



Взаимообусловленность Перинатального Поражения Центральной Нервной Системы И Функции Сердечно-Сосудистой Системы У Детей Раннего Возраста

1. Г.К. Юсупова

2. Д.Т. Ашурова

Received 27th Aug 2021,

Accepted 29th Sep 2021,

Online 20th Oct 2021

Аннотация: В данной статье мы изучаем взаимодействие перинатального поражения центральной нервной системы и функции сердечно-сосудистой системы у детей раннего возраста

Ключевые слова : интранатальной гипоксии, компенсаторноприспособительной, Murray DM, физикальном, пролабирование клапанов

^{1,2} Ташкентский педиатрический медицинский институт, г. Ташкент

Введение

В течение последнего десятилетия отмечается рост кардиологической заболеваемости среди новорожденных за счет функциональных и пограничных состояний [3; 6; 16]. Известно, что адаптация организма ребенка раннего возраста к условиям окружающей среды достигается в результате увеличения нагрузки на сердечно-сосудистую системы (ССС) [29].

По литературным данным после перенесенной перинатальной гипоксии от 25 до 70% новорожденных имеют признаки поражения ССС [30; 33; 38]. Влияние перинатальной гипоксии на ССС проявляется не только прямым негативным воздействием на клетки миокарда и проводящей системы сердца, но и опосредованными эффектами – через нарушение нейровегетативной регуляции [18; 50].

При острой интранатальной гипоксии ведущую роль играют немедленные рефлекторные реакции ССС при минимальных обменных нарушениях. В основе неблагоприятного влияния интранатальной гипоксии лежит, в том числе, нарушение нейрогуморальной регуляции сердца и сосудов, что способствует в дальнейшем возникновению электрической нестабильности миокарда и реализации кардиальных механизмов синдрома внезапной смерти (СВС) детей первого года жизни [27; 34; 51].

Острое падение парциального напряжения кислорода в крови плода на срочном этапе адаптации вызывает расширение мелких артерий и артериол во всех сосудистых бассейнах, за исключением малого круга (МКК), усиление активности симпатического отдела ВНС, немедленный выброс катехоламинов, переход на гиперкинетический тип циркуляции

(увеличение ЧСС, МОК, ОЦК, венозного возврата). Наблюдается феномен централизации кровообращения [23; 48].

По данным А.А. Андреевой и Irribarra V. [1; 43], повышение уровня оксида азота вследствие перенесенной гипоксии приводит к формированию у этой группы детей гипокинетического типа гемодинамики, являющегося компенсаторноприспособительной реакцией, направленной на поддержание артериального давления (АД) с наименьшими затратами энергии. Кроме того, в периоде новорожденности у детей, перенесших перинатальную гипоксию, в отличие от здоровых новорожденных, механизм Франка-Старлинга в интракардиальной регуляции работы сердца играет значительно меньшую роль [25]. У них наблюдается более низкая сила сердечных сокращений, а сосудистый тонус при этом, напротив, более высокий и, следовательно, поддержание нормального уровня АД осуществляется с большим напряжением.

Существует мнение, что развитие преэклампсии у матери является фактором риска постнатальной дисфункции ССС, который можно спрогнозировать еще до рождения [48].

В исследовании Murray DM показано, что по данным кардиотокографии, наиболее выраженные нарушения структуры сердечного ритма отмечены у детей, испытывающих острую гипоксию тяжелой степени [47]. Большое число работ посвящено постнатальной адаптации кардиоваскулярной системы здоровых и пострадавших от перинатальной гипоксии доношенных новорожденных детей [5; 15; 19; 44]. Однако большинство авторов, уделяющих внимание данной проблеме, освещают ее с позиций гипоксического повреждения собственно миокарда с последующим развитием постгипоксических кардиопатий, имеющих определенные клинично-инструментальные характеристики [19; 44; 49]. Повышение уровня таких показателей, как КФК-мб и мозговой натрийуретический пептид, зачастую могут быть связаны с физиологическими изменениями в период адаптации [42; 49]. При этом повышенное их содержание обнаружено в пуповинной крови при врожденных пороках сердца и задержке внутриутробного развития и, кроме того, может коррелировать с результатами Эхокардиографии (Эхо-КГ). Кроме того, повышение активности КФК-мб и натрийуретического пептида (не изучался в настоящей работе) может сопровождать 19 повышенную нагрузку на миокард, свидетельствовать о дезадаптации ССС и сохраняться в крови с антенатального периода, в периоде новорожденности и далее в более старшем возрасте [40; 41; 45; 49].

Следствием гипоксии плода является нарушение вегетативной регуляции сердечной деятельности, изменение энергетического обмена миокардиоцитов, значительное уменьшения образования макроэргов в митохондриях. Последнее обуславливает снижение сократительной функции миокарда и нарушение функции синусового узла (СУ). Высокая активность центральных регуляторных механизмов и симпатического отдела ВНС у детей 1-го года жизни являются свидетельством нормального хода онтогенетического развития [2; 24; 34].

Наблюдения Нароган М.В. и соавт. [27] свидетельствуют о зависимости тяжести поражения ССС от степени повреждения ЦНС: большая частота развития синдрома дезадаптации, значительная выраженность расстройств периферической микроциркуляции, медленное достижение положительной динамики. Антеинтранатальная гипоксия — один из факторов, способствующий развитию аритмии у детей раннего возраста [7; 15].

По данным Тюковой Н.В., частота встречаемости дизритмий в структуре патологии ССС составляет 9% [33]. Экстракардиальные механизмы тахиаритмий включают нарушение нейровегетативной регуляции сердечного ритма. Доказано, что существует тесная связь между состоянием ЦНС и ВНС, аномальными электрофизиологическими свойствами миокарда и СВС [37; 38]. Состояние ССС у детей раннего возраста с резидуальными явлениями ППЦНС

характеризуется высокой частотой выявления синдрома вегетативной дисфункции (88,2%), связанных с ним нарушений сердечного ритма и регуляции АД (48,1%) [35].

При клиническом осмотре по данным разных авторов у 58 - 86% новорожденных, независимо от гестационного возраста наиболее характерными являются изменения цвета кожи, обусловленные расстройствами микроциркуляции, в виде бледности, цианоза, мраморности [8; 27]. Расширение сети подкожных венозных капилляров отмечается у 18,75% новорожденных, кроме того, имеют место холодные кисти и стопы и повышенная потливость. Данный факт, по мнению С.Б. Бережанской и соавт. [4], характеризующий патологический гипердинамический тип гемодинамики, связан с несоответствием кровотока и тканевой перфузией, несмотря на то, что относительное повышение уровня адреналина (на 10 – 15%) способствует дилатации сосудов скелетной мускулатуры и, как следствие, снижению общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС).

При физикальном исследовании сердца наиболее часто у детей, перенесших гипоксию различной степени тяжести, выявляется глухость и расщепление сердечных тонов, тахи-, брадиаритмия, реже ригидность ритма [8, 27]. По данным Домаревой Т.А., изменение звучности тонов выявлялось у каждого 3-го, а брадикардия, тахикардия или аритмия - у каждого 5-го ребенка, перенесшего перинатальную гипоксию [8].

В течение 1,5 месяцев у большинства детей с ЦИ средней степени тяжести выявляется отчетливая положительная динамика в виде улучшения периферической циркуляции, звучности сердечных тонов, стабилизации сердечного ритма, однако, почти у 70% пациентов появлялась склонность к тахикардии. При этом у детей с ЦИ тяжелой степени к этому возрасту клинические изменения сохраняются с незначительной положительной динамикой [27]. Учитывая, что перенесенная хроническая и острая перинатальная гипоксия является патогенетически значимым фактором развития аритмий у новорожденных [3; 33; 36], не утратила своего диагностического значения электрокардиография (ЭКГ), как скрининговый метод, позволяющий выявить нарушения ритма и проводимости, ишемическое повреждение миокарда, гипертрофию или перегрузку отделов сердца. ЭКГ исследование играет важную роль в раннем выявлении патологии ССС, позволяет на доклиническом этапе выделить детей группы риска и провести превентивные мероприятия [21]. У детей, перенесших гипоксию различной степени тяжести выявлялись нарушения ритма, проводимости, процессов реполяризации [5; 13].

Однако в исследовании Т.А. Домаревой [8] при оценке ЭКГ в динамике показано, что клинические симптомы дезадаптации ССС у детей с ППЦНС исчезают раньше, чем ЭКГ-признаки. По ее данным, нарушения реполяризации миокарда желудочков сохраняются у 11,1% младенцев второго полугодия жизни. По мере исчезновения патологической неврологической симптоматики не происходит снижения частоты дизритмий: приобретают значимость выраженная синусовая аритмия (66,6%), миграция водителя ритма (46,6%), синоатриальная блокада (САБ) II степени II типа (60%), суправентрикулярная экстрасистолия (СВЭ) (90%). Отмечены достоверные различия ЭКГ-изменений в зависимости от способа родоразрешения у детей с ЦИ [33]: преобладание синусовой брадикардии и нарушений реполяризации у детей, рожденных путем кесарева сечения, коррелирующее с тяжестью перенесенной ЦИ. Отмечена большая частота встречаемости ST-T нарушений и встречаемости номотопных нарушений ритма, преимущественно синусовой тахикардии, у недоношенных детей независимо от способа родоразрешения [32].

В структуре нарушений ритма у новорожденных с ППЦНС преобладают тахизависимые формы, сочетающиеся с процессами нарушения реполяризации [3; 17; 33]. Синусовая

тахикардия отражает активацию симпатoadреналовой системы, как одного из механизмов адаптации [33]. Реже встречаются данные о удлинении интервала QT [27; 32].

В клинической практике существуют доступные информативные методы исследования, позволяющие выявить кардиогенные жизнеугрожающие состояния и способные дать достоверное представление о физиологических изменениях, в том числе, в период сна. К таким методам относится суточное Холтер-мониторирование ЭКГ (ХМЭКГ), являющееся к тому же оптимальной методикой оценки вегетативной регуляции ритма сердца у детей первого года жизни [14; 22; 28; 31; 36].

В работах Т. А. Домаревой и соавт. [8] отмечена высокая распространенность СВЭ (76% — у доношенных и недоношенных), в то время как миграция источника ритма по правому предсердию, А-В диссоциация встречались с меньшей частотой среди доношенных и недоношенных новорожденных, а желудочковая экстрасистолия (ЖЭС) — только у недоношенных детей. Е.Л. Бокерия [5] выявила СВЭ только у 16,6% доношенных новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию.

У детей с ПП ЦНС средней тяжести изменения при Эхо-КГ и доплер-эхокардиографии (ДЭхо-КГ) отмечаются примерно у трети пациентов и имеют негрубый характер. Основную массу выявленных изменений представляют собой малые аномалии развития сердца (МАС). Характер и степень выраженности нарушений центральной, внутрисердечной и легочной гемодинамики находятся в прямой зависимости от степени поражения ЦНС: при поражении ЦНС тяжелой степени характерен гипокинетический тип кровообращения, при средней степени тяжести — гиперкинетический. Однако в 97,8% эти изменения являются преходящими (от 23 до 38 суток жизни). Повышение давления в системе легочной артерии выявляется у 28% пациентов, перенесших ЦИ, ОАП и пролабирование клапанов — у 17 и 23% соответственно [27]. При этом к возрасту 1,5 месяцев в 57% отмечается улучшение или полное нивелирование ранее выявленных отклонений от нормы.

При проведении Эхо-КГ у части детей с ППЦНС выявляется транзиторная дисфункция миокарда левого желудочка (ЛЖ), характеризующаяся снижением сократительной функции и ударного объема (УО), нарушение кинетики межжелудочковой перегородки (МЖП) и гипертензия в системе легочной артерии [10].

У детей с ППЦНС ведущую роль в структуре корреляционных связей формирования функциональных систем играет ВНС. Поиски наиболее эффективных методов изучения деятельности ВНС, способных дифференцировать активность симпатического и парасимпатического отделов, привели исследователей к разработке метода математического анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР) [2]. Нейрогуморальные механизмы регуляции сердечного ритма представляют собой один из наиболее активно изучаемых в настоящее время аспектов клинической кардиологии, в том числе кардиологии раннего возраста. Сердечный ритм отражает фундаментальные регуляторные процессы не только в ССС, но и в организме в целом, так как является основным маркером состояния вегетативной регуляции [15; 20].

В целях доклинической диагностики патологии ССС и оценки адаптивных возможностей человека широко применяется кардиоинтервалография (КИГ). По многочисленным литературным данным ВСР, отражающая глобальные регуляторные процессы в организме, может использоваться для прогноза постнатальной адаптации детей, перенесших гипоксию [9; 29; 46]. Результаты КИГ, свидетельствующие о нарушении нейрогуморальной регуляции в виде высокого индекса напряжения (ИН), при чрезмерном напряжении или, наоборот, снижения ИН ниже нормативных показателей при истощении компенсаторно-приспособительных реакций ВНС, могут служить критерием оценки тяжести состояния [4; 31].

А.Н. Налобина [26] приводит данные об особенностях вегетативной регуляции сердечного ритма у 34 детей в возрасте от 1 до 12 месяцев, перенесших ППНС 1-2-й степени. Ею отмечено, что в структуре общей мощности спектра у этих детей было отмечено преобладание очень медленного волнового компонента (VLF) при небольшой доле высокочастотных волн (HF). В зависимости от клинических синдромов поражения ЦНС определены следующие моменты: самый высокий показатель активности симпатического отдела ВНС был отмечен при доброкачественной внутричерепной гипертензии (ВЧГ), а самый низкий – у детей с синдромом двигательной активности и дефицита внимания (СДВГ). В то же время наибольший уровень активности парасимпатического отдела ВНС зарегистрирован у детей с СДВГ, а минимальный — у детей с симптоматическими судорогами и ситуационно обусловленными пароксизмальными расстройствами. По ее данным, у детей с низким индексом напряжения (ИН) зарегистрирован более высокий показатель активности парасимпатического отдела ВНС.

По мнению О.Ю. Кочеровой и соавт. [12], особенностью вегетативной регуляции у детей с последствиями ППЦНС в возрасте одного года является более высокая активность парасимпатического отдела ВНС в покое и более выраженная реакция с повышением активности симпатического и снижением парасимпатического отдела в ответ на ортопробу.

Обобщая вышеизложенное, следует заметить, что, несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению ППЦНС, влияние церебральной ишемии на функцию ССС у детей в динамике первого года жизни представлено в отдельных публикациях, однако дальнейшее становление сердечно-сосудистой функции изучено не достаточно. Результаты комплексных исследований ССС у детей с данной патологией, включающий, кроме клинических, комплекс современных инструментальных методов, в динамике первого года жизни освещены в литературе недостаточно и, зачастую, разноречивы, что определяет актуальность проведенного исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андреева, А.А. Продукция окиси азота и состояние центральной гемодинамики у новорожденных, здоровых и перенесших гипоксию / А.А. Андреева, И.И. Евсюкова, Т.И. Опарина [и др.] // Педиатрия. – 2004. – №1. – С. 18- 22.;
2. Баевский, Р.М. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможность клинического применения / Р.М. Баевский, Г.Г. Иванов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2001. – №3. – С. 108-126.
3. Батман, Ю.А. Особенности нарушений сердечного ритма у новорожденных с перинатальной гипоксией / Ю.А. Батман // Вестн. Харьковского нац. ун-та им. В.Н. Каразина. – 2006. – №12 (720). – С. 17-20. – (Серия «Медицина»).
4. Бережанская, С.Б. Биогенные амины в оценке адаптационных возможностей новорожденных с церебральной ишемией / С.Б. Бережанская, Е.А. Лукьянова, Е.А. Каушанская [и др.] // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, №1. – С. 7-12
5. Бокерия, Е.А. Нарушения ритма сердца у новорожденных детей при гипоксически-ишемической энцефалопатии / Е.А. Бокерия // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2001. – №1. – С. 19-21.;
6. Гладкова А.Б. Функциональные заболевания сердечно-сосудистой системы у детей с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы : Автореф. дис. ... канд. мед. наук /А.Б. Гладкова. - СПб. 2008. - 22 с.

7. Гнусаев, С.Ф. Диагностическое значение Холтеровского мониторирования в выявлении нарушений сердечного ритма и вегетативной дисрегуляции у новорожденных детей, перенесших перинатальную гипоксию / С.Ф. Гнусаев, А.Н. Шибает // Вестн. аритмологии. – 2006. – №43. – С. 48-52.
8. Домарева, Т.А. Нарушение сердечного ритма у новорожденных детей с перинатальным поражением центральной нервной системы / Т.А. Домарева, Г.В. Яцык // Вопр. современной педиатрии. – 2003. – Т. 2, №1. – С. 29-33.
9. Желев, А.В. Особенности вегетативного гомеостаза у детей раннего возраста с перинатальным поражением центральной нервной системы / А.В. Желев, Г.П. Филиппов, Д.В. Черкашин [и др.] // Бюл. Сибирской медицины. – 2004. – №1. – С. 91-98.
10. Иванов, Д.О. Персистирующая легочная гипертензия у новорожденных (клиника, диагностика, лечение): старое и новое / Д.О. Иванов, Д.Н. Сурков, М.А. Цейтлин // Педиатрия. – 2013. – Т. 92, №2. – С. 141-150.
11. Котлукова, Н.П. Кардиоваскулярная патология у детей раннего возраста: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Н.П. Котлукова. – Москва, 2001. – 57 с.;
12. Кочерова, О.Ю. Особенности состояния здоровья, мозговой гемодинамики, биоэлектрической активности мозга и вегетативной регуляции у детей с последствиями перинатального поражения ЦНС в возрасте одного года / О.Ю. Кочерова, О.М. Филькина, Е.Н. Курбанова // Вестн. новых мед. технологий. – 2012. – №1. – С. 62-64.
13. Кравцова, Л.А. Сравнительный анализ влияний гипоксии на характеристики ЭКГ у детей первых месяцев жизни и экспериментальных животных / Л.А. Кравцова, М.А. Школьников, П.В. Балан [и др.] // Вестн. аритмологии. – 2000. – №18. – С. 45-48.
14. Кравцова, Л.А. Структура сна и сердечного ритма у детей первого года жизни по данным Холтеровского мониторирования / Л.А. Кравцова, Л.М. Макаров, М.А. Школьников // Вестн. аритмологии. – 2000. – №18. – С. 44-45.
15. Кравцова, Л.А. Критерии риска и профилактика синдрома внезапной смерти у детей первого года жизни : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.А. Кравцова. – Москва, 2000. – 24 с.;
16. Краева О.А. Некоторые патогенетические аспекты формирования функциональных нарушений сердца у новорожденных детей / О.А. Краева, О.П. Ковтун, В.В. Ковалев [и др.] // Вестн. уральской мед. академ. Науки. - 2009. - № 4 (27). - С. 33–36.
17. Крутова, А.В. Особенности течения и прогноз нарушений сердечного ритма и проводимости у детей первого года жизни / А.В. Крутова, Н.П. Котлукова, Л.В. Симонова [и др.] // Педиатрия. – 2015. – Т.94, №2. – С. 13-18.
18. Лебедева, Т.Ю. Дисфункция синусового узла по данным холтеровского мониторирования у недоношенных новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию / Т.Ю. Лебедева, А.Н. Шибает, С.Ф. Гнусаев [и др.] // Вестн. аритмологии. – 2013. – №73. – С. 43-48.
19. Леонтьева И.В. Лекции по детской кардиологии / И.В. Леонтьева. - Москва : Медпрактика-М, 2005. - 535.;
20. Лучанинова, В.Н. Оценка уровня адаптационных возможностей детей с использованием современной автоматизированной технологии / В.Н. Лучанинова, Е.А. Транковская, Е.А. Косницкая // Вопр. современной педиатрии. – 2008. – Т. 7, №5. – С. 6-10.
21. Макаров, Л.М. Холтеровское мониторирование / Л.М. Макаров. – Москва : Медпрактика, 2006. – 350 с.

22. Медведев, М.М. Возможности холтеровского мониторирования электрокардиограммы в обследовании больных с тахикардиями / М.М. Медведев, А.Е. Ривин, М.М. Берман [и др.] // Вестн. аритмологии. – 2014. – №77. – С. 67-72.
23. Милованов, А.П. Патологоанатомическая дифференциальная диагностика травматических и гипоксических повреждений головного мозга у плода и новорожденного / А.П. Милованов, А.М. Кочетов. – Омск, 2003. – 40 с;
24. Моргун, А.В. Способы экспериментального моделирования перинатального гипоксически-ишемического поражения головного мозга in vivo / А.В. Моргун, Н.В. Кувачева, Т.Е. Таранушенко [и др.] // Вопр. современной педиатрии. – 2014. – Т.13, №5. – С. 31-36.
25. Мороцкая, М.Е. Кардиогемодинамика в периоде новорожденности : автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.Е. Мороцкая. – Архангельск, 2005. –18 с.
26. Налобина, А.А. Характеристика корреляционных связей у детей 1-го года жизни с перинатальным поражением ЦНС / А.А. Налобина, А.Г. Патюков // Омский науч. вестн. – 2013. – №1(118). – С. 109-112.
27. Нароган, М.В. Постгипоксическая дисфункция сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей / М.В. Нароган, Л.К. Баженова, Е.И. Капранова [и др.] // Вопр. современной педиатрии. – 2007. – Т. 6, №3. – С. 42-46.
28. Олейчук, Е.Д. Электрофизиологические особенности суправентрикулярных тахикардий у детей с коротким интервалом PQ / Е.Д. Олейчук, Т.К. Кручина, Д.Ф. Егоров // Вестник аритмологии. – 2013. – №73. – С. 30-33.
29. Подлевских, Т.С. Функциональные показатели сердечно-сосудистой системы у детей раннего возраста с различным уровнем адаптации / Т.С. Подлевских, И.В. Попова, В.А. Беляков // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, №1. – С. 54- 57.
30. Прахов, А.В. Неонатальная кардиология / А.В. Прахов. – Нижний Новгород : Изд-во Нижегородской гос. мед. академии, 2008. – 388 с.;
31. Сенаторова, О.В. Клинико-патогенетические особенности дисфункции синусового узла у детей при различных клинических вариантах / О.В. Сенаторова, Е.Б. Храмова, В.П. Сорогин [и др.] // Вестн. аритмологии. – 2013. – №73. – С. 25- 29.
32. Тумаева, Т.С. Новорожденные группы высокого риска и 143 электрофизиологическая активность сердца в период ранней адаптации / Т.С. Тумаева, Л.А. Балыкова // Вопр. современной педиатрии. – 2014. – Т. 13, №1. – С. 141-146.
33. Тюкова, Н.В. Клинико-электрокардиографические особенности нарушений сердечного ритма у новорожденных с перинатальной гипоксией / Н.В. Тюкова, Л.И. Меньшикова, В.И. Макарова // Вестн. аритмологии. – 2007. – №19. – С. 61-63.;
34. Физиология и патология сердечно-сосудистой системы у детей первого года жизни / под ред. М.А. Школьниковой, Л.А. Кравцовой. – Москва : Медпрактика-М, 2002. – 160 с.
35. Шишмакова, М.Ю. Кардиоваскулярные нарушения у детей раннего возраста с перинатальным поражением центральной нервной системы и оптимизация их лечения : автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.Ю. Шишмакова. – Екатеринбург, 2008. – 26 с.
36. Школьников, А.М. Анализ электрокардиограмм в популяционных исследованиях у детей : метод. пособие / А.М. Школьников, Л.М. Макаров, С.А. Шальнова. – Москва : Медпрактика-М, 2004. – 84 с.

37. Школьников, М.А. Суправентрикулярные аритмии. Желудочковые аритмии / М.А. Школьников, В.В. Березницкая // Клинические рекомендации по детской кардиологии и ревматологии. – Москва : Ассоциация детских кардиологов России, 2011. – С. 108-160.
38. Школьников, М.А. Тахикардии у детей первого года жизни / М.А. Школьников, Л.А. Кравцова, В.В. Березницкая // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, №3. – С. 90-99.
39. Buonocore, G. Oxidative stress in preterm neonates at birth and on the seventh day of life / G. Buonocore, S. Perrone, M. Longini [et al.] // *Pediatr Res.* – 2002. – Vol. 52, №1. – P. 46-49.;
40. El-Khuffash, A. Biochemical markers may identify preterm infants with a patent ductus arteriosus at high risk of death or severe intraventricular haemorrhage / A. El-Khuffash, D. Barry, K. Walsh [et al.] // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* – 2008. – Vol. 93, №6. – P. F407-412.
41. EL-Khuffash, A. Cardiac troponin T and N-terminal- pro-B type natriuretic 147 peptide reflect myocardial function in preterm infants / A. EL-Khuffash, P.G. Davis, K. Walsh [at al.] // *Journal of Perinatology.* – 2008. – Vol. 28. – P. 482-486.
42. Huhta, J.C. The ontogeny of biochemical markers of cardiac dysfunction / J.C. Huhta, A. Asante-Korang, M. Serrano [et al.] // *Curr Opin Pediatr.* – 2005. – Vol. 17, №5. – P. 563-567
43. Irribarra, V. Endothelial dysfunction as a primary disorder in vascular diseases / V. Irribarra, A. Germain, A. Cuevas [et al.] // *Rev. med. Chil.* – 2000. – Vol. 128, №6. – P. 659-670.
44. Kinney, H.C. Hypoxic- ischemic brain injury in infants with congenital heart disease dying after cardiac surgery / H.C. Kinney, A. Panigrahy, J.W. Newburger [et al.] // *Acta Neuropathol.* – 2005. – Vol. 110. – P. 563-578.
45. Kocylowski, R.D. Biochemical tissue-specific injury markers of the heart and brain in postpartum cord blood / R.D. Kocylowski, M. Dubiel, S. Gudmundsson [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2009. – Vol. 200, №3. – P. 273.e1-273.e25.
46. Massin, M.M. Circadian rhythm of heart rate and rate variability / M.M. Massin, K. Maeyns, N. Withofs // *Arch. Dis. Childhood.* – 2000. – Vol. 83. – P. 179-182.
47. Murray, D.M. Fetal heart rate patterns in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: relationship with early cerebral activity and neurodevelopmental outcome / D.M. Murray // *Am J. Perinatol.* – 2009. – Vol. 26, №8. – P. 605-612.
48. Ophir, E. Newborns of pre-eclamptic women: a biochemical difference present in utero / E. Ophir, G. Dourleshter, Y. Hirsh [et al.] // *Acta Obstetrica et Gynecologica.* – 2006. – Vol. 85. – P. 1172-1178.
49. Russell, N.E. Troponin T and pro-B-type natriuretic Peptide in fetuses of type 1 diabetic mothers / N.E. Russell, M.F. Higgins, M. Amaruso [et al.] // *Diabetes Care.* – 2009. – Vol. 32, №11. – P. 2050-2055.
50. Schiffrin, B.S. Fetal hypoxic and ischemic injuries / B.S. Schiffrin, S. Ater // *Curr Opin Obstet Gynecol.* – 2006. – Vol.18, №2. – P. 112-122.
51. Willinger, M. Changing concepts of Sudden Infant Death Syndrome: implications for infant sleeping environment and sleep position (RE9946) / M. Willinger, N.J. Scheers // *J. Pediatr.* – 2000. – Vol. 105, №3. – P. 650-656.