артериальной гипертензии новорождённых / А. А. Буров, В. А. Гребенников, Д. С. Крючко [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2014. – № 1. – С. 145–160.
64. Ранняя диагностика неблагоприятных последствий перинатальных гипоксически-ишемических поражений головного мозга у недоношенных детей и оптимизация их лечения / Н. Н. Володин, М. И. Медведев, М. Г. Дегтярева [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2010. – Т. 89, № 2. – С. 101–106.
65. Распределение десмина в миокарде при острой ишемии в эксперименте / С. В. Савченко, В. П. Новоселов, Р. В. Скребов [и др.] // Медицина и образование в Сибири. – 2016. – № 4. – С. 14.
66. Реанимация и стабилизация состояния новорождённых детей в родильном зале. Методическое письмо / под ред. Е. Н. Байбаринной. М., 2020 / А. Г. Антонов, А. А. Буров, Н. Н. Володин [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 8, № 1 (27). – С. 34–52.
67. Ревуненков, Г. В. Эхокардиография в диагностике инфаркта миокарда у новорождённых / Г. В. Ревуненков, К. А. Валялов. –

DOI 10.15690/pf.v12i3.1358 // Педиатрическая фармакология. – 2015. – Т. 12, № 3. – С. 320–322.

68. Роль рецептора для конечных продуктов гликирования (RAGE) и его лигандов в репродукции человека / А. В. Смирнова, Н. Ю. Борзова, А. И. Малышкина, Н. Ю. Сотникова. – DOI 10.18565/aig.2020.7.20-26 // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 7. – С. 20–26.

69. Роль свободного и депонированного оксида азота в адаптации к гипоксии сердечно-сосудистой системы / Е. Б. Манухина, С. Ю. Машина, М. А. Власова [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2004. – Т. 3, № 3(13). – С. 4–11.

70. Сатаева, Т. П. Структура миокарда и цитохимические показатели крови крыс в условиях гистотоксической гипоксии / Т. П. Сатаева, И. В. Заднипрный, О. С. Третьякова. – DOI 10.19163/1994-9480-2018-2(66)-86-91 // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2018. – № 2(66). – С. 86–91.

71. Сахарова, Е. С. Недоношенность как медико-социальная проблема здравоохранения. Часть 1 / Е. С. Сахарова, Е. С. Кешишян, Г. А. Алямовская. – DOI 10.21508/1027-4065-2017-62-3-15-19 // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62, № 3. – С. 15–19.

72. Современные представления о патогенезе перинатального ишемического повреждения клеток нейроваскулярной единицы головного мозга: молекулы-мишени для нейропротекции / А. В. Моргун, Н. В. Кувачева, Т. Е. Таранушенко [и др.] // Вестник РАМН. – 2013. – № 12. – С. 26–35.

73. Состояние газового гомеостаза и кислородтранспортной функции крови у детей первого года жизни с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении / Е. В. Фарейтор, А. М. Литвинова, С. Ю. Захарова, Л. А. Пестряева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – Т. 60, № 2. – С. 57–65.

74. Состояние миокарда новорожденных после перинатальной гипоксии и методы коррекции постгипоксической патологии сердца / В. П. Булатов, Л. К. Фазлеева, М. Н. Алиева [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2008. – Т. 7, № 5. – С. 98–100.
75. Состояние сердца у новорожденных детей с постгипоксической ишемией миокарда на фоне кардиотропной терапии / А. А. Тарасова, Ю. Н. Белова, И. Ф. Острейков, В. Н. Подкопаев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2013. – Т. 58, № 2. – С. 24–29.
76. Степанова, О. А. Комплексная перинатальная стратегия по ведению респираторного дистресс-синдрома недоношенных новорожденных: основные положения европейского консенсуса. Пересмотр 2013 года / О. А. Степанова, А. И. Сафина // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 6, № 6. – С. 129–134.
77. Суточный профиль артериального давления у новорожденных с низкой массой тела в позднем неонатальном периоде / И. И. Лавренюк, М. Я. Ледяев, А. С. Герасимова, Л. К. Гавриков // Вестник ВолгГМУ. – 2014. – Т. 2, № 50. – С. 66–68.
78. Талаев, В. Ю. Влияние цито- и синтицитотрофобласта плаценты человека на апоптоз лимфоцитов / В. Ю. Талаев, О. Н. Бабайкина, М. А. Ломунова // Вестник Российской ассоциации акушеров и гинекологов. – 2008. – № 3. – С. 132.
79. Тараканова, Т. Д. Динамика показателей постгипоксической неонатальной дисфункции миокарда в течение первого года жизни / Т. Д. Тараканова, Т. Б. Козырева, А. М. Левчин // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 4. – С. 43.
80. Тараканова, Т. Д. ЭКГ-параметры и состояние гемодинамики у недоношенных новорождённых с различным сроком гестации / Т. Д. Тараканова, Т. Б. Козырева // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 8-2. – С. 435–439.

81. Тенденции младенческой и детской смертности в Российской Федерации в 1990-2012 гг. / А. А. Баранов, Л. Намазова-Баранова, В. Ю. Альбицкий, Р. Н. Терлецкая. – DOI 10.15690/vramn.v69i11-12.1180 // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2014. – Т. 69, № 11-12. – С. 31–38.
82. Типы диастолической дисфункции желудочков сердца у новорождённых в ранний неонатальный период / А. Д. Бойченко, А. В. Сенаторова, А. М. Гончарь, И. Ю. Кондратьева // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2014. – Т. 5, № 3. – С. 10–17.
83. Транзиторная ишемия миокарда у новорождённых с респираторной патологией / Д. С. Крючко, Е. В. Мурашко, А. Г. Антонов, Е. Н. Байбарина // Вопросы практической педиатрии. – 2008. – Т. 3, № 5. – С. 92–96.
84. Тумаева, Т. С. Новорожденные группы высокого риска и электрофизиологическая активность сердца в период ранней адаптации / Т. С. Тумаева, Л. А. Балыкова // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 141–147.
85. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих / В. П. Реутов, Е. Г. Сорокина, В. Е. Охотин, Н. С. Косицын. – Москва : Наука, 1997. – 155 с.
86. Цинзерлинг, В. А. Перинатальные инфекции. Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений : практическое руководство / В. А. Цинзерлинг, В. Ф. Мельникова. – Санкт-Петербург : Элби СПб, 2002. – 352 с.
87. Циркадная динамика ритма сердца и интервал Q-T у новорожденных различного гестационного возраста по данным холтеровского мониторирования электрокардиограммы / Н. Н. Кораблева, А. В. Кораблев, Л. М. Макаров, Н. П. Котлукова // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2016. – № 4. – С. 55–63.
88. Черкасов, Н. С. Заболевания сердца у новорождённых и детей раннего возраста / Н. С. Черкасов. – Ростов-на-Дону : Феникс, 2006. – 191 с.

89. Шилко, В. И. Количественное определение кардиомаркера тропонина I в диагностике постгипоксических повреждений миокарда у новорожденных детей / В. И. Шилко, Н. В. Галышева, Е. В. Николина // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2009. – № 2. – С. 13–17.
90. Шунько, Е. Е. Особенности постнатальной адаптации преждевременно рождённых детей с гестационным возрастом 34 (0/7) – 36 (6/7) недель в условиях высокого перинатального риска / Е. Е. Шунько, О. И. Сиренко, С. Я. Старенькая. – DOI 10.15574/SP.2018.89.103 // *Современная педиатрия*. – 2018. – Т. 89, № 1. – С. 103–109.
91. Эхоструктурные и функциональные особенности органов и систем у детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении (обзор литературы) / П. Е. Ходкевич, К. В. Куликова, В. В. Горев, И. А. Деев. – DOI 10.15690/rpj.v1i3.2170 // *Российский педиатрический журнал*. – 2020. – Т. 1, № 3. – С. 11–17.
92. Ярукова, Е. Кардиоваскулярные изменения у недоношенных детей с перинатальной патологией / Е. Ярукова, Л. Панова // *Врач*. – 2016. – № 8. – С. 58–63.
93. 41: Evidence for involvement of the receptor for advanced glycation end products (RAGE) axis in pathogenesis of fetal intra-uterine growth restriction (IUGR) / C. Laky, I. Buhimschi, U. Ali [et al.]. – DOI 10.1016/j.ajog.2010.10.051 // *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. – 2011. – Vol. 204, № 1. – P. S24.
94. Accuracy of Doppler echocardiography in the assessment of pulmonary arterial hypertension in patients with congenital heart disease / B. Wang, Y. Feng, L.-Q. Jia [et al.] // *European review for medical and pharmacological sciences*. – 2013. – Vol. 17, № 7. – P. 923–928.
95. Advanced glycation end products and their circulating receptors predict cardiovascular disease mortality in older community-dwelling women / R. D. Semba, L. Ferrucci, K. Sun [et al.]. – DOI 10.1007/BF03325227 // *Aging clinical and experimental research*. – 2009. – Vol. 21, № 2. – P. 182–190.

96. Advanced glycation end-products (AGEs) and heart failure: pathophysiology and clinical implications / J. W. Hartog, A. A. Voors, S. J. Bakker [et al.]. – DOI 10.1016/j.ejheart.2007.09.009 // *European journal of heart failure*. – 2007. – Vol. 9, № 12. – P. 1146–1155.
97. Advanced glycation endproducts trigger autophagy in cardiomyocyte via RAGE/PI3K/AKT/mTOR pathway / X. Hou, Z. Hu, H. Xu [et al.]. – DOI 10.1186/1475-2840-13-78 // *Cardiovascular diabetology*. – 2014. – Vol.13, № 1. – P. 78.
98. Advanced glycation endproducts: a biomarker for age as an outcome predictor after cardiac surgery? / A. Simm, J. Wagner, T. Gursinsky [et al.]. – DOI 10.1016/j.exger.2007.03.006 // *Experimental gerontology*. – 2007. – Vol. 42, № 7. – P. 668–675.
99. Akoglu, H. User's guide to correlation coefficients / H. Akoglu. – DOI 10.1016/j.tjem.2018.08.001 // *Turkish journal of emergency medicine*. – 2018. – Vol. 18, № 3. – P. 91–93.
100. Altit, G. Cardiopulmonary Impact of Hypoxic Ischemic Encephalopathy in Newborn Infants. The Emerging Role of Early Hemodynamic Assessment in Determining Adverse Neurological Outcomes / G. Altit, Ph. T. Levy. – DOI 10.1164/rccm.201907-1344ED // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2019. – Vol. 200, № 10. – P. 1206–1207.
101. Analysis of the results of the neonatal functional echocardiography program in a third-level pediatric hospital / D. Ibarra-Ríos, H. Márquez-González, A. Quiroga-Valdés [et al.]. – DOI 10.24875/BMHIM.20000036 // *Boletín médico del Hospital Infantil de México*. – 2020. – Vol. 77, № 4. – P. 178–185.
102. AP-2 α -dependent regulation of Bcl2/Bax expression affects apoptosis in the trophoblast / L. Zhang, L. Jia, S. Cui [et al.]. – DOI 10.1007/s10735-012-9439-6 // *Journal of molecular histology*. – 2012. – Vol. 43, № 6. – P. 681–689.
103. Application of Neonatologist Performed Echocardiography in the Assessment and Management of Neonatal Heart Failure unrelated to Congenital Heart Disease / P. T. Levy, C. Tissot, B. Horsberg Eriksen [et al.]. –

DOI 10.1038/s41390-018-0075-z // *Pediatric Research*. – 2018. – Vol. 84 (Suppl. 1). – P. 78–88.

104. Association of plasma sRAGE, but not esRAGE with lung function impairment in COPD / P. Gopal, N. L. Reynaert, J. L. Scheijen [et al.]. – DOI 10.1186/1465-9921-15-24 // *Respiratory research*. – 2014. – Vol. 15, № 1. – P. 24.

105. Berlett, B. S. Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress / B. S. Berlett, E. R. Stadtman. – DOI 10.1074/jbc.272.33.20313 // *The Journal of biological chemistry*. – 1997. – Vol. 272, № 33. – P. 20313–20316.

106. Burchert, H. Preterm birth is a novel, independent risk factor for altered cardiac remodeling and early heart failure: is it time for a new cardiomyopathy? / H. Burchert, A. J. Lewandowski. – DOI 10.1007/s11936-019-0712-9 // *Current treatment options in cardiovascular medicine*. – 2019. – Vol. 21, 2. – P. 8.

107. Cardiac troponin I concentrations as a marker of neurodevelopmental outcome at 18 months in newborns with perinatal asphyxia / P. Montaldo, R. Rosso, G. Chello, P. Giliberti. – DOI 10.1038/jp.2014.1 // *Journal of Perinatology*. – 2014. – Vol. 34, № 4. – P. 292–295.

108. Cardiac troponin I concentrations in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy / A. T. Shastri, S. Samarasekara, H. Muniraman, P. Clarke. – DOI 10.1111/j.1651-2227.2011.02432.x // *Acta paediatrica*. – 2012. – Vol. 101, № 1. – P. 26–29.

109. Cardiac troponin I in asphyxiated neonates / D. Trevisanuto, G. Picco, R. Golin [et al.]. – DOI 10.1159/000089795 // *Biology of the neonate*. – 2006. – Vol. 89, № 3. – P. 190–193.

110. Characterization of RAGE, HMGB1, and S100beta in inflammation-induced preterm birth and fetal tissue injury / C. S. Buhimschi, M. A. Baumbusch, A. T. Dulay [et al.]. – DOI 10.2353/ajpath.2009.090156 // *The American journal of pathology*. – 2009. – Vol. 175, № 3. – P. 958–975.

111. Circulating glycotoxins and dietary advanced glycation endproducts: two links to inflammatory response, oxidative stress and aging / J. Uribarri, W. Cai, M.

Peppa [et al.]. – DOI 10.1093/gerona/62.4.427 // The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences. – 2009. – Vol. 62, № 4. – P. 427–433.

112. Classification of human placental stem villi. Review of structural and functional aspects / R. Demir, G. Kosanke, G. Kohnen [et al.]. – DOI 10.1002/(SICI)1097-0029(19970701/15)38:1/2<29::AID-JEMT5>3.0.CO;2-P // Microscopy research and technique. – 1997. – Vol. 38, № 1-2. – P. 29–41.

113. Comparison of serum cardiac troponin T and creatine kinase MB isoenzyme mass concentrations in asphyxiated term infants during the first 48 h of life / N. Y. Boo, H. Hafildz, H. M. Nawawi [et al.]. – DOI 10.1111/j.1440-1754.2005.00626.x // Journal of paediatrics and child health. – 2005. – Vol. 41, № 7. – P. 331–337.

114. Correlation between heart rate characteristic index score and severity of brain injury in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy / A. Kayton, M. DeGrazia, E. Sharpe [et al.]. – DOI 10.1097/ANC.0000000000000686 // Advances in neonatal care. – 2020. – Vol. 20, № 4. – P. E70–E82.

115. Correlation of QT dispersion with serum potassium or blood sodium levels post-neonatal asphyxia / X.-B. Zhao, H. Wang, H.-B. Wu, X. Gong. – DOI 10.26355/eurrev_201811_16285 // European review for medical and pharmacological sciences. – 2018. – Vol. 22, № 21. – P. 7448–7452.

116. Detection of feto-maternal infection/inflammation by the soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE): results of a pilot study / Z. Hajek, A. Germanova, M. Koucky [et al.]. – DOI 10.1515/JPM.2008.080 // Journal of perinatal medicine. – 2008. – Vol. 36, № 5. – P. 399–404.

117. Donnelly, W. Ischemic papillary muscle necrosis in stressed newborn infants / W. H. Donnelly, R. L. Bucciarelli, R. M. Nelson. – DOI 10.1016/s0022-3476(80)80833-x // The Journal of pediatrics. – 1980. – Vol. 96, № 2. — P. 295–300.

118. Downey, J. M. Signaling pathways in ischemic preconditioning / J. M. Downey, A. M. Davis, M. V. Cohen. – DOI 10.1007/s10741-007-9025-2 // Heart failure reviews. – 2007. – Vol. 12, № 3–4. – P. 181–188.

119. Dynamic changes in sRAGE levels and relationship with cardiac function in STEMI patients / L. J. Jensen, S. Lindberg, S. Hoffmann [et al.]. – DOI 10.1016/j.clinbiochem.2014.12.022 // *Clinical biochemistry*. – 2015. – Vol. 48, № 4-5. – P. 297–301.
120. Electrocardiographic and enzymatic correlations with outcome in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy / J. Agrawal, G. S. Shah, P. Poudel [et al.]. – DOI 10.1186/1824-7288-38-33 // *Italian journal of pediatrics*. – 2012. – Vol. 38. – P. 33.
121. Elevated soluble receptor for advanced glycation end product levels in patients with acute coronary syndrome and positive cardiac troponin I / G. Basta, S. Del Turco, F. Marchi [et al.]. – DOI 10.1097/MCA.0b013e32834c751f // *Coronary artery disease*. – 2011. – Vol. 22, № 8. – P. 590–594.
122. Endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease results from advanced glycation end products (AGE) mediated inhibition of endothelial nitric oxide synthase through RAGE Activation / E. Linden, W. Cai, J. C. He [et al.]. – DOI 10.2215/CJN.04291007 // *Clinical journal of the American Society of Nephrology*. – 2008. – Vol. 3, № 3. – P. 691–698.
123. Enhanced expression of receptor for advanced glycation end products in chronic kidney disease / F. F. Hou, H. Ren, W. F. Owen [et al.]. – DOI 10.1097/01.asn.0000131526.99506.f7 // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2007. – Vol. 15, № 7. – P. 1889–1896.
124. Erythrocytosis and severe asphyxia: two different causes of neonatal myocardial infarction / E. Caruso, A. Di Pino, D. Poli [et al.]. – DOI 10.1017/S1047951112002065 // *Cardiology in the young*. – 2014. – Vol. 24, № 1. P. 178–181.
125. Fatal myocardial infarction in term neonate / A. Mościcka, T. Mendaluk, M. Szymankiewicz, B. Mroziński // *Archives of Perinatal Medicine*. – 2014. – Vol. 20, № 1. – P. 49–53.

126. A. Physiology of the fetal and transitional circulation / A. Finnemore, A. Groves. – DOI 10.1016/j.siny.2015.04.003 // *Seminars in fetal & neonatal medicine*. – 2015. – Vol. 20, № 4. – P. 210–216.
127. For neonatal ECG screening there is no reason to relinquish old Bazett's correction / M. Stramba-Badiale, D. R. Karnad, K. M. Goulene [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehy284 // *European heart journal*. – 2018. – Vol. 39, № 31. – P. 2888–2895.
128. Fritz, G. RAGE: a single receptor fits multiple ligands / G. Fritz. – DOI 10.1016/j.tibs.2011.08.008 // *Trends in biochemical sciences*. – 2011. – Vol. 36, № 12. – P. 625–632.
129. Functional recovery of a human neonatal heart after severe myocardial infarction / B. J. Haubner, J. Schneider, U. Schweigmann [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCRESAHA.115.307017 // *Circulation research*. – 2016. – Vol. 118, № 2. – P. 216–221.
130. Garbern, J. C. Mitochondria and metabolic transitins in cardiomyocytes: lessons from development for stem cell-derived cardiomyocytes / J. C. Garbern, R. T. Lee. – DOI 10.1186/s13287-021-02252-6 // *Stem cell research & therapy*. – 2021. – Vol. 12, № 1. – P. 177.
131. Getting an Early Start in Understanding Perinatal Asphyxia Impact on the Cardiovascular System / M. R. Popescu, A. M. Panaitescu, B. Pavel [et al.]. – DOI 10.3389/fped.2020.00068 // *Frontiers in pediatrics*. – 2020. – Vol. 8. – P. 68.
132. Giesinger, R. E. Hemodynamic instability in the critically ill neonate: an approach to cardiovascular support based on disease pathophysiology review / R. E. Giesinger, P. J. McNamara. – DOI 10.1053/j.semperi.2015.12.005 // *Seminars in perinatology*. – 2016. – Vol. 40, № 3. – P. 174–188.
133. Gouda, M. H. Short-term prognostic value of serum troponin I levels in neonates with perinatal asphyxia / M. H. Gouda, B. S. Hammad, M. A. Amen // *Alexandria Journal of Pediatrics*. – 2017. – Vol. 30, № 3. – P. 108–119.

134. Guidelines for the interpretation of the neonatal electrocardiogram / P. J. Schwartz, A. Garson, T. Paul. [et al.].– DOI 10.1053/euhj.2002.3274 // European heart journal. – 2002. – Vol. 23, №17. – P. 1329-1344.
135. Hanafy, K. A. NO, nitrotyrosine, and cyclic GMP in signal transduction / K. A. Hanafy, J. S. Krumenacker, F. Murad // Medical science monitor. – 2001. – Vol. 7, № 4. – P. 801–819.
136. High-mobility group box-1 and receptor for advanced glycation end products in preterm infants with brain injury / H. Y. Lu, J. L. Ma, J. Y. Shan [et al.]. – DOI 10.1007/s12519-016-0077-z // World journal of pediatrics. – 2017. – Vol. 13, № 3. – P. 228–235.
137. How much and for how long does the neonatal myocardium suffer from mild perinatal asphyxia? / C. Cavalli, R. M. Dorizzi, L. Lanzoni [et al.]. – DOI 10.1080/14767050400013438 // The journal of maternal-fetal & neonatal medicine. – 2005. – Vol. 17, № 1. – P. 85–86.
138. Hypoxia or nutrient restriction during pregnancy in rats leads to progressive cardiac remodeling and impairs postischemic recovery in adult male offspring / Y. Xu, S. J. Williams, D. O'Brien, S. T. Davidge. – DOI 10.1096/fj.05-4917fje // FASEB Journal. – 2006. – Vol. 20, № 8. – P. 1251–1253.
139. Impact of acute and chronic hypoxia-ischemia on the transitional circulation / A. Sehgal, B. J. Allison, S. L. Miller [et al.]. – DOI 10.1542/peds.2020-016972 // Pediatrics. – 2021. – Vol. 147, № 3. – P. e2020016972.
140. Impact of preterm birth on the developing myocardium of the neonate / J. G. Bensley, L. Moore, R. De Matteo [et al.]. – DOI 10.1038/pr.2017.324 // Pediatric research. – 2018. – Vol. 83, № 4. – P. 880–888.
141. Interaction between body size and cardiac workload: influence on left ventricular mass during body growth and adulthood / G. de Simone, R. B. Devereux, T. R. Kimball [et al.]. – DOI 10.1161/01.hyp.31.5.1077 // Hypertension. – 1998. – Vol. 31, № 5. – P. 1077–1082.
142. Inverse association between cardiac troponin-I and soluble receptor for advanced glycation end products in patients with non-ST-segment elevation

- myocardial infarction / E. D. McNair, C. R. Wells, A. Qureshi [et al.]. – DOI 10.1055/s-0031-1272552 // International Journal of Angiology. – 2011. – Vol. 20, № 1. – P. 49–54.
143. Is serum troponin T a useful marker of myocardial damage in newborn infants with perinatal asphyxia? / S. Costa, E. Zecca, G De Rosa [et al.]. – DOI 10.1111/j.1651-2227.2007.00104.x // Acta Paediatrica. – 2007. – Vol. 96, № 2. – P. 181–184.
144. Jackson, D. L. The role of the placenta autoimmune disease and early pregnancy loss / D. L. Jackson, D. J. Schust // The Placenta: from Development to Disease / ed. H. Kay, D. M. Nelson, Y. Wang. – Hoboken : Wiley Blackwell Publishing, 2011. – P. 215–221.
145. Kalimba, E. M. Survival of extremely low-birth-weight infants / E. M. Kalimba, D. E. Ballot // South African Journal of Child Health. – 2013. – Vol. 7, № 1. – P. 13–18.
146. Karnati, S. Late preterm infants – Changing trends and continuing challenges / S. Karnati, S. Kolikonda, J. Abu-Shaweesh. – DOI 10.1016/j.ijpam.2020.02.006 // International journal of pediatrics & adolescent medicine. – 2020. – Vol. 7, № 1. – P. 36–44.
147. Kassem, E. Prognostic significance of 2-dimensional, M-mode, and Doppler echoindices of right ventricular function in children with pulmonary arterial hypertension / E. Kassem, T. Humpl, M. K. Friedberg. – DOI 10.1016/j.ahj.2013.02.027 // American heart journal. – 2013. – Vol. 165, № 6. – P. 1024–1031.
148. Katakami, N. Can soluble receptor for advanced glycation end-product (sRAGE) levels in blood be used as a predictor of cardiovascular diseases? / N. Katakami. – DOI 10.1016/j.atherosclerosis.2017.09.007 // Atherosclerosis. – 2017. – Vol. 266. – P. 223–225.
149. Kierdorf, K. RAGE regulation and signaling in inflammation and beyond / K. Kierdorf, G. Fritz. – DOI 10.1189/jlb.1012519 // Journal of leukocyte biology. – 2013. – Vol. 94, № 1. – P. 55–68.

150. Kiliç, I. Effect of maternal NG-nitro-l-arginine administration on fetal growth and hypoxia-induced changes in newborn rats / I. Kiliç, C. Güven, K. Kiliç // *Pediatrics international*. – 2003. – Vol. 45, № 4. – P. 375–378.
151. Left ventricular systolic function of newborns with asphyxia evaluated by tissue Doppler imaging / Y. Wei, J. Xu, T. Xu [et al.]. – DOI 10.1007/s00246-009-9421-6 // *Pediatric cardiology*. – 2009. – Vol. 30, № 6. – P. 741–746.
152. Levels of oxidized LDL and advanced glycation end products-modified LDL in circulating immune complexes are strongly associated with increased levels of carotid intima-media thickness and its progression in type 1 diabetes / F. Maria, K. J. Hunt, N. L. Baker [et al.]. – DOI 10.2337/db10-0915 // *Diabetes*. – 2011. – Vol. 60, № 2. – P. 582–588.
153. Longitudinal strain and strain rate by tissue Doppler are more sensitive indices than fractional shortening for assessing the reduced myocardial function in asphyxiated neonates / E. Nestaas, A. Stoylen, L. Brunvand, D. Fugelseth. – DOI 10.1017/S1047951109991314 // *Cardiology in the young*. – 2011. – Vol. 21, № 1. – P. 1–7.
154. Ma, S. Effects of L-arginine-derived nitric oxide synthesis on neuronal activity in nucleus tractus solitarius / S. Ma, F. M. Abboud, R. B. Felder. – DOI 10.1152/ajpregu.1995.268.2.R487 // *American Journal Physiology*. – 1995. – Vol. 268, № 2 (Pt. 2). – P. 487–491.
155. Merchant, S. Myocardial ischemia in neonate with perinatal asphyxia: Electrocardiographic, echocardiographic and enzymatic correlation / S. Merchant, R. M. Meshram, D. Khairnar. – DOI 10.32677/IJCH.2017.v04.i01.002 // *Indian Journal of Child Health*. – 2017. – Vol. 4, № 1. – P. 2–6.
156. Mitochondrial Cardiomyopathy Caused by Elevated Reactive Oxygen Species and Impaired Cardiomyocyte Proliferation / D. Zhang, Y. Li, D. Heims-Waldron [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCRESAHA.117.311349 // *Circulation research*. – 2018. – Vol. 122, № 1. – P. 74–87.

157. Mixed exhaled nitric oxide and plasma nitrites and nitrates in newborn infants / P. Biban, T. Zangardi, E. Baraldi [et al.]. – DOI 10.1016/s0024-3205(01)01086-4 // *Life sciences*. – 2001. – Vol. 68, № 25. – P. 2789–2797.
158. Momma, K. The role of nitric oxide in dilating the fetal ductus arteriosus in rats / K. Momma, M. Toyono. – DOI 10.1203/00006450-199909000-00010 // *Pediatric research*. – 1999. – Vol. 46, № 3. – P. 311–315.
159. Moncada, S. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology / S. Moncada, R. M. J. Palmer, E. A. Higgs // *Pharmacological reviews*. – 1991. – Vol. 43, № 2. – P. 109–142.
160. Mortality and Sudden Cardiac Death Risk Stratification Using the Noninvasive Combination of Wide QRS Duration and Late Gadolinium Enhancement in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy / K. Marume, T. Noguchi, T. Noda [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCEP.117.006233 // *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology*. – 2018. – Vol. 11, № 4. – P. e006233.
161. Myocardial function in premature infants: a longitudinal observational study / B. H. Eriksen, E. Nestaas, T. Hole [et al.]. – DOI 10.1136/bmjopen-2012-002441 // *BMJ Open*. – 2013. – Vol. 3, № 3. – P. e002441.
162. Myocardial Infarction in Neonates: A Diagnostic and Therapeutic Challenge / R. M. Martínez, R. E. González, P. A. Llorca [et al.]. – DOI 10.1155/2019/7203407 // *Case reports in pediatric*. – 2019. – Vol. 2019. – P. 7203407.
163. Myocardial Infarction in Neonates: A Review of an Entity with Significant Morbidity and Mortality / K. Papneja, A. K. Chan, T. K. Mondal, B. Paes. – DOI 10.1007/s00246-016-1556-7 // *Pediatric cardiology*. – 2017. – Vol. 38, № 3. – P. 427–441.
164. Neonatal myocardial infarction secondary to umbilical venous catheterization: A case report and review of the literature / N. Poonai, A. Kornecki, I. Buffo, D. Pepelassis. – DOI 10.1093/pch/14.8.539 // *Paediatrics & child health*. – 2009. – Vol. 14, № 8. – P. 539–41.

165. Neonatal myocardial infarction: case report and review of the literature / K. M. Farooqi, N. Sutton, S. Weinstein [et al.]. – DOI 10.1111/j.1747-0803.2012.00660.x // *Congenital heart disease*. – 2012. – Vol. 7, № 6. – P. 97–102.
166. Nitric oxide synthase (NOS) in the human umbilical cord vessels. An immunohistochemical study / K. Dikranian, M. Trosheva, S. Nikolov, P. Bodin. – DOI 10.1016/S0065-1281(11)80170-4 // *Acta histochemica*. – 1994. – Vol. 96, № 2. – P. 145–149.
167. Persistence of right ventricular dysfunction and altered morphometry in asymptomatic preterm Infants through one year of age: Cardiac phenotype of prematurity / C. T. Erickson, M. D. Patel, S. Choudhry [et al.]. – DOI 10.1017/S1047951119001161 // *Cardiology in the young*. – 2019. – Vol. 29, № 7. – P. 945–953.
168. Plasma cardiac troponin I concentrations in healthy neonates, children and adolescents measured with a high sensitive immunoassay method: high sensitive troponin I in pediatric age / C. Caselli, G. Cangemi, S. Masotti [et al.]. – DOI 10.1016/j.cca.2016.04.029 // *Clinica Chimica Acta*. – 2016. – Vol. 458. – P. 68–71.
169. Preterm Birth Is Associated with Altered Myocardial Function in Infancy / U. Shubert, M. Müller, H. Abdul-Khaliq, M. Norman. – DOI 10.1016/j.echo.2016.03.011 // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2016. – Vol. 29, № 7. – P. 670–678.
170. Preterm heart in adult life: cardiovascular magnetic resonance reveals distinct differences in left ventricular mass, geometry, and function / A. J. Lewandowski, D. Augustine, P. Lamata [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.126920 // *Circulation*. – 2013. – Vol. 12, № 2. – P. 197–206.
171. QT interval Independently Predicts Mortality and Heart Failure in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction / J. F. Lin, S. Y. Hsu, S. Wu [et al.]. – DOI 10.7150/ijms.13121 // *International journal of medical sciences*. – 2015. – Vol. 12, № 12. – P. 968–973.

172. Radi, R. Nitric oxide and peroxynitrite interactions with mitochondria / R. Radi, A. Cassina, R. Hodara. – DOI 10.1515/BC.2002.044 // *Biological chemistry*. – 2002. – Vol. 383, № 3-4. – P. 401–409.
173. RAGE (Receptor for Advanced Glycation Endproducts), RAGE ligands, and their role in cancer and inflammation / L. J. Sparvero, D. Asafu-Adjei, R. Kang [et al.]. – DOI 10.1186/1479-5876-7-17 // *Journal of translational medicine*. – 2009. – Vol. 7. – P. 7–17.
174. RAGE controls leukocyte adhesion in preterm and term infants / K. Buschmann, R. Tschada, M. S. Metzger [et al.]. – DOI 10.1186/s12865-014-0053-0 // *BMC Immunology*. – 2014. – Vol. 15. – P. 53.
175. RAGE expression in human T cells: a link between environmental factors and adaptive immune responses / E. M. Akirav, P. Preston-Hurlburt, J. Garyu [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0034698 // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, № 4. – P. e34698.
176. RAGE modulates hypoxia/reoxygenation injury in adult murine cardiomyocytes via JNK and GSK-3beta signaling pathways / L. Shang, R. Ananthakrishnan, Q. Li [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0010092 // *PLoS One*. – 2010. – Vol. 5, № 4. – P. e10092.
177. Rajeesha, C. H. Estimation of biomarkers in asphyxiated full term neonates with special reference to serum lactate dehydrogenase, aspartate transaminase and alanine transaminase / C. H. Rajeesha, K. S. Sahana, R. M. S. Prakash // *Sri Lanka Journal of Child Health*. – 2020. – Vol. 49, № 2. – P. 162–169.
178. Relation of soluble receptor for advanced glycation end products to predict mortality in patients with chronic heart failure independently of Seattle Heart Failure Score / S. Raposeiras-Roubin, B. K. Rodiño-Janeiro, L. Grigorian-Shamagian [et al.]. – DOI 10.1016/j.amjcard.2010.11.011 // *The American journal of cardiology*. – 2011. – Vol. 107, № 6. – P. 938–944.
179. Resuscitation with 100% O₂ Does Not Protect the Myocardium in Hypoxic Newborn Piglets / W. B. Borke, B. H. Munkeby, L. Thaulow, O. D.

Saugstad. – DOI 10.1097/01.OGX.0000134238.77128.76 // Obstetrical & Gynecological Survey. – 2004. – Vol. 59, № 8. – P. 568–569.

180. Retrospective diagnosis of hypoxic myocardial injury in premature newborns / M. Szymankiewicz, M. Matuszczak-Wleklak, D. Vidyasagar, J. Gadzinowski. – DOI 10.1515/JPM.2006.040 // Journal of perinatal medicine. – 2006. – Vol. 34, № 3. – P. 220–225.

181. Rowe, R. D. Transient myocardial ischemia of the newborn infant—form of severe cardiorespiratory distress in full term infants / R. D. Rowe, T. Hoffman. – DOI 10.1016/s0022-3476(72)80290-7 // The Journal of pediatrics. – 1972. – Vol. 81, № 2. – P. 234–250.

182. Sachan, R. Myocardial ischemia in neonate with perinatal asphyxia / R. Sachan, A. Agrawal. – DOI 10.32677/IJCH.2017.v04.i01.001 // Indian Journal of Child Health. – 2017. – Vol. 4, № 1. – P. 1.

183. Schwartz, P. J. Long-QT syndrome: from genetics to management / P. J. Schwartz, L. Crotti, R. Insolia. – DOI 10.1161/CIRCEP.111.962019 // Circulation. Arrhythmia and electrophysiology. – 2012. – Vol. 5, № 4. – P. 868–877.

184. Sequential cardiac troponin T following delivery and its relationship with myocardial performance in neonates with respiratory distress syndrome / S. Clark, P. Newland, C. Yoxall, N. V. Subhedar [et al.]. – DOI 10.1007/s00431-005-0001-3 // European journal of pediatrics. – 2006. – Vol. 165, № 2. – P. 87–93.

185. Serial electrocardiographic changes in healthy and stressed neonates / R. Jedeikin, A. Primhak, A. T. Shenan [et al.]. – DOI 10.1136/adc.58.8.605 // Archives of disease in childhood. – 1983. – Vol. 58, № 8. – P. 605–611.

186. Serum troponins as biomarkers of drug-induced cardiac toxicity / K. B. Wallace, E. Hausner, E. Herman [et al.]. – DOI 10.1080/01926230490261302 // Toxicologic pathology. – 2004. – Vol. 32, № 1. – P. 106–121.

187. Shahidi, M. Echocardiographic evaluation of cardiovascular complications after birth asphyxia in term neonates / M. Shahidi, G. Evazi, A. Afkhamzadeh. – DOI 10.12669/pjms.335.12849 // Pakistan journal of medical sciences. – 2017. – Vol. 33, № 5. – P. 1220–1224.

188. Simovic, A. Correlation Level of Cardiac Troponin-I with Total Duration of Oxygen/Ventilator Therapy in the Term New-borns with Respiratory Distress / A. Simovic, A. Stojkovic. – DOI 10.4172/2329-9517.1000172 // Journal of Cardiovascular Diseases and Diagnosis. – 2014. – Vol. 2, № 5. – P. 1000172.
189. Soluble Receptor for advanced glycation end products (RAGE) is a prognostic factor for heart failure / Y. Koyama, Y. Takeishi, T. Niizeki [et al.]. – DOI 10.1016/j.cardfail.2007.10.019 // Journal of cardiac failure. – 2008. – Vol. 14, № 2. – P. 133–139.
190. Soluble receptor for advanced glycation end products in late-onset neonatal infection / B. Zolakova, V. Zolak, J. Hatok [et al.]. – DOI 10.4149/bll_2016_003 // Bratislavske Lekarske Listy. – 2016. – Vol. 117, № 1. – P. 15–18.
191. Stewart, D. L. Updates on an At-Risk Population: Late-Preterm and Early-Term Infants / D. L. Stewart, W. D. Barfield ; COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN // Pediatrics. – 2019. – Vol. 144, № 5. – P. e20192760.
192. Sugimoto, K. Role of advanced glycation end products in diabetic neuropathy / K. Sugimoto, M. Yasujima, S. Yasujima. – DOI 10.2174/138161208784139774 // Current pharmaceutical design. – 2008. – Vol. 14, № 10. – P. 953–961.
193. Teixeira, R.P. Cardiac biomarkers in neonatology: BNP/NTproBNP, troponin I/T, CK-MB and myoglobin – a systematic review / R. P. Teixeira, A. L. Neves, H. Guimarães. – DOI 10.7363/060219 // Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine. – 2017. – Vol. 6, № 2. – P. e060219.
194. The diagnostic value of both troponin T and creatinine kinase isoenzyme (CK-MB) in detecting combined renal and myocardial injuries in asphyxiated infants / W. E. Sadoh, C. O. Eregie, D. U. Nwaneri, A. E. Sadoh. – DOI 10.1371/journal.pone.0091338 // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 3. – P. e91338.
195. The diagnostic value of Troponin T level in the determination of cardiac damage in perinatal asphyxia newborns / A. Yildirim, F. Ozgen, B. Ucar [et al.]. –

DOI 10.3109/15513815.2015.1122128 // Fetal and pediatric pathology. – 2016. – Vol. 35, № 1. – P. 29–36.

196. The general movements assessment in term and late-preterm infants diagnosed with neonatal encephalopathy, as a predictive tool of cerebral palsy by 2 years of age: a scoping review protocol / J. Seesahai, M. Luther, C. C. Rhoden [et al.]. – DOI 10.1186/s13643-020-01358-x // Systematic reviews. – 2020. – Vol. 9, № 1. – P. 154.

197. The myocardial architecture changes in persistent pulmonary hypertension of the newborn in an ovine animal model / P. Agger, S. Lakshminrusimha, C. Laustsen [et al.]. – DOI 10.1038/pr.2015.263 // Pediatric research. – 2016. – Vol. 79, № 4. – P. 565–574.

198. The relationship between plasma soluble receptor for advanced glycation end products and coronary artery disease / X. Wang, T. Xu, D. Mungun [et al.]. – DOI 10.1155/2019/4528382 // Disease Markers. – 2019. – Vol. 2019. – P. 4528382.

199. Thomaidis, C. Comparative study of the electrocardiograms of healthy fullterm and premature newborns / C. Thomaidis, G. Varlamis, S. Karamperis. – DOI 10.1111/j.1651-2227.1988.tb10725.x // Acta paediatrica Scandinavica. – 1988. – Vol. 77, № 5. – P. 653–657.

200. Tiyyagura, S. R. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: past, present, and future / S. R. Tiyyagura, S. P. Pinney // The Mount Sinai journal of medicine. – 2006. – Vol. 73, № 6. – P. 840–851.

201. Transient myocardial ischemia in newborn babies with perinatal asphyxia (hypoxic cardiomyopathy) / G. Flores-Nava, J. L. Rchevarria-Ybarguengoitia, J. L. Navarro-Barron, A. Garsia-Alonso // Boletin medico del Hospital Infantil de Mexico. – 1990. – Vol. 47, № 12. – P. 809–814.

202. Trophoblast apoptosis in placentas from pregnancies complicated by preeclampsia / S. Z. Tomas, I. K. Prusac, D. Roje, I. Tadin // Gynecologic and obstetric investigation. – 2011. – Vol. 71, № 4. – P. 250–255.

203. Troponin I, troponin T, or creatine kinase-MB to detect perioperative myocardial damage after coronary artery bypass surgery / E. Bonnefoy, S. Filley, G. Kirkorian [et al.]. – DOI 10.1378/chest.114.2.482 // *Chest*. – 1998. – Vol. 114, № 2. – P. 482–486.
204. Troponin-T as a biomarker in neonates with perinatal asphyxia / T. Abiramalatha, M. Kumar, S. Chandran [et al.]. – DOI 10.3233/NPM-16119 // *Journal of neonatal-perinatal medicine*. – 2017. – Vol. 10, № 3. – P. 275–280.
205. Two soluble isoforms of receptors for advanced glycation end products (RAGE) in carotid atherosclerosis: the difference of soluble and endogenous secretory RAGE / S. Moriya, M. Yamazaki, H. Murakami [et al.]. – DOI 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.05.037 // *Journal of stroke and cerebrovascular diseases*. – 2014. – Vol. 23, № 10. – P. 2540–2546.
206. Use of high-sensitivity cardiac troponin I levels for early diagnosis of myocardial injury after neonatal asphyxia / L. Jiang, Y. Li, Z. Zhang [et al.]. – DOI 10.1177/0300060519831187 // *The Journal of international medical research*. – 2019. – Vol. 47, № 7. – P. 3234–3242.
207. Utility of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic performance (Tei index) for detecting hypoxic cardiac damage in newborns / K. Ichihashi, Yu. Yada, N. Takahashi [et al.]. – DOI 10.1515/JPM.2005.098 // *Journal of perinatal medicine*. – 2005. – Vol. 33, № 6. – P. 549–552.
208. Vrancken, S. L. Neonatal hemodynamics: from developmental physiology to comprehensive monitoring / S. L. Vrancken, A. F. van Heijst, W. P. de Boode. – DOI 10.3389/fped.2018.00087 // *Frontiers in pediatrics*. – 2018. – Vol. 6. – P. 87.
209. Wang, L. Evaluation of left ventricular dysfunction by Tei index in neonates with hypoxemia / L. Wang, Y. Zhou, X. M. Li // *Chinese journal of contemporary pediatrics*. – 2011. – Vol. 13, № 2. – P. 111–114.
210. Ziolo, M. T. The real estate of NOS signaling: location, location, location / M. T. Ziolo, D. M. Bers. – DOI 10.1161/01.RES.0000080783.34092.AF // *Circulation research*. – 2003. – Vol. 92, № 12. – P. 1279–1281.