

МИНЗДРАВ РОССИИ  
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
(ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России)

На правах рукописи

**Перцев Михаил Николаевич**

**КАРДИОЛОГИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ ВНУТРИУТРОБНОЙ ГИПОКСИИ  
У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА**

3.1.21 – Педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
д.м.н., профессор  
Сенькевич Ольга Александровна

Хабаровск - 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	13
1.1. Эмбриональное развитие ССС и физиологическая гипоксия .....	13
1.2. Перинатальное программирование .....	15
1.3. ВУГ как неблагоприятный фактор развития плода.....	17
1.4. Влияние внутриутробной гипоксии на ССС плода .....	19
1.5. Влияние внутриутробной гипоксии на гистологические и анатомические характеристики миокарда .....	22
1.6. Объективизация состояния кардиоваскулярной системы после перенесенной внутриутробной гипоксии .....	24
1.6.1. Натрийуретические пептиды.....	24
1.6.2. Инструментальные методы обследования ССС.....	26
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	30
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	42
3.1. Семейный анамнез и состояние здоровья матерей новорождённых детей с ВУГ в анамнезе .....	42
3.2. Состояние здоровья детей с ВУГ в анамнезе в периоде новорожденности и в возрасте 1-3 лет.....	44
3.3. Характеристика биохимических показателей у новорождённых с ВУГ в анамнезе.....	46
3.4. Характеристика электрокардиограммы у новорождённых детей с ВУГ в анамнезе.....	49
3.5. Характеристика эхокардиографии у новорождённых детей с ВУГ в анамнезе.....	51
3.6. Характеристика биохимических показателей у детей 1-3 года с ВУГ в анамнезе.....	53
3.7. Характеристика электрокардиограммы у детей в возрасте 1-3 года с ВУГ в анамнезе.....	56

3.7.1. Характеристика эхокардиографии у детей 1-3 лет с ВУГ в анамнезе .....	59
3.8. Динамика функциональных изменений состояния ссс у детей, перенесших неонатальную гипоксию .....	61
3.8.1. Сравнительный анализ биохимических показателей у детей с ВУГ в анамнезе в зависимости от возраста.....	61
3.8.2. Особенности электрокардиограммы у новорожденных и детей 1-3 лет с ВУГ в анамнезе.....	65
3.8.3. Характеристика эхокардиограммы у новорожденных и детей 1-3 лет, перенесших ВУГ .....	72
3.9. Структурные особенности миокарда новорожденных белых крыс, перенесших ВУГ .....	74
ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	81
ВЫВОДЫ .....	87
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	89
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	92
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	93

## ВЕДЕНИЕ

### **Актуальность исследования и степень её разработанности**

Проблема влияния внутриутробной гипоксии (ВУГ) на сердечно-сосудистую систему (ССС) плода, адаптации миокарда к ее воздействию и вызываемые ею последствия не утрачивает своей актуальности и продолжает оставаться предметом исследований на протяжении многих десятилетий, т.к. поражение ССС при ВУГ встречается, по данным отечественных авторов, в 40—70% случаев (Третьякова О. С., Заднипранный И. В., 2020). Возникающая при этом транзиторная ишемия миокарда связана с временным уменьшением или прекращением кровообращения в отдельных участках мышцы сердца, вызывающим снижение ее функциональной активности (Прахов А. В. и др., 2021).

ВУГ плода относится к ситуации, при которой плод лишен адекватного снабжения кислородом из-за материнских, плацентарных и фетальных факторов (Крахмаль Е. Г. и др., 2024), сложный генез которой может, в ряде случаев, вызывать затруднения диагностики причин (Mayhew T. M. et al., 2020). По происхождению выделяют преплацентарную (Meekins J. W. et al., 2020), маточно-плацентарную (Stefanovic V. et al., 2020) или постплацентарную гипоксию плода (Kingdom J. C. et al., 2020), при любом генезе уменьшается извлечение плодом кислорода из плаценты.

Воздействие гипоксической среды может привести к критическим повреждениям жизненно важных органов плода, поскольку эмбриогенез, рост плода и выживание в перинатальный период зависят от оптимального здоровья матери и нормального развития плаценты. Нарушение нормальной функции плаценты может иметь глубокие острые и хронические последствия для развивающегося плода и привести к задержке внутриутробного развития, асфиксии, полиорганной недостаточности, преждевременным родам и перинатальной гибели (Ибрагимова Д. Т., 2020). Чрезмерная гипоксия может помешать плоду завершить свой генетически обусловленный потенциал роста (East C. E. et al., 2024).

Общепризнано, что основной причиной возникновения ишемии миокарда у новорожденных является снижение энергообразования в миокардиальной клетке вследствие перинатальной «гипоксической травмы» и относительной коронарной недостаточности, которая обусловлена несоответствием имеющегося коронарного кровотока функциональным потребностям сердца, возникающим в результате высокой гемодинамической нагрузки на миокард желудочков в период послеродовой адаптации кровообращения (Володин Н. Н. и др., 2021). Развитие кислородного голодания приводит к возникновению тканевой гипоксии, обусловленной нарушением механизмов утилизации кислорода в клетках сердца, которые, в силу высокой функциональной нагрузки, очень чувствительны к дефициту кислорода (Шумилова П. В. и др., 2021).

Таким образом, ВУГ имеет сложный генез и разнообразные клинико-лабораторные проявления, что диктует необходимость поиска маркеров повреждения ССС у детей, перенесших воздействие гипоксии в процессе онтогенеза.

**Степень разработанности темы.** Вопрос влияния внутриутробной гипоксии на формирование патологии сердца рассматривался многими российскими и зарубежными авторами (Кабиева С. М. и др., 2017; Цой Е. Г. и др., 2019; Сазонова Е. Н. и др., 2019; Заднипряный И. В. и др., 2020; Лим В. И. и др., 2020; Polglase G. R., Ong T., 2019; Hutter D. et al., 2020). В российских и зарубежных научных публикациях подробно рассматриваются механизмы воздействия внутриутробной гипоксии на развитие сердца, анализируется формирующаяся патология. Однако вопросы выделения групп для динамического наблюдения на амбулаторном этапе и критерии их формирования освещены недостаточно и носят разрозненный характер. Длительность диспансерного наблюдения и его результативность зависит от выраженности патологии ССС ребёнка, особенностей физического, соматического развития, резистентности к заболеваниям различных органов и систем, доступности медицинской помощи, комплаентности терапии (Шумилова П. В. и др., 2021; Барсуков А. В. и др., 2023). Необходимость патогенетически обосновать оптимальную стратегию лечения, наблюдения и реабилитации детей с

гипоксическим поражением сердца антенатально обусловленной природы определила актуальность, цель и задачи данной научной работы.

**Объект исследования:** условно здоровые дети, родившиеся и постоянно проживающие в г. Хабаровске: новорожденные с гестационным возрастом 37 (0/7)–41 (6/7) и дети 1-3 лет жизни (период раннего детства).

**Критерии включения в исследование:** условно здоровые на момент проведения исследования дети, перенесшие ВУГ и имеющие пренатально установленный, на основании данных кардиотокографии, согласно методическим рекомендациям «Признаки внутриутробной гипоксии плода, требующие предоставления медицинской помощи матери» Минздрава России (2023), диагноз «хроническая ВУГ плода» в анамнезе (основная группа); дети без острых и хронических заболеваний в анамнезе, имеющие 1-2 группу здоровья (группа сравнения); разрешение родителей пациента на сотрудничество с исследователем.

**Критерии невключения:** тяжелая асфиксия при рождении, СЗРП, ВПР, инфекционные заболевания, тяжелое состояние при рождении, вызванное любыми причинами; возраст старше 3 суток жизни (1 этап) или 3 лет (2 этап).

**Цель исследования:** определить состояние сердечно-сосудистой системы у детей 1-3 лет после перенесённой внутриутробной гипоксии для разработки персонифицированной программы наблюдения и реабилитации.

### **Задачи исследования**

1. Изучить и сравнить уровень биохимических маркеров повреждения ССС (тропонин, креатинкиназа, малоновый диальдегид, лактатдегидрогеназа, натрийуретический пептид) у детей, перенесших ВУГ в периоде новорожденности и в возрасте 1-3 лет, установить их клиническую значимость.

2. Установить и сравнить ультразвуковые и электрокардиографические проявления поражения ССС у новорождённых детей и детей 1-3 лет после перенесенной ВУГ.

3. Выявить структурные особенности миокарда новорожденных, перенесших ВУГ, при экспериментальном моделировании на потомстве белых крыс.

4. Дать обоснование необходимости индивидуального (диспансерного) Д-

наблюдения детей раннего возраста, перенесших ВУГ.

### **Научная новизна исследования**

Впервые на большом клиническом материале проведено исследование новорожденных, перенесших ВУГ, с целью определения критериев для формирования групп наблюдения и персонифицированного подхода.

Изучена диагностическая ценность клинической картины, лабораторных методов исследования (тропонин, креатинкиназа, малоновый диальдегид, лактатдегидрогеназа, натрийуретический пептид), ЭКГ (частотные характеристики, особенности зубцов, сегментов и комплексов) и ЭхоКГ (количественные параметры геометрии сердца и гемодинамические показатели) у новорожденных и детей 1-3 лет жизни с ВУГ, определена их информативность для оценки динамики состояния.

Разработан диагностический алгоритм обследования новорожденных, перенесших ВУГ, который позволит оптимизировать диагностическую и лечебную тактику данной категории пациентов.

Определены критерии выделения групп новорожденных, перенесших ВУГ для проведения персонифицированной программы реабилитации с учетом состояния сердечной деятельности.

В эксперименте установлены структурные особенности миокарда новорожденных белых крыс, перенесших ВУГ, что может служить условной моделью повреждения ССС у детей с ВУГ

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

На основании результатов исследования обоснована необходимость обязательного обследования новорожденных, перенесших ВУГ, с целью формирования групп наблюдения для дальнейшего персонифицированного углубленного обследования для оценки степени поражения сердца.

Разработаны и предложены критерии выделения групп новорожденных, перенесших ВУГ, для дальнейшего наблюдения и лечения с учетом риска развития патологии ССС.

Динамическая оценка состояния здоровья детей, перенесших ВУГ, позволила

сопоставить выраженность перенесенной внутриутробной гипоксии с динамикой патологической симптоматики со стороны ССС в раннем детском возрасте.

Определены особенности метаболических маркеров повреждения ССС у детей, перенесших ВУГ, что может стать основой для реализации персонифицированной программы реабилитации, определения ее эффективности и способствовать индивидуализации подходов для улучшения качества жизни детей.

### **Методология и методы исследования**

Программа обследования включала клинико-анамнестические, физикальные, инструментальные и лабораторные методы. Дизайн диссертационного исследования соответствует принципам надлежащих лабораторной и клинической практик (ГОСТ Р 53434-2009 и ГОСТ Р 52379-2005). Статистические методы исследования применялись для обработки массива полученных данных.

Настоящее исследование выполнено в рамках гранта правительства Хабаровского края №37с/2023 от 06.12.2023.

### **Положения, выносимые на защиту**

У новорождённых детей с ВУГ в анамнезе при отсутствии проявлений поражения ССС отмечается статистически значимое увеличение маркеров кардиального повреждения: более чем десятикратное увеличение показателей уровня креатинкиназы в крови, увеличение уровня малонового диальдегида и натрийуретического пептида, которое сохраняется у детей с ВУГ в анамнезе в возрасте 1-3 лет: более чем четырёхкратное увеличение показателей уровня КК в крови, что дает возможность рассматривать эти показатели, как маркёр внутриутробного повреждения ССС детей, перенёсших ВУГ.

У новорожденных детей с ВУГ в анамнезе электрокардиограмма имеет ряд особенностей в виде гипертрофии миокарда правого желудочка и правого предсердия, увеличения продолжительности интервала QTc, наличия диффузных вторичных обменно-гипоксических изменений в миокарде, усиления биопотенциалов миокарда от правого и левого желудочка, увеличения ЧСС, снижения ударного объёма и минутного объёма крови, что может расцениваться,



как следствие дефицита энергообеспечения в миокардиальной клетке и фактор риска развития внезапной смерти у детей с ВУГ в анамнезе.

У детей с ВУГ в анамнезе в возрасте 1-3 лет сохраняются статистически значимые изменения на ЭКГ в виде увеличения угла альфа по сравнению с контрольной группой, увеличение продолжительности зубца Р, комплекса QRS и интервала RR, синусовой тахикардии, случаев фибрилляции предсердий, что свидетельствует о стойком нарушении функции CCC у детей с ВУГ в анамнезе.

Воздействие ВУГ приводит к нарушениям со стороны нуклеолярного аппарата КМЦ белых крыс в неонатальном периоде, не приводя к ремоделированию межклеточного матрикса миокарда за счёт ретикулярных волокон. ВУГ индуцирует повышение экспрессии эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) в КМЦ новорожденных белых крыс, что может иметь компенсаторное значение.

### **Внедрение результатов в практическую деятельность**

Результаты работы используются в практической деятельности медицинских организаций родовспоможения и стационаров, оказывающих медико-санитарную помощь детям на территории Хабаровского края. Материалы диссертации внедрены и используются в учебном процессе при обучении студентов по направлению подготовки «Педиатрия» 31.05.02, ординаторов по программам ординатуры 31.08.19 «Педиатрия» и 31.08.18 «Неонатология» и на циклах профессиональной переподготовки и усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России.

### **Степень статистической значимости и апробация работы**

Диссертационное исследование выполнено в период 2022–2025 гг.

Проведено достаточное число клинических наблюдений (200 наблюдений при анализе по протоколу исследования). Использование высокоинформативных и современных методик, комплексный подход к научному анализу с применением современных методов статистической обработки и современного программного компьютерного обеспечения являются свидетельством высокой статистической

значимости выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе. Статистическая значимость результатов обусловлена соблюдением требований надлежащей клинической практики и оптимальным дизайном исследования. Научные положения и выводы обоснованы достаточным объемом исследований, выполненных с использованием современных методов, сертифицированного оборудования и реактивов.

### **Апробация работы**

Материалы, основные положения и выводы диссертационного исследования были представлены на XX Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, Россия, 2023); конкурсе научно-исследовательских работ молодых ученых «Аспирантские чтения» в рамках III Дальневосточного международного медицинского конгресса (Хабаровск, Россия, 2023); XVI Региональном научно-образовательном форуме и Пленуме Правления РОАГ «Мать и Дитя», 2023; V-VIII Дальневосточном международном медицинском форуме (2023, 2024, 2025 гг); выступлениях с отражением материалов диссертационного исследования в региональных образовательных проектах Министерства здравоохранения Хабаровского края "Школа неонатолога", "Школа педиатра" (2022-2025 гг). Апробация работы проведена на заседании проблемной комиссии по профилю «педиатрия» ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России (протокол № 3 от 25 сентября 2025 г).

### **Публикация результатов исследования**

По материалам диссертации опубликовано 5 печатных работ, в том числе 3 статьи в ведущих рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных научных результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 1 из которых входит в международную базу цитирования данных Web of Science.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.21 – педиатрия; исследование проведено в соответствии с формулой специальности. Педиатрия – область науки, изучающая здоровье ребенка в

процессе его развития, физиологию и патологию детского возраста, а также разрабатывающая методы диагностики, профилактики и лечения детских болезней. Исследование соответствует паспорту специальности по следующим областям исследований:

1 п. Изучение физиологических закономерностей и патологических отклонений, роста, физического, полового, нервно-психического и когнитивного развития, состояния функциональных систем детей в различные периоды жизни: внутриутробного периода, новорожденности, раннего, дошкольного и школьного возраста.

3 п. Оптимизация научно-исследовательских подходов и практических принципов ведения — диагностики, профилактики, лечения, абилитации и реабилитации, а также сопровождения детей с хроническими рецидивирующими болезнями, острой патологией, подвергшихся воздействию внешних факторов, в том числе экологических и социальных. Формирование моделей и параметров оценки ведения пациента и подходов к аудиту осуществленного объема вмешательств и качества оказываемой медицинской деятельности.

### **Личный вклад автора**

Участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации, осуществлялось на всех этапах исследования. Автором был проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, составлена программа исследования. Самостоятельно был проведен сбор информации и забор материалов для исследования: все дети, включенные в исследование, осмотрены автором с комплексной оценкой статуса и проведением электрокардиографии. Автором проведен анализ анамнестических, клинических, лабораторно-инструментальных данных, выполнено 100% диссертационного исследования на преаналитическом этапе, интерпретация и изложение полученных данных, статистическая обработка материалов, публикации результатов исследования, в том числе, в соавторстве с научным руководителем, написание текста диссертации. Специальные исследования (определение уровня тропонина, ЛДГ, МДА, КФК, натрийуретического пептида и биохимических показателей в

сыворотке крови) были проведены в ЦНИЛ ДВГМУ сертифицированными специалистами с включенным участием автора.

Методы работы одобрены локальным комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России (протокол №3 от 20.10.2022 г.).

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 109 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования объема и методов, 3 глав результатов собственных исследований, обсуждения глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 20 таблицами, 22 рисунками. Список литературы включает 149 источников, из них 58 отечественных и 98 иностранных.

Использованные работы зарубежных и отечественных авторов по теме исследования являются достаточной базой для комплексного статистически значимого освещения изучаемой темы.

## ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

### 1.1. Эмбриональное развитие сердечно-сосудистой системы и физиологическая гипоксия

Эмбриональное развитие ССС начинается с миграции сердечных прогениторных клеток в эпибласт, непосредственно латеральное первичной полосы, развивающиеся в дальнейшем в сердечные миобласты (Асамова С. И. и др., 2025, Mohan R. A. et al., 2018; Faber J. W. et al., 2021; Kathiriya I. S., 2024). Кардиомиоциты состоят из группы фенотипически гетерогенных клеток, реализующих различные функции различных подтипов кардиомиоцитов, включая генерацию и проведение электрических импульсов, сокращение желудочков и предсердий, секрецию (Карелина Н. Р. и др., 2023; Wu M. E. et al., 2018).

При рождении, после отделения от плацентарного кровообращения, неонатальная ССС берет на себя ответственность за жизненно важные процессы для выживания. Переход от фетального к неонатальному кровообращению считается периодом сложных физиологических, анатомических и биохимических изменений в ССС (Tan C. M. J. et al., 2020; Li M. et al., 2025).

Показано (Крахмаль Э. Г. и др., 2024), что кислород играет лишь незначительную роль в раннем внутриутробном развитии. До 10-й недели беременности уровень кислорода в плаценте составляет менее 20 мм рт. ст. (примерно 2% O<sub>2</sub>), что соответствует уровню, наблюдаемому в небеременной матке (Burton G. J. et al., 2021; Hammes L. R. et al., 2025). Внутриутробное низкое содержание кислорода в тканях препятствует их дифференцировке, но способствует пролиферации клеток трофобласта человека и васкуляризации эмбриона за счёт активации факторов, индуцируемых гипоксией, которые активируют множество проангиогенных цитокинов (Абу-абдаллах М. и др., 2018; Zhao H. et al., 2021).

После того, как произошел органогенез, гипоксия становится более важной во втором и третьем триместре беременности, когда происходит рост плода.

Эмбриогенез, рост плода и выживание в перинатальный период зависят от оптимального здоровья матери и нормального развития плаценты (Макаровская Е. А. и др., 2021; Тургунова М. и др., 2025; Filippi et al., 2023; Siargkas A. et al., 2025). К тому времени, когда вневорсинчатые пространства трофобласта начинают заполняться материнской кровью, новообразованное сердце плода готово удовлетворять растущие потребности растущего плода в кислороде и питательных веществах (Маджидова Ё. Н. и др., 2022). Насыщение кислородом плода постепенно увеличивается в течение 2-го триместра примерно до 60% (Piesova M. et al., 2020; Moustakli E. et al., 2025), для поддержания адекватного кровообращения сердце плода непрерывно приспосабливается к увеличению объема циркулирующей крови и давлению (Приходько Н. Г. и др., 2019; Wang B. et al., 2021; Ahrens Setal., 2025), правый и левый желудочки работают параллельно, регулируя свои выбросы через несколько пренатальных шунтов, которые закроются в непосредственном постнатальном периоде (Karapati E. et al., 2023).

Считается, что кислород играет важную роль в регулировании роста эмбриона и плода, хотя эмбриональное развитие происходит в анаэробных условиях, а плод развивается в среде с очень низким содержанием кислорода (Burton G. J. et al., 2021; Hammes L. R. et al., 2025). Напряжение артериального  $O_2$  плода относительно низкое (~25 мм рт. ст.) по сравнению с таковым у взрослого человека (~95 мм рт. ст.), и эта гипоксическая среда влияет на метаболическую адаптацию эмбриона и плода, стимулируя гликолитический метаболизм за счёт повышенного поглощения глюкозы (Жиряева Е. А. и др., 2018; Kirschner M. et al., 2025). Гипоксия может ограничить повреждение ДНК и мутации в стволовых или прогениторных клетках, может контролировать изменения дифференцированных клеток трофобласта и может вызывать иммуносупрессию и толерантность материнских иммунных клеток к полуаллогенным клеткам, полученным от плода (Zhao H. et al., 2021). Поэтому гипоксия очень важна и необходима для развития здоровой беременности, поскольку регулирует многие события, такие как имплантация бластоцисты, закрепление клеток трофобласта, децидуальное

развитие, ремоделирование спиральной артерии, иммунная толерантность и ангиогенез/васкулогенез (Сафронов О. В. и др., 2022; Zhao H. et al., 2021).

Таким образом, в первые недели беременности среда с низким содержанием кислорода способствует развитию плаценты, что, в свою очередь, приводит к трёхкратному увеличению насыщения плаценты кислородом примерно до 60 мм рт. ст. (около 8% O<sub>2</sub>) во втором триместре беременности (Filippi et al., 2023). Формирование и последующее созревание сердца являются строго регулируемые процессами, в которых напряжение кислорода играет жизненно важную роль. Сердце плода более устойчиво к гипоксии, чем сердце взрослого человека, из-за его повышенной способности увеличивать гликолитический поток (Жиряева Е. А. и др., 2018; Kirschner M. et al., 2025).

## **1.2. Перинатальное программирование**

Программирование плода, или пренатальное программирование, — это концепция, которая предполагает, что определенные события, происходящие в критические моменты беременности, могут оказывать постоянное воздействие на плод и младенца в течение длительного времени после рождения (Авраменко В. Ю., 2021; Дашичев К. В. и др., 2023; Gonçalves M. K. S. et al., 2021). Гипотеза гласит, что недостаточное питание в утробе матери в середине и конце беременности вызывает неправильный рост плода, что, в свою очередь, вызывает предрасположенность к определенным заболеваниям во взрослом возрасте (Ганичкина М. Б. и др., 2020). Исследователи, предлагающие концепцию программирования плода, создали новую область исследований причин развития заболеваний, указывая на внутриутробную среду и ее решающую роль в здоровом развитии человека (Петров Ю. А., 2020; Фаткуллина И. Б. и др., 2025; Fernandes Q. H. R. F. et al., 2025; Scandolara A. H. et al., 2025).

Эта концепция подтверждает, что окружающая среда, испытываемая во время зачатия или во время фетального и неонатального периодов, навсегда изменяет анатомию и физиологию ключевых органов и систем у потомства, тем

самым приводя к повышенному риску сердечно-сосудистых заболеваний в более позднем возрасте (Климов Л. Я. и др., 2018).

Пренатальное программирование определяется, как ответ на неблагоприятные факторы, действующие в критический пренатальный период, приводящие к изменениям в развитии органа с постоянным влиянием на дальнейшее строение данной системы органов - если пренатальный фактор действует в ранней фазе развития органа, он приводит к структурным дефектам, действие в более поздних фазах развития влияет на функции (Сандакова Е. А., 2019).

Гипотеза о фетальном происхождении взрослых заболеваний (FOAD), предложенная Дэвидом Баркером в Великобритании в конце 1980-х годов, утверждала, что хронические заболевания взрослых возникают из-за различных неблагоприятных стимулов на раннем этапе развития плода. Теория Баркера гласит, что физиологические адаптации, которые позволяют плоду пережить период внутриутробной депривации, приводят к постоянному перепрограммированию развития ключевых органов, что может иметь патологические последствия в постнатальной жизни (Wang B. et al., 2021; Moreno-Fernandez J. et al., 2020). Эти адаптивные изменения полезны во внутриутробном периоде, поскольку адаптируют плод к текущим потребностям, но в конечном итоге могут оказаться вредными и привести к развитию хронических заболеваний во взрослом возрасте.

Таким образом, фетальное программирование означает структурные и функциональные изменения организма, метаболизма и функций некоторых клеток, тканей и систем, происходящие даже несмотря на внутриутробные ограничения. Генетические и средовые факторы (неполноценное питание во время беременности, хроническая ВУГ плода, воздействие ксенобиотиков и лекарственных препаратов, а также гормональные нарушения) влияют на фенотип новорождённого и участвуют в процессе внутриутробного программирования (Долгова Н. С. и др., 2023; Мурзина И. С. и др., 2023; Rasmussen J. M. et al., 2022).



### **1.3. Внутритрубная гипоксия как неблагоприятный фактор развития плода**

Установлено, что ВУГ приводит к программированию развития фенотипических изменений, которые предрасполагают потомство к различным дисфункциям и заболеваниям, включая сердечную дисфункцию и ишемическую болезнь сердца, гипертонию и легочную гипертензию, эндотелиальную дисфункцию и атеросклероз, метаболические заболевания, неврологические расстройства и другие состояния (Жиряева Е. А. и др., 2018; Ducsay C. A. et al., 2018).

Несмотря на то, что в начале эмбрионального периода развитие плода происходит в условиях гипоксии и клетки и органы плода имеют некоторые компенсаторные реакции на гипоксию, их недостаточно для защиты развивающегося организма от тяжелой или хронической гипоксии (Милюков В. Е. и др., 2023).

Возможно также развитие широкого спектра хронических заболеваний взрослых, включая сердечно-сосудистые заболевания, рак, диабет 2 типа и неврологические расстройства, такие как шизофрения, депрессия, тревожность и аутизм (Журавин И. А., и др., 2019; Chen X. et al., 2020; Wang B. et al., 2021; Danielsson B. et al., 2023).

Влияние гипоксии и ишемии на развивающиеся клетки мозга разнообразно: от потери нейронов и олигодендроцитов до глиоза, изменений в клеточной дифференцировке, снижения образования синапсов и изменений уровня нейротрансмиттеров, вплоть до необратимого повреждения и гибели клеток (Lawrence K. M. et al., 2019; Chen X. et al., 2020; Herrera E. A. et al., 2021; Camm E. J. et al., 2021).

Тяжелая гипоксия плода представляет значительный риск для развития легких, преимущественно влияя на развитие дистальных отделов дыхательных путей, количество альвеолярных клеток 2-го типа и продукцию сурфактанта,

оказывая при этом умеренное влияние на сосудистую систему (Князев С. А. и др., 2024; Tong Y. et al., 2021; Peers de Nieuwburgh M. et al., 2025; Mc Gillick E. V. et al., 2025).

Почки плода также реагируют на хроническую гипоксию, проявляя клеточные адаптации, способствующие выживанию (гликолиз, аутофагия и снижение синтеза ДНК и белка), а с другой – процессы, индуцирующие фенотип, подобный старению (инфильтрация воспалительных клеток, повреждение ДНК и снижение пролиферации) (Rudloff S. et al., 2021; Oulerich Z. et al., 2024).

В зависимости от причины пренатальной гипоксии разделяют два типа: гипоксия окружающей среды, вызванная изменениями во внешней или материнской среде, при которой гипоксией страдают и мать, и плод, и собственно гипоксия плода, которая может быть вызвана проблемами с пуповиной или плацентой, и обычно мать находится в состоянии нормоксии (Piesova M. et al., 2020; Moustakli E. et al., 2025). ВУГ связана с различными материнскими, плацентарными и фетальными состояниями, которые могут проявляться по-разному и иметь разные исходы (Тургунова М., и др., 2025). Кроме того, изменения парциального давления кислорода у матери и/или аномальное развитие или метаболизм плаценты могут снижать парциальное давление кислорода в артериях плода и приводить к гипоксии плода (Тургунова М. и др., 2025; Wang B. et al., 2021; Ahrens S. et al., 2025).

Кингдом и Кауфманн (Kingdom J. C. et al., 2020) предложили классифицировать гипоксические состояния беременности на 3 подтипа: (1) преплацентарная гипоксия, при которой и мать, и ее плод будут гипоксическими (например, высокогорная цианотическая материнская болезнь сердца и т. д.); (2) маточно-плацентарная гипоксия, при которой оксигенация матери нормальная, но маточно-плацентарное кровообращение нарушено (например, преэклампсия, плацентарная недостаточность и т. д.); (3) постплацентарная гипоксия, при которой гипоксией страдает только плод (Фредерикс Е. В. и др., 2022).

#### **1.4. Влияние внутриутробной гипоксии на сердечно-сосудистую систему плода**

Наиболее изученным органом, страдающим от гипоксии, является ССС и возникающая в результате этого гемодинамическая нестабильность, возникающая из-за гипоксии, как внутриутробно, так и во время реанимации новорожденного, вызывая последующие эффекты на другие органы (Жиряева Е. А. и др., 2018).

Гипоксия влияет на фетальное кровообращение, происходит перераспределение сердечного выброса плода, что приводит к перераспределению кровотока от периферического кровообращения (Xie H. et al., 2021; Montalvo-Martínez L. et al., 2023). Эта циркуляторная защита получила название «реакция щадящего мозг плода», она отражается в увеличении каротидного кровотока и падении бедренного артериального кровотока. Во время острого эпизода гипоксии сердечный выброс плода следует по пути наименьшего сопротивления, и кровотоки приоритетно отводятся от менее важных сосудистых русел, чтобы поддерживать доставку кислорода в более чувствительные к гипоксии регионы, такие как развивающийся мозг, сердце и надпочечники (Jun Tan Ch. M. et al., 2020; Arenas G. A. et al., 2024).

При патологии ССС вследствие гипоксии у новорожденных клиническая картина не является специфичной. К основным изменениям относят нарушение регуляции автоматизма миокарда, возбудимости клеток, а также функции сокращения и обменных процессов в клетках миокарда (Харламова Н. В. и др., 2023). Гипоксия вызывает окислительный стресс в сердце плода и изменяет активность и экспрессию митохондриальных белков в зависимости от пола. Экспрессия генов, вызванных гипоксией, таких как фактор, индуцируемый гипоксией 1 (HIF-1) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), коррелирует с ангиогенезом, васкулогенезом и ремоделированием сердца плода (Жукова А. Г. и др., 2019).

Jun Tan Ch. et al. (2020) отмечают, что при рождении, после отделения от плацентарного кровообращения, неонатальная ССС берет на себя ответственность

за жизненно важные процессы для выживания, т.к. переход от фетального к неонатальному кровообращению считается периодом сложных физиологических, анатомических и биохимических изменений в ССС. При успешном кардиопульмональном переходе во внеутробную среду фетальные шунты функционально модифицируются или устраняются, что позволяет вести независимую жизнь (Патышагулыев А. В., 2025). Исследования с использованием инструментов медицинской визуализации, таких как ультразвук и магнитно-резонансная томография, помогли определить нормальные и аномальные модели ремоделирования сердца как *in utero*, так и *ex utero*. Это позволило не только лучше понять, как врожденные пороки сердца изменяют гемодинамический переход во внеутробную среду, но и как другие более распространенные осложнения во время беременности, включая задержку внутриутробного развития, преэклампсию и преждевременные роды, отрицательно влияют на ремоделирование сердца потомства в этот ранний переходный период (Павлюкова Е. Н. и др., 2024).

Длительная адаптация ССС к неблагоприятным факторам может привести к развитию гипертонии и других сердечно-сосудистых заболеваний во взрослом возрасте; однако гипертония может иметь свои истоки в пренатальном периоде, когда ССС развивается структурно и функционально (Третьякова О. С. и др., 2020; Левина, Л. Г., 2022; Барсуков А. В., и др., 2023 Steppan J. et al., 2023).

Sutovska H. et al., 2022, определили, что возможная связь между эффектами пренатальной гипоксии на механизм регуляции ССС может варьировать в зависимости от циркадной изменчивости и фазы суток и даже кратковременная пренатальная гипоксия существенно влияет на механизмы регуляции ССС и программирует гипертонию во взрослом возрасте.

В популяционном когортном исследовании, включавшем 2826424 одноплодных новорожденных без пороков развития, родившихся в срок ( $\geq 37$  недель беременности) в период с 1988 по 2018 год в Швеции был оценен риск сердечно-сосудистых заболеваний после 1 года жизни, определяемых как инсульт, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность и мерцательная аритмия (Menahem S. et al., 2020). Первичное воздействие представляло собой совокупность

осложнений, связанных с асфиксией, определяемых как а) оценка по шкале Апгар 0-3 на 1-й минуте; или б) оценка по шкале Апгар 0-3 на 5-й минуте; или с) неонатальные судороги (включая гипоксически-ишемическую энцефалопатию). В целом, было 4165 случаев сердечно-сосудистых заболеваний. Коэффициенты риска для сердечно-сосудистых заболеваний были повышены среди лиц с оценкой по шкале Апгар 0-3 на 1 и 5 минуте, а также у лиц с неонатальными судорогами. Авторы констатируют, что осложнения, связанные с асфиксией, и ее неонатальные осложнения, особенно низкая оценка по шкале Апгар и неонатальные судороги, связаны с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний в детском и раннем взрослом возрасте, хотя абсолютный риск сердечно-сосудистых заболеваний в молодом возрасте низок (Razaz N. et al., 2022).

Пренатальная гипоксия вызывает периферическую вазоконстрикцию и брадикардию, возникает перегрузка сердца давлением и объемом, что приводит к ремоделированию сердца (Olofsson P. et al., 2022). Нарушение пренатального развития может вызывать изменения в развитии проводящей системы сердца, что связано с синдромом внезапной детской смерти (Silvestro S. et al., 2020). Нарушения на уровне проводящей системы могут отражать дерегулирование предсердного, атриовентрикулярного узла или проводящих путей и мутации в натриевых каналах (Sutovska H. et al., 2022), если пренатальная гипоксия продолжается, сердце становится гипертрофированным, чтобы сохранить свою функцию (Барсуков А. В., и др., 2023). Наблюдаемые изменения могут вызывать сердечную дисфункцию при патологических состояниях и ишемически-реперфузионное повреждение (Hula N. et al., 2022).

Таким образом, хроническая ВУГ является программирующим стимулом сердечно-сосудистой дисфункции. В то время как сердце плода адаптируется к сниженной оксигенации, сердце новорожденного становится уязвимым для последующих метаболических проблем во взрослом возрасте (Thompson L. P. et al., 2019).

### **1.5. Влияние внутриутробной гипоксии на гистологические и анатомические характеристики миокарда**

Возникновение ремоделирования сердца изменяет структуру, функцию и экспрессию генов в сердце плода, чтобы компенсировать гипоксический стресс (Петров Ю. А. и др., 2020). Гипертрофия и фиброз сердца являются основными процессами во время ремоделирования сердца в адаптивном ответе на ВУГ (Павлюкова Е. Н. и др., 2022). Сердечные фибробласты составляют более 90% немиоцитов и играют важную роль в физиологии сердца, продуцируя белки внеклеточного матрикса и синтезируют ангиогенные и кардиопротекторные факторы (Приходько Н. Г., 2019). Сердечный фиброз играет важную роль в развитии сердечной дисфункции при различных патологических состояниях, таких как ишемия, и обычно характеризуется неконтролируемой пролиферацией фибробластов и избыточным отложением белков внеклеточного матрикса в миокарде (Qu H. et al., 2020), Гипертрофия из-за увеличения кардиомиоцитов и гиперплазии может возникнуть в результате повышенной нагрузки на миокард (Chai N. et al., 2019). ВУГ также увеличивает риск сердечной недостаточности и других сердечно-сосудистых заболеваний на поздних стадиях постнатальной жизни (Ачилова Ф. А., 2025), связана с прогрессирующей диастолической дисфункцией ЛЖ, которая коррелирует с изменениями формы ядра и толщины коллагеновых волокон, а также с повышением жесткости аорты с ранних постнатальных стадий (Kumar P. et al., 2020; Каплиева О. В. и др., 2021).

Сердечные митохондрии являются ключевыми органеллами, ответственными за эффективное энергоснабжение, но подвержены повреждению в условиях гипоксии. Предполагается, что ВУГ изменяет функцию митохондрий как базовый механизм программирования сократительной дисфункции у потомства (Song H. et al., 2023). Smith K. L. M. et al. (2022) измерили зависящие от пола эффекты гестационной гипоксии на митохондриальное дыхание сердца плода, продукцию активных форм кислорода (ROS) и перекисное окисление липидов. Беременные крысы Wistar подвергались нормоксии или гипоксии (13% кислорода)

в течение гестационных дней (ГД) 6-20 (срок ~22 дня). Показано, что гестационная гипоксия снижала прирост веса матери ( $p < 0,01$ ) и увеличивала вес плаценты ( $p < 0,05$ ), но не влияла на вес плода или размер помета. Сердечные митохондрии плодов мужского, но не женского пола гипоксической беременности имели сниженную дыхательную способность в комплексе II (СII) ( $p < 0,05$ ) и увеличение продукции  $\text{H}_2\text{O}_2$  /потребления  $\text{O}_2$  ( $p < 0,05$ ) без каких-либо изменений в перекисном окислении липидов и активности CS у обоих полов.

Хроническая гипоксия плода влияет на миогенез сердца и повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в течение жизни (Шумилова П. В. и др., 2021). Так, Frasch M. G. et al. (2020) показано влияние хронической гипоксии или воспаления на клетки кардиостимуляторов. В целом, ишемия и инфекция модулируют КПС, изменяя внутренние свойства электрической активности клеток-пейсмекеров, что может привести к изменениям вариабельности сердечного ритма и аритмии.

Для определения особенностей продольной глобальной деформации ткани миокарда левого желудочка (ЛЖ) обследовано 30 условно здоровых на момент проведения исследования детей, перенёсших ВУГ, в возрасте  $8,43 \pm 0,52$  года, которых разделили на 3 группы: 1 группа - 10 детей, без особенностей течения периода новорожденности; 2 группа - 15 детей с признаками гипоксии легкой степени на момент рождения; 3 группа - 5 детей с признаками выраженной внутриутробной гипоксией плода. При сравнении показателей КСО, КДО и УО в исследуемых группах, измеряемых объемными технологиями ЭХО-КГ в сравнении с «speckle tracking» ЭХО-КГ, статистически значимых различий между показателями выявлено не было ( $p > 0,05$ ), но при оценке деформационных изменений миокарда ЛЖ отмечено снижение ФВ у детей всех групп с наибольшим снижением у детей 3 группы (Каплиева О. В. и др., 2021).

Такие изменения кровотока и давления во время кардиогенеза могут приводить к различным сердечно-сосудистым дефектам, например, транспозициям и дефектам межжелудочковой перегородки (Danielsson B. et al., 2023).

Повреждение эндотелия приводит к сосудистым разрывам, кровоизлияниям и недоразвитию органов, которые в норме должны снабжаться кровью из артерии.

Таким образом, неблагоприятные эмбриональные эффекты зависят от тяжести и продолжительности гипоксического события, а также от того, когда во время органогенеза возникает гипоксия, т.к. сосудистый эндотелий недавно сформированных артерий у эмбриона очень восприимчив к повреждению ВУГ (Danielsson B. et al., 2023; Тургунова М. и др., 2025).

## **1.6. Объективизация состояния кардиоваскулярной системы после перенесенной внутриутробной гипоксии**

### **1.6.1. Натрийуретические пептиды**

Двойное назначение кардиомиоцитов (сокращение-секреторная функция) обусловлено секрецией двух натрийуретических пептидных гормонов: ANP и BNP (Xie H. et al., 2021).

Натрийуретические пептиды (НП) представляют собой группу структурно схожих, но генетически отличных пептидов со многими благоприятными физиологическими свойствами, которые стали важными кандидатами для разработки диагностических инструментов и терапевтических средств при сердечно-сосудистых заболеваниях (Даулетбаев Б. К. и др., 2023).

Семейство НП включает предсердный натрийуретический пептид (ANP, 28AA), уродилатин (INN: Ularitide, 32 AA), натрийуретический пептид В-типа (BNP, 32AA), натрийуретический пептид С-типа (CNP, 22AA) и натрийуретический пептид D-типа (DNP, 38AA). Основными местами синтеза НП являются сердце и мозг; дополнительными внесердечными и внечерепными местами являются кишечник и почки. Предсердный натрийуретический пептид (ANP) и мозговой натрийуретический пептид (BNP) являются сердечными гормонами, секретируемыми предсердиями и желудочками соответственно в нормальном сердце взрослого человека. НП идентифицируются как регуляторные



диуретические-натрийуретические вещества, ответственные за гомеостаз соли и воды, и как гормоны, снижающие артериальное давление (Хрячкова О. Н. и др., 2023; Панарина А. Я. и др., 2024; Aimo A. et al., 2019).

У мышей с делецией гена ANP или его рецептора рецептора натрийуретического пептида А (NPR-A) развивается сердечная гипертрофия и дисфункция в ответ на перегрузку давлением и хроническое ишемическое ремоделирование. Напротив, введение ANP улучшает сердечную функцию в ответ на ремоделирование и уменьшает ишемически-реперфузионное повреждение. ANP также действует как проангиогенетический, противовоспалительный и антиатеросклеротический фактор в сосудистой системе (Forte M. et al., 2019). Уровень BNP в плазме здоровых доношенных детей увеличивается сразу после рождения. Концентрация относительно высока в первую неделю, а затем значительно снижается. Впоследствии уровень BNP медленно снижается и постепенно достигает стабильного уровня через 1 месяц после рождения (Xie H. et al., 2021).

ANP и BNP являются чувствительными индексами, которые могут помочь в диагностике и мониторинге различных неонатальных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Концентрация натрийуретических пептидов или их предшественников может быть использована для ранней диагностики кардиоренального синдрома (Song X. et al., 2021). Пики экспрессии ANP и BNP во время беременности совпадают со значимыми событиями в сердечном органогенезе, что предполагает роль НП в формировании сердца (Forte M. et al., 2019; Xie H. et al., 2021). Уровни ANP выше в кровообращении плода, чем у взрослых, а желудочки плода экспрессируют более высокие уровни ANP и BNP, чем желудочки взрослого человека (Zhang W. et al., 2021). Натрийуретические пептиды, включая предсердный натрийуретический пептид (ANP), мозговой натрийуретический пептид (BNP) и натрийуретический пептид С-типа (CNP), действуют через различные рецепторы и с различной эффективностью, влияя на функцию сердечных миоцитов (Кулида Л. В. и др., 2021; Аксельрод Б. А. и др., 2023).

Китайскими учёными (Wang T. J. et al., 2021), на основании изучения натрийуретического пептида у взрослых пациентов установлено, что уровни натрийуретических пептидов в плазме предсказывали риск смерти и сердечно-сосудистых событий после поправки на традиционные факторы риска. Повышенный риск был очевиден при уровнях натрийуретических пептидов значительно ниже текущих пороговых значений, используемых для диагностики сердечной недостаточности (Wu Q. et al., 2023).

Таким образом, повышение уровня мозгового натрийуретического пептида у пациентов с сердечной недостаточностью (Драпкина О. М. и др., 2021) может указывать на наличие нарушения функции ССС у новорожденных из группы высокого перинатального риска. Необходимо определение натрийуретического пептида в первые сутки у новорожденного, далее по его уровню диагностируют степень поражения сердечно-сосудистой системы. Уровень до 440 фмоль/мл указывает на отсутствие нарушения функции; от 441 до 603 фмоль/мл на адаптационную дисфункцию; от 604 до 1636 фмоль/мл - легкая степень нарушений; от 1637 до 2465 фмоль/мл - среднетяжелая степень; больше 2465 фмоль/мл - тяжелая степень (Hofbeck M. et al., 2020)

### **1.6.2. Инструментальные методы обследования сердечно-сосудистой системы**

Ультразвуковой фетальный мониторинг и непрямая ЭКГ плода в акушерстве - это два способа получения записи ЧСС плода (тахограммы) с целью диагностики гипоксии или дистресса плода (Шамарин С. В. и др., 2023), анализ сегмента ST ЭКГ плода для интранатального наблюдения (STAN) – это новый метод наблюдения за плодом.

Синусовая брадикардия у плода, который в остальном здоров, может указывать на наличие синдрома удлинённого интервала QT, таким детям рекомендуется проведение ЭКГ после рождения и обследование семейной истории (Hussain N. M. et al., 2024; Blix E. et al., 2022). Если у плодов наблюдаются частые эпизоды желудочковой тахикардии и интермиттирующая атриовентрикулярная

блокада второй степени, необходимо предположить наличие синдрома удлиненного интервала QT на этапе пренатального наблюдения - эти пациенты относятся к группе высокого риска и должны быть переведены в специализированные медицинские учреждения с отделениями детской кардиологии (Hussain N. M. et al., 2024).

Schwartz P. J. (1998) в период с 1976 по 1994 года записал электрокардиограммы на третий-четвертый день жизни у более 30 тысяч новорожденных и проспективно наблюдал за ними в течение одного года. Интервал QT анализировали с коррекцией ЧСС и без нее, было зарегистрировано 34 случая смерти, из которых 24 произошли из-за синдрома внезапной детской смертности. Младенцы, умершие от синдрома внезапной детской смерти, имели более длинный скорректированный интервал QT (QTc), чем выжившие и авторы делают вывод, что удлинение интервала QT в первую неделю жизни тесно связано с внезапной смертью. Неонатальный ЭКГ-скрининг может позволить раннее выявление значительного процента младенцев, подверженных риску внезапной смерти, и, следовательно, становится возможным принятие профилактических мер (Schwartz P. J., Stramba-Badiale M., 1998).

При хронической ВУГ отмечается наличие экстрасистолии как наджелудочковой, так и желудочковой, которые в последующем приводят к тахиаритмиям (Володин Н. Н. и др., 2023) и их можно зафиксировать на ЭКГ (Patti L. et al., 2025).

Прахов А. В. в своих трудах отмечает наличие у плода при внутриутробной гипоксии ишемии миокарда и инфаркта миокарда (Прахов А. В., 2021), другими исследователями также отмечено наличие ишемии при ВУГ гипоксии плода (Левина Л. Г., 2022; Каплиева О. В. и др., 2021), сохраняющиеся у детей раннего возраста (Школьников М. А. и др., 2021).

У детей, перенесших гипоксию, установлено повышение уровня катехоламинов, оказывающих повреждающее действие на сердце с формированием «адреналинового миокарда», некрозов миокарда, нарушения ритма (Lovers A. et al., 2025). Возникновение висцеральных нарушений

обусловлено как прямым повреждением органов и систем плода, вызванным дефицитом кислорода, так и созданием в пораженной зоне головного мозга генератора патологически усиленного возбуждения, оказывающего дезадаптивное влияние на вегетативную нервную систему (Павлюкова Е. Н. и др., 2024).

Анализ вариабельности сердечного ритма плода (ВСР) на протяжении десятилетий был основой неинвазивного мониторинга здоровья плода, однако его полезность для выявления находящихся под угрозой исчезновения плодов остается ограниченной (Яннаева Н. Е. и др., 2024).

При изучении пациентов с мутациями локусов из последовательно генотипированных семей с синдромом удлинённого интервала QT установлено, что это генетически передаваемое заболевание, характеризующееся длительной реполяризацией желудочков, которое предрасполагает носителей к опасным для жизни аритмиям (Яннаева Н. Е. и др., 2024; Grytten J. et al., 2021).

При ультразвуковом исследовании у новорожденных детей с постгипоксической ишемией миокарда отмечается снижение показателей глобальной систолической функции (ударного объема, фракции изгнания и укорочения левого желудочка, минутного объема сердца, сердечного индекса) (Яннаева Н. Е. и др., 2024; Коваленко Л. В. и др., 2024).

Таким образом, хроническая гипоксия плода вызывает сердечно-сосудистую дисфункцию плода и программирует повышенный риск сердечных заболеваний у взрослых потомков. У плода человека на поздних сроках беременности постоянное увеличение сердечной постнагрузки плода может ремоделировать ССС плода, способствуя утолщению стенок сердца и крупных кровеносных сосудов, уменьшению объема кардиомиоцитов, нарушение силы сердечного выброса и диастолического наполнения.

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний более эффективна, чем их устранение, поэтому вмешательство по смягчению факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, начатые в более раннем возрасте, могут предотвратить 90% патологии (Бокерия Е. Л. и др., 2024).

Влияние неблагоприятных факторов на плод во время беременности и непосредственно послеродовой период, могут быть особенно важны для определения долгосрочного риска сердечно-сосудистых заболеваний и других хронических заболеваний.

В этой связи образ жизни и терапевтические вмешательства, начатые в период развития, когда фенотипическая пластичность человека наиболее высока, могут быть наиболее эффективным подходом к предотвращению или смягчению риска сердечно-сосудистых заболеваний.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на кафедре педиатрии, неонатологии и перинатологии с курсом неотложной медицины (зав. кафедрой - д.м.н., профессор О. А. Сенькевич) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России). Клиническая часть исследования выполнена на базе медицинских учреждений родовспоможения и стационаров, оказывающих медико-санитарную помощь детям министерства здравоохранения Хабаровского края, г. Хабаровск: КГБУЗ Родильный дом № 1, КГБУЗ Родильный дом № 2, КГБУЗ Родильный дом № 4, КГБУЗ «Перинатальный центр» имени профессора Г. С. Постола, КГБУЗ «Детская городская поликлиника № 24», КГБУЗ «Детская городская клиническая поликлиника № 3», КГБУЗ «Детская городская клиническая больница имени В. М. Истомина».

Поставленные в работе цели и задачи определили этапы исследования, выбор методических приемов, обследуемый контингент и объем исследований (Таблица 1).

Время проведения исследований – 2022-2025 годы.

Дизайн исследования: проспективное, когортное, наблюдательное, аналитическое, поперечное исследование с 2 этапами:

- на 1 этапе осуществлялось исследование функции ССС 60 новорожденных детей, соответствующих критериям включения.
- на 2 этапе оценивались данные ССС 60 детей в возрасте 1-3 лет жизни, соответствующих критериям включения.

Таблица 1 - Методы и объем выполненных исследований

№	Виды исследований	Количество исследований
1	Первичный анализ медицинской документации в соответствии с критериями включения	1870
2	Отбор медицинской документации по критериям включения	200
3	Формирование выборки детей в соответствии с критериями включения (1 этап)	100
4	Формирование выборки детей в соответствии с критериями включения (2 этап)	100
5	Анализ перинатального анамнеза, состояния здоровья новорожденных по данным выписного эпикриза из акушерского стационара, дородового, первичного, врачебно-сестринских патронажей	200
6	Оценка развития и состояния здоровья детей от рождения до момента проведения исследования в возрасте 1-3 дней жизни и 1-3 лет с использованием «Истории развития ребенка» (ф. №112-у), медицинской карты ребенка № 026/у–2000	200
7	Клинический осмотр, оценка соматического статуса	200
8	Инструментальное обследование детей (ЭКГ, УЗИ сердца)	400
9	Лабораторное исследование	1000
	Креатинфосфокиназа (КФК МВ)	200
	Лактатдегидрогеназа (ЛДГ)	200
	Малоновый диальдегид (MDA)	200
	Тропонин	200
	Натрийуретический пептид (BNP).	200
10	Интервьюирование законных представителей обследуемых детей	200

Критерии включения: условно здоровые на момент проведения исследования дети, перенесшие ВУГ и имеющие установленный диагноз «хроническая ВУГ

плода» в анамнезе (основная группа); дети без ВУГ в анамнезе, острых и хронических заболеваний, имеющие 1-2 группу здоровья (группа сравнения); разрешение родителей пациента на сотрудничество с исследователем.

Критерии невключения: тяжелая асфиксия при рождении, СЗРП, ВПР, инфекционные заболевания, тяжелое состояние при рождении, вызванное любыми причинами; возраст старше 3 суток жизни (1 этап) или 3 лет (2 этап).

На первом этапе было обработано 750 источников первичной медицинской документации, из них отобрано 60 детей (31 мальчик,  $52,2 \pm 7,53\%$  и 29 девочек,  $47,8 \pm 7,53\%$ ), подходящих под критерии включения, доступных дальнейшему изучению, составивших основную группу, которые в дальнейшем изучались в соответствии с запланированными этапами исследования (Рисунок 1).

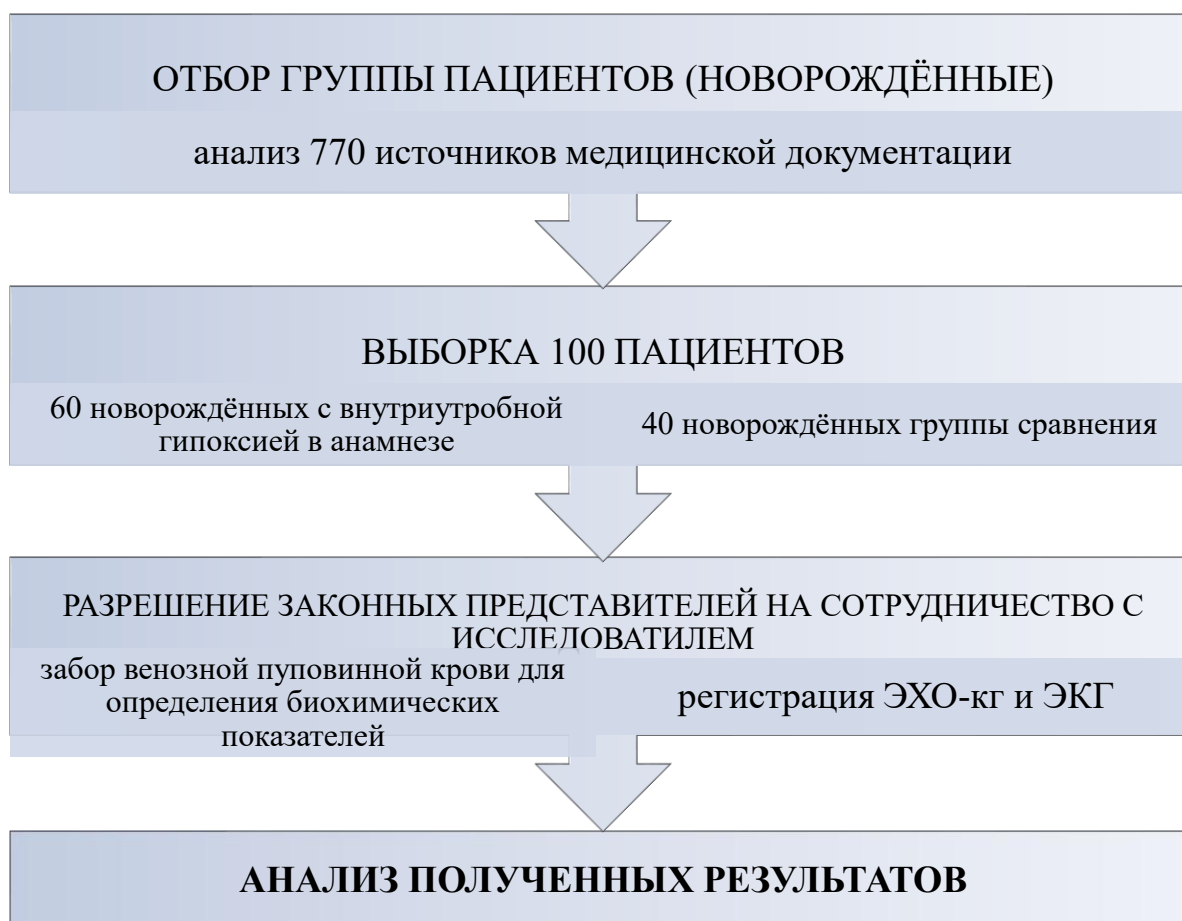


Рисунок 1 – Дизайн исследования, 1 этап



Клинические исследования проводились в соответствии с клиническими рекомендациями ««Базовая медицинская помощь новорождённому в родильном зале и в послеродовом отделении» (2015) и приказа Минздрава России от 17.08.2017 № 514н «О порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних».

При анализе особенностей состояния новорожденных детей, включенных в основную группу на первом этапе, учитывались пол, антропометрические показатели при рождении, возраст матерей, соматический и акушерско-гинекологический анамнез, течение беременности, диагноз при рождении, результаты инструментального и лабораторного обследования (эхокардиография, электрокардиография, креатининфосфокиназа, тропонин, натрийуретический пептид, малатдигидроген и лактатдегидрогеназа).

Результаты исследования сравнивались с клиническими и лабораторными данными 40 доношенных детей, отобранных методом случайной выборки, составивших группу сравнения – это были дети, родившиеся у здоровых матерей на сроке гестации 38-41 неделя, жительниц города Хабаровска 18-38 лет. Настоящая беременность у них характеризовалась отсутствием обострений хронических заболеваний, анемии, гестоза, фето-плацентарных нарушений. Роды нормальные срочные через естественные родовые пути, без асфиксии. Дети группы сравнения (21 мальчик ( $55 \pm 11,0\%$ ) и 19 девочек ( $45 \pm 9,6\%$ ) в периоде новорожденности, достаточную зрелость к сроку гестации. Не зарегистрировано критических состояний при рождении, отмечено благоприятное течение неонатального периода, все дети были выписаны домой в среднем на 4 сутки жизни в удовлетворительном состоянии. Дети были включены в исследование в возрасте, соответствующем этапу исследования (1-3 дня жизни), были сопоставимы с группой исследования по основным параметрам.

2 этап. В возрасте 1-3 лет в группу были включены 60 детей, соответствующих критериям включения второго этапа (31 мальчик,  $52,2 \pm 7,53\%$  и 29 девочек,  $47,8 \pm 7,53\%$ ). Был проведен проспективный анализ клинических данных, уточнен клинический диагноз по МКБ-10; данные о состоянии здоровья,

наличие патологических состояний со стороны ССС. Проводились методы обследования ССС, аналогичные программе обследования на первом этапе (эхокардиография, электрокардиография, креатининфосфокиназа, тропонин, натрийуретический пептид, малоновый диальдегид и лактатдегидрогеназа). Дети были включены в исследование в возрасте, соответствующем этапу исследования (1-3 года жизни), на момент проведения исследования не имели каких-либо хронических и/или острых заболеваний (Рисунок 2).



Рисунок 2 – Дизайн исследования, 2 этап

Возраст 1-3 лет был выбран для проведения исследования, т.к. к этому моменту происходит окончание первого этапа онтогенетического развития ССС: созревает проводящая система сердца и заканчивается процесс адаптации ССС, закрываются анатомические структуры, отвечающие за внутриутробное кровообращение плода. Данный возраст также важен с позиции диспансерного

наблюдения – производится регистрация электрокардиографии, осмотр узкими специалистами.

Формулировка диагноза проводилась в соответствии с действующей на момент проведения исследования классификацией МКБ-10. Сбор данных проводился на основании результатов клинического и лабораторного обследования по специально разработанной форме с использованием стандартных учетных форм. Источником информации служил анализ медицинских документов (№111/у «Индивидуальная карта беременной и родильницы», №002/у «Журнал учета приема беременных, рожениц и родильниц», №096/у «История родов», №97/у «История развития новорожденного», №010/у «Журнал записи родов в стационаре»), историй развития ребёнка (форма 112/у) детей в возрасте 1-3 лет, включая изучение сведений о персональных данных, жалобах, анамнезе заболевания и анамнезе жизни пациентов.

Все исследования выполнены с соблюдением этических норм и принципов проведения медицинских исследований. Все законные представители участников исследования были осведомлены и дали добровольное информированное согласие в соответствии со ст. 20 Федерального закона от 21.11.11 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Все стадии исследования соответствуют законодательству РФ (ст. 21 Конституции Российской Федерации, ФЗ №323-ФЗ от 21.11.2011 г «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» GCP), международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций (Хельсинская декларация Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей», принятая 18 Всемирной медицинской ассамблеей, приказ Минздрава России №435н от 10.07.2015 г «Об этическом комитете Министерства здравоохранения Российской Федерации», распоряжение Высшей аттестационной комиссии «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека», 2002.

## Методы исследования

В соответствии с поставленными задачами исследования оценивались следующие показатели:

1. Анамнестические данные. При сборе анамнестических данных проводили выкопировку сведений из обменных карт беременных женщин, истории родов, истории развития новорожденного ребенка.

Проводили ретроспективный анализ перинатального анамнеза (возраст матери и отца на момент рождения ребёнка, паритет, наличие отягощенного акушерского анамнеза у матери, срок гестации, способ родоразрешения, оценка по шкале Апгар, общее состояние здоровья, антропометрические данные при рождении), показателей физического и нервно-психического развития детей в эпикризные сроки, выявленных функциональных отклонений в состоянии здоровья за период от рождения до момента проведения исследования (1-3 года).

2. Антропометрические данные. Применяли методы физикального обследования. По общепринятой методике производили измерение основных антропометрических показателей (измерение длины тела, окружности грудной клетки, окружности головы с точностью до 0,5 см и массы тела с точностью до 0,01 кг). При оценке показателей физического развития новорожденных и детей в возрасте 1-3 года, пользовались постнатальными стандартами для доношенных WHO Anthro (<https://www.who.int/tools/child-growth-standards/software>) и WHO Anthro — программа Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) для оценки физического развития детей в возрасте от 0 до 5 лет.

3. Методы функциональной диагностики: электрокардиография была выполнена по стандартной методике с регистрацией биопотенциалов сердца в покое на 12 отведениях, скорость записи 50 мм/сек, контрольный 10 мм/мВ. Регистрация ЭКГ выполнена с помощью электрокардиографа ЭК1Т-1/3-07 Аксион (ООО Концерн «Аксион» г. Ижевск, Россия) и специализированных электродов.

ЭКГ записывалась при спокойном дыхании, отсутствии возбуждения у ребёнка в трех стандартных (I, II, III), трех усиленных (aVR, aVL, aVF) и шести грудных (V1-V6) отведениях. Регистрировалось не менее 3 сердечных циклов в

каждом отведении, на плёнке ЭКГ указывалась группа пациента и возраст. Проведение исследования и интерпретация результатов проведено автором лично.

Эхокардиография проводилась с использованием секторного фазированного датчика по стандартной методике с помощью аппарата УЗИ Mindray Consona N7 (Mindray, Китай).

Исследование проводилось по стандартной методике, при спокойном дыхании и отсутствии беспокойства. Всем пациентам была выполнена двухмерная эхокардиография с оценкой в реальном времени размеров полостей сердца, толщины стенок желудочков, состояния клапанного аппарата, подклапанных структур, глобальной и локальной сократимости желудочков, наличия тромбоза полостей и т. д.

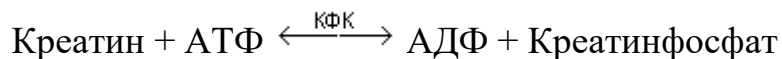
Все исследования были выполнены двумя специалистами с включенным участием автора, с межисследовательской ошибкой менее 3%.

4. Лабораторные методы исследования: определение натрийуретического пептида, КФК, тропонина, ЛДГ, малонового диальдегида.

Концентрация N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида в сыворотке крови (NTproBNP) была определена с помощью ИФА набора реагентов для одностадийного иммуноферментного определения концентрации в сыворотке крови. Применялся твердофазный сэндвич метод ИФА, «NT-pro BNP- ИФА- Бест кат№ А-9102». Лабораторное оборудование: ИФА-анализатор «Alisei Q S».

Уровень креатинфосфокиназы был установлен колориметрическим методом с использованием креатина в качестве субстрата (определение уровня образующегося креатинфосфата по содержанию неорганического фосфора) и оптический тест с использованием креатинфосфата в качестве субстрата (длина волны 334, 340, 365 нм). Лабораторное оборудование: Nano-Checker 710 ИХА Анализатор кардио- и биомаркеров. Креатинкиназа — это фермент, который является гетерогенным белком, состоящим из 2-х типов субъединиц — В (англ. *brain*) и М (англ. *muscle*). В связи с этим выделяют три изофермента: ММ (содержится в скелетной мускулатуре и миокарде), ВВ (преимущественно в мозге

и гладких мышцах) и МВ (в сердечной мышце). Изоферменты различаются по физико-химическим и иммунологическим свойствам. Креатинкиназа МВ содержится исключительно в цитоплазме и митохондриях миокарда, где катализирует реакцию:



Равновесие реакции при щелочных значениях рН сдвинуто в сторону образования АТФ. Образующийся в отдыхе между усилиями или после нагрузки креатинфосфат представляет собой запас энергии для ресинтеза АТФ во время мышечного сокращения.

Определение уровня тропонина выполнено с помощью иммунохемилюминесцентного анализа (ИХЛА): выявление уровня тропонина I — белка, содержащегося в сердечной мышце (миокарде) и участвующего в её сокращении. Лабораторное оборудование: Nano-Checker 710 ИХА Анализатор кардио и биомаркеров.

МДА был определён посредством реакции с тиобарбитуровой кислотой. При этом образуется окрашенное соединение - триметиловый комплекс. Оптическую плотность окрашенного раствора определяют на ФЭК при 532 нм и рассчитывали концентрацию МДА исходя из молярного коэффициента экстинкции триметилового комплекса. Лабораторное оборудование: фотоколориметр КФК-3-01.

Активность ЛДГ определена по окислению лактата в пируват. Накапливающийся в реакции НАДН(Н<sup>+</sup>) в присутствии переносчика электронов восстанавливает краситель йоднитротетразолиевый фиолетовый в красный формазан, о концентрации которого судят по оптической плотности раствора при 500 нм. Лабораторное оборудование: фотоколориметр КФК-3-01.

Лабораторные исследования были проведены в ЦНИЛ ФГБОУ ВО ДВГМУ (зав. лабораторией биохимических методов исследования д.м.н., профессор Ю.Г. Ковальский, заведующий кафедрой клинической биохимии и лабораторных методов исследования) с включенным участием автора диссертационного исследования.

5. Экспериментальный метод. В исследовании использовали 3-месячных беременных самок белых крыс Вистар и их 7-суточное потомство. Постановку опытов и содержание животных выполняли в соответствии с ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами». ВУГ (ВУГ) моделировали путём 4-часового гипобарического воздействия на беременных самок белых крыс в экспериментальной гипобарической камере ежесуточно с 15 по 19 сутки гестации (давление воздуха – 310 мм.рт.ст., парциальное давление кислорода – 55 мм.рт.ст., что соответствует «высоте» 7000 м над уровнем моря). После рождения потомства формировали следующие экспериментальные группы:

1) «Контроль» (n=10): 7-суточное потомство интактных самок белых крыс.

2) «ВУГ» (n=10): 7-суточное потомство самок белых крыс, подвергнутых гипобарической гипоксии с 15 по 19 сутки гестации.

В каждую экспериментальную группу входили 7-суточные животные из 4 выводков (по 2-3 животных из выводка). Всего в эксперименте было использовано 30 белых крыс.

После выведения 7-суточных животных из эксперимента путём быстрой декапитации, сердце извлекали из грудной клетки, промывали изотоническим раствором хлорида натрия, обсушивали фильтровальной бумагой и взвешивали на электронных весах. Затем орган фиксировали в 10% забуференном нейтральном формалине и подвергали стандартной гистологической обработке для изготовления гистотопографических парафиновых срезов.

Для оценки количества ядрышек в ядрах КМЦ, срезы сердца окрашивали нитратом серебра по методике AgNOR в модификации Коржевского Д.Э. (Коржевский Д. Э. и др., 2013). Проводили подсчёт количества ядрышек в ядрах КМЦ субэндокардиальных зон миокарда левого и правого желудочков сердца на основании оценки не менее 200 КМЦ каждой зоны. В оцениваемых зонах анализировали среднее количество ядрышек на ядро КМЦ, а также доли субпопуляций КМЦ с различным количеством ядрышек (в %).

Для оценки содержания ретикулярных волокон гистотопографические срезы сердца окрашивали методом импрегнации серебром по Гомори с использованием диагностического набора («Эрго-Продакшн», Россия). Полученные препараты оценивали в программе-анализаторе изображений TourView (Tourtek, США), при увеличении 100x10 с использованием точечной сетки по методике Г.Г. Автандилова (Автандилов Г. Г., 1990). Объёмную плотность ретикулярных волокон определяли как отношение числа точек, занятых ретикулярными волокнами, к общему количеству точек в сетке, и выражали в %.

Для иммуногистохимического исследования срезы сердца монтировались на предметные стёкла с адгезивным электростатическим покрытием Super Frost Plus (Thermo Fisher Scientific, Германия). Выявляли КМЦ, меченные поликлональными антителами к белку эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) (Affinity Biosciences, Китай), окрашивание меченых КМЦ проводили с помощью набора Novolink TM Polymer Detection System («Leica Biosystems», Великобритания) в соответствии с протоколом производителя. Подсчёт eNOS+ КМЦ проводили на световом микроскопе Микмед-6 (АО «ЛОМО», Россия) при увеличении 10x100 при анализе не менее 500 клеток субэндокардиального слоя миокарда левого и правого желудочков.

Экспериментальные исследования были проведены в ЦНИЛ ФГБОУ ВО ДВГМУ (зав. ЦНИЛ д.м.н., профессор Е.Н. Сазонова) с включенным участием автора диссертационного исследования.

#### 6. Методы статистического анализа.

Статистическую обработку полученных данных выполняли в соответствии с принципами биомедицинской статистики. Для проведения исследования средней точности с уровнем значимости 0,05 и мощностью 80%, используя оценку доверительного коэффициента и предельно допустимой ошибки при случайном методе формирования выборки с числом генеральной совокупности до 60 тысяч, применения методик Мерковой-Поляковой, формулы для повторного отбора, методики Лера для средних величин и нанограммы Альтмана показало необходимый объем выборки для группы исследования 60 единиц наблюдений, для



группы сравнения - 40 единиц наблюдений. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью стандартных компьютерных программ в операционной среде Windows с использованием пакета Microsoft Excel, версия 7.0 и с применением статистических программ SPSS Statistics 21 и STATISTICA 7. Вычисление достоверности между группами средних значений проводилось методом однофакторного дисперсного анализа с применением t-критерия Стьюдента и F-критерия Фишера для относительных величин. Влияние неблагоприятных факторов и их взаимосвязь определялись при помощи непараметрической ранговой корреляции Спирмана с определением коэффициента корреляции и коэффициента достоверности (P). Нулевую гипотезу отвергали при  $p > 0,05$ .

#### Благодарность

Автор выражает благодарность:

Проректору по научной и международной деятельности ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России д.м.н. профессору Елене Николаевне Сазоновой за организацию и проведение лабораторной части диссертационного исследования на базе ЦНИЛ ФГБОУ ВО ДВГМУ;

Главному врачу ведущего учреждения родовспоможения Хабаровского края КГБУЗ "Перинатальный центр" имени профессора Г.С. Постола министерства здравоохранения Хабаровского края, Юрий Николаевичу Бердакову, за возможность проведения клинической части диссертационного исследования;

Главному врачу КГБУЗ «Детская городская поликлиника № 24» министерства здравоохранения Хабаровского края, Татьяне Ивановне Тищенко, за помощь и возможность проведения клинической части диссертационного исследования;

Старшему научному сотруднику Новосибирского НИИТО им. Я.Л. Цивьяна Минздрава России, к.м.н. Самохину Александру Геннадьевичу за помощь в проведении статистических исследований.

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

#### 3.1. Семейный анамнез и состояние здоровья матерей новорождённых детей с внутриутробной гипоксией в анамнезе

С целью определения факторов риска, повышающих вероятность развития ВУГ, проведен ретроспективный анализ антенатального развития, акушерского и гинекологического анамнеза матерей с ВУГ в анамнезе (основная группа I и II этапа, n=120). Средний возраст матерей, родивших детей с ВУГ составил 28 лет, максимальный возраст матерей – 39, минимальный 17 лет. Каждый второй ребёнок (58 детей, 48%) родился у матерей раннего репродуктивного периода (20-30 лет). Каждый третий ребёнок родился у матерей старше 31 лет (44 матери, 36,7%), в 15% случаев возраст матери был младше 20 лет.

Паритет числа беременностей к родам оказался равным и показал, что у каждой третьей женщины, родивших детей на фоне внутриутробной гипоксии, беременность была или первой (38 матерей, 31,7% первобеременных первородящих), или второй (40 матерей, 33,3% вторая беременность, вторые роды) или третьей и более (42 матерей, 35%). Большинство детей исследуемой группы родились от второй и более беременностей и повторных родов (66,7%, 80).

Течение беременности (Таблица 2) было нефизиологическим и у всех женщин основной группы (100%) проходило на фоне хронической внутриутробной гипоксии плода, реализовавшейся в виде угрозы прерывания (60 женщина, 50%), анемии (30 беременных, 25%) и преэклампсия (12 беременных, 10%). Гестационный процесс сопровождался фетоплацентарной недостаточностью (ФПН) (24 беременных, 20%), многоводием (12 беременных, 10%) или маловодием (12 беременных, 10%) и другими патологическими состояниями. Особенностью соматического и акушерско-гинекологического статуса женщин основной группы была значительная коморбидность с сочетанием двух и более патологических состояний.

Таблица 2 - Патологические состояния при беременности

Показатель	Основная группа, % (абс.) n=120
Хроническая ВУГ плода	100 (120)
Угроза прерывания	50 (60)
Анемия беременных	25 (30)
Фетоплацентарная недостаточность	20 (24)
Много и маловодие	20 (24)
Преэклампсия	10 (12)

Примечание - \* - абс. – абсолютная величина количества пациентов, % – частота таких пациентов в группе, выраженная в процентах

Таким образом, беременность женщин, родивших детей основной группы, протекала в условиях гипоксии: хронической внутриутробной (100%) и реализующимися через гипоксию заболеваниями и состояниями (более 85%) (анемия, ФПН, угроза прерывания, преэклампсия), что оказывало неблагоприятное влияние как на течение беременности, так и на состояние плода и новорожденного.

По своим возрастным характеристикам ни новорожденные дети, ни их родители не имели статистически значимых различий по возрасту ( $p>0,05$ ) (Таблица 3), таким образом, исследуемые группы можно считать сопоставимыми по возрастному признаку.

Таблица 3 – Возраст новорождённых детей и их родителей

Признак		Группа сравнения (n=80)	ВУГ (n=120)
Возраст матери, лет	Max./min.	39/17	39/17
	Медиана	27,0	27,0
	1-ый/3-ий квартили	25,33	25,33
Возраст отца, лет	Max./min.	45/20	45/20
	Медиана	30,0	30,0
	1-ый/3-ий квартили	26/36	26/36

Примечание - различия показателей статистически не значимы ( $p>0,05$ )

Проведен анализ частоты встречаемости табакокурения в семье, как один из значимых факторов развития ВУГ. Анализ анамнеза родителей показал, что рождение детей с ВУГ в два раза чаще происходило в семьях, в которых, как минимум, один из родителей является табакокурящим.

Доля детей, родившихся у родителей, среди которых как минимум один из родителей является курящим, двукратно превышая таковую у условно здоровых детей в тех случаях, когда курящей являлась мать (20,3% против 10,0%;  $p<0,05$ ) и более чем в 2,5 раза, когда курящим являлся отец (33% против 12,5%;  $p<0,05$ ).

### **3.2. Состояние здоровья детей с внутриутробной гипоксией в анамнезе в периоде новорожденности и в возрасте 1-3 лет**

Все дети, включенные в исследование, рождались от спонтанных срочных родов (120 детей, 100%) на сроке 39-41 недели гестации, преобладали мальчики (I этап исследования ( $n=60$ ) - 21 мальчик ( $55\pm 11,0\%$ ) и 19 девочек ( $45\pm 9,6\%$ ) в периоде новорожденности; II этап исследования ( $n=60$ ) - 31 мальчик,  $52,2\pm 7,53\%$  и 29 девочек,  $47,8\pm 7,53\%$ ).

Родорозрешение путем операции кесарева сечения (ОКС) было исключаяющим признаком в исследуемых группах отсутствовало.

При оценке антропометрических данных детей по ВОЗ ANTHRO (120), нами было установлено соответствие данных физического развития при рождении и в возрасте 1-3 года референсным значениям, с исключением участия детей с отклонениями по параметрам физического развития более или менее 2 Z-score (Таблица 4).

Статистически значимо чаще встречались дети с показателями физического развития выше нормы по длине тела/росту ( $p<0,05$ ). В каждом втором случае физическое развитие детей было гармоничным, но выше среднего по росту.

Таблица 4 - Частотные характеристики антропометрических данных детей основной группы (n=120), абс. (%)

Параметры/ категории оценки	Средние	Выше среднего	Ниже среднего
Масса тела, гр.	60 (50)	30 (25)	30 (25)
Длина тела/рост, см.	30 (25)	60 (50)*	30 (25)
Окружность головы, см.	60 (50)	30 (25)	30 (25)

У всех детей основной группы при рождении не имелось проявлений тяжелой асфиксии, анализ оценки по шкале Апгар (Таблица 5) позволил установить, что проявления умеренной асфиксии к концу первой минуты были выявлены у 12 детей (10%).

Таблица 5 - Оценка по шкале Апгар, % (абс.)

Оценка по шкале Апгар	менее 7 баллов	7-8 баллов	9-10 баллов
1 минута	12 (10)	78 (65)	30 (25)
5 минута	0	12 (10)	108 (90)

К концу пятой минуты оценка по шкале Апгар нормализовалась у всех детей, клинические признаки гипоксии отсутствовали, не требовалось проведения реанимационных мероприятий и интенсивной терапии.

Клинических проявлений патологии ССС в периоде новорожденных и иных клинических проявлений нарушения здоровья не было.

Таким образом, дети, включенные в исследование, имели один общий признак в анамнезе – хроническую ВУГ плода, подтвержденную медицинской документацией, и кодирование по МКБ-10 при выписке на амбулаторный этап Z38.0 (один ребенок, рожденный в стационаре, условно здоровый доношенный, со средними показателями физического развития).

Группы пациентов 2 этапа исследования формировались в условиях педиатрических отделений детских поликлиник: КГБУЗ «Детская городская поликлиника №24», КГБУЗ «Детская городская клиническая поликлиника №3», КГБУЗ «Детская городская клиническая больница имени В.М. Истомина». Отбор пациентов проводился по строгим критериям включения и невключения, исследования выполнены по программе, аналогичной программе 1 этапа, что позволило проводить сравнительный анализ и интерпретировать полученные данные.

У детей в возрасте 1-3 лет, включенных в исследование, не было зарегистрировано острых и хронических соматических заболеваний. Все дети относились к 1 и 2 группе здоровья, имели средние показатели физического развития к возрасту, низкий уровень резистентности и, по результатам диспансеризации, считались условно здоровыми на момент проведения исследования. Были исключены любые заболевания, которые могли потенциально влиять на функцию ССС.

### **3.3. Характеристика биохимических показателей у новорождённых с внутриутробной гипоксией в анамнезе**

Анализ биохимических показателей крови продемонстрировал значительное превышение содержания креатинкиназы (КК) у новорождённых как в группе сравнения, так и в основной группе. Установлено, что уровень КК более чем в три раза превышал референсные значения, установленные инструкцией к набору реактивов (0-25 ед/л) в группе условно здоровых новорождённых (84,0 ед/мл против максимального референсного значения 25 ед/мл;  $p < 0,05$ ) и почти в 10 раз превышал норму в группе детей с ВУГ в анамнезе (245,0 ед/мл против 25 ед/мл;  $p < 0,05$ ) (Рисунок 3). При этом новорожденные дети с ВУГ демонстрировали почти трехкратное превышение содержания КК (84,0 [60,00, 153,00] ед/мл условно здоровых новорождённых против 245,0 [143,00; 427,00] ед/мл у новорождённых с ВУГ;  $p < 0,05$ ) (Таблица 6).

Таблица 6 – Биохимические показатели у детей в периоде новорождённости, (Ме [Q1; Q3])

Параметры	Группа детей		
	Группа сравнения. (n=40)	Новорождённые с ВУГ (n=60)	Референсные значения
КК, ед/л	84 [60; 153]	245 [143; 427]*	25
ЛДГ, ед/л	296,5 [272,5; 315,5]	271 [249; 289,5]	451
На-уретич. пептид, ед/л	14,5 [1,8; 61]	76 [3; 220,5]*	0-104
Тропонин, ед/л	0 [0; 0,06]	0,03 [0; 0,09]	0-1
МДА, нмоль/мл	4,3 [3,1; 6,2]	5,3 [3,0; 11,2]	0,45–1,7

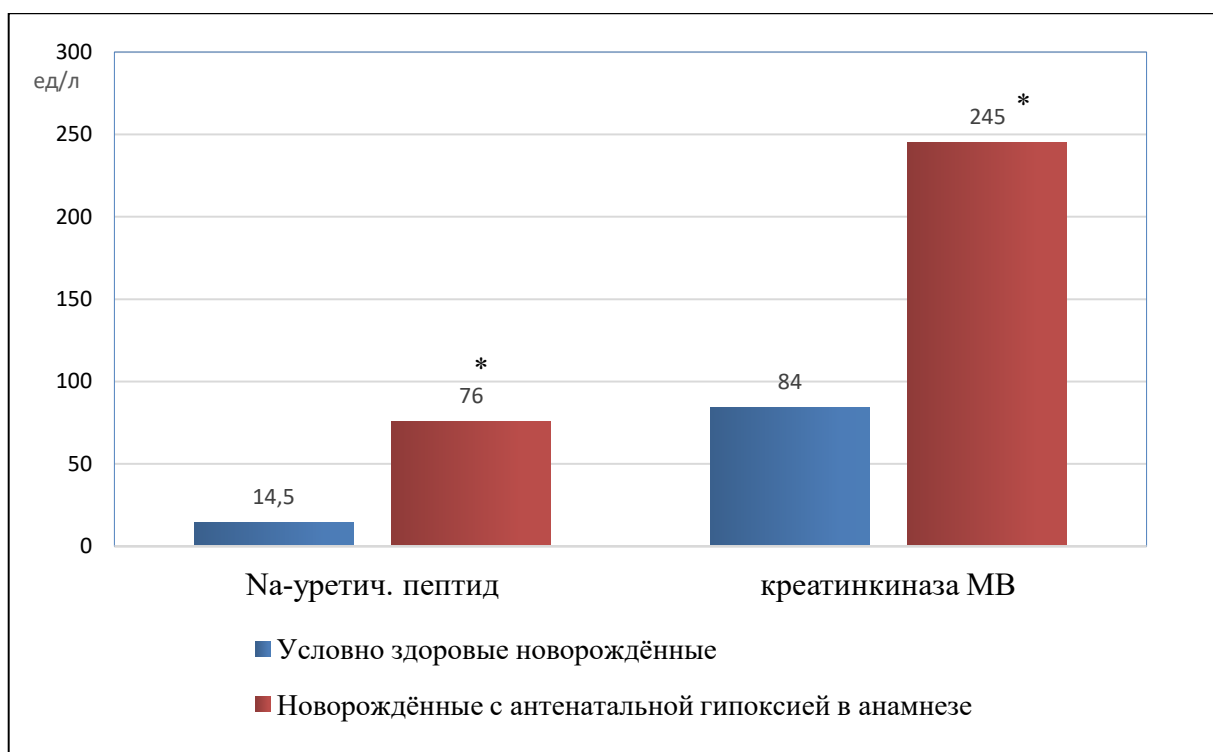
Примечание - \* уровень значимости различий ( $p$ )  $<0,05$  между группами

Полученное в ходе исследования увеличение активности КК в крови новорожденных детей свидетельствует о повреждении или разрушении кардиомиоцитов новорождённых детей, что может быть рассмотрено и как адаптивная реакция здоровых новорожденных к родовому стрессу, но, безусловно, свидетельствует о гипоксическом повреждении миокарда у новорожденных, перенёсших ВУГ.

При анализе содержания натрийуретического пептида у новорождённых детей основной группы было выявлено более чем пятикратное превышение показателя - 76,0 [3,00; 220,50] против 14,5 [1,75; 61;00] ед/л; ( $p<0,05$ ) условно здоровых новорожденных (Рисунок 3).

Натриуретический пептид увеличивается сразу после рождения, имеет относительно высокую концентрацию в первую неделю, а затем медленно снижается и постепенно достигает стабильного уровня через 1 месяц после рождения (Саидова В. Т. и др., 2020).

Содержание ЛДГ у детей, перенёсших ВУГ, также было статистически значимо ( $p<0,05$ ) повышено - до 296,5 [272,50; 315,50] ед/л в сравнении с показателем условно здоровых детей - 271,0 [393; 224] ед/л, при этом полученные результаты находились в референсных лабораторных пределах нормы (менее 451 ед/л).



Примечание - \* -  $p < 0,05$

Рисунок - 3 Показатели натрийуретического пептида, креатинкиназы MB у новорожденных детей

В исследовании в основной и контрольной группе результаты тропонина соответствовали лабораторной норме (референсные значения – 0-1 ед/л) и не имели групповых различий.

При оценке показателей малонового диальдегида (МДА) было выявлено превышение показателя более чем в 3 раза в группе пациентов, перенёсших ВУГ (5,3 нмоль/мл [3,0; 11,3],  $p > 0,05$ ) и более чем в два раза в группе условно здоровых детей (4,3 нмоль/мл [3,1; 6,2],  $p > 0,05$ ) относительно референсных показателей, представленных в инструкции к набору реагентов (0,45–1,7 нмоль/мл).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что у новорождённых с ВУГ в анамнезе отмечается более чем десятикратное увеличение показателей уровня креатинкиназы в крови, статистически значимое увеличение уровня малонового диальдегида и натрийуретического пептида у исследуемой популяции. Уровень лактатдегидрогеназы, а также тропонина в обоих исследуемых группах не превышал установленных к набору реагентов референсных значений и



соответствовал норме.

Полученные результаты указывают на повреждение кардиомиоцитов в группе детей с ВУГ в анамнезе, но, возможно, являются проявлением неонатальной адаптации ССС условно здоровых детей и дают возможность рассматривать показатели, как маркёр внутриутробного повреждения ССС пациентов, перенёсших ВУГ.

### **3.4. Характеристика электрокардиограммы у новорождённых детей с внутриутробной гипоксией в анамнезе**

При интерпретации ЭКГ было установлено, что продолжительность интервала PQ у детей с внутриутробной гипоксией составляла в среднем 90-100 мс. (63,3%  $p=0,02$  OR=1,83) при норме 70—140 мс (Бокерия Е. Л. и др., 2021). Укорочение длины интервала PQ у части детей (36,6% -  $p=0,03$  OR=1,56) было связано с повышением ЧСС и в среднем составила 70-80 мс, что так же соответствует условной норме. В группе контроля длина интервала PQ составляла в среднем 100 мс (96,6% -  $p=0,04$  OR=1,43) и находилась в пределах референсных значений (Бокерия Е. Л. и др., 2021) (Таблица 7).

Таблица 7 – Характеристика некоторых параметров ЭКГ у новорождённых (Ме [Q1; Q3])

Показатели	Группа сравнения (n=40)	Новорождённые с ВУГ (n=60)	Уровень значимости различий (p)
Интервал PQ, мс	90 [88; 100]	103 [100; 108]	$p>0,05$
Комплекс QRS, мс	49 [45; 65]	52 [50; 60]	$p>0,05$
Интервал QTс, мс	388 [390; 410]	420 [385; 465]	$p>0,05$

Ширина комплекса QRS у всех обследованных детей не превышала 70 мс со средними значениями у детей с перенесенной внутриутробной гипоксией группе 50-66 мс (90%,  $p=0,04$ ; OR=1,93), в контрольной группе 50-70 мс (93,3%,  $p=0,03$ ; OR=1,85), что является возрастной нормой (Прахов А. В., 2021).

Зубец Т в основной (83,3%,  $p=0,03$ ;  $OR=1,87$ ) и контрольной (90%,  $p=0,03$ ;  $OR=1,75$ ) группах имел низкую амплитуду в отведениях от конечностей. В правых грудных отведениях зубец Т был отрицательным, в левых — положительным, что является нормой для детей первой недели жизни (Макаров Л. М., 2019).

Известно, что продолжительность интервала QT меняется в зависимости от частоты сердечных сокращений, соответственно, для его оценки необходимо проводить коррекцию для данной ЧСС — рассчитывать скорректированный интервал QTс. Расчет проводился по формуле Базетта:  $QT_c (c) = QT (c) / \sqrt{RR (c)}$  (Schwartz P. J., 2010). Средняя продолжительность QTс у детей с ВУГ в анамнезе составила 420-430 мс (60%,  $p=0,01$ ;  $OR=1,83$ ), при синусовой тахикардии продолжительность QTс была 400 – 410 мс (40%,  $p=0,02$ ;  $OR=1,56$ ). В контрольной группе продолжительность QT с составила 380-400 мс (93,3%,  $p=0,05$ ;  $OR=1,80$ ). Имеются данные о том, новорожденные дети в возрасте старше 4 дней с удлинённым интервалом QT более 440 мс имеют статистически значимый более высокий риск внезапной смерти (Schwartz P. J., 2010). Установленные в ходе исследования значения не превышали 440 мс, однако часть детей с внутриутробной гипоксией в анамнезе находилась в пограничной зоне по уровню QT (Рисунок 4).



Примечание - \* -  $p<0,05$

Рисунок 4 - Средняя продолжительность QTс у новорождённых, мс.

Особенностью электрической оси сердца (ЭОС) новорожденных является правограмма со средним значением  $130^\circ$  и вариабельностью от  $55^\circ$  до  $200^\circ$  (Прахов А. В., 2021).

В нашем исследовании в группе сравнения у новорожденных наиболее часто отмечалось смещение ЭОС вправо (86,6%). У детей с внутриутробной гипоксией в анамнезе наиболее часто отмечалась правограмма (76%,  $p=0,03$ ;  $OR=1,06$ ), в отдельных случаях (23,3%,  $p=0,02$ ;  $OR=1,26$ ) смещение ЭОС влево.

У каждого второго ребенка с ВУГ в анамнезе регистрировались диффузные вторичные обменно-гипоксические изменения в миокарде, связанные с разной амплитудой зубца Т (56,6%,  $p=0,01$ ;  $OR=1,73$ ); гипертрофия миокарда правого желудочка, которая характеризовалась увеличением временного интервала между началом зубца Q и верхней точкой зубца R (53,3%,  $p=0,04$ ;  $OR=1,39$ ); усиленные биопотенциалы миокарда от правого и левого желудочка (46,6%,  $p=0,01$ ;  $OR=1,21$ ); выраженная перегрузка обоих предсердий (33,3%,  $p=0,02$ ;  $OR=1,41$ ).

Таким образом, у новорожденных детей с ВУГ в анамнезе электрокардиограмма имеет ряд особенностей в виде смещение электрической оси сердца вправо и гипертрофии миокарда правого желудочка и правого предсердия (76,6%), пограничные с нормой значения продолжительности интервала QTc (в 60% случаев), наличия диффузных вторичных обменно-гипоксических изменений в миокарде (56,6%), усиления биопотенциалов миокарда от правого и левого желудочка (46,6%), увеличения ЧСС (36,6%), что может расцениваться как последствие дефицита энергообеспечения в миокардиальной клетке и фактор риска развития внезапной смерти у детей с ВУГ в анамнезе.

### **3.5. Характеристика эхокардиографии у новорождённых детей с внутриутробной гипоксией в анамнезе**

При оценке большинства основных параметров эхокардиографии у новорождённых детей выявлены нормальные значения, соответствующие возрастным особенностям ЭХО-кг у новорождённых (Таблица 8), средние

показатели основных ЭХО-параметров не отличались у новорожденных с ВУГ и контрольной группы.

Таблица 8 – Количественные параметры геометрии сердца и гемодинамических показателей у новорождённых (Me [Q1; Q3])

Параметры	Группа сравнения N=40	Новорождённые с ВУГ N=60	Уровень значимости различий (p)
АО, см	1,0 [0,9; 1,0]	0,9 [0,8; 0,9]	p<0,05
ЛП, см	1,0 [0,87; 1,20]	0,8 [0,7; 0,8]	p<0,05
ПЖ, см	0,9 [0,9; 0,9]	0,8 [0,7; 0,8]	p<0,05
ПП, см	1,6 [1,52; 1,65]	1,7 [1,65; 1,70]	p<0,05
ЛА, см	0,9 [0,8; 1,0]	0,8 [0,74; 0,77]	p<0,05
МЖП, см	0,4 [0,4; 0,4]	0,6 [0,54; 0,58]	p<0,05
ЗСЛЖ, см	0,4 [0,4; 0,4]	0,5 [0,43; 0,58]	p<0,05
ПСПЖ, см	0,5 [0,5; 0,5]	0,5 [0,41; 0,52]	p<0,05
ЛЖ диаст, см	1,7 [1,2; 1,96]	1,1 [1,0; 1,15]	p<0,05
ЛЖ сист, см	1,0 [1,0; 1,20]	1,8 [1,7; 1,85]	p<0,05
ЧСС уд в мин	144 [140; 146]	147 [144; 149]	p<0,05
УО	8,5 [7,0; 9,0]	5,7 [5,6; 5,8]	p<0,05
МОК л/мин	1,3 [1,0; 1,45]	0,8 [0,76; 0,85]	p<0,05
ФВ	0,7 [1,68; 1,45]	0,7 [0,68; 0,75]	p>0,05

Обращает внимание изменение таких показателей, как конечно-диастолический размер левого желудочка (ЛЖ диаст.) и конечно-систолический размер левого желудочка (ЛЖ сист.) у новорождённых с ВУГ в анамнезе. Показатель ЛЖ диаст. в основной группе составил 1,1 см (p<0,05), что меньше установленной возрастной нормы (1,6-2,2 см). ЛЖ сист. у основной группы, напротив, выше нормы для данной группы пациентов и составил 1,8 см (p<0,05, норма 1,1-1,5 см).

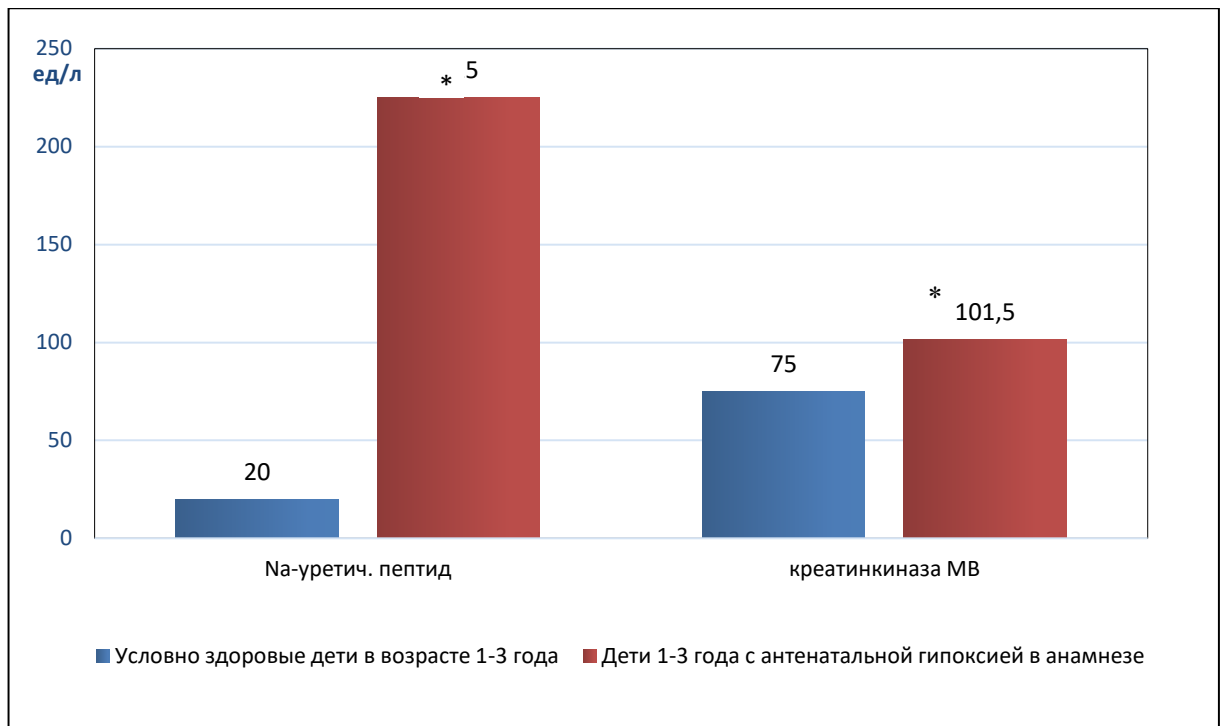
Статистически значимые изменения продемонстрировали показатели ударного объёма (УО) и минутного объёма крови (МОК), которые характеризовались сниженными в 1,5 и 1,62 раза (p<0,05, в обоих случаях) значениями у детей с ВУГ в анамнезе, при одновременно равных значениях

фракции выброса ( $p > 0,05$ ). Сохранение нормальной фракции выброса (ФВ), при имеющимся сниженном ударном объёме и минутном объёме крови, может быть объяснено несколько увеличенным ЧСС, в сравнении с группой сравнения. Показатели ЧСС у пациентов основной группы находились в пределах возрастной нормы и не превышали средний показатель 147 ударов в минуту, в контрольной группе ЧСС составило 142 удара в минуту ( $p < 0,05$ ). Показатели ударного объёма и минутного объёма крови у пациентов из контрольной группы находились в пределах возрастной нормы.

Таким образом, было установлено, что большая часть показателей ЭХО-кг у новорождённых детей соответствовала норме. Однако, у новорожденных отмечены сильные отрицательные связи гипоксии и параметров ударного объема ( $R = -0,7$ ) и МОК ( $R = -0,7$ ). Также у новорожденных отмечена умеренная (почти слабая) связь для ЧСС ( $R = 0,3$ ) в виде больших значений ЧСС при гипоксии в анамнезе, при отсутствии связи для ФВ, что может не иметь клинического значения.

### **3.6. Характеристика биохимических показателей у детей 1-3 года с внутриутробной гипоксией в анамнезе**

При оценке биохимических показателей в группе детей от 1 до 3 лет с ВУГ в анамнезе было отмечено более чем четырёхкратное превышение содержания КК (101,5 [80,5; 194] против максимального референсного значения, указанного к набору реактивов, 25 ед/мл;  $p < 0,05$ ) и более чем двукратное превышение уровня КК в сравнении с условно здоровыми детьми такого же возраста ( $p < 0,05$ ). В группе сравнения также установлено трехкратное превышение максимального значения уровня КК, установленного к набору реактивов (75 [55; 101] против 25 ед/мл;  $p < 0,05$ ) (Рисунок 5).



Примечание - \* -  $p < 0,05$

Рисунок 5 - Уровень натрийуретического пептида, креатинкиназы MB) у детей 1-3 лет с ВУГ в анамнезе

При определении уровня натрийуретического пептида у детей с ВУГ в анамнезе было выявлено его повышение уровня более чем в два раза (225,5 ед/л против максимального уровня, установленного к набору реагентов 0-109 ед/л,  $p < 0,05$ ) и более чем одиннадцатикратное превышение содержания BNP (225,5 ед/л [51,00; 368,00] против 20,0 ед/л [0,00; 144;50];  $p < 0,05$ ) у здоровых детей такого же возраста, что свидетельствует о сохраняющихся патологических изменениях ССС у детей с ВУГ в анамнезе.

При определении МДА у детей 1-3 лет установлено двукратное повышение содержания его уровня (0,256 нмоль/мл [0,5770; 2,1470] против 0,1230 нмоль/мл [1,4740; 1,3125] ед/л ( $p < 0,05$ ) относительно здоровых детей такого же возраста, не превышая установленные значения к набору реагентов и рассматривался, как вариант нормы (0,45–1,7 нмоль/мл) (Таблица 9).

Таблица 9 – Характеристика биохимических показателей у детей 1-3 лет с ВУГ в анамнезе (Ме [Q1; Q3])

Показатель	Группа детей		Референсные значения
	Группа сравнения (n=40)	ВУГ, 1-3 года (n=60)	
КК, ед/л	75 [55; 101]	101,5 [80,5; 194]*	25
ЛДГ, ед/л	325 [294; 426]	362 [301; 425]	<451
На-уретич. пептид, ед/л	20,0 [0; 144,5]	225,5 [51; 368]*	0-104
Тропонин, ед/л	0 [0; 0,08]	0 [0; 0,06]	0-1
МДА, нмоль/мл	1,3 [0,7; 1,7]	2,1 [1,3; 3,5]*	0,45–1,

Примечание - \*уровень значимости различий  $p < 0,05$

Содержание ЛДГ у детей 1-3 лет с ВУГ в анамнезе в среднем составило 362 [51,0/368,0] ед/л, у условно здоровых детей этот показатель составлял 325 [294/426] ед/л, что находится в пределах референсных значений (менее 451 ед/л) для обеих групп.

При определении тропонина результаты соответствовали норме, установленной к набору реагентов (0-1 ед/л) как у детей с ВУГ в анамнезе (0 ед/л [0/0,055],  $p > 0,05$ ), так и в контрольной группе (0 ед/л [0/0,082],  $p > 0,05$ ).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что у детей в возрасте 1-3 года с ВУГ в анамнезе отмечалось более чем четырёхкратное увеличение показателей уровня КК в крови и статистически значимое увеличение уровня BNP. Полученные результаты указывают на стойкое повреждение кардиомиоцитов в группе детей с ВУГ в анамнезе и подтверждают возможность использования BNP и КК в диагностике повреждения ССС при ВУГ, тогда как исследование ЛДГ, тропонина и МДА может иметь диагностическое значение в остром периоде перенесенной гипоксии и свидетельствовать об адаптивных процессах в ССС.

### 3.7. Характеристика электрокардиограммы у детей в возрасте 1-3 года с внутриутробной гипоксией в анамнезе

По характеру сердечного ритма у подавляющего большинства детей был отмечен нормальный синусовый ритм, но также были отмечены и единичные случаи фибрилляции предсердий (Рисунок 6), однако они не были статистически значимы по частоте регистрации ( $p>0,05$ ). Тем не менее, это позволяет предполагать возможное развитие такой тенденции на больших по размеру популяционных выборках, т.к. были исключены другие сопутствующие заболевания.

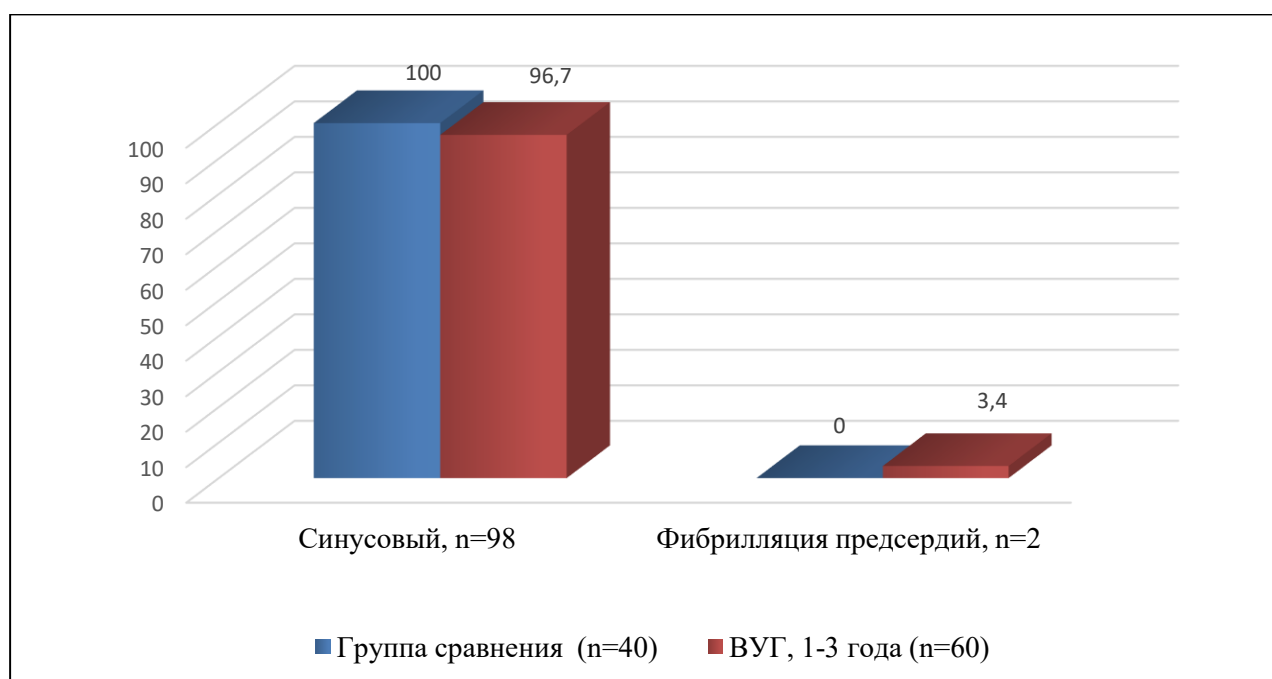


Рисунок 6 – Характеристика качественных ЭКГ-параметров (характер сердечного ритма) у детей 1-3 лет, %, (абс.)

Также у детей с ВУГ были зарегистрированы тенденции к более чем двух- и трехкратному превышению частоты случаев отклонения электрической оси сердца вправо ( $p>0,05$ ) относительно условно здоровых детей соответствующего возраста (Рисунок 7).



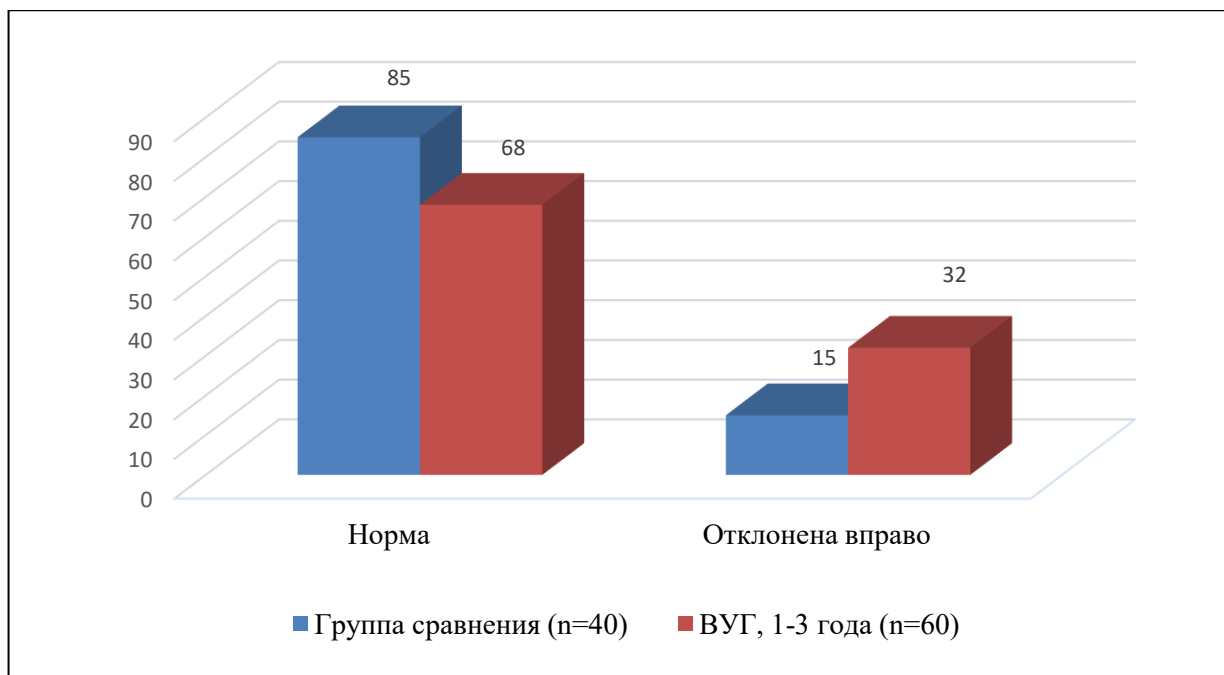


Рисунок 7– Характеристика качественных ЭКГ-параметров (электрическая ось сердца) у детей 1-3 лет, %, (абс.)

Были выявлены тенденции к большей частоте нарушений проводимости и блокад (полной и неполной) правой и левой ножек пучка Гиса у детей с ВУГ (Таблица 10).

Таблица 10 – Характеристика качественных ЭКГ-параметров (правая ножка пучка Гиса) у детей 1-3 лет, %, (абс.)

Показатель		Группа сравнения, (n=40)	ВУГ, (n=60)
ПН пучка Гиса	Норма	85 (34)	72 (43)
	Нарушение проводимости	15 (6)	13 (8)
	Неполная блокада	0	10 (6)
	Полная блокада	0	5 (3)

Характеристика электрической систолы не имела каких-то явных особенностей ни в одной из групп детей.

Таким образом, несмотря на то что все выявленные нарушения ритма имели лишь характер тенденций и нарушения сердечного ритма и чаще были

представлены синусовой тахикардией, также были зарегистрированы случаи фибрилляции предсердий, а также трехкратно большая была частота синусовой тахикардии (Таблица 11) по сравнению с условно здоровыми детьми того же возраста, что может иметь определенное клинико-прогностическое значение.

Таблица 11 – Характеристика качественных ЭКГ-параметров (нарушения ритма) у детей 1-3 лет (абс., %)

Показатель		Группа сравнения, (n=40)	ВУГ, (n=60)
Нарушения ритма	Норма	83 (33)	58 (35)
	Синусовая тахикардия	10 (4)	22 (13)
	Синусовая тахикардия	7 (3)	15 (9)
	Фибрилляция предсердий	0	5 (3)

Было отмечено, что частота сердечных сокращений в возрастной группе 1-3 лет имела статистически значимое, на 10 сокращений/мин, увеличение ЧСС у детей с ВУГ в анамнезе – в среднем 128 уд/мин ( $p<0,05$ ).

Зубец Р у детей 1-3 лет не имел статистически значимого различия у детей с ВУГ в анамнезе и в группе сравнения: медианы его значений составили 60 и 65 мм соответственно ( $p<0,05$ ), как и интервал PQ.

Также в группе детей 1-3 лет с ВУГ был значимо короче комплекс QRS, медианное значение которого было меньше, чем у условно здоровых детей того же возраста в 1,14 раза ( $p<0,05$ ), составив 69,0 [80,00; 110,00] мс.

Помимо этого, медианы значений интервалов QTc и QT, интервал RR у детей 1-3 лет с ВУГ были значимо короче, чем у условно здоровых детей того же возраста, в 1,04, 1,05 и 1,15 раза соответственно ( $p<0,05$ ).

Величина угла альфа была фактически одинаковой ( $p>0,05$ ), независимо от наличия или отсутствия в анамнезе гипоксии.

По качественным ЭКГ-параметрам отмечены две слабые прямые ( $R=0,3$  и  $R=0,2$ ) корреляционные связи для правой и левой ножек пучка Гиса и наличием

ВУГ в анамнезе у детей в возрасте 1-3 лет. Интегральный ЭКГ-диагноз «Нарушения ритма», судя по слабой прямой ( $R = 0,2$ ) связи у детей в возрасте 1-3 лет, был более характерен для этой возрастной группы.

Также в группе детей 1-3 лет выявлена прямая умеренная ( $R=0,3$ ) связь между инверсией в ЭКГ-отведении aVR и наличием ВУГ в анамнезе.

У детей в возрасте 1-3 года были выявлены умеренные ( $0,3 < R < 0,5$ ) прямые и обратные связи для всех анализируемых ЭКГ-параметров с ВУГ, на основе которых у детей с ВУГ в анамнезе можно ожидать меньших величин зубца Р и интервала QT, комплекса QRS и интервала RR, чем у условно здоровых детей такого же возраста.

Таким образом, у детей 1-3 лет с ВУГ в анамнезе установлено статистически значимое отклонение ЭОС вправо и увеличение угла альфа по сравнению с группой сравнения, статистически значимое увеличение продолжительности зубца Р, комплекса QRS и интервала RR в сравнении с контролем, были зарегистрированы случаи фибрилляции предсердий, а также трехкратно большая частота синусовой тахикардии, по сравнению с условно здоровыми детьми того же возраста.

### **3.7.1. Характеристика эхокардиографии у детей 1-3 лет с внутриутробной гипоксией в анамнезе**

Интерпретация основных показателей эхокардиографии у пациентов в возрастной группе 1-3 года с ВУГ в анамнезе не выявила каких-либо значимых отклонений (Таблица 12).

У детей с ВУГ в анамнезе было установлено незначительное повышение конечно-диастолического размера левого желудочка (ЛЖ диаст.): показатель ЛЖ диаст. в основной группе составил 2,9 см ( $p < 0,05$ ), что больше установленной возрастной нормы (1,6-2,5 см). Конечно-систолический размер левого желудочка (ЛЖ сист.) в основной и группе сравнения был в пределах нормы - 1,7-1,6 см соответственно ( $p < 0,05$ ) (норма 1,2-1,9 см).

Таблица 12 – Характеристика количественных параметров геометрии сердца и гемодинамических показателей у детей, в возрасте 1-3 года (Ме [Q1; Q3])

Параметры	Группа сравнения N=40	ВУГ N=59	Уровень значимости различий (p)
АО, см	1,4[1,35; 1,50]	1,4[1,4; 1,5]	p>0,05
ЛП, см	1,7[1,60; 1,80]	1,7[1,6;1,8]	p>0,05
ПЖ, см	1,3[1,2; 1,3]	1,3[1,2;1,5]	p>0,05
ПП, см	2,1[2,0; 2,1]	2,1[2,0;2,2]	p>0,05
ЛА, см	1,4[1,3; 1,4]	1,4[1,3; 1,5]	p>0,05
МЖП, см	0,5[0,45; 0,55]	0,5[0,5; 0,6]	p<0,05
ЗСЛЖ, см	0,3[0,3; 0,4]	0,4[0,3;0,6]	p>0,05
ПСПЖ, см	0,2[0,2; 0,3]	0,2[0,2; 0,4]	p>0,05
ЛЖ диаст, см	2,6[2,6; 2,65]	2,6[2,6; 3,0]	p<0,05
ЛЖ сист, см	1,6[1,6; 1,7]	1,6[1,6; 1,8]	p<0,05
ЧСС уд в мин	123 [121; 124]	123,0[120; 125]	p>0,05
УО	16 [16; 17]	18[16; 26]	p<0,05
МОК л/мин	2,3[2,0; 2,5]	2,5[2,2; 2,6]	p<0,05
ФВ	0,7[0,68; 0,71]	0,7[0,68; 0,73]	p>0,05

Таким образом, при анализе полученных данных эхокардиографии у детей в возрасте 1-3 лет отсутствовали значимые изменения в показателях как в группе пациентов с ВУГ в анамнезе, так и в группе условно здоровых детей. Для ультразвуковых ЭхоКГ-параметров у детей в возрасте 1-3 лет были отмечены лишь три прямых слабых ( $0.20 < R < 0.29$ ) связи между ВУГ в анамнезе и размерами МЖП, ЛЖ диаст. и ЛЖ сист., однако они не имели клинического значения и соответствовали норме для данной возрастной группы.

### **3.8. Динамика функциональных изменений состояния сердечно-сосудистой у детей, перенесших неонатальную гипоксию**

#### **3.8.1. Сравнительный анализ биохимических показателей у детей с ВУГ в анамнезе в зависимости от возраста**

Биохимические маркеры повреждения ССС у детей с ВУГ демонстрировали почти трехкратное превышение содержания КК (84,0 [60,00; 153,00] против 245,0 [143,00; 427,00] ед/мл;  $p < 0,05$ ) в периоде новорожденности и более чем двукратное превышение содержания КК (101,5 [80,50; 194,00] против 75,0 [55,00; 101,00];  $p < 0,05$ ) здоровых детей в возрасте 1-3 лет. Более чем пятикратное превышение содержания BNP (76,0 [3,00; 220,50] против 14,5 [1,75; 61,00] ед/л;  $p < 0,05$ ) относительно условно здоровых новорожденных и более чем одиннадцатикратное превышение содержания BNP (225,5 [51,00; 368,00] против 20,0 [0,00; 144,50] ед/л;  $p < 0,05$ ) у детей в возрасте 1-3 лет. Отмечено также статистически значимое ( $p < 0,05$ ) повышение содержания ЛДГ у новорожденных с ВУГ (296,5 [272,50; 315,50] ед/л) и двукратное повышение содержания МДА (0,256 [0,5770; 2,1470] против 0,1230 [1,4740; 1,3125] ед/л;  $p < 0,05$ ) у детей 1-3 лет.

Остальные изученные биохимические показатели не имели статистически значимых различий в анализируемых возрастных группах детей (Таблица 13, Рисунок 8, 9, 10, 11, 12).

Таблица 13 – Характеристика биохимических показателей у детей

Показатели		Группы детей					
		Новорожденные			Дети 1-3 года		
		Группа сравнения (n=40)	ВУГ (n=60)	Уровень значимости различий (p)	Группа сравнения (n=40)	ВУГ (n=60)	Уровень значимости различий (p)
КК, ед/л	Среднее	102,2	334,6	<0,0001	80,2	172,3	<0,0001*
	Максимум	186	1573		200	749	
	Минимум	35	42		25	25	
	Медиана	84,0	245,0		75,0	101,5	
	Q1/ Q3	60,0/153,0	143/427		55/101	80,5/194	
ЛДГ, ед/л	Среднее	294,8	275,5	0,003	354,6	365,0	0,473
	Максимум	393	393		608	552	
	Минимум	229	224		210	194	
	Медиана	296,5	271,0		325,0	362,0	
	Q1/ Q3	272,5/315,5	249/289,5		294/426	301/425	
На-уретич. пептид, ед/л	Среднее	79,1	151,9	0,025	93,2	227,6	0,0001*
	Максимум	603	984		581	891	
	Минимум	0	0		0	0	
	Медиана	14,5	76,0		20,0	225,5	
	Q1/ Q3	1,75/61,0	3,0/220,5		0/144,5	51/368	
Тропонин, ед/л	Среднее	0,032	0,048	0,120	0,040	0,031	0,187
	Максимум	0,258000	0,258000		0,258000	0,360000	
	Минимум	0,000000	0,000000		0,000000	0,000000	
	Медиана	0,000000	0,0285		0,0000	0,0000	
	Q1/ Q3	0/0,06	0/0,09		0/0,08	0/0,05	
МДА, ед/л	Среднее	4,63395	6,43002	0,165	1,58585	2,94578	0,001
	Максимум	8,05096	13,25780		5,06400	8,15200	
	Минимум	1,77190	0,24440		0,12300	0,25600	
	Медиана	4,33810	5,2546		1,3125	2,1470	
	Q1/ Q3	3,1/6,1	3,0/11,2		0,66/0,73	1,26/3,52	

Примечания - \* статистические различия

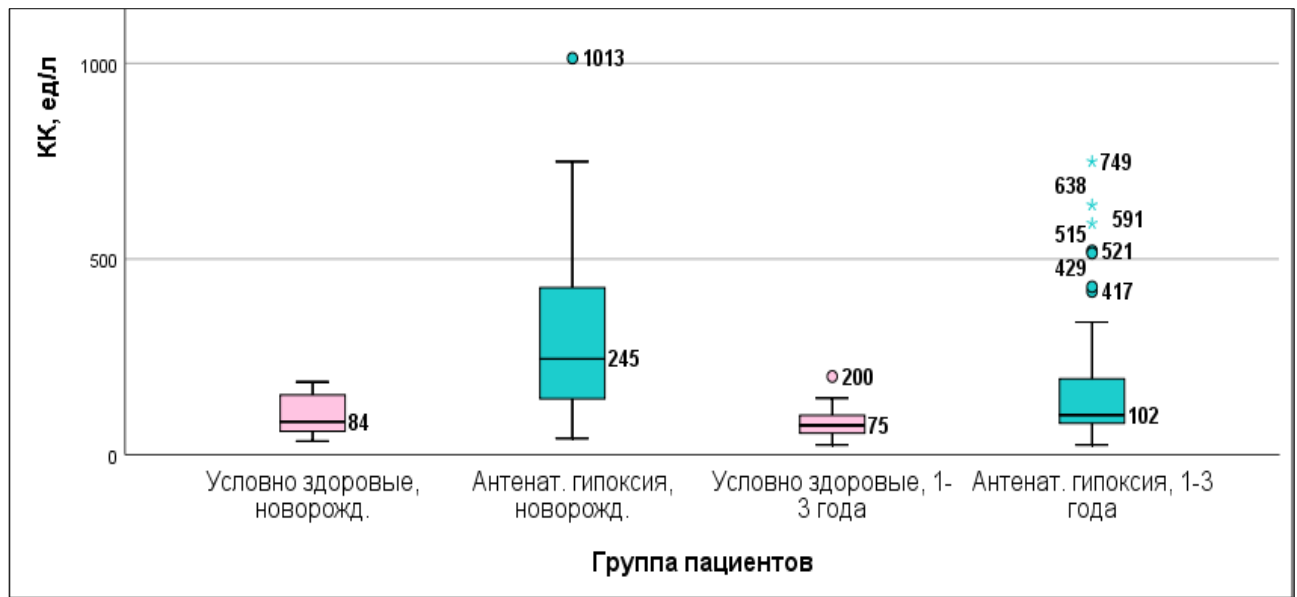


Рисунок 8 - Характеристика КК у детей

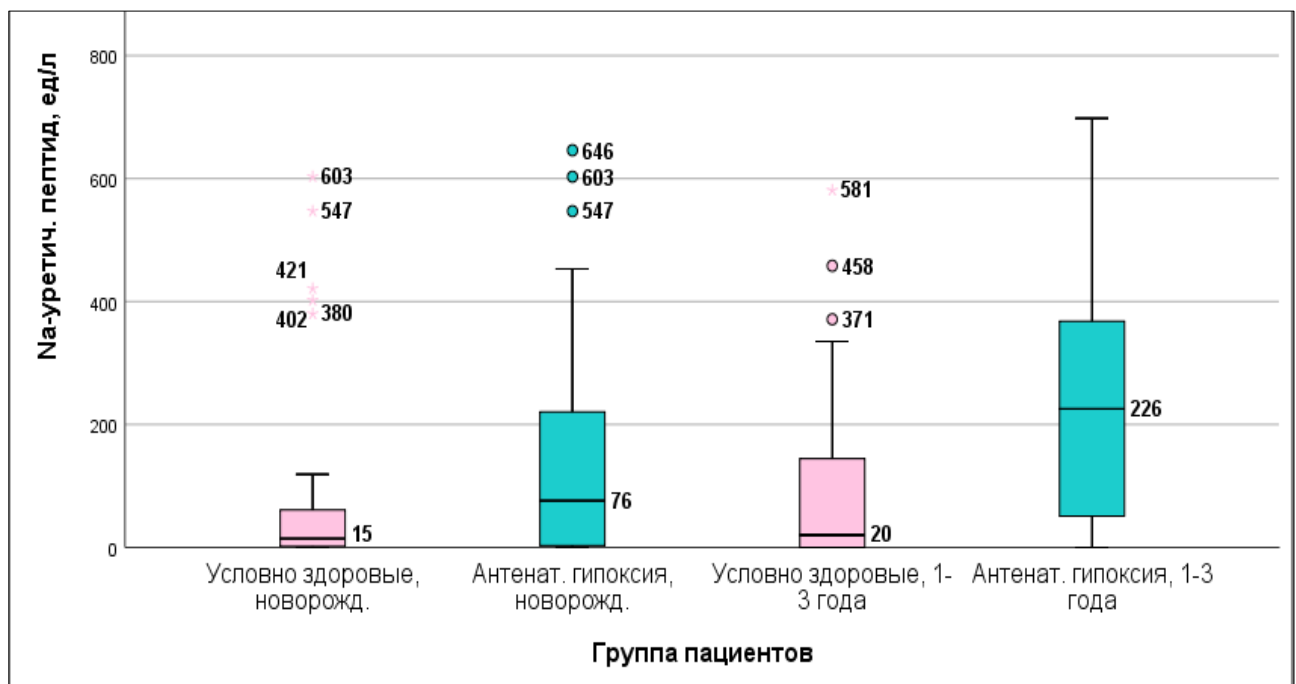


Рисунок 9 - Характеристика BNP у детей исследуемой популяции

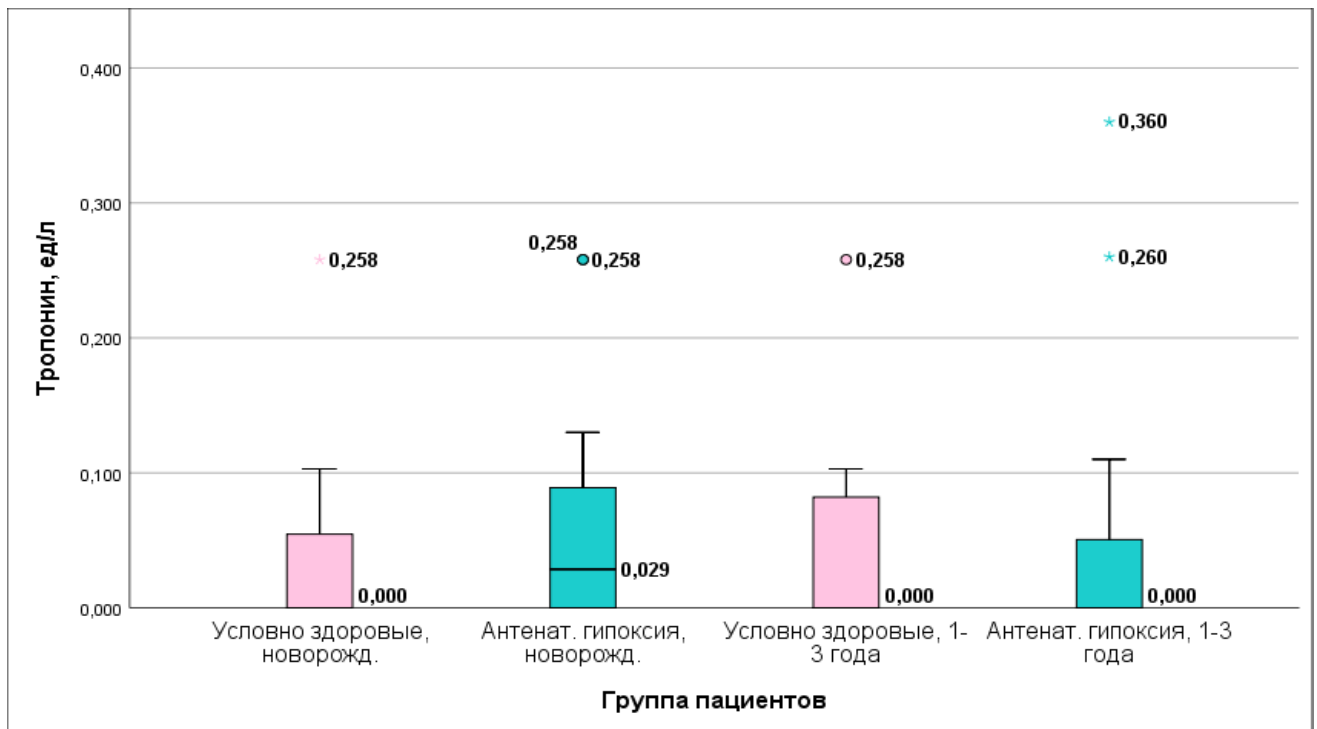


Рисунок 10 - Характеристика тропонина у детей исследуемой популяции

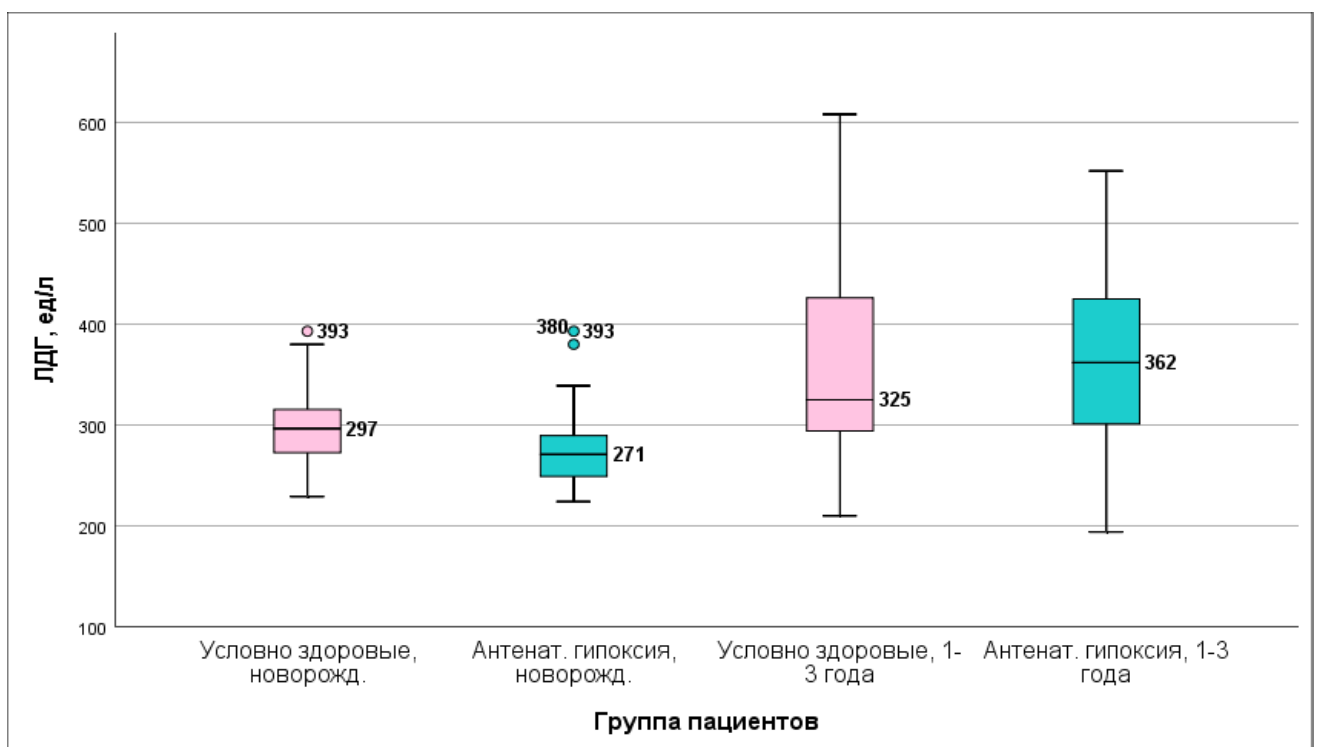


Рисунок 11 - Характеристика ЛДГ у детей исследуемой популяции



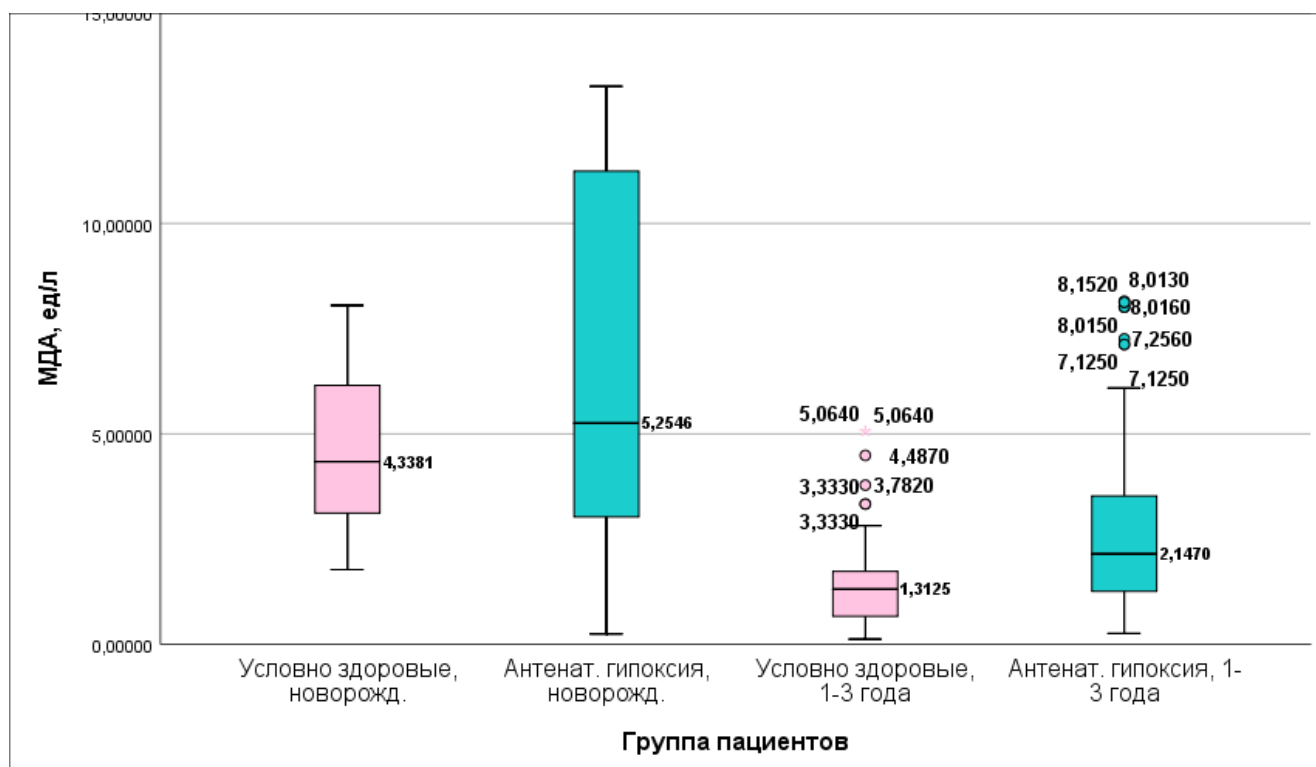


Рисунок 12 - Характеристика МДА у детей исследуемой популяции

Таким образом, подтверждено значение использования показателя BNP и КК в диагностике повреждения ССС при ВУГ, тогда как исследование ЛДГ, тропонина и МДА может иметь диагностическое значение в остром периоде перенесенной гипоксии и свидетельствовать об адаптивных процессах в ССС.

### 3.8.2. Особенности электрокардиограммы у новорожденных и детей 1-3 лет с внутриутробной гипоксией в анамнезе

По характеру сердечного ритма в обеих исследуемых группах был зарегистрирован нормальный синусовый ритм. Единичные случаи фибрилляции предсердий (Таблица 14) были отмечены только в группе детей в возрасте 1-3 года, однако они не были статистически значимы по частоте регистрации ( $p=0,513$  для точного теста Фишера; 95% ДИ = 0,000; 7,859).

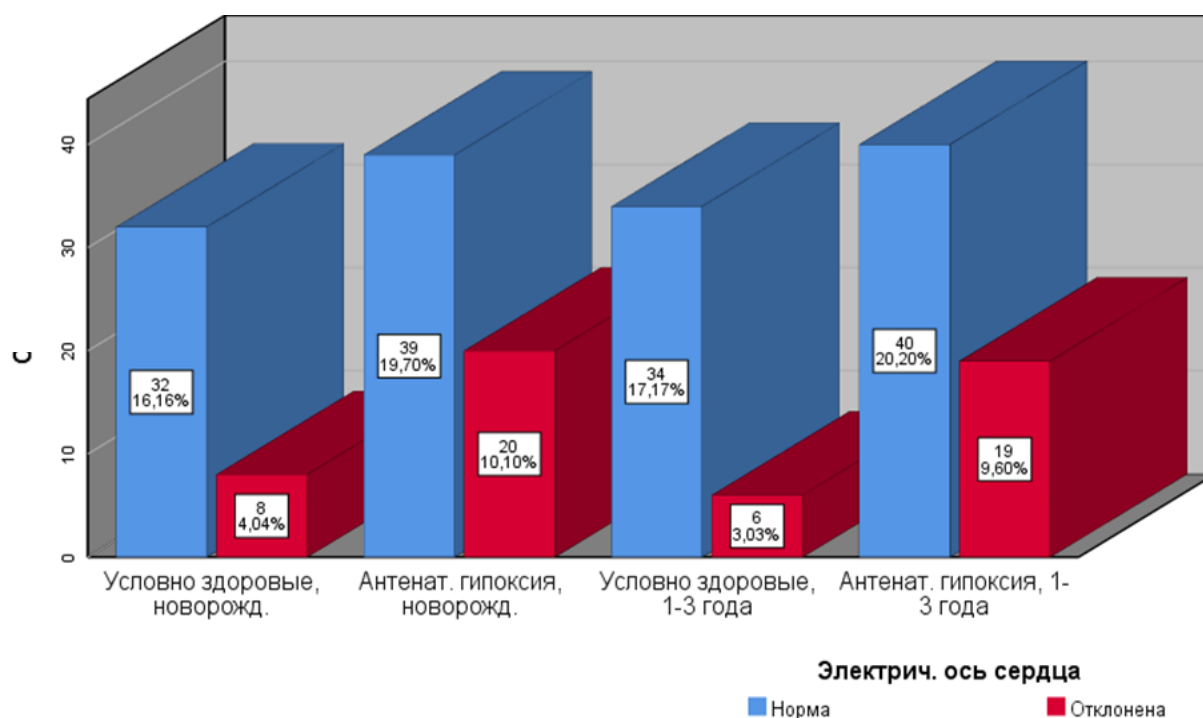


Рисунок 13 - Характеристика качественных ЭКГ-параметров (электрическая ось сердца) у детей исследуемой популяции

Таблица 14 – Характеристика качественных ЭКГ-параметров (характер сердечного ритма) у детей (абс., %)

Показатель		Группа сравнения, новорожд.	Группа сравнения, 1-3 года	ВУГ, новорожд.	ВУГ, 1-3 года	всего
Характер сердечного ритма	Синусовый	40 (100)	40 (100)	59 (100)	57 (96,6)	196 (99,0)
	Фибрилляция предсердий	0	0	0	2 (3,4)	2 (1,0)

Также у детей с ВУГ были зарегистрированы тенденции к более чем двух- и трехкратному превышению частоты случаев отклонения электрической оси сердца вправо как в периоде новорожденности ( $p=0,1737$  для точного теста Фишера; 95% ДИ = 0,1641; 1,3555), так и в возрасте 1-3 лет ( $p = 0,0623$  для точного теста Фишера; 95% ДИ = 0,1097; 1,1201) относительно групп условно здоровых детей соответствующего возраста (Таблица 15).

Таблица 15 – Характеристика качественных ЭКГ-параметров (электрическая ось сердца) у детей (абс, %)

Показатель		Группа сравнения, новорожд	Группа сравнения, 1-3 года	ВУГ, новорожд.	ВУГ, 1-3 года	всего
Электрич. ось сердца	Норма	32 (80,0)	34 (85,0)	39 (66,1)	40 (67,8)	145 (73,2)
	Отклонена	8 (20,0)	6 (15,0)	20 (33,9)	19 (32,2)	53 (26,8)
Всего детей		40	40	59	59	198

Была выявлена тенденция к большей частоте нарушений проводимости и блокад (полной и неполной) правой и левой ножек пучка Гиса у детей с ВУГ, причем как среди новорожденных, так и среди возрастной группы 1-3 лет (Таблица 16, 17, Рисунок 14, 15).

Таблица 16 – Характеристика качественных ЭКГ-параметров (правая ножка пучка Гиса) у детей (абс., %)

Группы		Группа сравнения, новорожд.	Группа сравнения, 1-3 года	ВУГ, новорожд.	ВУГ, 1-3 года	Всего
ЛН пучка Гиса	Норма	40 (100,0)	40 (100,0)	53 (89,8)	56 (94,9)	189 (95,5)
	Нарушение проводимости	0(0,0)	0 (0,0)	6 (10,2)	2 (3,4)	8 (4,0)
	Неполная блокада	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,7)	1 (0,5)
Всего детей		40	40	59	59	198

Таблица 17 – Характеристика качественных ЭКГ-параметров (правая ножка пучка Гиса) у детей (абс., %)

Группы		Группа сравнения, новорожд.	Группа сравнения, 1-3 года	ВУГ, новорожд.	ВУГ, 1-3 года	Всего
ПН пучка Гиса	Норма	32 (80,0)	34 (85,0)	34 (57,6)	43 (72,9)	143 (72,2)
	Нарушение проводимости	8 (20,0)	6 (15,0)	12 (20,3)	8 (13,6)	34 (17,2)
	Неполная блокада	0	0	8 (13,6)	5 (8,5)	13 (6,6)
	Полная блокада	0	0	5 (8,5)	3 (5,1)	8 (4,0)
Всего детей		40	40	59	59	198

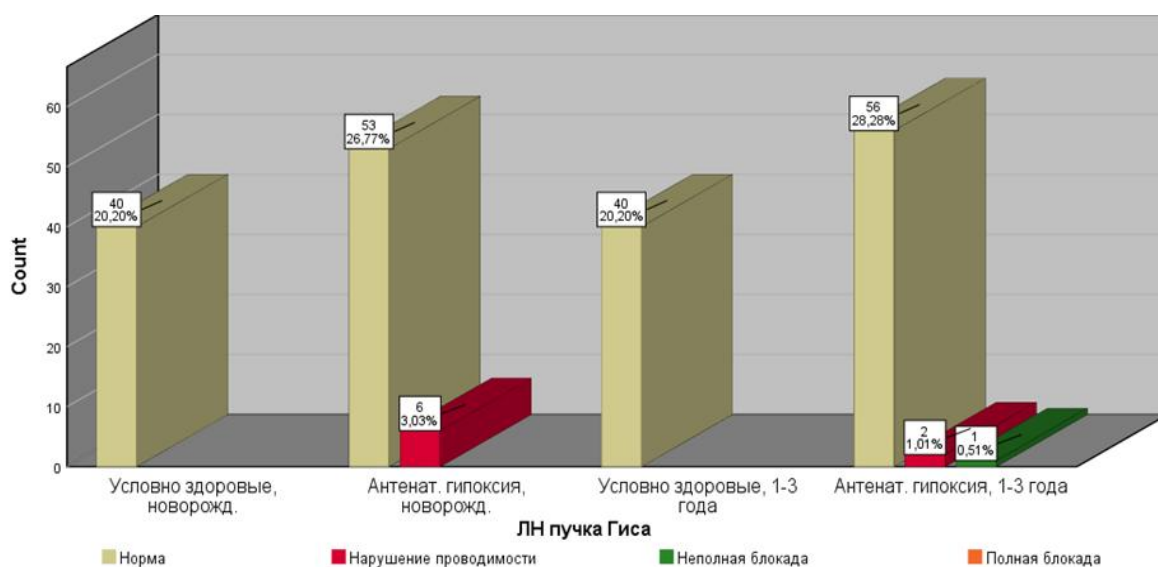


Рисунок 14 - Характеристика качественных ЭКГ-параметров (левая ножка пучка Гиса) у детей исследуемой популяции

Частота неполных блокад правой ножки пучка Гиса у новорожденных с ВУГ в анамнезе составляла 15,6%, тогда как у условно здоровых новорожденных блокад не было вовсе ( $p=0,0198$  для точного теста Фишера; 95% ДИ = 0,000; 0,806). Данная тенденция прослеживается в возрастной группе 1-3 года (Рисунок 15).

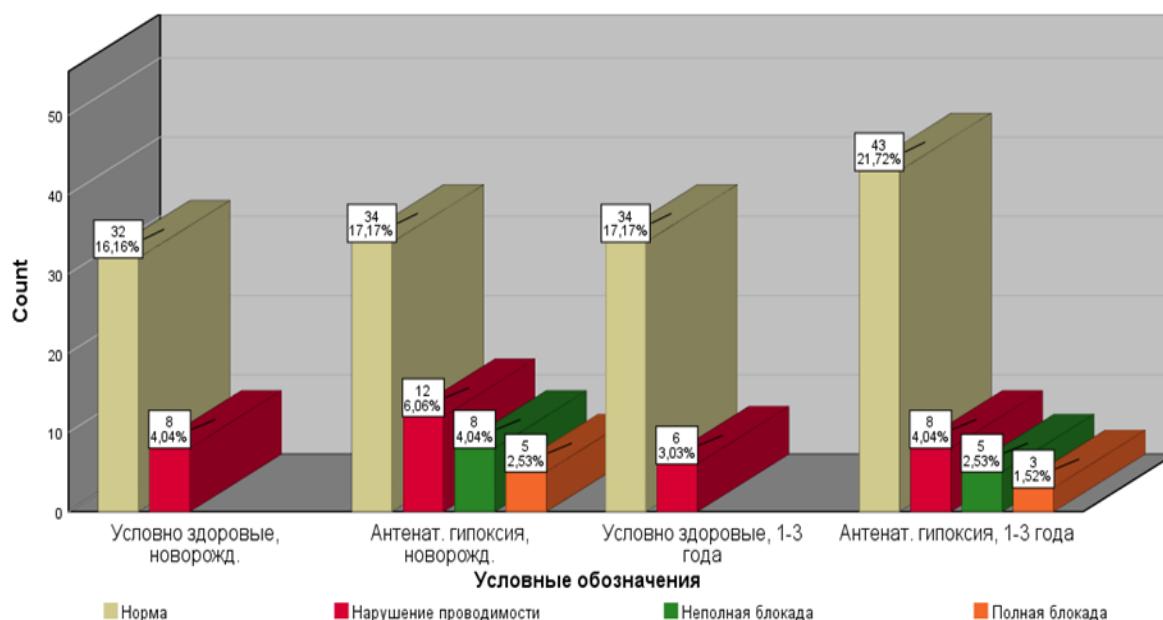


Рисунок 15 - Характеристика качественных ЭКГ-параметров (правая ножка пучка Гиса) у детей

Характеристика электрической систолы не имела каких-то явных тенденций ни в одной из групп детей (Таблица 18).

Таблица 18 – Характеристика электрической систолы, (абс., %)

Показатели			Группа детей				Всего
			Группа сравнения, новорожд.	Группа сравнения, 1-3 года	ВУГ, новор ожд.	ВУГ, 1-3 года	
Эл. систола	Норма	Кол-во	40	40	55	59	194
		% в группе	100,0	100,0	93,2	100,0	98,0
	Снижена	Кол-во	0	0	4	0	4
		% в группе	0,0	0,0	6,8	0,0	2,0
Всего		Кол-во	40	40	59	59	198
		% в группе	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Нарушения сердечного ритма, в основном, были представлены синусовой тахикардией у всех детей, однако дети с ВУГ в возрасте 1-3 года и у новорождённых демонстрировали трехкратно большую частоту синусовой тахикардии (Таблица 19) по сравнению с условно здоровыми детьми того же возраста. Несмотря на то, что все выявленные нарушения ритма имели лишь характер тенденций, это также может иметь определенное клиничко-прогностическое значение (Рисунок 19).

Таблица 19 – Характеристика качественных ЭКГ-параметров (нарушения ритма) у детей (абс., %)

Показатели		Группа детей				Всего
		Группа сравнения, новорожд	Группа сравнения, 1-3 года	ВУГ, новорожд.	ВУГ, 1-3 года	
Нарушения ритма	Норма	29 (72,5)	33 (82,5)	40 (67,8)	35 (59,3)	137 (69,2)
	Синусовая тахикардия	11 (27,5)	4 (10,0)	14 (23,7)	13 (22,0)	42 (21,2)
	Синусовая тахикардия	0	3 (7,5)	5 (8,5)	9 (15,3)	17 (8,6)
	Фибрилляция предсердий	0	0	0	2 (3,4)	2 (1,0)
Всего детей		40	40	59	59	198

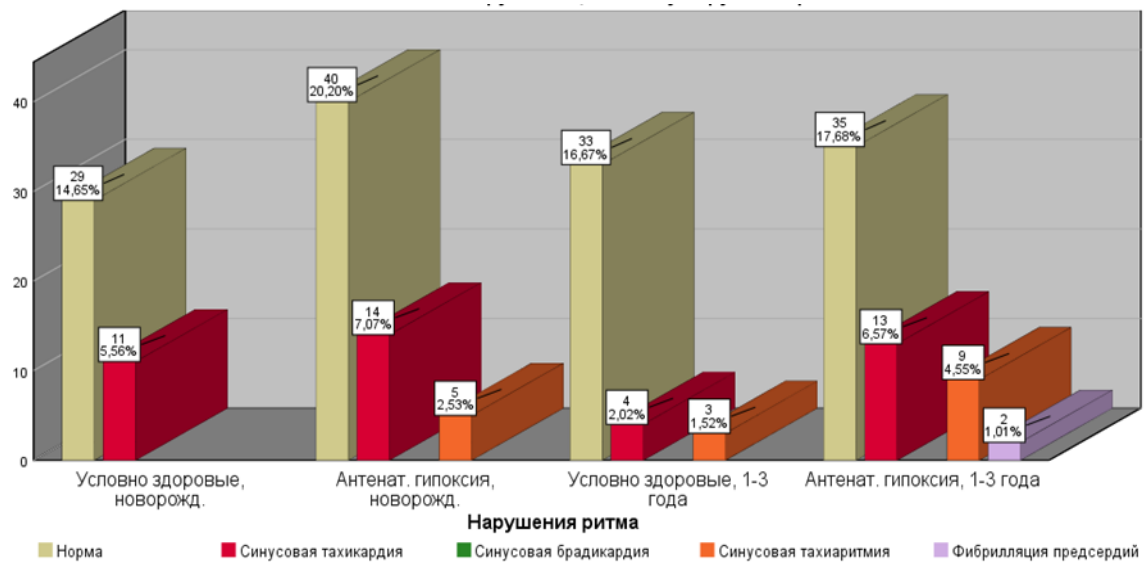


Рисунок 16 - Характеристика качественных ЭКГ-параметров (нарушения ритма) у детей исследуемой популяции

Частота сердечных сокращений у условно здоровых новорожденных и новорожденных с ВУГ в анамнезе статистически не различалась ( $p = 0,098$ ), но в возрастной группе 1-3 лет было отмечено статистически значимое, на 10 сокращений/мин, увеличение ЧСС в пользу детей с ВУГ в анамнезе – в среднем 128 уд/мин ( $p=0,00002$ ).

Зубец Р и интервал PQ не имели статистически значимого различия у детей с ВУГ в анамнезе как в группе детей 1-3 года, так и в группе новорождённых.

Незначительное укорочение длины интервала PQ у части новорождённых детей с ВУГ (36,6% -  $p=0,03$  OR=1,56) было связано с повышением ЧСС и в среднем составила 70-80 мс, что соответствует условной норме.

Ширина комплекса QRS у всех обследованных детей не превышала 70 мс со средними значениями у детей с перенесенной внутриутробной гипоксией группе (50-66 мс (90% -  $p=0,04$  OR=1,93)), в группе здоровых детей (50-70 мс (93,3% -  $p=0,03$  OR=1,85)), что является возрастной нормой (Прахов А. В., 2021).

Зубец Т в основной (83,3% -  $p=0,03$  OR=1,87) и группе сравнения (90% -  $p=0,03$  OR=1,75) имел низкую амплитуду в отведениях от конечностей. В правых грудных отведениях зубец Т был отрицательным, в левых — положительным, что является нормой для детей первой недели жизни (Макаров Л. М., 2019).

Корригированный интервал QTс, установленный в ходе исследования, не превышал 440 мс, однако часть новорождённых с ВУГ в анамнезе находилась в пограничной зоне по уровню QT. В группе детей 1-3 года значения находились в одном диапазоне с группой здоровых детей и не превышали 400 мс.

Интервал RR в возрастной группе 1-3 лет с ВУГ был значимо длиннее, чем в группе условно здоровых детей того же возраста, в 1,15 раза ( $p < 0,00001$ ), тогда как у новорожденных детей значимых различий по величине интервала RR не выявлено. Вместе с тем, к возрасту 1-3 лет это различие нивелировалось и величины угла альфа становились фактически одинаковыми ( $p = 0,27798$ ), независимо от наличия или отсутствия ВУГ в анамнезе.

По качественным ЭКГ-параметрам отмечены две слабые прямые ( $R = 0,261$  и  $R = 0,209$ ) корреляционные связи для правой и левой ножек пучка Гиса и наличием ВУГ в анамнезе у детей в возрасте 1-3 лет, при этом у новорожденных такой связи не отмечено. Интегральный ЭКГ-диагноз «Нарушения ритма», судя по слабой прямой ( $R = 0,236$ ) связи у детей в возрасте 1-3 лет, был более характерен для этой возрастной группы, поскольку у новорожденных такой связи также не отмечено.

Также в группе детей 1-3 лет выявлена прямая умеренная ( $R = 0,344$ ) связь между инверсией в ЭКГ-отведении aVR и наличием ВУГ в анамнезе.

По количественным ЭКГ-параметрам новорожденных каких-либо взаимосвязей между ВУГ в анамнезе и ЭКГ-параметрами установить не удалось, за исключением наличия прямой умеренной ( $R = 0,403$ ) связи между величиной угла альфа и ВУГ. Однако в возрастной группе 1-3 лет были выявлены умеренные ( $0,30 < R < 0,49$ ) прямые и обратные связи для всех анализируемых ЭКГ-параметров с ВУГ, на основе которых у детей с ВУГ в анамнезе можно ожидать меньших величин зубца Р и интервала QT, и больших величин комплекса QRS и интервала RR, чем у условно здоровых детей такого же возраста.

Таким образом, динамика показателей ЭКГ от периода новорожденности до 1-3 лет состояла в сохраняющемся удлинении интервала RR и комплекса QRS и статистически значимом увеличении ЧСС и укорочении значений интервалов QTс и QT у детей 1-3 лет с ВУГ.

### **3.8.3. Характеристика эхокардиограммы у новорожденных и детей 1-3 лет, перенесших внутриутробную гипоксию**

Установлены статистически значимые отличия по большинству параметров, характеризующих геометрические размеры сердца и его отделов у новорожденных между условно здоровыми детьми и детьми с ВУГ, но к достижению возраста 1-3 лет различия по этим параметрам между группами детей в основном отсутствовали (Таблица 20).

Гемодинамические показатели у новорожденных характеризовались снижением ударного и минутного объема крови в 1,5 и 1,62 раза ( $p < 0,05$  в обоих случаях) у детей с ВУГ, при одновременно равных значениях фракции выброса ( $p > 0,05$ ), но к возрасту 1-3 лет жизни различие по значениям ударного и минутного объемов крови между группами условно здоровых детей и ВУГ в анамнезе сокращалось, оставаясь статистически значимым ( $p < 0,05$ ).

У новорождённых детей продемонстрировано значительное количество средних ( $R > 0,5$ ) и сильных ( $R > 0,7$ ) корреляционных связей практически по всем Эхо-КГ-параметрам: так, при наличии в анамнезе ВУГ было характерным снижение величин АО ( $R = -0,486$ ), ЛП ( $R = -0,655$ ), ПЖ ( $R = -0,639$ ), ЛА ( $R = -0,705$ ) и ЛЖ диаст. ( $R = -0,697$ ), а также увеличение значений таких параметров, как ПП ( $R = 0,411$ ), МЖП ( $R = 0,755$ ), ЗСЛЖ ( $R = 0,681$ ) и ЛЖ сист. ( $R = 0,739$ ).

Для ультразвуковых ЭхоКГ-параметров у детей 1-3 лет были отмечены лишь три прямых слабых ( $0,20 < R < 0,29$ ) связи между ВУГ в анамнезе и размерами МЖП (толщина межжелудочковой перегородки), ЛЖ диаст. (размер левого желудочка в диастолу) и ЛЖ сист. (размер полости левого желудочка в систолу).



Таблица 20 – Характеристика количественных параметров геометрии сердца и гемодинамических показателей у детей (Ме [Q1; Q3])

Параметры	Группа сравнения, новорожд. N=40	ВУГ, новорожд N=59	Уровень значимости различий (p)	Группа сравнения, 1-3 года N=40	ВУГ, 1-3 года N=59	Уровень значимости различий (p)
АО, см	1,0 [0,9; 1,0]	0,9[0,8; 0,9]	p<0,05*	1,4[1,35; 1,50]	1,4[1,4; 1,5]	p>0,05
ЛП, см	1,0 [0,87; 1,20]	0,8[0,7; 0,8]	p<0,05*	1,7[1,60; 1,80]	1,7[1,6;1,8]	p>0,05
ПЖ, см	0,9[0,9; 0,9]	0,8[0,7; 0,8]	p<0,05*	1,3[1,2; 1,3]	1,3[1,2;1,5]	p>0,05
ПП, см	1,6[1,52; 1,65]	1,7[1,65; 1,70]	p<0,05*	2,1[2,0; 2,1]	2,1[2,0;2,2]	p>0,05
ЛА, см	0,9[0,8; 1,0]	0,8[0,74; 0,77]	p<0,05*	1,4[1,3; 1,4]	1,4[1,3; 1,5]	p>0,05
МЖП, см	0,4[0,4; 0,4]	0,6[0,54; 0,58]	p<0,05*	0,5[0,45; 0,55]	0,5[0,5; 0,6]	p<0,05*
ЗСЛЖ, см	0,4[0,4; 0,4]	0,5[0,43; 0,58]	p<0,05*	0,3[0,3; 0,4]	0,4[0,3;0,6]	p>0,05
ПСПЖ, см	0,5[0,5; 0,5]	0,5[0,41; 0,52]	p>0,05	0,2[0,2; 0,3]	0,2[0,2; 0,4]	p>0,05
ЛЖ диаст, см	1,7[1,2; 1,96]	1,1[1,0; 1,15]	p<0,05*	2,6[2,6; 2,65]	2,6[2,6; 3,0]	p<0,05*
ЛЖ сист, см	1,0[1,0; 1,20]	1,8[1,7; 1,85]	p<0,05*	1,6[1,6; 1,7]	1,6[1,6; 1,8]	p<0,05*
ЧСС уд в мин	144[140; 146]	147[144; 149]	p<0,05*	123 [121; 124]	123,0[120; 125]	p>0,05
УО	8,5[7,0; 9,0]	5,7[5,6; 5,8]	p<0,05*	16 [16; 17]	18[16; 26]	p<0,05*
МОК л/мин	1,3[1,0; 1,45]	0,8 [0,76; 0,85]	p<0,05*	2,3[2,0; 2,5]	2,5[2,2; 2,6]	p<0,05*
ФВ	0,7[1,68; 1,45]	0,7[0,68; 0,75]	p>0,05	0,7[0,68; 0,71]	0,7[0,68; 0,73]	p>0,05

Примечание - \* статистически значимые различия

Среди гемодинамических параметров корреляционные связи были установлены почти у половины значений между ними и ВУГ в анамнезе, но, по мере увеличения возраста, характер связи менялся на противоположный почти для всех параметров. Так, у новорожденных отмечены сильные отрицательные связи гипоксии и параметров ударного объема ( $R = -0,721$ ) и минутного объема крови ( $R = -0,715$ ), что демонстрирует меньшие значения относительно условно здоровых детей, чем при ВУГ в анамнезе. Также у новорожденных отмечена умеренная (почти слабая) связь для ЧСС ( $R = 0,313$ ) в виде больших значений ЧСС при ВУГ в анамнезе, при отсутствии связи для фракции выброса, что может не иметь клинического значения.

Напротив, у детей в возрасте 1-3 лет установлена обратная, чем у новорожденных, но слабая зависимость: детям с ВУГ в анамнезе были свойственны большие величины ударного объема ( $R = 0,306$ ) и минутного объема крови ( $R = 0,229$ ), при том, что ЧСС и фракция выброса у детей с гипоксией в анамнезе не коррелировали.

Выявленные изменения основных параметров деятельности ССС у детей раннего возраста, подвергшихся воздействию ВУГ, но не имеющих клинических проявлений нарушения функции ССС, имеют клиническое и прогностическое значение и дают основание для проведения диспансеризации детей раннего возраста с ВУГ в анамнезе.

### **3.9. Структурные особенности миокарда новорожденных белых крыс, перенесших внутриутробную гипоксию**

Морфологические проявления повреждения сердца после ВУГ включают деструкцию митохондрий в сочетании с уменьшением количества митохондриально-нексусных комплексов (Петрук и др., 2014), лизис миофибрилл, снижение экспрессии кардиальных тропонинов Т и I (Кулида Л. В. и др., 2023). Постгипоксические повреждения вызывают активацию апоптоза (Chai N. et al., 2019) и снижение уровня пролиферации кардиомиоцитов (КМЦ) (Tong W. et al.,

2011), что приводит к выраженному структурному дефициту сердца. Структурный дефицит, в дальнейшем, сочетается с ремоделированием интерстиция миокарда в виде утолщения коллагеновых волокон (Kumar P. et al., 2020), увеличения доли коллагена I типа (Chai N. et al., 2019).

Ранее, работами ЦНИИЛ Дальневосточного государственного медицинского университета (Sazonova E. N. et al., 2019-2020) было показано, что у 7-суточных белых крыс, перенесших ВУГ, регистрируется уменьшение массы сердца, снижение ДНК-синтетической активности КМЦ и количества ядрышек в ядрах КМЦ (Sazonova E. N. et al., 2019); статистически значимое уменьшение размеров ядер КМЦ, увеличение в КМЦ экспрессии маркера макроаутофагии беклин-1 (Sazonova E. N. et al., 2020). Также было зарегистрировано отдалённое последствие ВУГ в виде фиброза миокарда у половозрелых крыс (Коржевский Д. Э., 2013). Сведений литературы о раннем ремоделировании межклеточного матрикса миокарда, а также роли синтеза оксида азота в миокарде новорожденных животных, перенесших ВУГ, выявлено не было.

В ходе проведенного нами исследования было установлено, что количество ядрышек в ядрах КМЦ косвенно отражает активность анаболических (пролиферативных и белок-синтетических) процессов в клетках миокарда (Boisvert F. M. et al., 2007), а также является чувствительным критерием уровня клеточного стресса (Boulon S. et al., 2010; Hariharan N. et al., 2014). У 7-суточных крыс, перенесших ВУГ, в КМЦ левого желудочка не было выявлено статистически значимого изменения показателей среднего количества ядрышек на ядро. Также отсутствовали статистически значимые изменения соотношения субпопуляций КМЦ с разным количеством ядрышек (Рисунок 17). Вместе с тем, следует отметить тенденцию к снижению среднего количества ядрышек на ядро и возрастанию доли одоядрышковых КМЦ с уменьшением доли двуядрышковых КМЦ в подопытной группе животных.

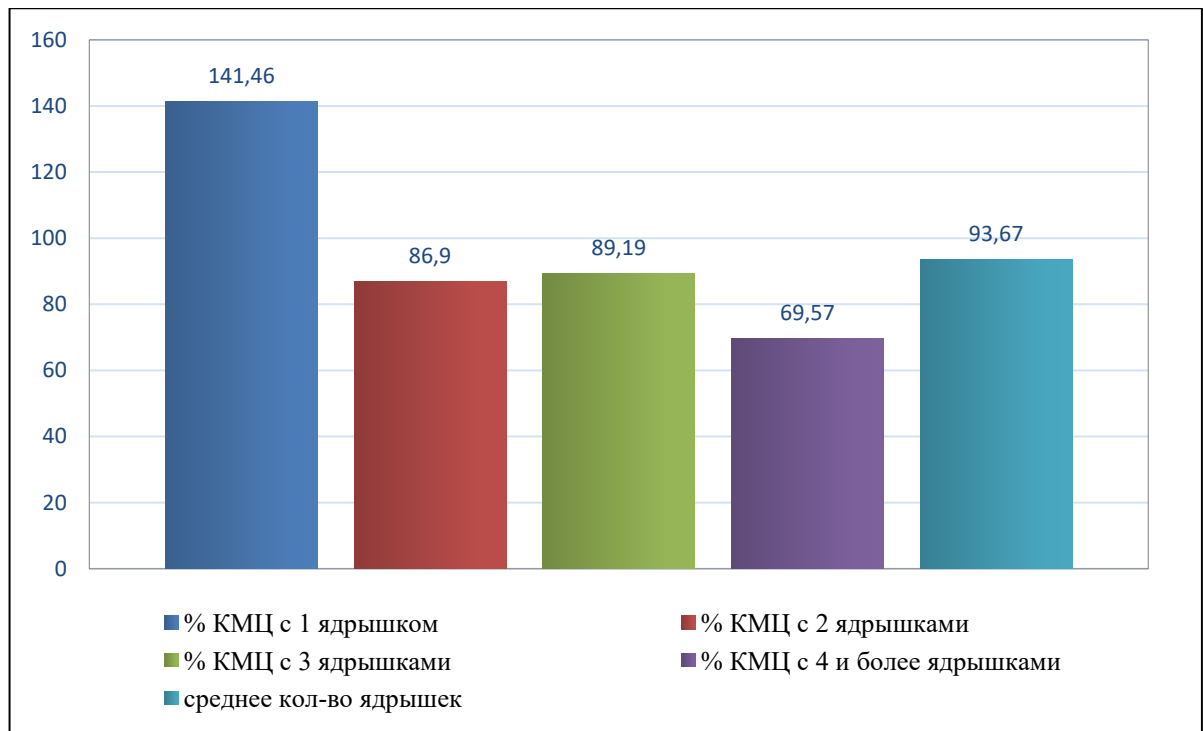


Рисунок 17 - Показатели количества ядрышек в ядрах кардиомиоцитов (КМЦ) левого желудочка и доля (%) КМЦ с разным количеством ядрышек в субэндокардиальной зоне миокарда левого желудочка у белых крыс в группе «ВУГ» (в % от контрольных значений)

Анализ нуклеолярного аппарата КМЦ правого желудочка в группе животных с ВУГ выявил статистически значимое снижение среднего количества ядрышек на ядро, достоверное повышение количества одноядрышковых КМЦ на 58%, при статистически значимом уменьшении доли КМЦ с тремя ядрышками на 27% (Рисунок 18). Зарегистрированный эффект совпадает с полученными ранее сведениями о влиянии ВУГ на нуклеолярный аппарат КМЦ (Sazonova E. N. et al., 2019). В ранее проведенных исследованиях были зарегистрированы выраженные проявления окислительного стресса на органном уровне у новорожденных белых крыс, перенесших ВУГ (Sazonova E.N. et al., 2019, 2020). Дестабилизация ядрышек на фоне клеточного стресса вызывает нарушения транскрипции рРНК и белок-синтетической функции клеток, приводит к накоплению проапоптотического белка p53 (Boulon S. et al., 2010).

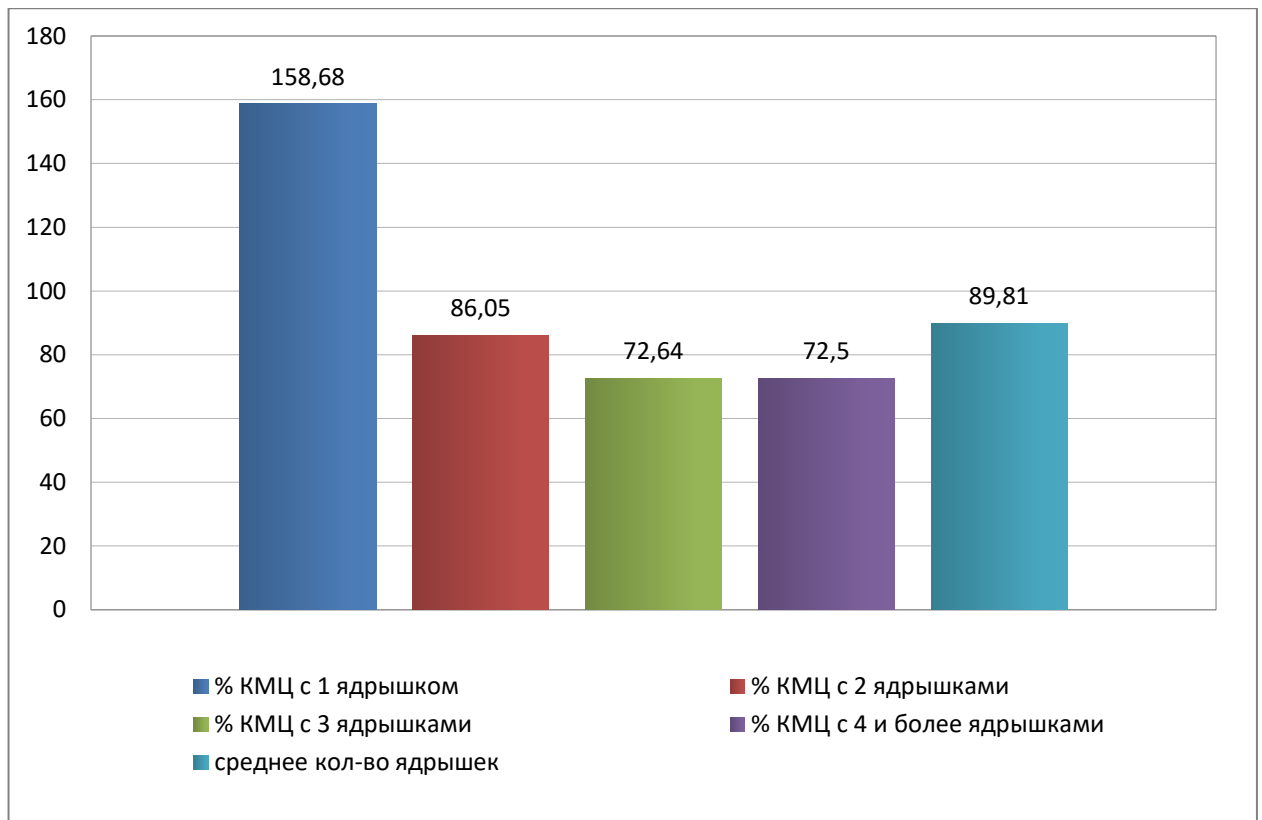


Рисунок 18 - Показатели количества ядрышек в ядрах кардиомиоцитов (КМЦ) левого желудочка и доля (%) КМЦ с разным количеством ядрышек в субэндокардиальной зоне миокарда левого желудочка у белых крыс в группе «ВУГ» (в % от контрольных значений)

Бóльшая тяжесть структурных последствий ВУГ в правом желудочке по сравнению с левым желудочком подтверждается данными литературы (Кулида Л. В. и др., 2021). Низкое парциальное давление кислорода в альвеолах на фоне гипоксии индуцирует гипертензию в сосудах малого круга, которая способна привести к селективной перегрузке правого желудочка давлением и вызвать его структурные изменения (Ball M. K. et al., 2014).

На фоне постгипоксического ремоделирования миокарда соотношение компонентов стромы может измениться в пользу волокон, содержащих коллаген (Каде А. Х. и др., 2021). Начальные этапы миокардиального фиброза проявляются увеличением количества коллагена III типа (Shimizu M. et al., 2014). Данный вид коллагена является главным компонентом ретикулярных волокон, образующих сеть в строме миокарда (Frangogiannis N. G. et al., 2019).

В исследовании не выявлено статистически значимых отличий у 7-суточных животных подопытной группы от контроля по количеству ретикулярных волокон в строме миокарда обоих желудочков сердца (Рисунок 19). Отсутствие признаков ремоделирования миокарда за счёт ретикулярных волокон можно объяснить тем, что основной вклад в фиброз миокарда после ВУГ вносит накопление коллагена I типа (Kumar P. et al., 2020).

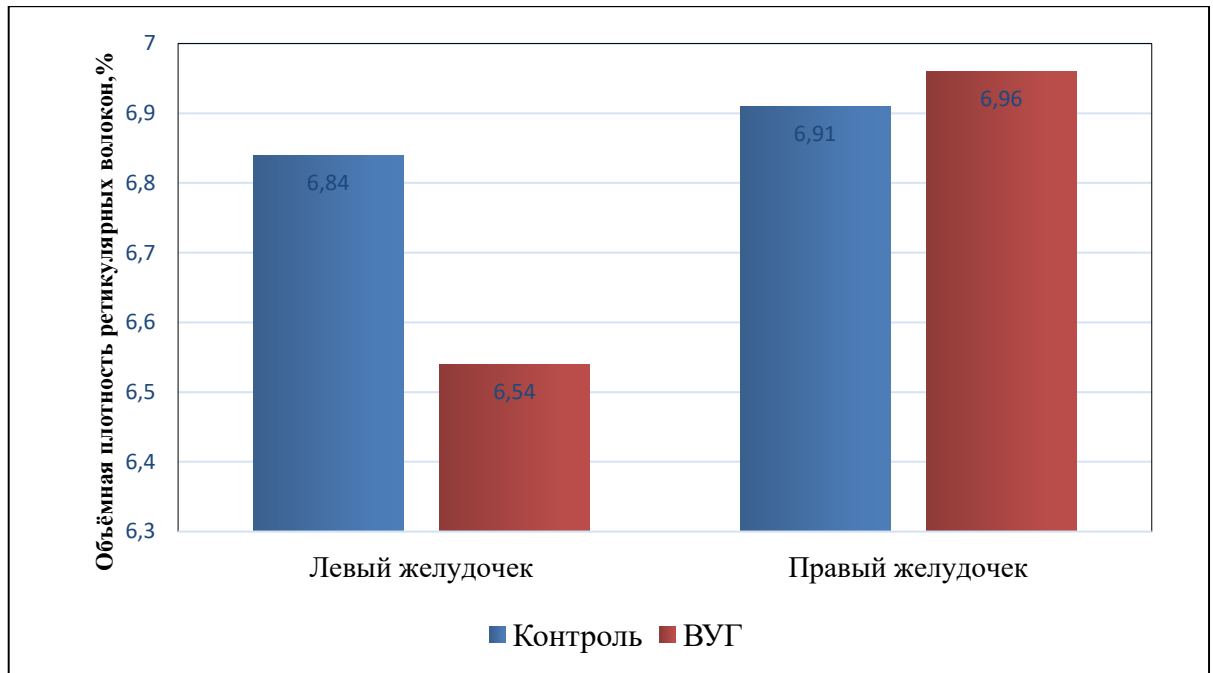


Рисунок 19 - Объёмная плотность ретикулярных волокон в межклеточном матриксе миокарда белых крыс исследуемых групп

Ремоделирование миокардиальной стромы может регулироваться синтезом оксида азота. По данным литературы, на фоне «нокаута» NO-синтазы наблюдается усиленный миокардиальный фиброз, что позволяет предположить наличие антифиброгенной активности у NO в межклеточном матриксе миокарда (Liu Y. et al., 2012). В связи с этими данными, проведено исследование активности экспрессии eNOS в миокарде исследуемых животных. Внутривенное гипоксическое воздействие привело к росту экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота: наблюдалось повышение количества eNOS+ КМЦ на 37% и на 27% в миокарде правого и левого желудочка, соответственно (Рисунок 20).

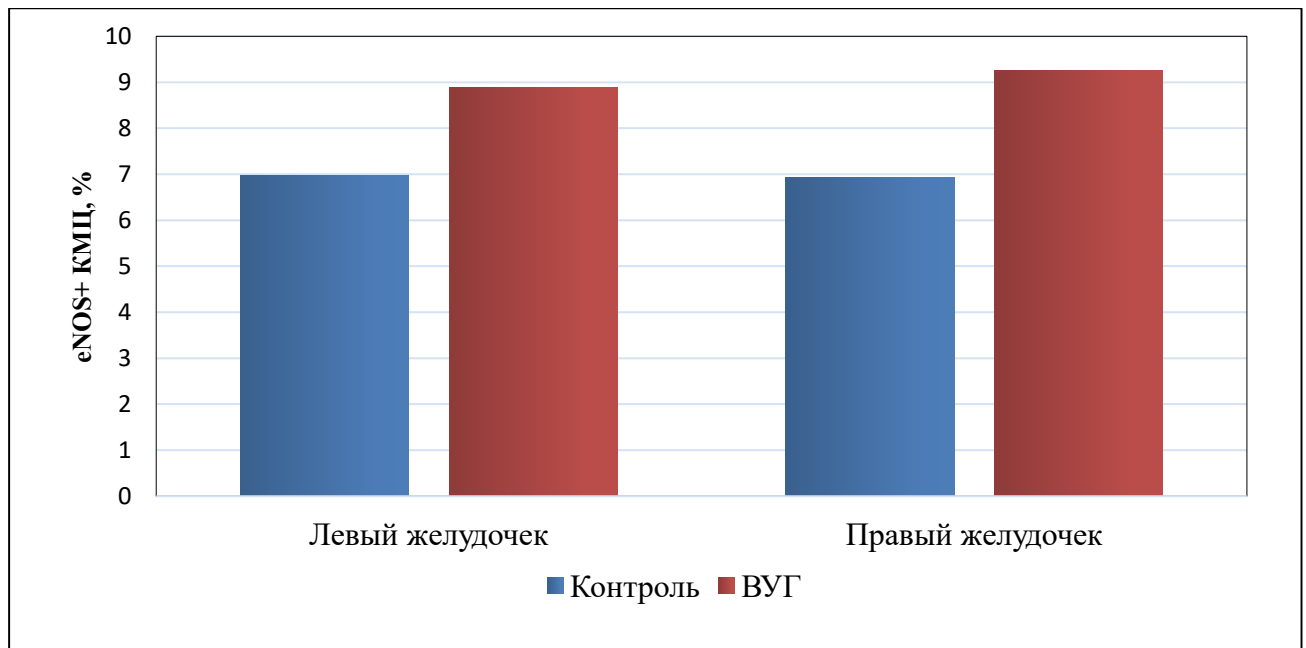


Рисунок 20 - Доля eNOS+ КМЦ в миокарде белых крыс исследуемых групп

Оксид азота (NO), продуцируемый эндотелиальной NO-синтазой (eNOS), тесно вовлечён как в процессы морфогенеза коронарных артерий и микроциркуляторного русла фетального миокарда, так и в созревание ткани сердца в раннем неонатальном периоде (Oyama J. et al., 2002). NO может обладать кардиопротективной активностью (Tsutsui M. et al., 2015). Увеличение экспрессии eNOS в КМЦ, после БУГ может быть компенсаторным механизмом, направленным на адекватное обеспечение тканевой перфузии, уменьшение избыточной активности катехоламинов и других вазоконстрикторных молекул (Sutovska H. et al., 2022).

Вместе с тем, прямые эффекты NO в миокарде могут иметь различную направленность. Избыточный синтез NO, индуцированный БУГ, приводит к накоплению пероксинитрита в ткани сердца, что может усугубить окислительный стресс миокарда (Figuerola H. et al., 2017). С другой стороны, повышение уровня NO на фоне ранних последствий БУГ может нести адаптивный характер и улучшать выживаемость КМЦ за счёт регулирования активности проапоптотического фермента каспазы-3 (Evans L. C. et al., 2012). Кроме того, NO может предотвращать деградацию фактора HIF-1 $\alpha$  в протеасомах, который активирует синтез ряда кардиопротективных молекул: эритропоэтина, индуцибельной NO-синтазы,

гемоксигеназы-1 (Figueroa H. et al., 2017). Поскольку высокая экспрессия NO-синтазы не сопровождалась выраженным структурным повреждением миокарда новорожденных животных, полученные результаты свидетельствуют о компенсаторном повышении синтеза оксида азота.

Таким образом, воздействие ВУГ приводит к нарушениям со стороны нуклеолярного аппарата КМЦ белых крыс в неонатальном периоде и не привела к ремоделированию межклеточного матрикса миокарда за счёт ретикулярных волокон у новорожденных белых крыс, перенесших ВУГ. ВУГ индуцирует повышение экспрессии эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) в КМЦ подопытных животных, что может иметь компенсаторное значение.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

У детей, перенесших ВУГ, часто (до 70%) встречаются нарушения ССС, занимая одно из ведущих мест в структуре заболеваемости новорожденных, нередко являются причиной серьезных заболеваний детей более старшего возраста и взрослых (Третьякова О. С., Заднипранный И. В., 2020; Прахов А. В. и др., 2021).

ВУГ может привести к задержке развития миокарда, наиболее чувствительными к кислородной недостаточности оказываются сократительные кардиомиоциты субэндокардиального слоя и папиллярные мышцы. При гипоксии истощаются энергетические резервы миокарда и повреждается циркуляция, возникают гипотензия, венозная гипертензия, миокардиальная ишемия (Крахмаль Е. Г. и др., 2024). По мнению В. И. Лим с соавторами (2020), чем дольше внутриутробно диагностируются гипоксические явления у плода, тем чаще диагностируются поражения ССС у плода и новорожденного и протекают тяжелее (Лим В. И. и др., 2020). Исследованиями Лебедеко А. А. с соавторами (2017) доказано, что при хронической ВУГ в условиях выраженного метаболического дефицита значительно страдает насосная функция сердца плода и новорожденного, снижаются компенсаторные способности сердечной деятельности, клинически выражающиеся в виде «скрытой сердечной недостаточности» и раннем повреждении систолической и диастолической функции миокарда (Лебедеко А. А. и др., 2024).

Клинические симптомы постгипоксических нарушений ССС у новорожденных детей неспецифичны, что создает необходимость проведения дифференциальной диагностики с врожденными аномалиями развития сердца, кардитами, кардиомиопатиями, цереброкардиальным синдромом и др., а также поиска универсального скрининга данной группы пациентов (Meekins J. W. et al., 2020; Stefanovic V. et al., 2020).

Общедоступными методами диагностики состояния ССС являются электрокардиография (ЭКГ) и эхокардиография (ЭХО-КГ). При проведении ЭКГ возможно выявление признаков перегрузки/гипертрофии предсердий и/или

желудочков сердца; нарушения сердечного ритма и проводимости; нарушения процессов реполяризации миокарда. ЭХО-КГ позволяет верифицировать ВПС и патологию коронарных сосудов, уточнить гемодинамические параметры нарушений, оценить систолическую и диастолическую функцию сердечной мышцы, выявить признаки дилатации и гипертрофии миокарда, легочной гипертензии, диагностировать патологию перикарда и др. (Ибрагимова Д. Т., 2020). Однако ЭКГ и Эхо-КГ критерии поражения ССС у новорожденных, как и лабораторные маркеры поражения ССС изучены недостаточно, в связи с этим совершенствование диагностики патологии ССС у детей с ВУГ в анамнезе остаётся актуальным, что послужило основанием для проведения диссертационного исследования.

Цель исследования - определить состояние ССС у детей 1-3 лет после перенесённой внутриутробной гипоксии для разработки персонифицированной программы наблюдения и реабилитации.

Для реализации поставленной цели и задач нами было проведено 2-х этапное исследование для оценки ССС у новорождённых и детей 1-3 лет для определения значимости инструментально-лабораторных маркеров гипоксического поражения ССС после перенесенной ВУГ. Был разработан дизайн проспективного, когортного, обсервационного, аналитического, поперечного исследования с двумя этапами. На первом этапе было обработано 750 источников первичной медицинской документации, из них отобрана статистически значимая группа - 60 новорождённых с верифицированным диагнозом «ВУГ плода», подходящих под критерии включения, доступных дальнейшему изучению, составивших основную группу, которые в дальнейшем изучались в соответствии с запланированными этапами исследования. При анализе особенностей состояния новорожденных детей, включенных в основную группу на первом этапе, учитывались пол, антропометрические показатели при рождении, возраст матерей, соматический и акушерско-гинекологический анамнез, течение беременности, диагноз при рождении, результаты лабораторного (креатининфосфокиназа, тропонин, натрийуретический пептид, малатдиальдегид и лактатдегидрогеназа) и

инструментального обследования (эхокардиография, электрокардиография), программа обследования проводилась однотипно для новорожденных основной и контрольной групп.

Результаты исследования сравнивались с клиническими и лабораторными данными 40 доношенных условно здоровых детей без диагноза «ВУГ», отобранных методом случайной выборки, составивших группу сравнения. Следует отметить, что у новорожденных обеих групп отсутствовали какие-либо клинические проявления патологии ССС.

У новорождённых были определены биохимические показатели, такие как натрийуретический пептид, КФК, тропонин, МДА и ЛДГ, традиционно используемые в взрослой практике при диагностике патологии ССС. Было важно установить, имеются ли изменения этих показателей у новорождённых с ВУГ и оценить их диагностическую значимость при обследовании функции ССС.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у новорождённых с ВУГ отмечалось более чем десятикратное увеличение показателей уровня КК в крови (84,0 ед/мл против 25 ед/мл;  $p < 0,0001$ ), статистически значимое увеличение уровня МДА 5,25460 нмоль/мл [3,024/11,239] ( $p = 0,165$ ) и натрийуретического пептида 76,0 [3,00; 220,50] против 14,5 [1,75; 61,00] ед/л; ( $p = 0,025$ ). Полученные результаты указывают на повреждение кардиомиоцитов у новорожденных детей с ВУГ, показатели которых могут быть использованы, как скрининговые, при выявлении патологии ССС гипоксического генеза у новорожденных.

Уровень ЛДГ и тропонина не превышал референсных значений и соответствовал норме, что позволяет исключить эти показатели, традиционно используемые для диагностики заболеваний ССС у взрослых, для диагностики повреждения ССС новорожденных с ВУГ, как не представляющие диагностической ценности.

ЭКГ и ЭХО-КГ являются рутинными диагностическими процедурами у новорождённых, однако у детей с ВУГ на ЭКГ нами был установлен ряд особенностей: у каждого второго ребенка регистрировались диффузные вторичные обменно-гипоксические изменения в миокарде (56,6%,  $p = 0,01$ ; OR=1,73);

гипертрофия миокарда правого желудочка (53,3%,  $p=0,04$ ;  $OR=1,39$ ); усиленные биопотенциалы миокарда от правого и левого желудочка (46,6%,  $p=0,01$ ;  $OR=1,21$ ), у каждого третьего - выраженная перегрузка обоих предсердий (33,3%,  $p=0,02$ ;  $OR=1,41$ ). Установлено смещение электрической оси сердца вправо и гипертрофия миокарда правого желудочка и правого предсердия у большинства детей (76,6%), часто встречались увеличение продолжительности интервала QTc (60% случаев), диффузные вторичные обменно-гипоксические изменения в миокарде (56,6%), усиление биопотенциалов миокарда от правого и левого желудочка (46,6%), увеличение ЧСС (36,6%), что может расцениваться, как последствие дефицита энергообеспечения в миокардиальной клетке и фактор риска развития внезапной смерти у детей с ВУГ в анамнезе.

При интерпретации результатов ЭХО-кг было установлено, что большая часть показателей у новорождённых детей соответствовала норме. Однако, у новорожденных отмечены сильные отрицательные связи гипоксии и параметров ударного объема ( $R = -0,721$ ) и минутного объема крови ( $R = -0,715$ ), что демонстрирует меньшие значения ударного объёма и минутного объёма крови, относительно условно здоровых детей при гипоксии в анамнезе.

На втором этапе исследования по аналогичной программе обследования и в соответствии со строгими критериями отбора было изучено состояние ССС 60 детей 1-3 лет, перенесших ВУГ в анамнезе. Результаты исследования сравнивались с клиническими и лабораторными данными 40 условно здоровых детей сопоставимого возраста без ВУГ в анамнезе, отобранных методом случайной выборки, составивших группу сравнения. Был проведен проспективный анализ клинических данных, уточнен клинический диагноз по МКБ-10; данные о состоянии здоровья. Анализ подвергалось наличие патологических состояний со стороны ССС и результаты проведенного обследования (эхокардиография, электрокардиография, креатининфосфокиназа, тропонин, натрийуретический пептид, малатдигидроген и лактатдегидрогеназа) однотипно для детей основной и контрольной групп.

Полученные результаты показали, что у детей в возрасте 1-3 года с ВУГ в анамнезе отмечается более чем четырёхкратное увеличение показателей уровня КК в крови и статистически значимое увеличение уровня натрийуретического пептида.

Уровень ЛДГ, тропонина и МДА не превышал установленных к набору реагентов референсных значений и соответствовал норме.

В возрастной группе 1-3 лет были выявлены умеренные ( $0,30 < R < 0,49$ ) прямые и обратные связи для всех анализируемых ЭКГ-параметров с ВУГ, на основе которых у детей с ВУГ в анамнезе можно ожидать меньших величин зубца Р и интервала QT, и меньших величин комплекса QRS и интервала RR, чем у условно здоровых детей такого же возраста. У детей 1-3 лет с ВУГ в анамнезе установлено статистически значимое отклонение ЭОС вправо и увеличение угла альфа по сравнению с группой сравнения.

Отмечалось статистически значимое уменьшение продолжительности зубца Р, комплекса QRS и интервала RR у пациентов в возрасте 1-3 года с ВУГ в анамнезе в сравнении со здоровыми детьми такого же возраста. Кроме того, у детей 1-3 лет с ВУГ в анамнезе были зарегистрированы случаи фибрилляции предсердий, а также трехкратно большая частота синусовой тахикардии, по сравнению с условно здоровыми детьми того же возраста.

При анализе данных эхокардиографии детей 1-3 лет отсутствовали значимые изменения в показателях как в группе пациентов с ВУГ в анамнезе, так и в группе условно здоровых детей. Для ультразвуковых ЭхоКГ-параметров у детей в возрасте 1-3 лет были отмечены лишь три прямых слабых ( $0,20 < R < 0,29$ ) связи между ВУГ в анамнезе и размерами МЖП, ЛЖ диаст и ЛЖ сист. Однако указанные параметры не имели клинического значения и соответствовали норме для данной возрастной группы.

Проведенное исследование и выявленные изменения основных параметров деятельности ССС у новорожденных и детей раннего возраста, подвергшихся воздействию ВУГ, но не имеющих клинических проявлений нарушения ССС, имеет клиническое и прогностическое значение и дает основание для включения диагностически значимых параметров, характеризующих состояние ССС (КК,

натрийуретический пептид, ЭКГ, ЭХО-кг), в программу диспансеризации детей с ВУГ в анамнезе, начиная с периода новорожденности, для подбора оптимальной стратегии реабилитации.

В ходе проведённого эксперимента было установлено, что у 7-суточных крыс, перенесших ВУГ, в КМЦ левого желудочка не было выявлено статистически значимого изменения показателей среднего количества ядрышек на ядро и отсутствовали достоверные изменения соотношения субпопуляций КМЦ с разным количеством ядрышек. Вместе с тем, следует отметить тенденцию к снижению среднего количества ядрышек на ядро и возрастанию доли одноядрышковых КМЦ с уменьшением доли двуядрышковых КМЦ в подопытной группе животных. Была установлена высокая экспрессия NO-синтазы, которая не сопровождалась выраженным структурным повреждением миокарда новорожденных животных. Полученные результаты свидетельствуют о компенсаторном повышении синтеза оксида азота.

Установлено, что воздействие ВУГ приводит к нарушениям со стороны нуклеолярного аппарата КМЦ белых крыс в неонатальном периоде и не приводит к ремоделированию межклеточного матрикса миокарда за счёт ретикулярных волокон у новорожденных белых крыс, перенесших ВУГ. ВУГ индуцирует повышение экспрессии эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) в КМЦ подопытных животных, что может иметь компенсаторное значение.

## ВЫВОДЫ

1. Определен уровень биохимических маркеров повреждения ССС у детей, перенесших ВУГ и установлены высокие уровни малонового диальдегида (5,3 нмоль/мл;  $p > 0,05$ ), креатининфосфокиназы (245,0 ед/мл;  $p < 0,05$ ) и натрийуретического пептида (76,0 ед/л;  $p < 0,05$ ) у новорожденных и сохранение высоких значений креатининфосфокиназы (101,5;  $p < 0,05$ ) и натрийуретического пептида (225,5 ед/л;  $p < 0,05$ ) у детей в возрасте 1-3 лет, что является маркером повреждения ССС и свидетельствует о стойком повреждении ССС вследствие ВУГ, требующим реабилитационных мероприятий.

2. Установлены ультразвуковые и электрокардиографические проявления поражения ССС у новорождённых после перенесенной ВУГ в виде снижения ударного объема (в 1,5) и минутного объема крови (в 1,62 раза) ( $p < 0,00001$ ), сохраняющиеся к возрасту 1-3 лет жизни, что свидетельствует о ремоделировании миокарда после перенесённой внутриутробной гипоксии.

3. Определена клиническая значимость лабораторных и параклинических маркеров гипоксического поражения ССС у новорождённых и детей -1-3 лет - реконвалесцентов ВУГ и установлена высокая прогностическая значимость уровня КК и натрийуретического пептида и незначительная диагностическая значимость ЛДГ, тропонина. Полученные данные подтверждают возможность использования BNP и КК в диагностике повреждения ССС при ВУГ, тогда как изменение ЛДГ, тропонина и МДА может свидетельствовать о тяжести перенесенной внутриутробной гипоксии, иметь диагностическое значение в остром периоде и свидетельствовать об адаптивных процессах в ССС.

4. Воздействие ВУГ приводит к нарушениям со стороны нуклеолярного аппарата КМЦ белых крыс в неонатальном периоде, не приводя к ремоделированию межклеточного матрикса миокарда за счёт ретикулярных волокон. ВУГ индуцирует повышение экспрессии эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) в КМЦ подопытных животных, что может иметь компенсаторное значение.

5. Проведенное исследование и выявленные изменения основных параметров деятельности ССС у детей раннего возраста, подвергшихся антенатальному воздействию ВУГ, но не имеющих клинических проявлений нарушения ССС, имеет клиническое и прогностическое значение и дает основание для изменения программы диспансеризации детей раннего возраста с ВУГ в анамнезе. Программа индивидуального Д-наблюдения детей раннего возраста, перенесших ВУГ, требует включения, дополнительно к обязательным, определения уровней КК и натрийуретического пептида, как маркеров повреждения ССС, ЭКС и ЭХО-КГ для регистрации отклонений с целью своевременной коррекции выявленных изменений.



## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Новорожденным детям с ВУГ в возрасте 3 дней жизни показано определение уровня МДА, как маркера тяжести ВУГ и показателей КК и натрийуретического пептида, как маркеров повреждения ССС.

2. У детей раннего возраста с ВУГ в анамнезе при диспансерном наблюдении, с целью ранней диагностики нарушений ССС необходимо дополнительно определять и учитывать показатели уровня КК и натрийуретического пептида.

3. Проведение ЭКГ новорожденным с ВУГ в период пребывания в учреждении родовспоможения позволит выявить прогностически значимые изменения в электрокардиограмме, с целью составления плана динамического наблюдения за данной группой пациентов (Рисунок 21, 22).



Рисунок 21 - Алгоритм действия врача неонатолога



Рисунок 22 – Алгоритм наблюдения на амбулаторно-поликлиническом этапе

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВУГ – внутриутробная гипоксия  
ЛДГ – лактатдегидрогеназа  
МДА – малоновый диальдегид  
КФК – креатининфосфокиназа  
ЭХО-кг – эхокардиография  
ЭКГ – электрокардиография  
ЦНС – центральная нервная система  
ССС – сердечно-сосудистая система  
ЧСС – частота сердечных сокращений  
ЭОС – электрическая ось сердца  
NO – оксид азота  
КМЦ – кардиомиоцит  
МЖП - толщина межжелудочковой перегородки  
ЛЖ диаст - размер левого желудочка в диастолу  
ЛЖ сист - размер полости левого желудочка в систолу  
BNP – натрийуретический пептид  
АО – длина восходящего отдела аорты  
ЛП – толщина левого предсердия  
ПЖ- толщина правого желудочка  
ПП – толщина правого предсердия  
ЛА – лёгочная артерия  
ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка  
ПСПЖ – передняя стенка левого желудочка  
УО – ударный объём  
МОК – минутный объём кровообращения  
ФВ – фракция выброса  
ЦНИИЛ – центральная научно-исследовательская лаборатория  
МКБ – международная классификация болезней  
ИФА - иммунно-ферментный анализ

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абу-абдаллах, М. Рецептивность эндометрия. Маркеры имплантации / М. Абу-абдаллах, Н. В. Артымук, М. Н. Сурина // Фундаментальная и клиническая медицина. - 2018. - № 3. - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/retseptivnost-endometriya-markery-implantatsii> (дата обращения: 19.07.2025).
2. Авраменко, В. Ю. Оценка состояния новорожденных детей с использованием методики Вирджинии Аппгар (Virginia Apgar) и ее модификаций / В. Ю. Авраменко, М. В. Дегтярева // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2021. – № 100 (3). – С. 152-165.
3. Ачилова, Ф. А. Современное представление о малых аномалиях сердца у детей / Ф. А. Ачилова // Международный журнал научной педиатрии. - 2025. - № 2. - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennoe-predstavlenie-o-malyh-anomaliyah-serdtsa-u-detey> (дата обращения: 16.07.2025).
4. Вариабельность генов натрийуретических пептидов и антиоксидантной защиты у пациентов с инфарктом миокарда / О. Н. Хрячкова, М. В. Хуторная, А. В. Сеницкая и др. // БМЖ. - 2023. - № 3. - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/variabelnost-genov-natriyureticheskikh-peptidov-i-antioksidantnoy-zaschity-u-patsientov-s-infarktom-miokarda> (дата обращения: 06.07.2025).
5. Володин, Н. Н. Неонатология. Клинические рекомендации / Н. Н. Володин, Д. Н. Дегтярёв, Д. С. Крючко издательская. – Москва : группа «ГЭОТАР-Медиа», 2021. – С. 110-113.
6. Володин, Н. Н. Неонатология. Национальное руководство / Н. Н. Володин. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. – Т. 2. - С. 125-131.
7. Гипертрофия левого желудочка в аспекте проблемы внезапной сердечной смерти / А. В. Барсуков, Е. В. Борисова, М. В. Диденко и др. // Медицина: теория и практика. - 2023. - № 3. - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/gipertrofiya-levogo-zheludochka-v-aspekte-problemy-vnezapnoy-serdechnoy-smerti> (дата обращения: 07.07.2025).

8. Гипоксией индуцируемый фактор (hif): структура, функции и генетический полиморфизм. Обзор / А. Г. Жукова, А. С. Казицкая, Т. Г. Сазонтова Н. Н. Михайлова // Гигиена и санитария. - 2019. - № 7. – С. 723-728.
9. Гипоксия плода как причина неблагоприятных исходов беременности: систематический обзор методов оценки / Е. А. Макаровская, А. Н. Баранов, Н. Г. Истомина, П. П. Ревако // Экология человека. - 2021. - № 7. - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/gipoksiya-ploda-kak-prichina-neblagopriyatnyh-ishodov-beremennosti-sistematicheskiiy-obzor-metodov-otsenki> (дата обращения: 19.07.2025).
10. Даулетбаев, Б. К. Натрийуретические пептиды: использование в кардиологии / Б. К. Даулетбаев // Экономика и социум. - 2023. - № 2 (105). – С. 547-550.
11. Деформация ткани миокарда левого желудочка у детей, перенесших внутриутробную гипоксию / О. В. Каплиева, О. А. Сенькевич, В. И. Скидан и др. // Дальневосточный медицинский журнал. - 2021. - № 4. - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/deformatsiya-tkani-miokarda-levogo-zheludochka-u-detey-perenesshih-vnutriutrobnuyu-gipoksiyu> (дата обращения: 16.07.2025).
12. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности у новорожденных / Е. Л. Бокерия, О. В. Шумакова, Т. Ю. Иванец, И. А. Казанцева // Неонатология: новости, мнения, обучение. - 2021. - Т. 9, № 4. - С. 26–33.
13. Динамика показателей маточного кровотока при малоинвазивном хирургическом лечении внутриматочной патологии с использованием различных видов энергии / О. В. Сафронов, Э. А. Казачкова, Е. Л. Казачков и др. // Доктор.Ру. – 2022. - № 21 (5). – С. 75–80.
14. Дифференциальная диагностика ранней и поздней задержки роста плода на основании маркеров про- и антиоксидантной систем / М. Б. Ганичкина, М. Ю. Высоких, В. Л. Тютюнник и др. // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 9. – С. 66-72.
15. Долгова, Н. С. Материнские аспекты формирования и рождения маловесного плода / Н. С. Долгова // Scientist. - 2023. - № 1. (23). - URL:

<https://cyberleninka.ru/article/n/materinskie-aspekty-formirovaniya-i-rozhdeniya-malovesnogo-ploda> (дата обращения: 15.07.2025).

16. Драпкина, О. М. Натрийуретические пептиды: новые задачи – новые решения / О. М. Драпкина, Р. Н. Шепель, О. Н. Джигоева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2021. - № 20 (7). – С. 3102.

17. Жиряева, Е. А. Влияние концентрации кислорода на развитие эмбрионов и эффективность вспомогательных репродуктивных технологий / Е. А. Жиряева, А. П. Киясов, А. А. Ризванов // Гены и клетки. - 2018. - № 2. - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-kontsentratsii-kisloroda-na-razvitie-embriionov-i-effektivnost-vspomogatelnyh-reproduktivnyh-tehnologiy> (дата обращения: 19.07.2025).

18. Ибрагимова, Д. Т. Влияние перинатальной гипоксии на состояние сердечнососудистой системы у детей / Д. Т. Ибрагимова // Авиценна. - 2020. - № 62. - С. 16-18.

19. Искусственный интеллект в фетальной эхокардиографии / Е. Л. Боке-рия, Н. Е. Яннаева, А. Н. Сенча и др. // Инновационная медицина Кубани. – 2024. - № 4. – С. 14-20.

20. Карелина, Н. Р. Дифференцировка целома и серозных оболочек / Н. Р. Карелина, П. Г. Чернобровкина // FORCIPE. - 2023. - № 3S. - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/differentsirovka-tseloma-i-seroznyh-obolochek> (дата обращения: 19.07.2025).

21. Коваленко, Л. В. Современные методы диагностики гипоксии плода в интранатальном периоде / Л. В. Коваленко, Л. Д. Белоцерковцева, Ю. А. Шерстюк // Вестник СурГУ. Медицина. - 2023. - № 1. - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-metody-diagnostiki-gipoksii-ploda-v-intranatalnom-periode> (дата обращения: 19.07.2025).

22. Крахмаль, Э. Г. Внутриутробная гипоксия плода: факторы риска развития и диагностика / Э. Г. Крахмаль, А. И. Тесля, С. М. Шаповалов // Иннова. - 2024. - № 1. - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vnutriutrobnaya-gipoksiya-ploda-factory-riska-razvitiya-i-diagnostika> (дата обращения: 19.07.2025).

23. Кулида, Л. В. Морфологическая характеристика миокарда глубококондоношенных новорожденных, развивавшихся в условиях хронической внутриутробной гипоксии / Л. В. Кулида, Е. В. Проценко, О. П. Сарыева // Современные проблемы науки и образования. – 2023. – № 1. – С. 66.
24. Левина, Л. Г. Особенности функционального состояния сердечно-сосудистой системы и прогнозирование развития артериальной гипертензии у детей первого года жизни, родившихся с синдромом задержки внутриутробного развития : диссертация ... кандидата медицинских наук: 3.1.21 / Левина Лилия Геннадьевна. – Екатеринбург, 2022. – 152 с.
25. Маджидова, Ё. Н. Роль васкулогенеза и ангиогенеза в развитии церебральных артериовенозных мальформаций / Ё. Н. Маджидова, С. А. Эркинова // УЖСР. - 2023. - № 3. – С. 15-17.
26. Макаров, Л. М. Нормативные параметры ЭКГу детей / Л. М. Макаров // Педиатрия. - 2019. - № 2. - С. 4-12.
27. Механизмы миокардиального фиброза / А. Х. Каде, П. П. Поляков, А. Ю. Муратова и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 2. – С. 192.
28. Морфологическая диагностика. Подготовка материала для гистологического исследования и электронной микроскопии: руководство / Д. Э. Коржевский, Е. Г. Гилерович, О. В. Кирик. – СПб.: СпецЛит, 2013. – 127 с.
29. Морфология и ультраструктура сердечной мышцы / С. И. Асамова, М. Ю. Эшонкулова, А. Тәуекел, Д. Байгараев // Биология и интегративная медицина. - 2025. - № 1. - С. 72.
30. Мурзина, И. С. Магнитно-резонансные и патоморфологические особенности поражения плаценты при плацентарной недостаточности / И. С. Мурзина, Н. В. Путилова, М. Н. Зырянов // Мид. - 2023. - № 4 (95). - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/magnitno-rezonansnye-i-patomorfologicheskie-osobennosti-porazheniya-platsent-pri-platsentarnoy-nedostatochnosti> (дата обращения: 15.07.2025).



31. Определение прогностической значимости предсердного натрийуретического пептида у кардиохирургических пациентов / Б. А. Аксельрод, А. В. Губко, О. В. Дымова и др. // Анестезиология и реаниматология. - 2023. - № 6. - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/opredelenie-prognosticheskoy-znachimosti-predserdnogo-natriyureticheskogo-peptida-u-kardiohirurgicheskikh-patsientov> (дата обращения: 06.07.2025).

32. Панарина, А. Я. Ассоциация генетических полиморфизмов мозгового натрийуретического пептида с сердечно-сосудистыми заболеваниями / А. Я. Панарина, Г. И. Лифшиц // РКЖ. - 2024. - № 10. - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/assotsiatsiya-geneticheskikh-polimorfizmov-mozgovogo-natriyureticheskogo-peptida-s-serdechno-sosudistymi-zabolevanyami> (дата обращения: 06.07.2025).

33. Патоморфология гипоксически-ишемических повреждений миокарда у новорожденных 22—27 недель гестации / Л. В. Кулида, М. В. Малышева, Л. П. Петятко и др. // Архив патологии. – 2021. – Т. 83, № 4. – С. 29–34.

34. Патышагулыев, А. Роль окислительного стресса в нарушении клеточных функций и развитии заболеваний / А. Патышагулыев // Международный журнал гуманитарных и естественных наук. - 2025. - № 1-3 (100). – С. 70-72.

35. Перинатальные факторы программирования девиаций физического развития преждевременно родившихся младенцев / К. В. Дашичев, Н. В. Олендарь, О. В. Кулибина и др. // Детские инфекции. - 2023. - № 3 (84). – С. 22-26.

36. Петров, Ю. А. Фетальное программирование - способ предупреждения заболеваний во взрослом возрасте / Ю. А. Петров, А. Д. Купина // МС. - 2020. - № 13. - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/fetalnoe-programmirovaniye-sposob-preduprezhdeniya-zabolevaniy-vo-vzrosлом-vozraste> (дата обращения: 07.07.2025).

37. Петрук, Н. С. Взаимосвязь реакций митохондриального аппарата и распределения нексусов сократительных кардиомиоцитов в постнатальном онтогенезе в ответ на воздействие хронической внутриутробной гипоксии в эксперименте / Н. С. Петрук, М. В. Иванченко, И. В. Твердохлеб // Вестник ВолгГМУ. – 2014. – Т. 50, № 2. – С. 97-100.

38. Постгипоксические нарушения сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей: механизмы формирования / Н. В. Харламова, Н. А. Шилова, М. Ю. Ласкина, Н. И. Комина // Современные проблемы науки и образования. - 2023. - № 5. – С. 138-140.
39. Прахов, А. В. Коррекция транзиторной постгипоксической ишемии миокарда у новорожденных / А. В. Прахов // Педиатрия. – 2021. - № 5. – С. 38-42.
40. Пренатальная гипоксия вызывает дефицит памяти, связанный с нарушением долговременной синаптической пластичности у молодых крыс / И. А. Журавин, Н. М. Дубровская, Д. С. Васильев и др. // Neurob. Learn. Memory. – 2019. - № 164. – С. 107066.
41. Приходько, Н. Г. Роль факторов роста в инвазии трофобласта и их ассоциация с патологическим течением беременности / Н. Г. Приходько // Бюл. физ. и пат. дых. - 2019. - № 74. - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-faktorov-rosta-v-invazii-trofoblasta-i-ih-assotsiatsiya-s-patologicheskim-techeniem-beremennosti> (дата обращения: 28.06.2025).
42. Развитие детского сердца и контрактильность от внутриутробного до постнатального периода / Е. Н. Павлюкова, М. В. Колосова, А. И. Унашева и др. // РКЖ. - 2022. - № 1. - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/razvitie-detskogo-serdtsa-i-kontraktilnost-ot-vnutriutrobnogo-do-postnatalnogo-perioda> (дата обращения: 28.06.2025).
43. Раннее выявление критических врожденных пороков сердца у новорожденных с помощью NT-proBNP / В. Т. Саидова, Д. Р. Сабирова, Е. М. Немировская, Л. М. Миролубов // Практическая медицина. – 2013. - № 6 (75). – С. 144-146.
44. Роль гребенчатых мышц сердца в морфофункциональной регуляции сократительной деятельности миокарда: обзор литературы / В. Е. Милуков, В. А. Брюханов, Х. М. Шарифова, К. К. Нгуен // Вестник аритмологии. - 2023. - № 1 (111). – С. 61-67.
45. Роль эндокринной патологии матери в патогенезе нарушений внутриутробного и постнатального развития детей: современный взгляд в рамках концепции пищевого программирования / Л. Я. Климов, Р. А. Атанесян, Н. Е. Верисокина

и др. // Медицинский совет. – 2018. - № 17. – С. 38-46.

46. Сандакова, Е. А. Фетальное программирование / Е. А. Сандакова, И. Г. Жуковская // Медицинский алфавит. – 2019. - № 2 (14). – С. 17-20.

47. Современный взгляд на диагностику интранатальной гипоксии / Е. В. Фредерикс, М. Д. Леонова, Т. Е. Курманбаев и др. // Вятский медицинский вестник. - 2022. - № 4 (76). - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyy-vzglyad-na-dagnostiku-intranatalnoy-gipoksii> (дата обращения: 10.07.2025).

48. Тарасова, О. С. Регуляция сокращения гладкомышечных клеток сосудов в раннем постнатальном онтогенезе / О. С. Тарасова, А. А. Швецова // Вестник Московского университета. Серия 16. Биология. - 2024. - № 2S. - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/regulyatsiya-sokrascheniya-glادkomyshechnyh-kletok-sosudov-v-rannem-postnatalnom-ontogeneze> (дата обращения: 19.07.2025).

49. Третьякова, О. С. Биоэнергетика миокарда в условиях гипоксии: возрастные аспекты / О. С. Третьякова, И. В. Заднипрый // Оперативная хирургия и клиническая анатомия. - 2020. - № 4. - С. 52-62.

50. Тургунова, М. Анатомо-физиологические особенности развития плода в утробе матери / М. Тургунова, Х. М. Бабаджанова // CAJAR. - 2025. - № 4-3. – С. 77-78.

51. Фаткуллина, И. Б. Нутриентная поддержка рациона беременных и ее роль в профилактике осложнений гестации и снижении неблагоприятных перинатальных исходов / И. Б. Фаткуллина, Н. А. Стеценко, Е. М. Гареев // МиД. - 2025. - № 1 (100). - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/nutrientnaya-podderzhka-ratsiona-beremennyh-i-ee-rol-v-profilaktike-oslozhneniy-gestatsii-i-snizhenii-neblagopriyatnyh-perinatalnyh> (дата обращения: 07.07.2025).

52. Физиология детского сердца и патогенетические механизмы, оказывающие влияние на процесс роста и развития сердечно-сосудистой системы у рожденных преждевременно: современный взгляд на проблему / Е. Н. Павлюкова, М. В. Колосова, Г. В. Неклюдова // СМЖ. - 2024. - № 4. - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/fiziologiya-detskogo-serdtsa-i-patogeneticheskie-mehanizmy-okazyvayushchie-vliyanie-na-protsess-rosta-i-razvitiya-serdechno-sosudистой-sistemy-u-rozhdennykh-prezhdevremennno> (дата

обращения: 19.07.2025).

53. Школьников, М. А. Аритмология детского возраста - важное направление детской кардиологии / М. А. Школьников // Вестник аритмологии. – 2021. - № 28 (4). – С. 5-8.

54. Шумилова, П. В. Детская кардиология / П. В. Шумилова, Н. П. Котлукова. – М: МедПресс-Информ, 2021. - С. 125-178.

55. Электронный доплеровский фетальный мониторинг и непрямая ЭКГ плода в современном акушерстве (обзор) / С. В. Шамарин, Е. В. Енькова, Л. И. Ипполитова и др. // Научные результаты биомедицинских исследований. - 2023. - № 2. - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/elektronnyy-dopplerovskiy-fetalnyy-monitoring-i-nepryamaya-ekg-ploda-v-sovremennom-akusherstve-obzor> (дата обращения: 17.07.2025).

56. Эффективность антенатальной профилактики респираторного дистресс-синдрома / С. А. Князев, А. Д. Андреева, З. А. Магомедбекова, Л. С. Фаткуллина // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. - 2024. - № 5. – С. 30-33.

57. Яннаева, Н. Е. Нарушения ритма сердца плода: фетальные брадиаритмии / Н. Е. Яннаева, Е. Л. Бокерия // Акушерство и гинекология. – 2024. - № 2. – С. 15-22.

58. Яннаева, Н. Е. Особенности пренатальной ультразвуковой диагностики фетальных тахикардий (обзор литературы) / Н. Е. Яннаева, Е. Л. Бокерия, А. Н. Сенча // Acta Medica Eurasica. - 2024. - № 4. – С. 95-110.

59. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies / J. W. Meekins, R. Pijnenborg, M. Hanssens et al. // Br J Obstet Gynaecol. — 2021. — № 8. — P. 669–674.

60. Advancements in Fetal Heart Rate Monitoring: A Report on Opportunities and Strategic Initiatives for Better Intrapartum Care / A. Lovers, M. Daumer, M. G. Frasch et al. // BJOG. – 2025. – Vol. 132 (7). – P. 853-866.

61. Ahrens, S. Placental Adaptation to Hypoxia: The Case of High-Altitude Pregnancies / S. Ahrens, D. Singer // Int J Environ Res Public Health. – 2025. – Vol. 22

(2). – P. 214.

62. Application of B-Type Natriuretic Peptide in Neonatal Diseases / H. Xie, Y. Huo, Q. Chen, X. Hou // *Front Pediatr.* – 2021. – Vol. 9. – P. 767173.

63. Arenas, G. A. Effects of hypoxia on uteroplacental and fetoplacental vascular function during pregnancy / G. A. Arenas, R. A. Lorca // *Front Physiol.* – 2024. – Vol. 15. – P. 1490154.

64. Assessment of Hemostatic Profile in Neonates with Intrauterine Growth Restriction: A Systematic Review of Literature / E. Karapati, R. Sokou, Z. Iliodromiti et al. // *Semin Thromb Hemost.* – 2024. – Vol. 50 (2). – P. 169-181.

65. Atrial natriuretic peptide promotes uterine decidualization and a TRAIL-dependent mechanism in spiral artery remodeling / W. Zhang, S. Li, J. Lou et al. // *J Clin Invest.* – 2021. – Vol. 131 (20). – E. 151053.

66. Begg, C. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement / C. Begg, M. Cho, S. Eastwood et al. // *JAMA.* – 1996. – Vol. 276 (8), Aug.28. – P. 637- 639.

67. Cardiovascular Pleiotropic Effects of Natriuretic Peptides / M. Forte, M. Madonna, S. Schiavon et al. // *Int J Mol Sci.* – 2019. – Vol. 20 (16). – P. 3874.

68. Chronic developmental hypoxia alters mitochondrial oxidative capacity and reactive oxygen species production in the fetal rat heart in a sex-dependent manner / K. L. M. Smith, A. Swiderska, M. C. Lock et al. // *J Pineal Res.* – 2022. – Vol. 73 (3). – E. 12821.

69. Chronic Hypoxia in an EXTrauterine Environment for Neonatal Development Impairs Lung Development / M. Peers de Nieuwburgh, M. Hunt, P. Chandrasekaran et al. // *Am J Respir Cell Mol Biol.* – 2025. – Vol. 72 (4). – P. 441-452.

70. Chronic intrauterine hypoxia alters neurodevelopment in fetal sheep / K. M. Lawrence, P. E. McGovern, A. Mejaddam et al. // *J Thorac Cardiovasc Surg.* - 2019. – Vol. 157 (5). – P. 1982-1991.

71. Collagen remodelling in myocardia of patients with diabetes / M. Shimizu K. Umeda, N. Sugihara et al. // *Journal of Clinical Pathology* – 1993 – Vol. 46 – P. 32-36.

72. Danielsson, B. Teratogenicity and Reactive Oxygen Species after transient embryonic hypoxia: Experimental and clinical evidence with focus on drugs causing failed abortion in humans / B. Danielsson, N. Vargesson, C. Danielsson // *Reprod Toxicol.* – 2023. – Vol. 122. – P. 108488.
73. Dichotomous Responses to Chronic Fetal Hypoxia Lead to a Predetermined Aging Phenotype / S. Rudloff, A. Bileck, L. Janker et al. // *Mol Cell Proteomics.* – 2022. – Vol. 21 (2). – P. 100190.
74. Effects of Prenatal Hypoxia on Nervous System Development and Related Diseases / B. Wang, H. Zeng, J. Liu, M. Sun // *Front Neurosci.* – 2021. – Vol. 15. – P. 755554.
75. Embryo model completes gastrulation to neurulation and organogenesis / G. Amadei, C. E. Handford, C. Qiu et al. // *Nature.* – 2022. – Vol. 610 (7930). – P. 143-153.
76. Evans, L. C. Differential effect of intrauterine hypoxia on caspase 3 and DNA fragmentation in fetal guinea pig hearts and brains / L. C. Evans, H. Liu, L. P. Thompson // *Reprod Sci.* – 2012. – Vol. 19, № 3. – P. 298-305.
77. Fetal monitoring technologies for the detection of intrapartum hypoxia - challenges and opportunities / N. M. Hussain, M. O'Halloran, B. McDermott, M. A. Elahi // *Biomed Phys Eng Express.* – 2024. – Vol. 10 (2). – P. 125-127.
78. Fetal oxygenation in the last weeks of pregnancy evaluated through the umbilical cord blood gas analysis / L. Filippi, R. T. Scaramuzzo, F. Pascarella et al. // *Front Pediatr.* – 2023. – Vol. 11. – P. 1140021.
79. Fetal programming of human energy homeostasis brain networks: Issues and considerations / J. M. Rasmussen, P. M. Thompson, S. Entringer et al. // *Obes Rev.* – 2022. – Vol. 23 (3). – E. 13392.
80. Fetal pulse oximetry for fetal assessment in labour / C. E. East, L. Begg, P. B. Colditz, R. Lau // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2024. – Vol. 10. – P. 112-114.
81. Frangogiannis, N. G. The Extracellular Matrix in Ischemic and Nonischemic Heart Failure / N. G. Frangogiannis // *CircRes.* – 2019 – Vol. 125, № 1. – P. 117-146.
82. Frasch, M. G. Impact of Chronic Fetal Hypoxia and Inflammation on Cardiac

Pacemaker Cell Development / M. G. Frasch, D. A. Giussani // *Cells*. – 2020. - Vol. 9 (3). – P. 733.

83. Gestational Hypoxia and Developmental Plasticity / C. A. Ducusy, R. Goyal, W. J. Pearce et al. // *Physiol Rev*. – 2018. – Vol. 98 (3). – P. 1241-1334.

84. Hammes, L. R. How maternal position affects umbilical and middle cerebral artery Doppler indices: insights from a scoping review / L. R. Hammes, A. H. Miyague, R. M. Nisihara // *Rev Bras Ginecol Obstet*. – 2025. – Vol. 47. - E-rbgo 45.

85. Hariharan, N. Stressing on the nucleolus in cardiovascular disease / N. Hariharan, M. A. Sussman // *Biochim Biophys Acta*. – 2014 – Vol. 1842, № 6 – P. 798-801.

86. Herrera, E. A. Gestational Hypoxia and Blood-Brain Barrier Permeability: Early Origins of Cerebrovascular Dysfunction Induced by Epigenetic Mechanisms / E. A. Herrera, A. González-Candia // *Front Physiol*. – 2021. – Vol. 12. – P. 717550.

87. High-sensitivity troponin T, NT-proBNP and glomerular filtration rate: A multimark-er strategy for risk stratification in chronic heart failure / A. Aimo, J. L. Jr. Januzzi, G. Vergaro et al. // *International Journal of Cardiology*. – 2019. – Vol. 277. – P. 166-172.

88. Hypoxia and reproductive health: oxygen and development of the human placenta / G. J. Burton, T. Cindrova-Davies, H. W. Yung, E. Jauniaux // *Reproduction*. – 2021. – Vol. 161 (1). – F. 53–65.

89. Impact of Early Nutrition, Physical Activity and Sleep on the Fetal Programming of Disease in the Pregnancy: A Narrative Review / J. Moreno-Fernandez, J. J. Ochoa, M. Lopez-Frias, J. Diaz-Castro // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12 (12). – P. 3900.

90. Increased Blood Pressure Variability is Associated with More Time Spent Outside Personalized Limits of Cerebral Autoregulation in Postpartum Preeclampsia / M. Kirschner, H. Woolcock Martinez, N. Haghighi et al. // *Neurocrit Care*. – 2025. - Jul 8. - doi: 10.1007/s12028-025-02316-y. Epub ahead of print. PMID: 40629211.

91. Intrauterine exposure to chronic hypoxia in the rat leads to progressive diastolic function and increased aortic stiffness from early postnatal developmental stages / P. Kumar, J. S. Morton, A. Shah et al. // *Physiol Rep*. – 2020. –Vol. 8, № 1. – P. e14327.

92. Intrauterine exposure to chronic hypoxia in the rat leads to progressive diastolic function and increased aortic stiffness from early postnatal developmental stages / P. Kumar, J. S. Morton, A. Shah et al. // *Physiol Rep.* – 2020. – Vol. 8 (1). – E. 14327.
93. Intrauterine Hypoxia and Epigenetic Programming in Lung Development and Disease / Y. Tong, S. Zhang, S. Riddle et al. // *Biomedicines.* – 2021. – Vol. 9 (8). – P. 944.
94. Jun Tan, Ch. M. The Transitional Heart: From Early Embryonic and Fetal Development to Neonatal Life / M. Jun Tan Ch, A. J. Lewandowski // *Fetal Diagn Ther.* - 2020. - № 47 (5). - P. 373–386.
95. Kathiriya, I. S. In preprints: insights into human heart development and congenital heart defects / I. S. Kathiriya // *Development.* - 2024. – Vol. 151 (16). – P. dev204302.
96. Kingdom, J. C. Oxygen and placental villous development: origins of fetal hypoxia / J. C. Kingdom, P. Kaufmann // *Placenta.* — 2020. — № 8. — P. 613–621.
97. Liu, Y. NOing the heart: role of nitric oxide synthase-3 in heart development / Y. Liu, Q. Feng // *Differentiation.* – 2012 – Vol. 84, № 1. – P. 54-61.
98. Low Apgar score and asphyxia complications at birth and risk of longer-term cardiovascular disease: a nationwide population-based study of term infants / N. Razaz, M. Norman, T. Alfvén, S. Cnattingius // *Lancet Reg Health Eur.* – 2022. – Vol. 24. – P. 100532.
99. Martin-Puig, S. Cardiac Metabolism / S. Martin-Puig, I. Menendez-Montes // *Adv Exp Med Biol.* – 2024. – Vol. 1441. – P. 365-396.
100. Maternal and gestational factors associated with congenital anomalies among live births: a nationwide population-based study in Brazil from 2012 to 2020 / Q. H. R. F. Fernandes, E. S. Paixão, M. da Conceição Nascimento Costa et al. // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2025. – Vol. 25 (1). – P. 678.
101. Maternal and perinatal characteristics associated with congenital anomalies: a case-control study / A. H. Scandolara, R. M. Bagatini, A. L. G. Starck et al. // *Rev Bras Ginecol Obstet.* – 2025. – Vol. 47. - E-rbgo44.
102. Maternal antioxidant treatment protects adult offspring against memory loss



and hippocampal atrophy in a rodent model of developmental hypoxia / E. J. Camm, C. M. Cross, A. D. Kane et al. // *FASEB J.* – 2021. – Vol. 35 (5). – E. 21477.

103. Maternal hypoxia alters matrix metalloproteinase expression patterns and causes cardiac remodeling in fetal and neonatal rats / W. Tong, Q. Xue, Y. Li, L. Zhang // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2011 – Vol. 301, № 5 – P. H2113-21.

104. Menahem, S. Early detection of significant congenital heart disease: The contribution of fetal cardiac ultrasound and newborn pulse oximetry screening / S. Menahem, A. Sehgal, S. Meagher // *J Paediatr Child Health.* – 2021. – Vol. 57 (3). – P. 323-327.

105. Mohan, R. A. Developmental Origin of the Cardiac Conduction System: Insight from Lineage Tracing / R. A. Mohan, B. J. Boukens, V. M. Christoffels // *Pediatr Cardiol.* – 2018. – Vol. 39 (6). – P. 1107-1114.

106. Neonatal exposure to hypoxia induces early arterial stiffening via activation of lysyl oxidases / J. Steppan, K. Nandakumar, H. Wang et al. // *Physiol Rep.* – 2023. – Vol. 11 (7). – E. 15656.

107. Nitric oxide, cell death, and heart failure / J. Oyama, S. Frantz, C. Blais et al. // *Heart Fail Rev.* – 2002 – Vol. 7, № 4 – P. 327–334.

108. Olofsson, P. Umbilical cord pH, blood gases, and lactate at birth: normal values, interpretation, and clinical utility / P. Olofsson // *Am J Obstet Gynecol.* – 2023. – Vol. 228, 5S. – S. 1222-1240.

109. Oulerich, Z. Early-life exposures and long-term health: adverse gestational environments and the programming of offspring renal and vascular disease / Z. Oulerich, A. N. Sferruzzi-Perri // *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2024. – Vol. 327 (1). – F. 21-36.

110. Oxidative damage and nitric oxide synthase induction by surgical uteroplacental circulation restriction in the rabbit fetal heart / H. Figueroa, C. Alvarado, J. Cifuentes et al. // *Prenat Diagn.* – 2017. – Vol. 37, № 5. – P. 453-459.

111. Patti, L. Supraventricular Tachycardia / L. Patti, M. S. Horenstein, J. V. Ashurst // *Treasure Island (FL).* - URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441972> (Updated 2025 Feb 18).

112. Piesova, M. Impact of perinatal hypoxia on the developing brain / M.

Piesova, M. Mach // *Physiol. Res.* – 2020. – Vol. 69. – P. 199–213.

113. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death / T. J. Wang, M. G. Larson, D. Levy et al. // *N Engl J Med.* – 2021. – Vol. 17. – P. 214.

114. Prenatal findings in patients with prolonged QT interval in the neonatal period / M. Hofbeck, H. Ulmer, E. Beinder et al. // *Heart.* — 2020. – Vol. 15. – P. 312.

115. Prenatal Hypoxia Affects Foetal Cardiovascular Regulatory Mechanisms in a Sex- and Circadian-Dependent Manner: A Review / H. Sutovska, K. Babarikova, M. Zeman, L. Molcan // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol. 23, № 5. – P. 2885.

116. Prenatal Hypoxia Affects Foetal Cardiovascular Regulatory Mechanisms in a Sex- and Circadian-Dependent Manner: A Review / H. Sutovska, K. Babarikova, M. Zeman, L. Molcan // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol. 23 (5). – P. 2885.

117. Prenatal Hypoxia Affects Foetal Cardiovascular Regulatory Mechanisms in a Sex- and Circadian-Dependent Manner: A Review / H. Sutovska, K. Babarikova, M. Zeman, L. Molcan // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol. 23, № 5. – P. 2885.

118. Prenatal Hypoxia and Placental Oxidative Stress: Insights from Animal Models to Clinical Evidences / S. Silvestro, V. Calcaterra, G. Pelizzo et al. // *Antioxidants (Basel).* – 2020. – Vol. 9 (5). – P. 414.

119. Prenatal hypoxia attenuated contraction of offspring coronary artery associated with decreased PKC $\beta$  Ser (660) phosphorylation and intracellular calcium / X. Chen, L. Qi, H. Su et al. // *Life Sci.* – 2020. – Vol. 261. – P. 118364.

120. Prenatal programming of motivated behaviors: can innate immunity prime behavior? / L. Montalvo-Martínez, G. Cruz-Carrillo, R. Maldonado-Ruiz et al. // *Neural Regen Res.* – 2023. – Vol. 18 (2). – P. 280-283.

121. Prevalence and factors associated with congenital malformations in live births / M. K. S. Gonçalves, M. D. Cardoso, R. A. F. Lima et al. // *Acta Paul Enferm.* – 2021. – P. 34. – E. APE00852.

122. Qu, H. Vascular mechanisms and molecular targets in hypertensive pregnancy and preeclampsia / H. Qu, R. A. Khalil // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2020. – Vol. 319 (3). – H. 661-681.

123. Quantified growth of the human embryonic heart / J. W. Faber, J. Hagoort, A. F. M. Moorman et al. // *Biol Open*. – 2021. – Vol. 10 (2). – P. bio057059.
124. Redox Imbalance Is Associated with Neuronal Apoptosis in the Cortex of Neonates Gestated Under Chronic Hypoxia / E. G. Figueroa, R. L. Castillo, A. A. Paz et al. // *Antioxidants (Basel)*. – 2025. – Vol. 14 (6). – P. 736.
125. Regulation of hypoxia-induced pulmonary hypertension by vascular smooth muscle hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  / M. K. Ball, G. B. Waypa, P. T. Mungai et al. // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2014. – Vol. 189, № 3. – P. 314-324.
126. Schwartz, P. J. The long QT syndrome // *Cardiac electrophysiology: from cell to bedside* / P. J. Schwartz, S. G. Priori, C. Napolitano ; eds. D. P. Zipes, J. Jalife — Philadelphia: WB Saunders, 2000. - P. 597-615.
127. Sex Differences in Hypertension Risk: Insights from Placental Genomics and Pregnancy-Driven Vascular Programming / E. Moustakli, A. Potiris, A. Zikopoulos et al. // *Int J Mol Sci*. – 2025. – Vol. 26 (13). – P. 6034.
128. Significance of nitric oxide synthases: Lessons from triple nitric oxide synthases null mice / M. Tsutsui, A. Tanimoto, M. Tamura et al. // *J Pharmacol Sci*. – 2015 – Vol. 127, № 1. – P. 125-131.
129. Song, H. Effects of Gestational Hypoxia on PGC1 $\alpha$  and Mitochondrial Acetylation in Fetal Guinea Pig Hearts / H. Song, L. P. Thompson // *Reprod Sci*. – 2023. – Vol. 30 (10). – P. 2996-3009.
130. Song, X. Clinical values of serum NGAL combined with NT-proBNP in the early prognosis of type 1 cardiorenal syndrome / X. Song, D. Cai, B. Zhang // *Am J Transl Res*. – 2021. – Vol. 13 (4). – P. 3363-3368.
131. Spermidine Prevents Heart Injury in Neonatal Rats Exposed to Intrauterine Hypoxia by Inhibiting Oxidative Stress and Mitochondrial Fragmentation / N. Chai, H. Zhang, L. Li et al. // *Oxid Med Cell Longev*. – 2019. – Vol. 2019. – P. 5406468.
132. Spermidine Prevents Heart Injury in Neonatal Rats Exposed to Intrauterine Hypoxia by Inhibiting Oxidative Stress and Mitochondrial Fragmentation / N. Chai, H. Zhang, L. Li et al. // *Oxid Med Cell Longev*. – 2019. - May 14. – P. 5406468.
133. STAN and fetal deaths / J. Grytten, E. Blix, I. Skau, A. Eskild // *Acta Obstet*

Gynecol Scand. – 2022. – Vol. 101 (12). – P. 1460-1461.

134. STAN: a reappraisal of its clinical usefulness / G. Cagninelli, A. Dall'asta, E. DI Pasquo et al. // *Minerva Obstet Gynecol.* – 2021. – Vol. 73 (1). – P. 34-44.

135. Stefanovic, V. Amniotic fluid cardiac troponin T in pathological pregnancies with evidence of chronic fetal hypoxia / V. Stefanovic, M. Loukovaara // *Croat Med J.* - 2020. - № 5. - P. 801–807.

136. Stillbirth and neonatal mortality in Jordan: findings from Jordan stillbirths and neonatal deaths surveillance system / Y. Khader, N. Al-Sheyab, M. S. Alyahya et al. // *Reprod Health.* – 2025. – Vol. 22, Suppl 1. – P. 80.

137. Tan, C. M. J. The Transitional Heart: From Early Embryonic and Fetal Development to Neonatal Life / C. M. J. Tan, A. J. Lewandowski // *Fetal Diagn Ther.* – 2020. – Vol. 47 (5). – P. 373-386.

138. The Association of Placental Grading with Perinatal Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis / A. Siargkas, C. Pachi, M. P. Nigdelis et al. // *Diagnostics (Basel).* – 2025. – Vol. 15 (10). – P. 1264.

139. The impact of the introduction of intrapartum fetal ECG ST segment analysis. A population study / E. Blix, A. Eskild, I. Skau, J. Grytten // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2022. – Vol. 101 (7). – P. 809-818.

140. The influence of non-opiate analogue of leu-enkephalin to the cardiac consequences of intrauterine hypoxia of albino rats / E. N. Sazonova, N. A. Tcimbalist, O. V. Kaplieva, O. A. Lebed'ko // *Russian Open Medical Journal.* – 2019. – Vol. 8, № 4. – P. e0401

141. The Long-Term Effects of Prenatal Hypoxia on Coronary Artery Function of the Male and Female Offspring / N. Hula, R. Liu, F. Spaans et al. // *Biomedicines.* – 2022. – Vol. 10 (12). – P. 3019.

142. The multifunctional nucleolus / F. M. Boisvert, S. van Koningsbruggen, J. Navascués, A. I. Lamond // *Nat Rev Mol Cell Biol.* – 2007. – Vol. 8, № 7. – P. 574-85.

143. The nucleolus under stress / S. Boulon, B. J. Westman, S. Hutten et al. // *Mol Cell.* – 2010. – Vol. 40, № 2. – P. 216-27.

144. The Opportunities and Challenges in the Molecular Mechanism Research of

Congenital Heart Disease: A Review / M. Li, S. Wang, H. Zhang et al. // *Mol Syndromol*. – 2025. – Vol. 16 (3). – P. 201-207.

145. The role of amino acid arginine and nitric oxide system in implementing cardioprotective effect of non-opioid analogue of leu-enkephalin in newborn albino rats after intrauterine hypoxia / E. N. Sazonova, O. A. Lebedko, N. A. Tsimbalist et al. // *Russian Open Medical Journal*. – 2020. – Vol. 9, № 4. – P. 404.

146. Thompson, L. P. Fetal Programming and Sexual Dimorphism of Mitochondrial Protein Expression and Activity of Hearts of Prenatally Hypoxic Guinea Pig Offspring / L. P. Thompson, H. Song, B. M. Polster // *Oxid Med Cell Longev*. – 2019. – Jun. 2. – P. 7210249.

147. Wu, M. Mechanisms of Trabecular Formation and Specification During Cardiogenesis / M. Wu // *Pediatr Cardiol*. – 2018. – Vol. 39 (6). – P. 1082-1089.

148. Wu, Q. Natriuretic Peptide Signaling in Uterine Biology and Preeclampsia / Q. Wu // *Int J Mol Sci*. – 2023. – Vol. 24 (15). – P. 12309.

149. Zhao, H. The Impact of Hypoxia in Early Pregnancy on Placental Cells / H. Zhao, R. J. Wong, D. K. Stevenson // *Int J Mol Sci*. – 2021. – Vol. 22 (18). – P. 9675.