



УДК 616.12-008.331.1:618.3+6161-053.3-056.716
DOI: 10.17802/2306-1278-2017-6-4-50-59

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ НА КЛИНИЧЕСКУЮ И МЕТАБОЛИЧЕСКУЮ АДАПТАЦИЮ НОВОРОЖДЕННЫХ

Г.Н. ЧИСТЯКОВА¹, И.И. РЕМИЗОВА¹, С.В. БЫЧКОВА¹, Е.В. ЗАНИНА¹, А.В. ШАБАЛДИН²

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

²Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

Резюме

Цель. Оценка влияния хронической артериальной гипертензии (АГ) на клиническую и метаболическую адаптацию доношенных новорожденных детей.

Материалы и методы. Проведено обследование 65 доношенных детей, родившихся от женщин с хронической артериальной гипертензией (ХАГ), из них: 42 ребенка от женщин с АГ I степени – 1-я группа, 23 ребенка от матерей с АГ II степени – 2-я группа. Содержание ренина, ангиотензина II, альдостерона, натрийуретических пептидов, эндотелина-1 в пуповинной и периферической крови определяли методом иммуноферментного анализа, стабильных метаболитов оксида азота – методом Грисса.

Результаты. Установлено, что хроническое повышение артериального давления во время беременности оказывает непосредственное влияние на центральную нервную и сердечно-сосудистую систему плода. В раннем неонатальном периоде у детей от женщин с хронической артериальной гипертензией, имеет место высокая частота перинатального поражения ЦНС, сохраняющаяся на протяжении первых трёх месяцев жизни. Особенности состояния сердечно-сосудистой системы у детей от женщин с АГ II степени являются: гипертензия и тахикардия при рождении, нарушение атриовентрикулярной проводимости на 3-и сутки жизни, сохранение до 3-месячного возраста открытого овального окна; у детей от женщин с АГ I степени – артериальная гипотензия на первые сутки жизни. Выявленное повышение уровня

ангиотензина II у детей от женщин с хронической АГ при рождении и снижение к 3-м месяцам жизни концентрации эндогенного нитрита, свидетельствуют об активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в антенатальном периоде, что впоследствии может привести к нарушению функционального состояния эндотелия в младенческом возрасте.

Выводы.

1. Хроническое повышение артериального давления во время беременности ассоциировано с перинатальным поражением ЦНС у новорожденного, сохраняющимся на протяжении первых трёх месяцев жизни.

2. Артериальная гипертензия беременных I степени ассоциирована с артериальной гипотензией новорожденных на первые сутки жизни; а артериальная гипертензия беременных II степени ассоциирована с гипертензией и тахикардией новорожденного при рождении, нарушением у него атриовентрикулярной проводимости на 3-и сутки жизни и сохранением до трехмесячного возраста открытого овального окна.

3. Хроническое повышение артериального давления во время беременности ассоциировано с повышением в пуповинной крови уровня ангиотензина II и снижением в периферической крови концентрации эндогенного нитрита в трехмесячном возрасте.

Ключевые слова: новорожденные, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистая система, метаболические нарушения.

Для цитирования: Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Бычкова С.В., Занина Е.В., Шабалдин А.В. Влияние хронической артериальной гипертензии на клиническую и метаболическую адаптацию новорожденных. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017;6(4):50-59. DOI:10.17802/2306-1278-2017-6-4-50-59

Eng

IMPACT OF CHRONIC ARTERIAL HYPERTENSION ON CLINICAL AND METABOLIC NEONATAL ADAPTATION

G.N. CHISTYAKOVA¹, I.I. REMIZOVA¹, S.V. BYCHKOVA¹, E.V. ZANINA¹, A.V. SHABALDIN²



¹Federal State Budgetary Institution «Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care» of the Ministry of Health-care of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russia

²Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, Russia

Abstract

Aim. To assess the impact of chronic arterial hypertension on clinical and metabolic adaptation of full-term newborns.

Methods. 65 full-term neonates born to women with chronic arterial hypertension were included in the study. 42 neonates born to women with arterial hypertension stage I were enrolled into Group 1, and 23 neonates born to mothers with arterial hypertension stage II were included in Group 2. Levels of renin, angiotensin II, aldosterone, natriuretic peptides, endothelin-1 in umbilical cord blood and peripheral blood were measured with the ELISA. Stable nitric oxide metabolites levels were measured using the Griess assay.

Results. Chronic high blood pressure during pregnancy has been found to affect fetal central nervous system and cardiovascular system. Early neonatal period in infants of women with chronic arterial hypertension is associated with a high incidence of perinatal CNS injury, continuing with little change during the first three months of life. The features of the cardiovascular system in neonates of women with arterial hypertension stage II include hypertension and tachycardia at birth, violation of atrioventricular conduction on the first three days of life, open patent foramen ovale up to the first three months of

life, whereas neonates born to women with arterial hypertension stage I have hypotension on the first day of life. Elevated levels of angiotensin II in neonates born to women with chronic arterial hypertension at birth and reduced levels of endogenous nitrite in the first three months of life suggest the activation of the renin-angiotensin-aldosterone system in the antenatal period, which may cause endothelial dysfunction in early infancy.

Conclusions.

1. Chronic high blood pressure in pregnancy is associated with perinatal CNS damage in the newborn, continued during the first three months of life.

2. Stage 1 of hypertension in pregnancy associated with hypotension in newborns on the first day of life; and stage 2 of hypertension in pregnancy associated with hypertension and tachycardia newborn at birth, a violation of his atrioventricular conduction on the 3rd day of life and preservation until the age of three open oval window.

3. Chronic high blood pressure in pregnancy is associated with an increase in cord blood levels of angiotensin II decrease in peripheral blood concentration of endogenous nitrite in the age of three months

Keywords: newborns, hypertension, cardiovascular system, metabolic disorders.

For citation: Chistyakova G.N., Remizova I.I., Bychkova S.V., Zanina E.V., Shabaldin A.V. Impact of chronic arterial hypertension on clinical and metabolic neonatal adaptation. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2017;6(4): 50-59. (In Russ.) DOI:10.17802/2306-1278-2017-6-4-50-59

Список сокращений:

АГ - артериальная гипертензия
ХАГ - хроническая артериальная гипертензия
РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система

Эхо-КГ - эхокардиография
НСГ - нейросонографическое исследование
ППЦНС - перинатальные поражения центральной нервной системы
СЗРП - синдром задержки развития плода

Введение

Адаптация новорожденных в раннем неонатальном периоде зависит от функционального состояния системы «мать-плацента-плод», которое нарушается при различных осложнениях беременности [1].

Одной из наиболее распространенных форм патологии беременности является артериальная гипертензия (АГ), в том числе, существовавшая до беременности. По данным литературы, на долю ХАГ при беременности приходится до 30% случаев гипертензивных расстройств, а в 70% случаев – это проявление преэклампсии [2, 3, 4]. Осложнениями беременности у женщин, страдающих артериальной гипертензией, являются: задержка внутриутробного роста плода (в 10-20 % случаев), отслойка плаценты (в 5-10 % случаев), а в тяжелых случаях –

асфиксия и гибель плода [5, 6, 7]. Показатели преждевременных родов у женщин с хронической АГ составляют 10–12% случаев, перинатальной смертности – 30-1000/00 [8].

Дети от женщин, страдающих артериальной гипертензией, подвержены развитию различных метаболических и гормональных нарушений, сердечно-сосудистой патологии [9, 10].

В доступной медицинской литературе наибольшее внимание уделяется гестационной гипертензии и ее негативным последствиям для женщины, плода и новорожденного [11, 12], в то время как влияние хронической артериальной гипертензии затронуто недостаточно. Перинатальный аспект исследования этой проблемы ограничен изучением особенностей течения беременности и родов и оценкой состояния детей на момент рождения. Осо-



бенности дальнейшего развития новорожденных от матерей с АГ практически не освещены. Высказываются предположения, что истоки артериальной гипертензии нужно искать в антенатальном, неонатальном периодах и в детском возрасте, когда формируются нейрогенные и гуморальные механизмы регуляции артериального давления [13, 14].

В связи с этим, особый интерес представляет изучение влияния артериальной гипертензии матери на особенности функционирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), водно-электролитный обмен и состояние эндотелия у детей. Актуальным является разработка алгоритмов прогнозирования перинатальной патологии у детей от женщин с АГ, позволяющих выделять группы риска по развитию определенных заболеваний и своевременно осуществлять лечебные мероприятия.

Цель работы

Изучить особенности клинической и метаболической адаптации детей от женщин, страдающих хронической артериальной гипертензией и разработать критерии прогнозирования перинатальной патологии.

Материалы и методы

Работа основана на результатах клинико-лабораторного обследования 89 доношенных новорожденных, родившихся и наблюдавшихся на базе ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России в период 2013-2015 гг. Основные группы составили 65 доношенных новорожденных от женщин с хронической АГ: 1-я группа – 42 ребенка от женщин с артериальной гипертензией I степени; 2-я группа – 23 ребенка от матерей с артериальной гипертензией II степени. В группу сравнения вошли 24 доношенных новорожденных от женщин без артериальной гипертензии.

Формирование групп основывалось на принципе случайной выборки. Учитывались критерии включения и исключения.

Критерии включения: доношенные новорожденные от женщин с хронической артериальной гипертензией.

Критерии исключения: недоношенные дети; дети от матерей с другой тяжелой экстрагенитальной патологией, влияющей на функции плаценты; новорожденные с врожденными пороками развития и хромосомными заболеваниями; дети от многоплодной беременности.

Дизайн исследования: проспективное, когортное, контролируемое.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, от всех женщин получено информированное согласие на использование биологического материала в научных целях.

Методы исследования

Анализ акушерско-гинекологического, соматического анамнеза, особенности течения беременности и родов. При клинической оценке состояния новорожденных учитывали гестационный возраст, пол, антропометрические данные, оценку по шкале Апгар, появление симптомов нарушения адаптации и заболеваний. Дети осматривались ежедневно до момента выписки из отделений и повторно в возрасте 3-х месяцев на консультативном приеме. Изучался катамнез обследованных новорожденных на протяжении первых 3-х месяцев жизни.

Всем новорожденным проводился общий и биохимический анализ крови с использованием гематологических анализаторов «Cell-Dyn 1700R» (США) и «HORIBA ABX Micros 60» (США) и биохимических анализаторов «Sapphire 400» (Япония), «SpotChem EZ» (Япония), забор венозной крови осуществлялся на 1-е сутки жизни.

Исследования уровня электролитов (калия, натрия, хлора, кальция) и газового гомеостаза крови выполнялись на анализаторах «Gem Premier 3000» (США), «Radiometer ABL 700 series» (Дания). Кратность исследований: на 1-е сутки (пуповинная кровь), на 3-и сутки (капиллярная кровь).

Методом иммуноферментного анализа определяли: уровень маркеров эндотелиальной дисфункции (эндотелина-1 с использованием набора фирмы «Biomedica» (Австрия); оксида азота (NO) на основании определения его стабильных метаболитов (общего эндогенного нитрита (NO_2^-) и нитрита (NO_3^-)) методом Грисса с помощью тест-систем «Assay R&D Systems» (США); содержание мозгового натрийуретического пептида (BNP-32), предсердного натрийуретического пептида (aANP 1-28), с применением набора фирмы «Peninsula Laboratories» (США); содержание N-терминального фрагмента C-натрийуретического пептида (NT pro-CNP) с использованием тест-систем фирмы «Biomedica» (Австрия); концентрацию компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ренина с использованием набора фирмы «Uscscn Life Science Inc. Wuhan» производства ЗАО «БиохимМак» (Россия); ангиотензина II с применением набора «Peninsula Laboratories» (США); альдостерона с помощью набора фирмы «Diagnostics Biochem Canada Inc.» (Канада).

Детекцию результатов исследования проводили на иммуноферментных анализаторах «Multiskan MCC-320» и «Wallac 1420 (VICTOR2)» фирмы «Labsystems» (Финляндия), «TECAN» фирмы «SUNRISE» (Австрия). Кратность исследований: на 1-е сутки жизни (пуповинная кровь), на 3-5-е сутки и в 3 месяца (венозная кровь).

Эхокардиографию (Эхо-КГ) проводили на ультразвуковом аппарате «Panther» B&K Medical (Дания) с помощью датчика с частотой 5,0 МГц в М-, В- и доплер-режимах по общепринятой методике. Крат-



ность обследования: на 3-и сутки жизни и в 3-месячном возрасте. Электрокардиографию осуществляли с помощью электрокардиографа «Сикард» Сименс АГ (Германия) в 12 стандартных отведениях со скоростью движения бумажной ленты 50 мм в секунду. Исследование проводили на 3-и сутки жизни.

Тонометрию проводили осциллометрическим методом с помощью монитора «Smartsigns Liteplus» фирмы Huntleigh Healthcare (Англия), модель 3100. У каждого ребенка проводили по 3 измерения артериального давления с интервалом в 3 минуты между измерениями, за показатель принималось среднее значение. Кратность обследования: на 1-е, 3-и сутки жизни, в 3 месяца.

Нейросонографические исследования (НСГ) выполняли на аппарате «Panther» B&K Medical (Дания) на 3-и сутки жизни.

Статистическую обработку материала проводили при помощи пакета программ «STATISTICA 6.0». Количественные показатели, распределение которых соответствовало нормальному, оценивали с помощью методов параметрической статистики (t-критерий Стьюдента), данные представляли в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (σ). При анализе количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, использовали непараметрические методы (критерий Манна-Уитни), данные представляли в виде медианы (Me), верхнего (P25) и нижнего (P75) квартилей. Качественные показатели сравнивали с использованием критерия М-Л Хи-квадрат. Уровень значимости различий между группами p с учетом поправки Бонферрони принимали за 0,017. Для оценки зависимости между количественными переменными использовали коэффициент корреляции Спирмена, между качественными и количественными переменными – коэффициент корреляции Кендалл-тау. Для оценки корреляционных взаимосвязей уровень значимости p принимали за 0,05. Силу ассоциаций оценивали в значениях показателя соотношения шансов Odds Ratio (OR).

Результаты и обсуждение

Средний возраст матерей новорожденных первой группы составил $31,45 \pm 5,42$ лет, второй группы – $32,3 \pm 6,69$ лет, контрольной группы – $31,25 \pm 4,40$ лет.

В структуре соматической патологии у женщин с артериальной гипертензией преобладали нарушения обмена веществ (ожирение), которые встречались в первой и второй группах в 42,9% и 52,2% случаев против 4,2% случаев в группе сравнения ($P1-3 < 0,001$, $P2-3 < 0,001$). В частоте встречаемости болезней органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, крови, нервной системы, мочевыделительной и половой сферы, сердечно-сосудистой патологии статистически значимых различий не выявлено.

В ходе проведенного исследования установлено, что у женщин, страдающих артериальной гипертензией (1-я и 2-я группы), беременность достоверно чаще осложнялась присоединением преэклампсии средней степени тяжести (33,33% и 60,87% против 0% в группе сравнения $P1-3$, $2-3 < 0,001$), формированием хронической гипоксии плода (28,57% и 34,78% против 4,1% случаев, $P1-3 = 0,008$, $P2-3 = 0,005$). Доминирующее влияние на течение раннего неонатального периода новорожденных оказывала хроническая плацентарная недостаточность (ХПН) (35,7% и 52,2% против 20,8%, $P2-3 = 0,02$), что подтверждалось наличием положительных корреляционных связей между выявлением ППЦНС у новорожденных и ХПН у матери (в первой группе).

Длительность безводного периода у женщин с АГ практически в 2 раза превышала аналогичный показатель группы сравнения ($9,46 \pm 6,44$ и $10,11 \pm 5,81$ против $5,03 \pm 2,44$ часов, $P1-3 = 0,05$, $P2-3 = 0,02$).

Во время беременности женщины с АГ получали комплексную терапию, включающую в себя обеспечение рационального режима, диеты и индивидуально подобранные антигипертензивные препараты. Большинство пациенток получали препараты нескольких групп. Так, использование α_2 -адреномиметиков (клофелин, допегит) женщинами при артериальной гипертензии I степени составляло 66,67% случаев, при АГ II степени – 73,91%, блокаторов кальциевых каналов (амлодипин, нормодипин, нифедипин) – 40,48% и 47,83% случаев соответственно, достоверных различий не выявлено. При лечении женщин с АГ I степени β -адреноблокаторы применялись в 26,19%, при лечении женщин с АГ II степени – в 56,52% случаев ($P1-2 = 0,01$).

Средние антропометрические показатели и значение шкалы Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни у наблюдаемых новорожденных не имели достоверных различий с группой сравнения, что в ряде случаев не согласуется с литературными данными, свидетельствующими о сниженных антропометрических показателях и низкой оценке по шкале Апгар у детей от женщин с АГ [12, 15]. Вероятно, это обусловлено тем, что авторы предшествующих работ включали в группы исследования женщин с гестационной гипертензией и преэклампсией тяжелой степени.

Вместе с тем, дети от женщин с АГ имели достоверно более высокий процент СЗРП (14,29% и 17,39% против 0% в 3-й группе, $P1-3$, $2-3 = 0,01$), что совпадает с данными литературы [16]. В группе сравнения СЗРП не регистрировался. Высокая частота СЗРП, в первую очередь, связана с нарушением кровообращения в системе «мать-плацента-плод». Одной из причин этого являются препараты, применяемые для лечения АГ у матерей, в частности β -адреноблокаторы, которые, снижая маточно-плацентарный кровоток, могут задерживать рост плода [17]. В настоящем исследовании корреляционной зависи-



мости между частотой выявления СЗРП у детей и применением в терапии матерей β -адреноблокаторов не выявлено. Полученные результаты соответствуют выводам зарубежных авторов, что задержка внутриутробного роста плода обусловлена не эффектом, специфичным для β -адреноблокаторов, а возникает в ходе терапии любым антигипертензивным препаратом [18].

В состоянии умеренной асфиксии обследованные новорожденные рождались с одинаковой частотой (61,9%, 47,8% и 66,7% случаев в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно), однако в состоянии асфиксии тяжелой степени достоверно чаще рождались дети от женщин, страдающих артериальной гипертензией (14,3%, 17,4% случаев в основных группах против 0% в группе сравнения, $P1-3=0,016$, $P2-3=0,013$). Полученные данные объясняются тем, что неадекватная гемоперфузия материнской части плаценты (в частности при артериальной гипертензии) является одним из механизмов, приводящих к асфиксии новорожденных.

В структуре заболеваемости новорожденных доминировало перинатальное поражение центральной нервной системы. У детей от женщин с АГ I и II степени неврологические нарушения наблюдались в 88,1% и 78,26% против 54,2% случаев в группе сравнения ($P1-3=0,002$, $P2-3=0,08$).

По данным нейросонографии, церебральная ишемия II степени и внутрижелудочковые кровоизлияния I степени значительно чаще регистрировались в 1-й группе (19,05 против 14,29 и 0% во 2-й и 3-й группах, $P1-3=0,016$, $P2-3=0,03$ в обоих случаях). Высокая частота ППЦНС объясняется неблагоприятными условиями внутриутробного развития на фоне хронического антенатального стресса и гипоксии.

При изучении состояния центральной гемодинамики было обнаружено, что у новорожденных от женщин с АГ I степени достоверно чаще отмечалось снижение артериального давления при рождении (в 21,49% против 8,7% и 0% случаев во 2-й и 3-й группах, $P1-3=0,003$), сохраняющееся на уровне тенденции до 3-х суток жизни ($P1-3=0,04$). У новорожденных от женщин с АГ II степени в первые сутки жизни чаще регистрировалось повышение артериального давления (в 17,39% против 7,14% и 0% случаев во 2-й и 3-й группах, $P2-3=0,01$) и тахикардия (в 17,39% против 2,39% и 0% случаев во 2-й и 3-й группах, $P2-3=0,01$).

По данным ЭКГ, на 3-и сутки жизни у детей от женщин с АГ II степени достоверно чаще выявлялись нарушения атриовентрикулярной проводимости (17,39% против 0% случаев, во 2-й и 3-й группах, $P1-2=0,003$, $P2-3=0,013$).

Большинство наблюдаемых новорожденных были выписаны из родильного дома на 4-7-е сутки жизни (64,3%, 82,6% и 97,7% в первой, второй и третьей группах соответственно). Дети от женщин

с АГ I степени достоверно чаще нуждались в лечении и реабилитации на втором этапе выхаживания ($P1-3=0,009$). Средний возраст выписки составил $9,61\pm 5,37$, $8,30\pm 4,68$ и $7,26\pm 4,57$ суток в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно.

Таким образом, новорожденные от женщин с артериальной гипертензией достоверно чаще рождались в состоянии асфиксии тяжелой степени, имели высокий процент СЗРП, перинатальных поражений ЦНС, метаболических нарушений, чаще нуждались в лечении и реабилитации на втором этапе выхаживания.

Проведенные лабораторные исследования позволили выявить особенности метаболической адаптации новорожденных от женщин, страдающих артериальной гипертензией.

По данным Н.В. Зайцевой (2005), для детей, матери которых страдают артериальной гипертензией, характерно существенное снижение уровня глюкозы крови [19]. В настоящем исследовании обнаружено, что гипогликемия (уровень глюкозы $\leq 2,2$ ммоль/л) в первые сутки жизни значительно чаще наблюдалась у новорожденных от матерей с АГ I степени – в 26,19% случаев, по сравнению с 4,16% случаев в группе сравнения ($P1-3=0,01$).

Доля детей от женщин с АГ II степени, имеющих гипогликемию, составляла 26,09%, однако достоверность различий была на уровне тенденции ($P2-3=0,03$). Повышенная частота выявления гипогликемии связана с тем, что у младенцев, перенесших перинатальную гипоксию, снижен уровень глюкозы в сыворотке крови. В литературе имеются данные о снижении уровня глюкозы крови у новорожденных, чьи матери получали антигипертензивную терапию β -адреноблокаторами либо блокаторами кальциевых каналов [20].

В настоящем исследовании корреляционная зависимость между частотой выявления гипогликемии у детей и применением в терапии матерей препаратов данных групп не выявлена.

При изучении электролитного состава крови обнаружено достоверное снижение уровня Ca^{2+} на 3-и сутки жизни у новорожденных от матерей с АГ I степени по сравнению с аналогичным показателем в группе сравнения ($1,15\pm 0,1$ против $1,24\pm 0,38$ и $1,26\pm 0,07$ ммоль/л, $P1-3=0,008$).

Полученные результаты объясняются тем, что дети, перенесшие различные формы перинатального стресса, такие, как асфиксия, нарушения плацентарного кровотока, относятся к группе риска по развитию гипокальциемии. Не исключено влияние блокаторов кальциевых каналов, применяемых для коррекции артериальной гипертензии у матерей. Обнаруженная в проведенном исследовании отрицательная корреляция между применением в лечении женщин блокаторов кальциевых каналов и содержанием ионов кальция в пуповинной крови косвенно подтверждает данное предположение.



Основное внимание в исследовании было уделено особенностям регуляции водно-электролитного обмена и оценке функционального состояния эндотелия у новорожденных.

Оценка регуляции водно-электролитного обмена у новорожденных, матери которых страдают АГ, проведена впервые. По данным отечественных исследований [21, 22], нарушение переноса через плаценту кислорода и питательных веществ при ХПН и СЗРП запускает у плода ряд компенсаторных процессов, включающих централизацию кровообращения, повышение системного артериального давления. Основным механизмом реализации такой гипертензии может быть активация ренин-ангиотензиновой системы плода. Однажды простиимулированная РААС остается, вероятно, в латентно активированном состоянии и часто проявляет себя в виде гипертензионных реакций в период полового созревания [23].

Согласно результатам проведенного исследования, у новорожденных от женщин, страдающих артериальной гипертензией, отмечалось достоверное повышение уровня ангиотензина II в пуповинной крови. При этом у детей от женщин с АГ I степени на фоне высоких концентраций ангиотензина II регистрировалось достоверное снижение уровня альдостерона (табл.1).

Полученные в исследовании данные подтверждают гиперактивацию РААС у новорожденных от женщин, страдающих артериальной гипертензией.

Снижение концентрации альдостерона может

быть связано с применением препаратов для лечения артериальной гипертензии у матерей, перенесенной внутриутробно гипоксией, либо с особенностями регуляции водно-электролитного обмена через систему натрийуретических пептидов.

У детей от женщин с АГ I степени отмечалась тенденция к повышению уровня аАНР на 3-5-е сутки жизни (табл.2) вследствие активации РААС.

Достоверных различий в содержании натрийуретических пептидов выявлено не было, вследствие большого разброса показателей.

При анализе корреляций параметров системы РААС с натрийуретическими пептидами у новорожденных от женщин с АГ I степени выявлена положительная корреляционная связь между содержанием BNP-32 и альдостерона в пуповинной крови ($r=0,37$, $p=0,038$ и $r=0,57$, $p=0,021$ соответственно). Как известно, BNP-32 угнетает альдостеронсинтазу и секрецию альдостерона. Возможно, положительная корреляционная связь объясняется тем, что АТ II стимулирует секрецию BNP-32, так и альдостерона. У новорожденных второй группы выявлена отрицательная корреляционная связь между уровнями в пуповинной крови BNP-32 и АТ II ($r=-0,77$, $p<0,001$) вследствие того, что BNP-32 угнетает секрецию ренина, а через него и АТ II.

На 3-5-е сутки жизни отрицательные корреляционные связи между уровнями АТ II и BNP-32 были выявлены у новорожденных первой и контрольной групп ($r=-0,40$, $p=0,027$ и $r=-0,54$, $p=0,036$ соответственно). Кроме того, у детей первой группы

Таблица 1. Концентрации ренина, ангиотензина II, альдостерона в пуповинной крови у новорожденных сравниваемых групп, Ме (P25-P75)

Table 1. Levels of renin, angiotensin II, aldosterone in umbilical cord blood in the study groups, Me (P25-P75)

Показатели		1-я группа, дети от женщин с АГ I ст. (n=42)	2-я группа, дети от женщин с АГ II ст. (n=23)	3-я группа – сравнения (n=24)	Уровень значимости (P)
Ренин, пг/мл	Пуп. кровь	43,73 (8,78-113,40)	15,94 (10,46-256,30)	15,27 (6,55-79,29)	
	3-5 сутки	72,44 (10,64-195,24)	66,30 (9,09-423,80)	14,83 (6,74-120,00)	
	1 мес.	8,09 (5,49-13,11)	10,20 (6,74-13,24)	7,03 (6,55-7,42)	P ₂₋₃ =0,09
Ангиотензин II, пг/мл	Пуп. кровь	47,0 (33,0-66,0)	52,50 (28,70-71,0)	29,45 (21,10-51,60)	P ₁₋₃ =0,015 P ₂₋₃ =0,015
	3-5 сутки	39,60 (23,50-76,00)	51,0 (31,70-98,00)	38,40 (14,40-63,00)	P ₂₋₃ =0,09
	1 мес.	25,60 (18,15-29,00)	28,75 (15,50-56,00)	20,70 (18,80-21,70)	
Альдостерон, пг/мл	Пуп. кровь	853,63 (678,70-1224,20)	955,98 (779,2-1290,40)	1358,3 (730,4-1734,8)	P ₁₋₃ =0,015
	3-5 сутки	1186,4 (777,60-1761,40)	1119,5 (765,94-1559,8)	1054,9 (770,48-1866,2)	
	1 мес.	775,25 (697,30-898,90)	592,05 (390,70-748,04)	693,70 (640,20-783,50)	

Примечание: Ме (P25-P75) – медиана и квартили распределения признаков (25-75%). P1-2 – различия между 1 и 2 группами, P1-3 – между 1 и контрольной группами, P2-3 – между 2 и контрольной группами (критерий Манна-Уитни)

Note: Me (P25-P75) - the median and the interquartile range (25-75%). P1-2 – the differences between Groups 1 and 2, P1-3 – the differences between Group 1 and the control group, P2-3 – the differences between Group 2 and the control group (the Mann-Whitney test)



Таблица 2. Концентрации натрийуретических пептидов в венозной крови у наблюдаемых новорожденных на 3-5-е сутки жизни, Me (P25-P75)

Table 2. Levels of natriuretic peptides in the venous blood samples obtained from neonates in the first 3-5 days of life, Me (P25-P75)

Показатели		1-я группа, дети от женщин с АГ I ст. (n=42)	2-я группа, дети от женщин с АГ II ст. (n=23)	3-я группа – сравнения (n=24)	Уровень значимости (P)
BNP-32, пг/мл	Пуп. кровь	24,50 (14,00-35,30)	30,54 (18,0-315,10)	37,30 (17,0-86,46)	
	3-5 сутки	39,59 (18,00-66,50)	66,0 (36,0-194,91)	67,0 (34,18-175,69)	P ₁₋₂ =0,07 P _{1-3, 2-3} >0,5
NT pro-CNP, пмоль/л	Пуп. кровь	0,084 (0,06-21,05)	3,09 (0,05-41,16)	1,11 (0,08-44,06)	
	3-5 сутки	25,69 (2,76-58,51)	41,04 (7,59-59,52)	33,72 (32,96-59,26)	
aANP 1-28, нг/мл	Пуп. кровь	1,11 (0,71-1,51)	0,98 (0,33-1,51)	1,23 (0,40-1,39)	
	3-5 сутки	1,35 (0,75-1,65)	1,14 (0,57-1,58)	0,66 (0,43-0,85)	P ₁₋₃ =0,07

Примечание: Me (P25-P75) – медиана и квартили распределения признаков (25-75%). P1-2 – различия между 1 и 2 группами, P1-3 – между 1 и контрольной группами, P2-3 – между 2 и контрольной группами (критерий Манна-Уитни)

Note: Me (P25-P75) – the median and the interquartile range (25-75%). P1-2 – the differences between Groups 1 and 2, P1-3 – the differences between Group 1 and the control group, P2-3 – the differences between Group 2 and the control group (the Mann-Whitney test)

Таблица 3. Уровни эндотелина-1 и стабильных метаболитов оксида азота в венозной крови наблюдаемых новорожденных на 3-5-е сутки жизни, Me (P25-P75)

Table 3. Levels of endothelin-1 and nitric oxide stable metabolites in the venous blood samples obtained from neonates in the first 3-5 days of life, Me (P25-P75)

Показатели		1-я группа, дети от женщин с АГ I ст. (n=42)	2-я группа, дети от женщин с АГ II ст. (n=23)	3-я группа – сравнения (n=24)	Уровень значимости (P)
ЭТ-1, фмоль/мл	Пуп. кровь	0,99 (0,58-1,56)	1,05 (0,69-1,82)	0,91 (0,42-1,22)	
	3-5 сутки	0,062 (0,004-0,204)	0,185 (0,061-0,337)	0,007 (0,00-0,156)	P ₁₋₂ =0,02 P ₂₋₃ =0,01
	1 мес.	0,16 (0,02-0,86)	0,53 (0,27-3,00)	0,46 (0,02-1,12)	P ₁₋₂ =0,02
Общий NO ₂ ⁻ , мкмоль/л	Пуп. кровь	15,33 (11,29-21,18)	13,74 (11,62-22,20)	17,94 (11,66-23,97)	
	3-5 сутки	33,55 (24,22-35,86)	35,61 (26,80-38,76)	26,53 (19,97-40,00)	P ₂₋₃ =0,08
	1 мес.	28,84 (20,72-37,60)	29,26 (20,12-34,04)	33,76 (19,19-44,88)	
Эндогенный NO ₂ ⁻ , мкмоль/л	Пуп. кровь	1,11 (0,35-1,80)	0,86 (0,27-1,48)	1,06 (0,33-2,51)	
	3-5 сутки	1,62 (0,86-2,44)	1,33 (0,70-2,13)	1,18 (0,70-2,02)	P ₁₋₃ =0,09
	1 мес.	1,20 (0,15-6,48)	0,97 (0,21-1,48)	5,41 (0,46-8,61)	P ₁₋₃ =0,012 P ₂₋₃ =0,014
NO ₃ ⁻ , мкмоль/л	Пуп. кровь	14,22 (10,40-19,62)	12,13 (10,32-18,35)	15,49 (11,11-20,94)	
	3-5 сутки	29,88 (23,36-34,15)	34,31 (26,35-37,39)	23,90 (17,96-40,08)	
	1 мес.	25,44 (20,56-32,20)	26,36 (19,91-30,08)	27,01 (18,91-38,36)	

Примечание: Me (P25-P75) – медиана и квартили распределения признаков (25-75%). P1-2 – различия между 1-й и 2-й группами, P1-3 – между 1-й и контрольной группами, P2-3 – между 2-й и контрольной группами (критерий Манна-Уитни)

Note: Me (P25-P75) – the median and the interquartile range (25-75%). P1-2 – the differences between Groups 1 and 2, P1-3 – the differences between Group 1 and the control group, P2-3 – the differences between Group 2 and the control group (the Mann-Whitney test)



содержание BNP-32 отрицательно коррелировало с уровнем ренина ($r=-0,55$, $p=0,001$).

Особенности регуляции, условия выработки и секреции натрийуретических пептидов дают возможность использовать их в качестве маркеров заболеваний сердца [24]. При исследовании корреляционных взаимосвязей между концентрацией натрийуретических пептидов и наличием открытых фетальных коммуникаций было обнаружено, что частота выявления открытого артериального протока (ОАП) положительно коррелирует с концентрацией NT-proCNP ($r=0,57$, $p=0,02$) у новорожденных 2-й группы и уровнем BNP-32 ($r=0,73$, $p=0,039$) у новорожденных 1-й группы.

Для оценки функционального состояния эндотелия и выявления эндотелиальной дисфункции как одного из возможных патогенетических механизмов развития сердечно-сосудистых нарушений проведено исследование содержания эндотелина-1, стабильных метаболитов оксида азота (табл.3). У детей от матерей, страдающих АГ II степени, имело место нарушение функционального состояния эндотелия в раннем неонатальном периоде, что проявлялось повышением концентрации в сыворотке крови вазоконстрикторов (эндотелин-1) и тенденцией к компенсаторному повышению концентрации вазодилататоров (общего NO_2^-). Полученные данные совпадают с результатами ранее проведенных исследований [25]. К возрасту 3-х месяцев жизни у всех новорожденных повышалось содержание эндотелина-1 относительно первоначального уровня, однако значимых различий между группами не выявлено. В то же время уровень эндогенного нитрита у детей основных групп был в 4,5 и 5,6 раза ниже аналогичных показателей группы сравнения ($P_{1-3}=0,012$, $P_{2-3}=0,014$).

При оценке состояния здоровья детей основных групп в младенческом возрасте было установлено, что к 3-м месяцам жизни наблюдаемые дети имели высокий процент ППЦНС (в 1-й группе – 90,63%, во 2-й группе – 95,24%, в группе сравнения – 60,0% случаев); во 2-й группе отмечалась высокая частота респираторных вирусных инфекций – 42,86% (против 25% и 10% случаев в 1-й и 3-й группах). Дети от матерей с АГ чаще получали искусственное вскармливание.

В возрасте 3-х месяцев жизни значения основных антропометрических параметров (масса и длина тела, окружность головы) у детей от женщин с артериальной гипертензией II степени были достоверно ниже аналогичных показателей детей, родившихся от матерей с АГ I степени ($P_{1-2}=0,017$, $P_{1-2}<0,001$, $P_{1-2}<0,001$).

Средние значения основных показателей внутрисердечной гемодинамики (конечно-систолического размера – КСР, конечно-диастолического размера – КСР, конечно-диастолического объема – КДО, ударного объема – УО) у детей от женщин с АГ II степени в возрасте 3-х месяцев жизни (по результатам Эхо-КГ) были снижены на уровне тенденции относительно показателей группы сравнения (табл.4). Выявленные статистически значимые различия в КСР, КДО, УО и минутном объеме кровообращения (МОК) у детей 2-й группы относительно показателей детей 1-й группы были обусловлены более низкими антропометрическими показателями.

В возрасте 3-х месяцев жизни функционирующие фетальные коммуникации (открытое овальное окно) значительно чаще встречались у новорожденных от женщин с АГ II степени – в 66,67% случаев против 25% и 30% случаев в 1-й и 3-й группах ($P_{1-2}=0,002$, $P_{2-3}=0,0169$).

Таблица 4. Эхо-КГ показатели у обследованных детей в 3-х месячном возрасте ($M \pm \sigma$)

Table 4. Echo-CG parameters in infants aged 3 months ($M \pm \sigma$)

Показатели	1-я группа, дети от женщин с АГ I ст. (n=32)	2-я группа, дети от женщин с АГ II ст. (n=21)	3-я группа, контроль (n=20)	Уровень значимости (P)
КСР, см	1,15 $\pm$ 0,18	1,01 $\pm$ 0,19	1,12 $\pm$ 0,09	$P_{1-2}=0,009$ $P_{2-3}=0,02$
КСО, мл	3,15 $\pm$ 1,42	2,38 $\pm$ 1,22	2,81 $\pm$ 0,60	$P_{1-2}=0,05$
КДР, см	1,88 $\pm$ 0,25	1,71 $\pm$ 0,25	1,83 $\pm$ 0,14	$P_{1-2}=0,02$ $P_{2-3}=0,07$
КДО, мл	11,41 $\pm$ 4,06	8,25 $\pm$ 3,68	10,30 $\pm$ 2,05	$P_{1-2}=0,007$ $P_{2-3}=0,04$
УО, мл	8,17 $\pm$ 2,58	5,86 $\pm$ 2,49	7,47 $\pm$ 1,55	$P_{1-2}=0,002$ $P_{2-3}=0,02$
МОК, л/мин	1,21 $\pm$ 0,35	0,89 $\pm$ 0,32	1,07 $\pm$ 0,34	$P_{1-2}=0,003$

Примечание: P_{1-2} – различия между 1 и 2 группами, P_{1-3} – между 1 и контрольной группами, P_{2-3} – между 2 и контрольной группами

Note: P_{1-2} – the differences between Groups 1 and 2, P_{1-3} – the differences between Group 1 and the control group, P_{2-3} – the differences between Group 2 and the control group



Таким образом, анализируя полученные данные, можно заключить, что течение раннего неонатального периода у детей, рожденных от женщин с артериальной гипертензией, сопровождается клиническими и метаболическими адаптационными нарушениями. Хроническое повышение артериального давления во время беременности оказывает непосредственное влияние на центральную нервную и сердечно-сосудистую систему плода. В раннем неонатальном периоде у детей от женщин с артериальной гипертензией, существовавшей до беременности, имеет место высокая частота перинатального поражения ЦНС, сохраняющаяся на протяжении первых трёх месяцев жизни. Особенности состояния сердечно-сосудистой системы у детей от женщин с АГ II степени являются: гипертензия и тахикардия при рождении, нарушение атриовентрикулярной проводимости на 3-и сутки жизни, сохранение до 3-месячного возраста открытого овального окна; у детей от женщин с АГ I степени – артериальная гипотензия на первые сутки жизни.

Метаболические нарушения у новорожденных от женщин с АГ I степени проявляются в виде гипогликемии (1-е сутки), снижении уровня кальция в периферической крови (3-и сутки), повышении уровня ангиотензина II и снижении содержания альдостерона в пуповинной крови; у детей от женщин с АГ II степени – в повышении концентрации ангиотензина II при рождении, сохраняющемся на уровне тенден-

ции на 3-5 сутки жизни, значимом увеличении содержания эндотелина-1 на 3-5-е сутки жизни. К 3-м месяцам жизни у всех детей, рожденных от женщин с артериальной гипертензией, регистрируется снижение концентрации эндогенного нитрита, что может свидетельствовать об отсроченном влиянии неблагоприятных факторов в антенатальном периоде на функциональное состояние эндотелия.

Выводы

1. Хроническое повышение артериального давления во время беременности ассоциировано с перинатальным поражением ЦНС у новорожденного, сохраняющегося на протяжении первых трёх месяцев жизни.

2. Артериальная гипертензия беременных I степени ассоциирована с артериальной гипотензией новорожденных на первые сутки жизни; а артериальная гипертензия беременных II степени ассоциирована с гипертензией и тахикардией новорожденного при рождении, нарушением у него атриовентрикулярной проводимости на 3-и сутки жизни и сохранением до трехмесячного возраста открытого овального окна.

3. Хроническое повышение артериального давления во время беременности ассоциировано с повышением в пуповинной крови уровня ангиотензина II и снижением в периферической крови концентрации эндогенного нитрита в трехмесячном возрасте.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Володин Н.Н. Перинатальная медицина: проблемы, пути и условия их решения. Педиатрия. 2004;5:18–23. [Volodin N.N. Perinatal'naja medicina: problemy, puti i uslovija ih reshenija. Peditrija. 2004;5:18–23. (In Russ)].
2. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение артериальной гипертензии у беременных». М.; 2010. [Klinicheskie rekomendacii «Diagnostika i lechenie arterial'noj gipertenzii u beremennyh». Moscow; 2010. (In Russ)].
3. Панова И.А., Малышкина А.И., Рокотянская Е.А., Смирнова Е.В. Факторы риска присоединения преэклампсии у женщин с хронической артериальной гипертензией. Рос.вестник акушера-гинеколога. 2014;14(6):37–42. [Panova I.A., Malyschkina A.I., Rokotyanskaya E.A., Smirnova E.V. Risk factors for addition of preeclampsia in women with chronic hypertension. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2014;14(6):37–42. (In Russ.)].
4. Макаров О.В., Ткачева О.Н., Волкова Е.В. Преэклампсия и хроническая артериальная гипертензия. Клинические аспекты. М.: 2010. [Makarov O.V., Tkacheva O.N., Volkova E.V. Prejeklampsija i hronicheskaja arterial'naja gipertenzija. Klinicheskie aspekty. Moscow: 2010. (In Russ.)].
5. Program, National High Blood Pressure Education. «Report of the national high blood pressure education program working group on high blood pressure in pregnancy. American journal of obstetrics and gynecology.2000;183: 1-22.
6. Gifford R.W., August P.A., Cunningham G. Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. 2000.
7. de Beer M., Vrijkotte T. G. M., van der Wal M. F., van Weissenbruch M. M., Gemke, R. J. Relation of maternal hypertension with infant growth in a prospective birth cohort: the ABCD study. Journal of Developmental Origins of Health and Disease. 2010;1(5):347–355.
8. Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А. Руководство по практическому акушерству. М.: 1997. [Serov V.N., Strizhakov A.N., Markin S.A. Rukovodstvo po prakticheskomu akusherstvu. Moscow; 1997. (In Russ)].
9. Bellamy L., Casas J. P., Hingorani A. D., Williams D. J. Preeclampsia and Risk of Cardiovascular Disease and Cancer in Later Life: Systematic Review and Meta-analysis. Obstetric Anesthesia Digest. 2008;28(2):80.
10. Hardy R., Kuh D., Langenberg C., Wadsworth M. E. Birthweight, childhood social class, and change in adult blood pressure in the 1946 British birth cohort. The Lancet.2003; 362(9391):1178-1183.
11. Перфилова В.Н., Михайлова Л.И., Тюренков И.Н. Последствия гестоза (преэклампсии). Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2014;59(2):13-18. [Perfilova V.N., Mikhailova L.I., Tyurenkov I.N. Consequences of gestosis (preeclampsia). Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii. 2014;59(2):13-18. (In Russ.)].
12. Кинжалова С.В., Макаров Р.А., Бычкова С.В., Давыдова Н.С., Пестряева Л.А. Особенности ранней неонатальной адаптации новорожденных от матерей с артериальной гипертензией при беременности. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016;61(6):54-58. DOI:10.21508/1027-4065-2016-61-6-54-58. [Kinzhalova S.V., Makarov R.A., Bychkova S.V., Davydova N.S., Pestryaeva L.A. Features of early neonatal adaptation in infants born to mothers with hypertensive disorders of pregnancy. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii.2016;61(6):54-58. (In Russ.)].
13. Barker D. J. In utero programming of chronic disease. Clinical science.1998;95(2): 115-128.
14. Чистякова Г. Н., Газиева И.А., Цывьян П.Б., Ремизова И.И., Трапезникова Ю.М., Мазуров Д.О. Прогестерон-зависи-



мые механизмы сосудистой регуляции в ранние сроки беременности после ВРТ. Связь с особенностями гемодинамики плода. Проблемы репродукции. 2015;21(4):71-75. DOI:10.17116/repro201521471-75. [Chistyakova G. N., Gazieva I. A., Tsyv'yan P. B., Remizova I. I., Trapeznikova Yu. M., Mazurov D. O. Progesterone-dependent mechanisms of vascular regulation during early pregnancy after ART. The relationship with fetal hemodynamics. Russian Journal of Human Reproduction. 2015;21(4):71-75. (In Russ.)]

15. Жернаков Е.В. Состояние новорожденных и детей первого года жизни у женщин Белгородской области с преэклампсией тяжелой степени, осложнившей беременность. Научные ведомости. 2014;11 (182):15-18. [Zhernakov E.V. Sostojanie novorozhdennyh i detej pervogo goda zhizni u zhenshhin belgorodskoj oblasti s prejeklampsiej tjazhelej stepeni, oslozhnivshej beremennost'. Nauchnye vedomosti. 2014;11 (182):15-18. (In Russ.)]

16. Гамзаева С.Э. Влияние артериальной гипертензии на механизмы формирования маточно-плацентарно-плодового кровотока. Фундаментальные исследования. 2013;9-1: 14-18. [Gamzayeva S.E. Influence hypertensive mechanism of formation of the uteroplacental-fetal blood flow. Fundamental research. 2013;9-1: 14-18. (In Russ.)]

17. Макаров О.В., Волкова Е.В., Винокурова И.Н. Лечение артериальной гипертензии у беременных. Проблемы репродукции. 2011;6:87-92. [Makarov O.V., Volkova E.V., Vinokurova I.N. Lechenie arterial'noj gipertenzii u beremennyh. Problemy reprodukcii. 2011;6:87-92. (In Russ.)]

18. Von Dadelszen P., Ornstein M. P., Bull S. B., Logan A. G., Koren G., Magee L. A. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. The Lancet. 2000; 355(9198):87-92.

19. Зайцева Н.В. Особенности ранней постнатальной адаптации новорожденных от матерей с артериальной гипертензией: автореф. дис.... канд. мед. наук. Ижевск; 2005 [Zajceva N.V. Osobennosti rannej postnatal'noj adaptacii novorozhdennyh ot materej s arterial'noj

gipertenziej: avtoref. dis.... kand. med. nauk. Izhevsk; 2005. (In Russ.)]

20. Darcie S., Leone C. R., Calil V. M., Prescinnott E. P., Kahhale S., Zugaib M. Glycemia in newborns of hypertensive mothers according to maternal treatment. Revista do Hospital das Clinicas. 2004; 59(5): 244-250.

21. Башмакова Н. В., Цывьян П. Б., Михайлова С. В., Маркова Т. В., Проценко Ю. Л. Ранние гемодинамические изменения у плода при синдроме задержки развития. Российский вестник акушера-гинеколога. 2006; 6(5): 12-15. [Bashmakova N. V., Cyv'jan P. B., Mihajlova S. V., Markova T. V., Procenko Ju. L. Rannie gemodinamicheskie izmenenija u ploda pri sindrome zaderzhki razvitiya. Rossijskij vestnik akushera-ginekologa. 2006; 6(5): 12-15. (In Russ.)]

22. Цывьян П. Б., Башмакова Н. В., Маркова Т. В., Макаренко Л. В. Внутриутробное программирование заболеваний человека: от адаптации к патологии. Екатеринбург: 2007. [Cyv'jan P. B., Bashmakova N. V., Markova T. V., Makarenko L. V. Vnutriutrobnoe programmirovaniye zabojevanij cheloveka: ot adaptacii k patologii. Ekaterinburg: 2007. (In Russ.)]

23. Gluckman P.D., Hanson M.A. Developmental origins of disease paradigm: a mechanistic and evolutionary perspective. Pediatr. Res. 2004; 56(3):311-317.

24. Маянский Н. А., Басаргина Е. Н. Натрийуретические пептиды в практике детского кардиолога. Вопросы диагностики в педиатрии. 2009; 2: 12-16. [Majanskij N. A., Basargina E. N. Natrijureticheskie peptidy v praktike detskogo kardiologa. Voprosy diagnostiki v pediatrii. 2009; 2: 12-16. (In Russ.)]

25. Харламова Н.В. Постгипоксические нарушения сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей (механизмы формирования, профилактика, коррекция) : Автореф. дис.... докт. мед. наук. Иваново; 2011. [Harlamova N.V. Postgipoksicheskie narushenija serdechno-sosudistoj sistemy u novorozhdennyh detej (mekhanizmy formirovaniya, profilaktika, korrekciya) : Avtoref. dis.... dokt. med. nauk. Ivanovo; 2011. (In Russ.)]

Вклад авторов:

Автор идеи написания статьи, планирования исследований: **Г.Н. Чистякова.**

Написание текста статьи: **И.И. Ремизова, С.В. Бычкова, Е.В. Занина.**

Выполнение иммунологических исследований: **И.И. Ремизова.**

Осмотр новорожденных детей в неонатальном периоде: **С.В. Бычкова.**

Осмотр новорожденных детей в возрасте 3-х месяцев жизни: **Е.В. Занина.**

Статистический анализ, редактирование статьи: **А.В. Шабалдин.**

Для корреспонденции:

Ремизова Ирина Ивановна

Адрес: 620109, г. Екатеринбург, улица Репина, 1

Тел. +7(982)627-95-36, e-mail: remizovaii@yandex.ru

For correspondence:

Remizova Irina

Address: 1, Repina, Ekaterinburg, 620109, Russian Federation

Тел. +7(982)627-95-36, e-mail: remizovaii@yandex.ru

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования:

Бюджетные средства Уральского НИИ охраны материнства и младенчества МЗ РФ, г. Екатеринбург.

ПОСТУПИЛА В РЕДАКЦИЮ: 28.03.2017
ПРИНЯТА К ПЕЧАТИ: