

Ю. Н. Белова, А. А. Тарасова, В. Н. Подкопаев, И. Ф. Острейков

ПОСТГИПОКСИЧЕСКАЯ ИШЕМИЯ МИОКАРДА У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ: ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ

РМАПО, Тушинская детская городская больница, Москва

Проанализированы публикации, посвященные проблеме диагностики и лечения новорожденных детей с постгипоксической ишемией миокарда. Представлены описание и оценка патофизиологических процессов, происходящих в организме детей, перенесших перинатальную гипоксию. Проведен анализ изменений, происходящих в миокарде, и нарушений внутрисердечной гемодинамики у новорожденных с постгипоксической ишемией миокарда. Описаны современные методы лечения ишемии миокарда, включающие в качестве кардиотрофной терапии применение фосфокреатинина.

Ключевые слова: *новорожденные, гипоксия, постгипоксическая ишемия миокарда, эхокардиография, фосфокреатинин*

POSTHYPOXIC MYOCARDIAL ISCHEMIA IN NEWBORN : DIAGNOSIS AND TREATMENT OF SEVERE TYPE

Belova Yu.N., Tarasova A.A., Podkopaev V.N., Ostrejkov I.F.

Were analyzed publications devoted to the problem of diagnostics and treatment of posthypoxia myocardial ischemia. A description and estimation of the pathophysiological processes occurring in children who had perinatal hypoxia. The analysis of changes in the myocardium, and violations of intracardiac hemodynamics in newborns with posthypoxia myocardial ischemia. Describes modern methods of treatment of myocardial ischemia, including use of phosphokreatinine as a cardiotropic therapy.

Key words: *newborn, posthypoxia myocardial ischemia, hypoxia, echocardiography, phosphokreatinine*

К распространенным патологическим состояниям перинатального периода относятся внутриутробная гипоксия плода и асфиксия новорожденного. Среди их последствий, проявляющихся со стороны внутренних органов, поражение сердечно-сосудистой системы занимает 2-е место после патологии почек и встречается в 25% случаев [1].

Анте-, интра-, перинатальная гипоксия — термин, используемый при выявлении у плода брадикардии, вторичной гипоксемии и резкому снижению перфузии, оксигенации тканей, вторичному метаболическому ацидозу из-за нарушений дыхательной функции плаценты до или в родах, безотносительно к этиологии патологического процесса. Тяжелая и/или длительная гипоксия влечет срыв механизмов компенсации, активацию анаэробного гликолиза. Нарастающий дефицит кислорода заставляет организм централизовать кровообращение: снизить оксигенацию кишечника, кожи, печени, почек и преимущественно кровоснабжать жизненно важные органы — головной мозг, сердце, надпочечники. Гипоксия плода приводит к нарушению механизмов автоматизма и контрактильности миокарда, на более поздних стадиях — процессов реполяризации и проведения по пучку Гиса. При гипоксии, продолжающейся длительное время, возникает дефицит энергообеспечения миокардиальной клетки. В результате снижается поляризация клеточной мембраны, повышается проницаемость ци-

топлазматических и лизосомальных мембран, что приводит к выходу ионов калия, лизосомальных ферментов в межклеточную жидкость и возникновению деполяризации клеточной мембраны. Недостаток АТФ и цАМФ нарушает депонирование Ca^{2+} и активирует многие протеазы, фосфо- и другие липазы, чрезмерная активность которых способствует повреждению структуры клеточных и субклеточных мембран [2].

Типичным сдвигом при гипоксии является внутриклеточный ацидоз, который негативно влияет на состояние эндотелия сосудов, увеличивая проницаемость капиллярной стенки. При длительной и резко выраженной гипоксемии в тканях включаются механизмы анаэробного гликолиза, происходит накопление кислых продуктов метаболизма [3].

Вследствие тяжелой перинатальной гипоксии в течение нескольких минут после рождения у ребенка развивается сердечная недостаточность, артериальная гипотензия и иногда шок. Компенсаторные механизмы при этом направлены на повышение сердечного выброса, перфузионного давления в тканях и доставки к ним кислорода. Наиболее быстро повышаются тонус симпатической нервной системы и выброс катехоламинов, что увеличивает ЧСС, способность миокарда генерировать большее усилие выброса, но одновременно повышает постнагрузку. Другими механизмами являются дилатация полостей сердца, позволяющая увеличить сердечный выброс, а также постепенно развивающаяся гипертрофия миокарда. Кроме того, происходят активация ренин-ангиотензиновой системы и выделение антидиуретического гормона, что приводит к задержке натрия и воды, повышению АД и улучшению перфузии тканей. Однако при сохранении повышенных требований к работе серд-

Информация для контакта.

Острейков Иван Федорович — д-р мед. наук, проф., зав. каф. анестезиологии и реаниматологии РМАПО, e-mail: ifo_41@mail.ru

ца возможно быстрое истощение его резервов и развитие полной симптоматики. Особенностью развития сердечной недостаточности в неонатальном периоде является ее быстрое прогрессирование при нечетких клинических симптомах, нередко скрывающихся за тяжестью общего состояния ребенка [4].

При морфологическом исследовании для постгипоксического поражения сердца характерным является наличие мелкоочаговых повреждений сердечной мышцы. У новорожденных, умерших в результате перенесенной острой или хронической гипоксии, определяются очаги мелкоочагового некроза, которые, как правило, захватывают небольшие группы клеток, расположенные преимущественно в субэндокардиальной зоне миокарда желудочков и папиллярных мышцах [5]. В первые 6 ч ишемии в очаге повреждения наблюдаются расстройство кровообращения в виде неравномерного полнокровия сосудов, стаза крови в капиллярах, очаговых кровоизлияний, отека стромы и околоклеточного пространства. В сосудах, преимущественно артериях мелкого калибра и капиллярах, выявляются стазы крови, микротромбы и микрокровоизлияния с разрывом мелких сосудов, что приводит к ранним контрактурным изменениям в миокардиальной клетке. С увеличением срока ишемии количество очагов повреждения в миокарде увеличивается и они появляются не только в субэндокардиальной, но и в интрамуральной и субэпикардиальной зонах. К концу 1-х суток от момента ишемического повреждения по периферии очага поражения наблюдаются расширенные сосуды, заполненные полиморфно-ядерными лейкоцитами. Отек стромы достигает большой интенсивности. К концу 2-х суток происходит инфильтрация зоны некроза лейкоцитами с образованием демаркационной линии. В течение 2-й недели происходит замещение некротизированных мышечных волокон молодой соединительной тканью. В последующие 6 нед формируются микрорубцовые изменения и развиваются регенеративные процессы структурных элементов миокарда и компенсаторная гипертрофия части мышечных клеток [6].

Каждый третий ребенок, перенесший перинатальную гипоксию, имеет остаточные явления в виде минимальных признаков легочной гипертензии. Значительно реже выявляется снижение сократительной способности миокарда желудочков. В дальнейшем дистрофические процессы могут иметь 2 варианта развития: либо полное восстановление функции, либо формирование очагового кардиосклероза. Сохранение вегетативной дисфункции может приводить к формированию стойких вегетовисцеральных нарушений [7].

Диагностика поражения сердца значительно затруднена в первые дни жизни, что связано с особенностями адаптации новорожденного. Развитие методов диагностики направлено на использование клинико-инструментальных методов, в первую очередь неинвазивных, а также высокочувствительных биохимических тестов у новорожденных, перенесших гипоксию. Физикальное обследование больного применяется на начальном этапе для определения симптомов гипоксемии и сердечной недостаточности. Аускультация сердца и сосудов помогает диагностировать наличие и характер шумов. Важное значение имеет характеристика тонов сердца: понижение или повышение звучности, ритм.

Анализ параметров кислотно-щелочного состояния крови помогает определить степень артериальной гипоксемии, метаболического ацидоза. Практически значимыми маркерами гибели миоцитов являются каталитические концентрации в крови креатинкиназы, лактатдегидрогеназы, аспартатаминотрансферазы, повышение содержания

миоглобина, гликогенфосфоорилазы, креатинфосфокиназы и ее изоферментов. Абсолютно специфичным маркером поражения кардиомиоцитов является тропонин Т [8].

Среди неинвазивных методов исследования используются такие, как рентгенография грудной клетки, электрокардиография, эхокардиография. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки позволяет оценить конфигурацию проекций сердца и сосудистого рисунка. Поражение сердца сопровождается изменениями легочного кровотока и размеров сердца. Для характеристики гемодинамических нарушений важно оценить изменения легочного рисунка, которые могут быть 3 основных типов: усиление легочного рисунка, обеднение, изменение легочного рисунка по типу венозного застоя. Крайней степенью нарушений является интерстициальный отек легких [9].

Электрокардиография позволяет выявлять нарушения ритма, проводимости, перегрузки отделов сердца, метаболические и ишемические изменения миокарда. Для острой фазы характерны очаговые изменения комплекса $ST-T$ и комплекса $QRST$ инфарктоподобного типа, постишемические нарушения внутрижелудочковой проводимости. Признаками очаговых изменений комплекса $ST-T$ у новорожденных детей являются изоэлектрические, инвертированные или низкоамплитудные зубцы T в сочетании или без смещения сегмента ST от изолинии, зарегистрированные одновременно в двух и более прекардиальных отведениях. Одним из вариантов ишемии миокарда является высокий, остроконечный или "гигантский" зубец T , так называемый коронарный, где соотношение амплитуды зубца T к амплитуде зубца R больше $1/2$, что свидетельствует о субэндокардиальной локализации ишемии. Патологическим изменением сегмента ST считается его смещение по отношению к изолинии более чем на 1 мм в стандартных и усиленных отведениях от конечностей и более чем на 1,5 мм в прекардиальных отведениях. Смещение сегмента ST вверх или вниз от изолинии имеет правильную горизонтальную форму и выпуклость, обращенную в сторону смещения. Патологические изменения комплекса $QRST$ могут наблюдаться в виде уменьшения амплитуды основных зубцов, что является результатом снижения сократительной способности миокарда желудочков. Появляется патологический зубец Q , продолжительностью более 0,02 с и амплитудой, превышающей $1/4$ амплитуду зубца R в соответствующем отведении, в сочетании с характерными изменениями комплекса $ST-T$, что указывает на интрамуральное повреждение сердечной мышцы со снижением сократимости миокарда в очаге ишемии. При глубоком повреждении сердечной мышцы вместо нормального желудочкового комплекса появляется комплекс типа QS или типа Q с отсутствием зубца R . В этом случае имеет место трансмуральное повреждение стенки сердечной мышцы с выключением поврежденного участка из процесса активного сокращения. Ишемические повреждения миокарда часто сопровождаются удлинением электрической систолы и нарушением фазовой структуры. Большие регенераторные возможности сердца новорожденного позволяют избежать формирования крупных некротических очагов в области острой ишемии, типичных для инфаркта миокарда у взрослых [6, 10—12].

Эхокардиография — один из наиболее информативных методов в диагностике поражения сердца, позволяющий проводить оценку размеров полостей, толщины стенок, показателей систолической и диастолической функции сердца. Этот метод используется не только для диагностики поражения, но и для оценки эффективности

ности проводимого лечения [13]. 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) [14—17, 19].

По данным L. Wang и соавт. [14], у новорожденных, перенесших гипоксию наиболее остро, уже в 1-е сутки "реагируют" такие показатели, как фракция изгнания, соотношение скоростей трансмитрального кровотока (менее 1). Наиболее показательным является индекс Теи левого желудочка, значение которого превышает 0,43 у детей, перенесших гипоксию. Похожие результаты были получены в работе японских ученых Kou Ichihashi, Yukari Yada, Naoto Takahashi [16], отметивших преобладание индекса Теи у недоношенных новорожденных с умеренной степенью гипоксии по сравнению с пациентами без нее.

Результаты исследований Yi Wei и соавт. [17] показали, что у новорожденных с асфиксией тяжелой и легкой формы в анамнезе по сравнению с новорожденными без асфиксии отмечается снижение фракции выброса (> 60%, 60%, > 60%). Фракция укорочения колебалась в пределах 32—35%, ударный объем — около 6 мл в первые 24 ч и практически не менялся во всех группах в течение 48 и 72 ч.

В результате кислородного голодания миокарда после интранатальной асфиксии отмечается нарушение локальной сократимости миокарда левого желудочка, которое проявляется в виде асинергии, дискинезии, гипо- или акинезии стенок желудочка [6, 7, 18].

В работе E. Nestaas и соавт. [19] локальную сократимость миокарда у новорожденных, перенесших гипоксию, оценивали с использованием систолических пиков деформации миокарда (strain) и скорости деформации (strain rate), измеренных в режиме доплеровской визуализации тканей. Установлено, что эти показатели являются более чувствительными индексами снижения систолической функции, чем традиционная фракция укорочения. При этом между новорожденными, перенесшими гипоксию, и здоровыми детьми отмечалось значительное различие значений систолического пика деформации миокарда в левых и правых базальных сегментах миокарда. Различия значений систолического пика скорости деформации наблюдалось только в перегородочных верхушечных сегментах. Данные различия были наиболее выражены на 2-й день жизни. Не вызывает сомнения, что применение этих показателей является перспективным и в оценке эффективности лечения постгипоксической ишемии миокарда.

Общепринятой терапии ишемии миокарда у новорожденных не существует. По мнению J. Spigel и соавт. [5], следует традиционно прибегать к лечению сердечными гликозидами, мочегонными, кардиотрофическими препаратами, но только при острой сердечной недостаточности и угрожающих жизни состояниях. В легких случаях, когда ишемия миокарда протекает субклинически или с минимальными проявлениями, используются препараты, улучшающие обменные процессы в сердечной мышце. Терапию тяжелых форм постгипоксической ишемии миокарда важно проводить в 2 периода: 1-й (7 дней) — период непосредственного формирования изменений в миокарде; 2-й (3 нед и более) — период, когда происходят процессы восстановления поврежденных структур сердца [20].

Для коррекции ранних последствий ишемии миокарда могут использоваться такие препараты, как рибоксин,

мексидол, цитофлавин, реамберин, трентал, актовегин, инстенон, дексаметазон, ноотропил.

Лечение гипоксии тяжелой степени идет в нескольких направлениях: 1) устранение дыхательной недостаточности. При тяжелой асфиксии обязательно проводят ИВЛ; 2) коррекция нарушений метаболизма; 3) лечение сердечной недостаточности, включающее улучшение сократительной и насосной функции желудочков и уменьшение постнагрузки и венозного застоя в малом и большом круге кровообращения [5, 6, 21].

Однако применение наиболее распространенных препаратов для этого (сердечных гликозидов и салуретиков) не всегда дает положительные результаты и нередко приводит к осложнениям. Препараты дигиталиса могут провоцировать нарушения ритма сердца, особенно при гипокалиемии, нарушениях функции почек и печени. Некоторые формы сердечной недостаточности плохо поддаются воздействию наперстянки, например протекающие с брадикардией, нарушениями проводимости, легочной гипертензией. Использование гликозидов может повысить потребность миокарда в кислороде. Диуретики вызывают расстройство кислотно-основного состояния и потенциально опасные электролитные сдвиги, способные приводить к возникновению тяжелых аритмий. Они не только не увеличивают сердечный выброс, но в некоторых случаях могут привести к его снижению за счет резкого уменьшения венозного возврата. В этом случае инотропная стимуляция сердца гликозидами не компенсирует сниженную функцию желудочка. Напротив, вследствие уменьшения сердечного выброса может рефлекторно повыситься системное сосудистое сопротивление и развиться рефрактерность к лечению [22].

Применение активных негликозидных инотропных средств типа допамина и добутамина, резко повышающих потребление миокардом кислорода, как правило, целесообразно в случаях, сопровождающихся артериальной гипотонией [22].

В условиях гипоксии, когда нарушаются метаболические процессы в тканях организма за счет перехода с аэ- на анаэробный путь гликолиза, восстановление адекватной гемодинамики может быть связано как с применением кардиотонических препаратов, так и использованием препаратов, улучшающих трофические процессы в миокарде, с альтернативными путями получения макроэргических соединений [20, 23]. С 80-х годов 20-го века в лечении взрослых больных с инфарктом миокарда стали применяться препараты, влияющие на метаболизм кардиомиоцитов. Это относительно новое направление, задачей которого является повышение жизнеспособности клетки в условиях ишемии. К одному из таких препаратов относится экзогенный фосфокреатинин, который используется во взрослой кардиологии и реаниматологии [24—27]. Есть работы о том, что введение препарата в остром периоде ишемии миокарда препятствовало развитию нарушений гемодинамики на последующих этапах заболевания и возникновению аритмий, причем не только ишемического, но и реперфузионного характера [28—30].

Согласно данным Н. Г. Герасимовой [31], фосфокреатинин оказывает выраженное корригирующее влияние на мембранные структуры клеток, уменьшая степень инвагинации ядерной оболочки и количество измененных митохондрий в кардиомиоцитах. Длительное применение препарата в дозах, составляющих 5% от LD₅₀ (летальная доза), не увеличивает летальность, что является свидетельством его малой токсичности и безопасного применения. В этих дозах осуществляется противоишемическое действие, а также эффективно корригируются коронарные нарушения сердечного ритма. Фосфокреатинин

нормализует содержание оксида азота в миокарде, что компенсирует эндотелиальную дисфункцию и снижает токсические эффекты в миокарде. Не влияя на уровень норадреналина, препарат снижает стресс-опосредованное увеличение адреналина в миокарде, оказывает действие на конечные точки патогенетической цепи стрессорного повреждения миокарда — комплекс повреждений ультраструктур сократительных кардиомиоцитов, что обеспечивает его использование как препарата метаболического типа действия [30, 31]. Фосфокреатинин в дозах 50 и 100 мг/кг при острых ишемических аритмиях оказывает профилактическое противоритмическое действие, сопоставимое с эффектом анаприлина, кордарона и мексидола, не угнетая при этом гемодинамические показатели. По данным О. В. Гагариной и соавт. [32], при лечении детей с наджелудочковой и желудочковой экстрасистолией фосфокреатинин увеличивает число пациентов с полным противоритмическим эффектом и улучшает общие результаты базисного лечения экстрасистолии. Препарат рекомендуется применять в качестве кардиотрофического средства в составе базисной нейрометаболической терапии в дозе 50 мг/кг/сут при II клинико-электрокардиографическом варианте синдрома слабости синусного узла, при нарушениях ритма типа экстрасистолии, особенно сопровождающихся снижением сократительной способности миокарда [32].

В педиатрической практике исследования, посвященные применению фосфокреатинина, немногочисленны. Многоцентровых рандомизированных исследований по применению фосфокреатинина у новорожденных, перенесших гипоксию, не проводилось. В литературе имеются отдельные сообщения о терапии фосфокреатинином сердечной недостаточности, постишемических изменений миокарда после перенесенной гипоксии [33]. В работе Л. А. Нестеровой и Т. Е. Роголевой [34] показана эффективность применения фосфокреатинина у 172 новорожденных, перенесших асфиксию в ОРИТ. В ходе лечения авторы отмечают сокращение сроков применения кардиотоников, тенденцию к нормализации ЭКГ на 5-е сутки и увеличение сократительной способности миокарда.

ЛИТЕРАТУРА

- Дементьева Г. М., Рюмина И. И. Выхаживание глубоко недоношенных детей: современное состояние проблемы. *Педиатрия* 2004; 3: 60—66.
- Маркова И. В. Клиническая фармакология новорожденных. СПб.: Сотис; 1993.
- Шарыкин А. С. Неотложная помощь новорожденным с врожденными пороками сердца. М.: НИЦСХ им. А. Н. Бакулева РАМН; 2005.
- Шабалов Н. П. Неонатология. М.: Медпресс-информ; 2006; т. 7, 288.
- Прахов А. В. Ишемия и инфаркты миокарда у новорожденных детей. Н. Новгород: НГМА; 1998.
- Прахов А. В. Болезни сердца плода и новорожденного ребенка. Н. Новгород: НГМА; 2001.
- Таболин В. А., Шейбак Л. Н. Влияния фактора гипоксии на сердца новорожденных. *Педиатрия* 2000; 5: 13—22.
- Шибяев А. Н., Гнусаев С. Ф. Роль функциональных методов исследования и определения кардиоспецифического тропонина Т сыворотки крови в диагностике гипоксической ишемии миокарда у новорожденных. *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.* 2004; 1: 28—32.
- Кравцова Л. А., Школьникова М. А., Балан П. В. и др. Сравнительный анализ влияния гипоксии на характеристики ЭКГ у детей первых месяцев жизни и экспериментальных животных. *Вестн. аритмол.* 2000; 18: 45—48.
- Цвелев Ю. В., Шабалова Н. П. Основы перинатологии: Учеб. пособие. 3-е изд. М.: МЕДпресс; 2004.
- Осколкова М. К., Куприянова О. О. Электрокардиография у детей. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2004.
- Харенко И. В., Волосников Д. К. Оценка диастолической функции миокарда у новорожденных с перинатальной патологией. *Педиатрия* 2006; 1: 14—17.
- Mitrea G., Dimitriu A. G., Stamatin M. Aspects of practical diagnosis in perinatal post-hypoxic cardiomyopathy. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Natlasi* 2008; 112 (4): 942—946.
- Wang L., Zhou Y., Li M. X. Evaluation of left ventricular dysfunction by Tei index in neonates with hypoxemia. *Chin. J. Contemp. Pediatr.* 2011; 13: 111—114.
- Barberi L., Calabro S. Cordarol Myocardial ischaemia in neonates with perinatal asphyxia. *Eur. J. Pediatr.* 1999; 158 (9): 742—747.
- Kou Ichihashi, Yukari Yada, Naoto Takahashi. Utility of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic performance (Tei index) for detecting hypoxic cardiac damage in newborns. *J. Perinat. Med.* 2005; 33: 549—552.
- Yi Wei, Jian Xin Xu, Ting Xu. Left ventricular systolic function of newborns with asphyxia evaluated by tissue Doppler imaging. *Pediatr. Cardiol.* 2009; 30: 117—120.
- Черкасов Н. С. Заболевания сердца у новорожденных и детей раннего возраста. Ростов н/Д: Феникс; 2006.
- Nestaas E., Stoylen A., Brunvand L. et al. Longitudinal strain and strain rate by tissue Doppler are more sensitive indices than fractional shortening for assessing the reduced myocardial function in asphyxiated neonates. *Cardiol. Young* 2011; 21: 1—7.
- Черкасов Н. С., Вязовая И. В., Огуль Л. А. Особенности сердечной деятельности при гипоксической кардиопатии у новорожденных детей. *Фундамент. исслед.* 2005; 9: 93—94.
- Тарасова А. А. Ультразвуковая диагностика в кардиологии. В кн.: Пыков М. И., Ватолин К. В. (ред.). *Детская ультразвуковая диагностика*. М.: Видар; 2001.
- Антонов А. Г., Крючко Д. С. Транзиторная ишемия миокарда новорожденных. *Вопр. практ. педиатр.* 2007; 2 (5): 9.
- Сайганов С. П., Трофимов Е. В. Применение неотона в лечении сердечной недостаточности у больных острым инфарктом миокарда. *Новые Санкт-Петербург. учеб. ведомости* 2002; 4: 58—60.
- Перепад Н. Б. Экзогенный фосфокреатинин — перспективы применения в кардиологии и кардиохирургии. *Врач* 1993; 8: 42—43.
- Герасимова Н. Г., Балашов В. П., Кругляков П. П. Морфологические аспекты кардиотропных эффектов препаратов метаболического типа действия. Саранск: Издательство Мордов. ун-та; 2007.
- Raisaro A., Bargigga G. S., Bertucci C. et al. Clinical evaluation of phosphocreatine effect during acute myocardial infarction, a multicenter study. In: *International meeting on phosphocreatine in cardiology and cardiac surgery*. Pavia; 1989. 139—148.
- Ryabinin V. A., Golikov A. P., Saks V. A. et al. Significance of phosphocreatine for prophylaxis of terminal complications in acute myocardial infarction. In: *International meeting on phosphocreatine in cardiology and cardiac surgery*. Pavia; 1989. 163—170.
- Phosphocreatine in acute myocardial infarction / Scattolini G., Gambino A., Bellotto F. et al. Torino; 1987. 199—205.
- Coraggio F., Catalano A., Angiulli B. et al. Analisi dell'evoluzione della lesione ischemica da infarto miocardico acuto trattato con forfocreatina. In: *International meeting on phosphocreatine in cardiology and cardiac surgery*. Pavia; 1989. 155—162.
- Steja M., Zeman K., Groch L. et al. The effect of creatine phosphate (Neoton) in acute myocardial infarct (a prospective multicenter pilot study). *Vnitřni Lek.* 1993; 39: 136—142.
- Герасимова Н. Г., Кругляков П. П., Альмяшева М. И. и др. Исследование влияния хронического стресса и неотона на ультраструктуру миокарда мышей. *Морфолог. ведомости* 2006; 1—2: 8—10.
- Гагарина О. В., Балыкова Л. А., Корнилова Т. И. и др. Противоритмический и кардиопротекторный эффект неотона, мексидола, карнитина, кудесана в эксперименте и клинике. В кн.: *Тезисы докладов V Всероссийского конгресса "Современные технологии в педиатрии и детской хирургии"*; 2006. 125.
- Сенаторова А. С. Сердечная недостаточность у детей. *Мед. газета "Здоровье Украины"* 2003; 82: 11.
- Нестерова Л. А., Роголева Т. Е. Применение "Неотона" у новорожденных, перенесших асфиксию: Информ. письмо. Чита; 2010.

Поступила 18.09.11