

Комплексная оценка кислородного статуса и показателей липидного обмена у новорожденных с перинатальной гипоксией и гиповолемическим шоком

С. А. Перепелица^{1,2}

¹ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского, ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии, Россия, 10703, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

² Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта, Россия, 236041, г. Калининград, ул. Александра Невского, д. 14

Complex Evaluation Oxygen Status and Lipid Metabolism Indexes in Newborns with Perinatal Hypoxia and Hypovolemic Shock

Svetlana A. Perepelitsa^{1,2}

¹ V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, 25 Petrovka Str., Build. 2, Moscow 107031, Russia

² Immanuel Kant Baltic Federal University, 14 Aleksandr Nevsky Str., Kaliningrad 236041, Russia

Цель работы. Оценить показатели метаболизма, липидного обмена и кислородного статуса у новорожденных с перинатальной гипоксией.

Материал и методы. В исследование включили 53 новорожденных ребенка, родившихся с признаками тяжелой гипоксии и низкой оценкой по шкале Апгар, которая составляла на 1-й минуте жизни 2 балла. Новорожденных разделили на 2 группы, в зависимости от наличия клинической картины шока: 1-я группа «Шок», 2-я группа «ОИГ» (острая интранатальная гипоксия). У всех новорожденных исследовали показатели газового состава и кислотно-основного состояния крови, содержание лактата, холестерина и триглицеридов в центральной венозной крови сразу после рождения и на 5-е сутки жизни. Регистрировали режим и параметры искусственной вентиляции легких. Проводили расчет среднего давления в дыхательных путях (MAP) и кислородного индекса насыщения (OSI).

Результаты. При рождении у новорожденных группы «Шок» выявили глубокий декомпенсированный метаболический лактат — ацидоз, что свидетельствует о перенесенной тяжелой перинатальной гипоксии, которая была пусковым механизмом для развития шока. Для новорожденных группы «ОИГ» характерна только гиперлактатемия. При рождении наиболее тяжелая гипоксемия была у новорожденных группы «Шок», показатель OSI был достоверно выше у детей этой группы, по сравнению с детьми группы «ОИГ» ($p < 0,01$). Несмотря на проводимое лечение и ИВЛ, течение постгипоксического периода у новорожденных группы «Шок» характеризовалось увеличением OSI в течение 12 часов после рождения, достоверно высокий его уровень сохранялся в течение 48 часов постнатального возраста. У новорожденных обеих групп при рождении выявили выраженные гипотриглицеридемию и гипохолестеринемию.

Заключение. При перинатальной гипоксии интранатально происходит комплексное нарушение метаболизма, проявляющееся при рождении метаболическим ацидозом различной степени выраженности, дисбалансом триглицеридов и холестерина. Чем продолжительнее и тяжелее гипоксия, тем больше выражены нарушения кислотно-основного состава и содержания лактата крови при рождении. Критические показатели рН, лактата, дефицита буферных оснований крови, гипотриглицеридемия, гипохолестеринемия являются патогномоничными для перинатальной гипоксии, развития шока у новорожденных. Проведенное исследование показывает взаимосвязь содержания триглицеридов и холестерина с показателями кислотно-основного состояния и содержанием лактата крови, длительностью ИВЛ.

Ключевые слова: перинатальная асфиксия; шок; триглицериды; холестерин; новорожденные

Aim. To assess of metabolism, lipid metabolism and oxygen status parameters in newborns with perinatal hypoxia.

Materials and Methods. 53 newborn babies born with signs of severe hypoxia and low Apgar scoring equal to 2 at the 1st minute of life were enrolled in the study. Newborns were divided into 2 groups depending on the presence of the clinical presentation of shock: Group 1 «Shock» and Group 2 «Acute intranatal hypoxia» (AIH). All newborns underwent testing for blood gas and acid-base balance, lactate level. Cholesterol and triglyceride levels in the central venous blood were also tested immediately after the birth and on the 5th day of life. Mechanical ven-

Адрес для корреспонденции:

Светлана Перепелица
E-mail: sveta_perepeliza@mail.ru

Correspondence to:

Svetlana Perepelitsa
E-mail: sveta_perepeliza@mail.ru

Critical States in Newborns

tilation mode and parameters were registered. The mean airway pressure (MAP) and the oxygen saturation index (OSI) were calculated.

Results. Severe decompensated metabolic lactic acidosis was diagnosed in a «Shock» group newborns at birth, thus indicating severe perinatal hypoxia which had triggered the development of shock. As for the «AIH» group newborns, they had hyperlactatemia alone. The most severe hypoxemia at birth was diagnosed in newborns of the «Shock» group; the OSI value in these infants was significantly higher than that in «AIH» infants ($P<0.01$). Despite the treatment and mechanical ventilation, during the posthypoxic period, newborns from the «Shock» group were characterized by increased OSI values over 12 hours after birth. Significantly high levels of OSI persisted for 48 hours after the delivery. Severe hypotriglyceridemia and hypocholesterolemia were found in both group newborns.

Conclusion. The study demonstrated that there was intranatal complex metabolism impairment in the case of perinatal hypoxia; at birth, it manifested by metabolic acidosis of various degrees of severity and imbalance of triglycerides and cholesterol levels. The longer and more severe hypoxia is, the more severe acid-base balance and blood lactate level impairment at birth become. Critical pH and lactate values, blood buffer base deficiency, hypotriglyceridemia, are hypocholesterolemia are pathognomonic for perinatal hypoxia and shock development in newborns. This study demonstrated a relationship between the levels of triglycerides and cholesterol with parameters of the acid-base balance and blood lactate levels, and the duration of the mechanical ventilation.

Keywords: *perinatal asphyxia; shock; triglycerides; cholesterol; newborns*

DOI:10.15360/1813-9779-2017-3-25-34

Введение

Перинатальная асфиксия является многофакторным состоянием, развивающимся при воздействии на плод и новорожденного ряда неблагоприятных факторов. Она затрагивает около четырех миллионов новорожденных в год по всему миру и приводит к гибели одного миллиона детей [1–3]. Асфиксия вызывает глубокие изменения гомеостаза, способствующие нарушениям центральной гемодинамики и церебрального кровотока, развитию шока, а также вызывает развитие дыхательной недостаточности, вследствие интранатальной аспирации околоплодными водами, повреждения структур аэрогематического барьера (альвеолярного эпителия, эндотелия, базальных мембран) у недоношенных новорожденных [4]. Вышеперечисленные состояния требуют оказания неотложной квалифицированной помощи новорожденным. В этом случае эффективно экстренное терапевтическое вмешательство в течение первого часа жизни, который многие специалисты называют «золотым часом», т.к. именно за это время решается исход асфиксии новорожденного: стабилизация и улучшение состояния или прогрессивное ухудшение, развитие шока, постнатальных осложнений, наступление необратимых изменений и летальный исход [5]. Шок является одной из ведущих причин ранней неонатальной смертности. Понимание патофизиологии шока у новорожденных помогает распознать его в ранней стадии и начать соответствующее лечение. В основе шока у новорожденных лежат метаболические, эндокринные, желудочно-кишечные, неврологические нарушения, а также родовая травма [6]. Как правило, имеет место сочетание неблагоприятных факторов, ведущих к его развитию.

Introduction

Perinatal asphyxia is a multiple-factor condition that develops during exposure of the fetus and the newborn to a number of adverse factors. This disease affects approximately four million newborns and results in deaths of one million infants worldwide each year [1–3]. Asphyxia causes deep changes in homeostasis contributing to impairment of central hemodynamics and cerebral circulation, and development of shock; it also causes the development of respiratory failure due to intranatal aspiration of amniotic fluid and damage of the blood air barrier structures (alveolar epithelium, endothelium, basal membranes) in preterm newborns [4]. The above conditions require urgent professional medical aid to the newborns. In this case, urgent therapeutic intervention during the first hour of life called the «golden hour» by many specialists is effective, because the outcome of newborn's asphyxia is at issue: stabilization and improvement or progressive worsening, development of shock, postnatal complications, onset of irreversible changes and the lethal outcome [5]. Shock is one of the leading causes of early neonatal mortality. Understanding the pathophysiology of shock in newborns contributes to its early diagnosis and to initiation of an appropriate treatment. The shock in newborn infants is based on metabolic, endocrine, gastrointestinal, and neurological disorders, as well as birth trauma [6]. Usually, there is a combination of adverse factors leading to its development.

Consequences of hypoxia and shock have a negative effect on newborns, causing damage to organs and systems, contributing to the development of multiple organ failure. The more severe the perinatal hypoxia is, the greater the imbalance of oxygen becomes: low oxygen partial pressure (pO_2), decreased hemoglobin satu-

Последствия гипоксии и развитие шока оказывают негативное влияние на новорожденных, вызывая повреждение органов и систем, способствуя развитию полиорганной недостаточности. Чем тяжелее перенесенная перинатальная гипоксия, тем значительней дисбаланс кислорода: низкий уровень напряжения кислорода (pO_2), снижение насыщения гемоглобина крови кислородом, гиперлактатемия [7–9], а также нарушения обмена холестерина [10]. Течение шока сопровождается развитием нарушений метаболизма, лактацидоза, который является одной из наиболее распространенных биологических проблем в практике интенсивной терапии. При развитии шока происходит увеличение продукции лактата и снижение эффективности лактатного клиренса на клеточном уровне, что приводит к гиперлактатемии и снижению значения внутриклеточного pH [11, 12]. Негативные гемодинамические эффекты тяжелого лактацидоза подтверждаются экспериментальными данными [11]. При шоке наиболее распространенным является лактат-ацидоз, как результат тканевой гипоксии, который, в свою очередь, обычно является следствием гипоперфузии [13–15]. Внутриутробная и интранатальная гипоксия влияют на внутриутробную и постнатальную концентрацию холестерина и триглицеридов в крови новорожденных. Быстро формирующаяся дыхательная недостаточность, в сочетании с сохраняющейся гипоксемией, глубокими нарушениями метаболизма (гиперлактатемия, дефицит оснований, гипотриглицеридемия, гипохолестеринемия), резистентные к проводимой терапии, свидетельствует о тяжести и длительности антенатальной гипоксии, являются факторами, способствующими развитию шока у новорожденных [16, 17].

Перинатальная гипоксия, нарушения центральной гемодинамики и развитие шока с формированием полиорганной недостаточности у новорожденных остаются актуальной проблемой, требующей дальнейшего изучения.

Цель исследования — оценка показателей метаболизма, липидного обмена и кислородного статуса у новорожденных с перинатальной гипоксией.

Материал и методы

В исследование включили 53 новорожденных ребенка, родившихся с признаками тяжелой перинатальной гипоксии и низкой оценкой по шкале Апгар, которая составляла на 1-й минуте жизни 2 балла. Новорожденных разделили на 2 группы, в зависимости от наличия клинической картины шока:

- 1-я группа «Шок», у новорожденных этой группы сразу после рождения или в раннем неонатальном периоде развился гиповолемический шок. Диагноз выставлен на основании клинической картины заболевания, показателей центральной гемодинамики;

ration with oxygen, hyperlactatemia [7–9] and there is cholesterol metabolism impairment in the case of perinatal hypoxia [10]. The shock is accompanied by the development of metabolic disorders and lactic acidosis, which is one of the most common biological problems in the intensive therapy practice. When shock develops, lactate production increases and the effectiveness of the lactate clearance decreases at the cellular level, thus leading to hyperlactatemia and decreased intracellular pH [11, 12]. The negative hemodynamic effects of severe lactic acidosis are confirmed by experimental data [11]. Lactic acidosis is the most common condition at shock as a result of tissue hypoxia, which, in turn, is commonly caused by hypoperfusion [13–15]. Intrauterine and intranatal hypoxia affects the intrauterine and postnatal concentration of blood cholesterol and triglyceride levels in newborns. Rapidly developing respiratory failure in combination with persistent hypoxemia, severe metabolism disorders (hyperlactatemia, base deficiency, hypotriglyceridemia, and hypocholesterolemia) resistant to the therapy indicates the severity and long-term duration of antenatal hypoxia; all these ones represent factors contributing to the development of shock in newborns [16, 17].

Perinatal hypoxia, central hemodynamic disorders, and the development of shock with multiple organ failure in newborns remain an urgent problem requiring further studies.

The aim of the study is to evaluate lipid metabolism and oxygen status parameters in infants with perinatal hypoxia.

Materials and Methods

53 newborn infants born with signs of severe hypoxia and low Apgar score equal to 2 at the 1st minute of life were enrolled in the study. Newborns were divided into 2 groups depending on the presence of the clinical presentation of shock:

- the 1st group «Shock»; newborns of this group developed hypovolemic shock immediately after birth or in the early neonatal period. The condition was diagnosed on the basis of the clinical presentation of the disease and central hemodynamic parameters;
- the 2nd group «AИH»; in this group, newborns with perinatal hypoxia, presented no clinical and instrumental signs of shock.

The main clinical characteristics of the newborns are presented in table 1.

There were no significant differences in the gestational age, body weight, and Apgar scoring between the groups, i.e. newborns of both groups are similar according to the studied parameters and represent two samples of the same population. Newborns received resuscitation care at birth including tracheal intubation and switching to mechanical ventilation. All newborns received professional care in accordance with the procedure for rendering medical care in neonatology [18]. The newborns were transferred from the delivery room to the ICU, where mechanical ventilation (MV) was started.

The following methods were used in the study:

Critical States in Newborns

Таблица 1. Основные клинические характеристики новорожденных ($M \pm \sigma$).
Table 1. Principal clinical characteristics of newborn babies ($M \pm \sigma$).

| Parameters | Values of parameters in groups | |
|--|--------------------------------|---------------|
| | «Shock», n=27 | «АИГ», n=26 |
| Gestational age, weeks | 32.7±4.6 | 33.2±5 |
| Body weight, g | 2179.6±968.5 | 2133.5±1050.5 |
| Apgar score at the 1 st minute | 2 (1; 4) | 2 (1; 3) |
| Apgar score at the 5 th minute | 5(4; 6) | 6 |
| The number of children on MV | 27 (100%) | 26 (100%) |
| The number of children who received surfactant | 14 (51.8%) | 13 (50%) |
| Dose of surfactant, mg/kg | 142.2±52 | 159.2±40 |

Примечание. Для табл. 1, 2: Parameters — параметры; Values of parameters in groups — значения параметров в группах. Для табл. 1, 2 и рис. 1–5: «Shock» — «Шок»; «АИГ» — «ОИГ» — острая интранатальная гипоксия. Gestational age, weeks — срок гестации, недель; Body weight, g — масса тела, грамм; Apgar score at the 1st (5th) minute — шкала Апгар на 1-й (5-й) мин, балл; The number of children on MV/ who received surfactant — количество детей на ИВЛ/ получивших сурфактант; Dose of surfactant, mg/kg — доза сурфактанта, мг/кг.

• 2-я группа «Острая интранатальная гипоксия» («ОИГ»), в которой у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию, не было клинических и инструментальных признаков шока.

Основные клинические характеристики новорожденных представлены в таблице 1.

Достоверных отличий по сроку гестации, массе тела, оценке по шкале Апгар, между группами не выявили, т. е. новорожденные обеих групп одинаковы по исследуемым параметрам и являлись двумя выборками одной генеральной совокупности. При рождении новорожденным оказали реанимационную помощь, включающую интубацию трахеи, перевод на искусственную вентиляцию легких. Всем новорожденным оказали квалифицированную помощь в соответствии с порядком оказания медицинской помощи по профилю «неонатология» [18]. Из родильного зала новорожденных переводили в палату реанимации, где детей подключали к аппарату искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

В работе использовали следующие методы:

1. Клиническая оценка состояния ребенка при рождении, включающая оценку по шкале Апгар (ОА) на 1-й минуте после рождения.

2. Для проведения инфузионной терапии и лабораторных исследований выполняли катетеризацию v. Umbilicalis термопластичным катетером. Для полного биохимического исследования крови, включающего определение показателей газового состава и кислотно-основного состояния (КОС), лактата, концентрации холестерина и триглицеридов забор осуществляли в объеме 2 мл.

3. ИВЛ проводили на аппарате SLE 5000 (SLE Limited Twin Bridges Business Park).

4. Во время проведения ИВЛ исследовали газовый состав, кислотно-основное состояние и содержание лактата центральной венозной крови на анализаторе Gem Premier 3000 (USA).

5. Математический расчет среднего давления в дыхательных путях (MAP) проводили по формуле:

$$MAP = K * (PIP - PEEP) * (Tin / (Tin + Tex)) + PEEP,$$

где **K** — константа; **PIP** — пиковое давление вдоха, **PEEP** — положительное давление в конце выдоха; **Tin** — время вдоха; **Tex** — время выдоха.

6. Математический расчет кислородного индекса насыщения (OSI, oxygen saturation index) проводили по формуле:

1. Clinical assessment of the baby's birth status, including Apgar scoring (AS) at the 1st minute after the birth;

2. Catheterization of v.umbilicalis using a thermo-plastic catheter was performed for the infusion therapy and lab tests; 2 ml of blood was sampled for a complete blood chemistry test, including tests for blood gases and acid-base status (ABS), lactate levels, cholesterol and triglyceride levels.

3. MV was performed using the SLE 5000 unit (SLE Limited Twin Bridges Business Park).

4. Tests for blood gases, acid-base status and level of central venous blood lactate levels were performed during the MV using the Gem Premier 3000 Analyzer (USA).

5. The mathematical calculations of the mean airway pressure (MAP) were performed using the following formula:

$$MAP = K * (PIP - PEEP) * (Tin / (Tin + Tex)) + PEEP,$$

where **K** -constant; **PIP** -peak inspiratory pressure, **PEEP** — positive end-expiratory pressure; **Tin** -inspiration time; **Tex** — expiration time.

6. The mathematical calculations of the oxygen saturation index (OSI) were performed using the following formula:

$$OSI = MAP \times FiO_2 \times 100 \times SpO_2,$$

where **FiO₂** — inspiratory oxygen fraction (%); **MAP** — mean airway pressure (cm H₂O); **SpO₂** — blood oxygen saturation (%).

7. The tests for triglyceride levels in the central venous blood of newborns during the first hours of life and on Day 5 were performed using the 400 SAPPHIR unit, version 1.8 (Tokyo Boeki LTD, Japan). The enzymatic photometric test with glycerol-3-phosphate oxidase and a reagent kit Triglycerides DiaS were used.

8. The tests for cholesterol levels in the central venous blood of newborns during the first hours of life and on Day 5 were performed using the 400 SAPPHIR unit, version 1.8 (Tokyo Boeki LTD, Japan). The enzymatic photometric test CHOD-PAP and a reagent kit Cholesterol DiaS were used.

9. The obtained results were processed by methods of descriptive and non-parametric statistics using the Statistica 6.0 software package. The differences were considered significant when the level of the statistical significance was $p < 0.01$.

$$OSI = MAP \times FiO_2 \times 100 \times SpO_2,$$

где FiO_2 — инспираторная фракция кислорода (%); MAP (Mean Airway Pressure) — среднее давление в дыхательных путях (см H_2O); SpO_2 — насыщение гемоглобина кислородом (%).

7. Определение содержания триглицеридов в центральной венозной крови новорожденных в первые часы постнатальной жизни и на 5-е сутки жизни проводили на аппарате SAPPHIR 400, версия 1.8 (Tokyo Boeki LTD, Japan). Использовался ферментативный фотометрический тест с глицерол-3-фосфатоксидазой, набор реагентов Triglycerides DiaS.

8. Определение количества холестерина в центральной венозной крови новорожденных в первые часы постнатальной жизни и на 5-е сутки жизни проводили на аппарате SAPPHIR 400, версия 1.8 (Tokyo Boeki LTD, Japan). Использовали ферментативный фотометрический тест «CHOD-PAP», набор реагентов Cholesterol DiaS.

9. Полученные результаты обработали методами дескриптивной и непараметрической статистики с использованием пакета программ «Statistica 6.0». Отличия считали достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,01$.

Результаты и обсуждение

Острая интранатальная гипоксия и шок у новорожденных характеризуются глубокими расстройствами кислотно-основного состояния крови (рис. 1). При рождении у новорожденных группы «Шок» выявлен глубокий декомпенсированный метаболический лактат — ацидоз, что свидетельствует о перенесенной тяжелой перинатальной гипоксии, которая была пусковым механизмом для развития шока. Для новорожденных группы «ОИГ» характерна только гиперлактатемия, остальные показатели, отражающие перинатальное кислотно-основное состояние, соответствовали «легкому» метаболическому ацидозу. Выявили статистически достоверные отличия исследуемых показателей между группами пациентов ($p < 0,01$).

Для комплексной оценки выраженности гипоксии оценивали кислородный индекс насыщения (oxygen saturation index, OSI), который является результирующей величиной, отражающей степень выраженности гипоксемии [19]. Как видно из графика (рис. 3) при рождении наиболее тяжелая гипоксемия была у новорожденных группы «Шок», показатель OSI был достоверно выше у детей этой группы, по сравнению с детьми группы «ОИГ» ($p < 0,01$). Несмотря на проводимое лечение и ИВЛ, течение постгипоксического периода у новорожденных группы «Шок» характеризовалось увеличением OSI в течение 12 часов после рождения, достоверно высокий его уровень сохранялся в течение 48 часов постнатального возраста, по сравнению с новорожденными группы «ОИГ» ($p < 0,01$). У детей группы «ОИГ» исследу-

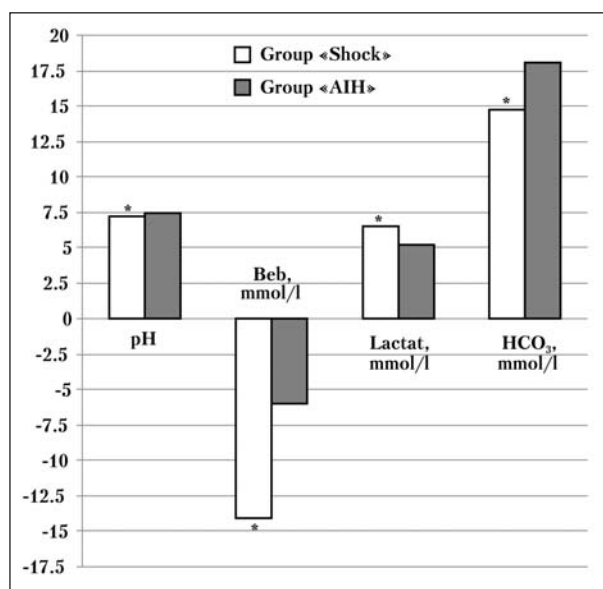


Рис. 1. Показатели кислотно-основного состояния и лактата крови новорожденных при рождении.

Fig. 1. Parameters of the acid-base balance and blood lactate levels in newborns at birth.

Note. * — $P < 0.01$ — significance of differences between groups.

Примечание. Для рис. 1, 2, 5: mmol/l — ммоль/л. * — $p < 0,01$ — достоверность отличий между группами.

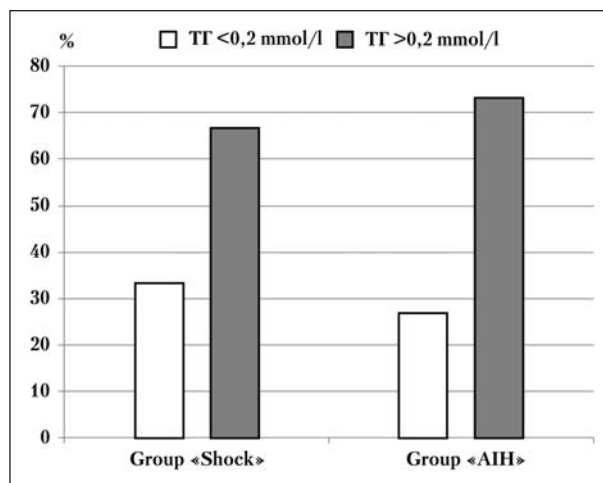


Рис. 2. Процент новорожденных с различным содержанием ТГ.

Fig. 2. Newborns with different values of TG, %.

Results and Discussion

Acute intranatal hypoxia and shock in newborns are characterized by severe disorders of the acid-base balance (Fig. 1). Severe decompensated metabolic lactic acidosis was diagnosed in «Shock» group newborns at birth, thus indicating severe perinatal hypoxia which had triggered the development of shock. As for newborns of the «АИГ» group, hyperlactatemia alone was typical; other indicators of the perinatal acid-base status corresponded to

Critical States in Newborns

емый показатель снижался, что свидетельствует о кратковременности гипоксии и восстановлении газообменной функции легких.

Основная задача лечения шока и гипоксии — нормализация кислородного статуса новорожденных с помощью ИВЛ. У новорожденных обеих групп стартовым режимом являлась синхронизирующая перемежающаяся принудительная вентиляция (SIMV). Для оценки эффективности проведения ИВЛ изучена результирующая величина параметров вентиляции — МАР (рис. 4). Выбранные параметры вентиляции легких обеспечивали эффективный газообмен и необходимый уровень оксигенации у новорожденных группы «ОИГ». Исходный показатель МАР у этих детей был приближен к физиологическим значениям, его кратковременное повышение отмечали к 24 часам проведения вентиляции легких, в дальнейшем были изменены параметры ИВЛ, и МАР постепенно снижалось. Для новорожденных группы «Шок» характерна иная картина: для достижения приемлемого уровня оксигенации в течение 12 часов после рождения параметры ИВЛ изменяли в сторону увеличения МАР. В дальнейшем средняя величина МАР в течение всего времени лечения оставалась прежней, без тенденции к снижению, что свидетельствует о необходимости проведения ИВЛ с «жесткими» параметрами, для достижения приемлемого уровня оксигенации. В группе «Шок» в проведении высокочастотной объемной (ВЧО) ИВЛ нуждалась половина новорожденных, в группе «ОИГ» не было показаний для применения этого метода ИВЛ (табл. 2).

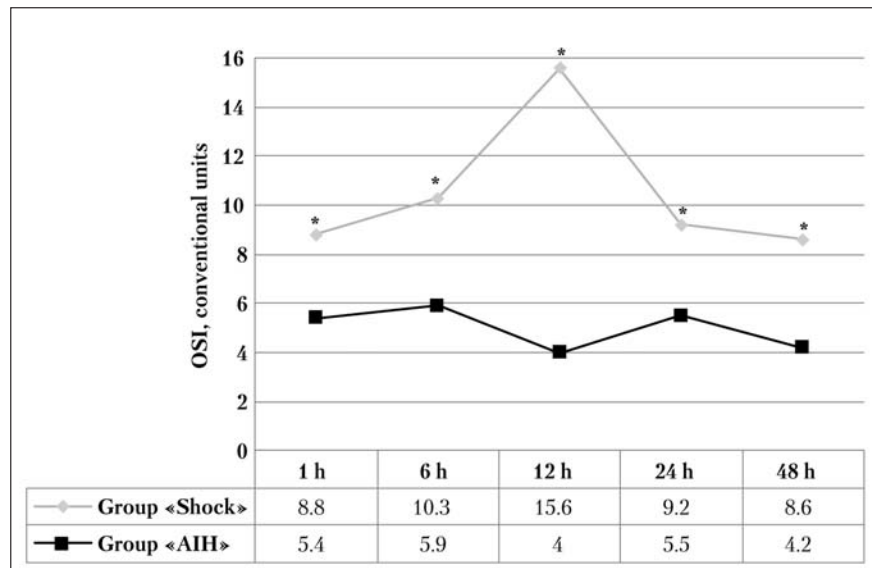


Рис. 3. Динамика OSI у новорожденных.

Fig. 3. OSI dynamics in the newborns.

Note.* — $P < 0.01$ — significance of differences between groups.

Примечание. Для рис. 3, 4: h — час; Conventional units — условные единицы. * — $p < 0,01$ — достоверность отличий между группами.

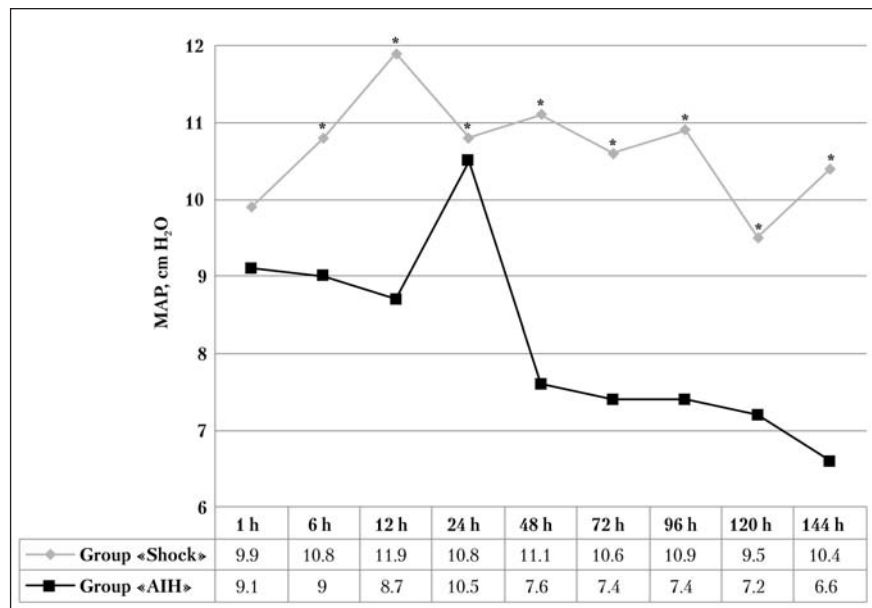


Рис. 4. Динамика среднего давления в дыхательных путях у новорожденных во время проведения ИВЛ.

Fig. 4. MAP dynamics in the newborns during the MV.

Note.* — $P < 0.01$ — significance of differences between groups.

Примечание. cm H₂O — см водн. ст. * — $p < 0,01$ — достоверность отличий между группами.

mild metabolic acidosis. Statistically significant differences in the studied parameters between groups of patients were found ($P < 0.01$).

To assess the severity of hypoxia, the oxygen saturation index (OSI) was calculated, that was resulted from the severity of hypoxemia [19]. As it can be seen from the plot (Fig. 3), the most severe

Таблица 2. Показатели респираторной терапии ($M \pm \sigma$).
Table 2. Parameters of respiratory therapy ($M \pm \sigma$).

| Parameters | Values of parameters in groups | |
|--------------------------------|--------------------------------|---------------|
| | «Shock», $n=27$ | «АИГ», $n=26$ |
| MV duration, h | 119.7±82 | 101±80 |
| The number of children on HFOV | 14 (51.8%)* | — |
| Start of HFOV, h | 17.6±5.2* | — |
| HFOV duration, h | 39.5±13.6* | — |

Note. * – $P < 0.01$ – significance of differences between groups.

Примечание. MV duration, h – длительность ИВЛ, час; The number of children on HFOV – количество детей на ВЧО ИВЛ; Start of HFOV – начало ВЧО ИВЛ; HFOV duration – длительность ВЧО ИВЛ. * – $p < 0,01$ – достоверность различий между группами.

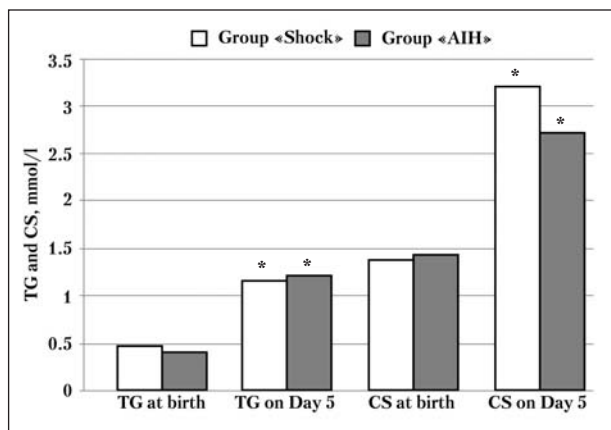


Рис. 5. Содержание ТГ и ХС у новорожденных в процессе лечения.

Fig. 5. TG and cholesterol levels in the newborns during treatment.

Note. For the meanings of abbreviations refer to materials and methods. * – was a significant growth of TG and CS levels as compared to the first 24 hours of life ($P < 0.01$).

Примечание. Расшифровку аббревиатур см. в материалах и методах: TG at birth – ТГ при рождении; TG on Day 5 – ТГ на 5 сутки; CS at birth – ХС при рождении; CS on Day 5 – ХС 5 сутки. * – достоверный рост показателей, по сравнению с 1-и сутками жизни ($p < 0,01$).

Исследовали некоторые показатели липидного обмена, в частности, триглицериды (ТГ) и холестерин (ХС), которые являются важнейшими компонентами клеточных мембран, играют роль в ранней постнатальной адаптации новорожденного ребенка (рис. 5). Содержание ТГ и ХС крови при рождении достоверно не отличалось между группами ($p > 0,01$). У детей группы «Шок» содержание ТГ составляло $0,46 \pm 0,4$ ммоль/л, в группе «ОИГ» – $0,39 \pm 0,2$ ммоль/л. При детальном анализе у 26,9% детей группы «ОИГ» выявили глубокую гипотриглицеридемию, концентрация ТГ в крови не превышала 0,2 ммоль/л (рис. 2). Это были глубоконедоношенные новорожденные со сроком гестации $30,1 \pm 1,7$ нед., массой тела при рождении 1510 ± 428 г, длительность ИВЛ у них составила $130,3 \pm 98$ час. У 33,3% новорожденных группы «Шок» также выявили глубокую гипотриглицеридемию, которая

hypoxemia at the birth was registered in newborns of the «Shock» group; the OSI value was significantly higher in children of this group than that in the «АИГ» ($P < 0.01$). Despite the treatment and mechanical ventilation, during the posthypoxic period, newborns from the «Shock» group were characterized by increased OSI values over 12 hours after birth; its significantly high level persisted for 48 hours after the delivery, as compared to newborns of the «АИГ» group ($P < 0.01$). In infants of the «АИГ» group, the studied parameter decreased indicating the short duration of hypoxia and recovery of the gas-exchange function of lungs.

The main objective of shock and hypoxia treatment was newborns' oxygen status normalization using the MV. In newborns of both groups, the synchronized intermittent mandatory ventilation (SIMV) became the starting ventilation mode. To assess the MV effectiveness, the resulting value of the ventilation parameters, MAP, was studied (Fig. 4). The selected ventilation parameters ensured an effective gas exchange and the required level of oxygenation in newborns of the «АИГ» group. The baseline MAP parameter in these children was close to the physiological values; its transient increase was registered by the 24th hour of the ventilation; then MV parameters were reduced, and the MAP values gradually decreased. A different situation was typical for newborns of the «Shock» group: to achieve an acceptable level of oxygenation within 24 hours after birth, MV settings were increased. Later, the mean MAP value throughout the treatment period remained the same with no trend to decrease indicating the need for MV with rigid parameters to achieve an acceptable oxygenation status. In the «Shock» group, a half of newborns required HFOV; however, in the «АИГ» group, there were no indications for this procedure (Table 2).

Some indicators of lipid metabolism particularly triglycerides (TG) and cholesterol (CS) levels were studied as essential components of cell membranes contributing to the early postnatal adaptation of a newborn baby (Fig. 5). TG and cholesterol levels did not significantly differ between groups

характерна для недоношенных детей со сроком гестации $30,4\pm 3,4$ нед., массой тела при рождении $1896,7\pm 700$ г. и длительностью ИВЛ $161,7\pm 86,4$ час. Выявили статистически достоверные отличия длительности ИВЛ между группами пациентов ($p<0,01$). При рождении у новорожденных обеих групп определяли гипохолестеринемия: $1,36\pm 0,5$ ммоль/л у детей группы «Шок» и $1,42\pm 0,6$ ммоль/л в группе «ОИГ», достоверных отличий между группами не выявили ($p>0,01$).

Проводимая терапия, направленная на устранение последствий перинатальной гипоксии, разрешению шока, способствовала нормализации показателей газообмена, КОС, содержания лактата, ТГ и ХС (рис. 5). Течение раннего восстановительного периода характеризовалось нормализацией показателей липидного обмена. К 5-м суткам жизни у детей группы «Шок» содержание ТГ составило $1,1\pm 0,6$, ХС — $3,2\pm 1,2$ ммоль/л, у новорожденных группы «ОИГ» содержание ТГ составило $1,2\pm 0,8$ ммоль/л, ХС — $2,8\pm 0,8$ ммоль/л, т. е. произошел достоверный рост показателей, по сравнению с первыми сутками жизни ($p<0,01$).

Перинатальная асфиксия и ее осложнения остаются главными причинами смертности и заболеваемости новорожденных. Несмотря на разработанные стандартные методы лечения и контроля, крайне важно восстановление функций в ближайшее часы и дни постгипоксического периода, т.к. в это время гипоксическое повреждение органов и тканей, а также головного мозга, может находиться в доклинической, обратимой стадии [20].

Новорожденные очень чувствительны к гипоксии и оксидативному стрессу, которые оказывают негативное влияние на пациентов в критическом состоянии, вызывая повреждение органов и систем на различном морфологическом уровне. Важна ранняя комплексная диагностика перинатальной гипоксии, шока с использованием как быстрых и достоверных лабораторных критериев, так и современных чувствительных маркеров гипоксии [1]. Лактат, как наиболее быстрый и доступный маркер, широко используется в диагностике этих состояний. Он является показателем адекватной доставки кислорода эритроцитами к органам и тканям, и позволяет оценить степень и длительность «кислородного голодания» тканей. Увеличение концентрации лактата свидетельствует об усилении анаэробного пути метаболизма в организме в условиях гипоксии, в том числе и в эритроцитах.

В настоящее время в основе патогенеза шока лежит мультимодальная концепция, позволяющая рассматривать возможные факторы развития постгипоксических осложнений у новорожденных. Крайне необходим диагностический и тера-

($P>0,01$). In the «Shock» group and in the «AИH» group, the TG level was 0.46 ± 0.4 mmol/l and 0.39 ± 0.2 mmol/l, respectively. A detailed analysis demonstrated that 26.9% of children in the «AИH» group presented severe hypotriglyceridemia; the TG blood level did not exceed 0.2 mmol/l (Fig. 2). These were small preterm infants with a gestational age of 30.1 ± 1.7 weeks and a birth weight of 1510 ± 428 g; the MV duration was equal to 130.3 ± 98 h. 33.3% of newborns of the «Shock» group also presented severe hypotriglyceridemia which is typical for preterm infants with a gestational age of 30.4 ± 3.4 weeks, birth weight of 1896.7 ± 700 , and MV duration of 161.7 ± 86.4 h. Statistically significant differences in the MV duration between groups of patients were found ($P<0.01$). Hypocholesterolemia was diagnosed in newborns of both groups at birth: 1.36 ± 0.5 mmol/l in infants of the «Shock» group and 1.42 ± 0.6 mmol/l in the «AИH» group; no significant differences between groups were found ($P>0.01$).

The therapy directed to eliminate consequences of perinatal hypoxia and resolve the shock contributed to normalization of gas exchange parameters, ABS, lactate, TG and CS levels (Fig. 5). The course of the early recovery period was characterized by normalization of lipid metabolism parameters. By the 5th day of life, the TG level in infants of the «Shock» group was equal to 1.1 ± 0.6 , the CS level was 3.2 ± 1.2 mmol/l; in newborns of the «AИH» group, the TG level was 1.2 ± 0.8 mmol/l, and the CS level was 2.8 ± 0.8 mmol/l, i.e. there was a significant growth as compared to the first 24 hours of life ($P<0.01$).

Perinatal asphyxia and its complications remain the main causes of mortality and morbidity of the newborns. Despite the existing standard methods of treatment and monitoring, it is extremely important to recover the function within the first hours and days of the post-hypoxic period, because at this time the hypoxic damage of organs and tissues, as well as of the brain might be in a pre-clinical, i.e. reversible stage [20].

Newborns are very sensitive to hypoxia and oxidative stress, which have a negative impact on critical state patients, causing damage of organs and systems at different morphological levels. Early complex diagnosis of perinatal hypoxia and shock using both fast and reliable laboratory criteria and modern sensitive markers of hypoxia is important [1]. Lactate as the quickest and most accessible method is widely used in the diagnosis of these conditions. It is an indicator of adequate oxygen delivery to organs and tissues by erythrocytes, and it allows assessing the degree and duration of tissue «oxygen starvation». The increased lactate levels indicate the enhancement of metabolic anaerobic pathway in a body in case of hypoxia, including erythrocytes.

At present, a multimodal concept is the basis of the pathogenesis of shock; it permits to consider pos-

пептический подход к критическому состоянию новорожденного, для проведения дифференциальной диагностики сепсиса и декомпенсированного порока сердца. Знание потенциальных опасных для жизни новорожденного состояний, в том числе и шока, позволяет значительно улучшить диагностику и улучшить результаты лечения [6].

Для лечения шока применяются различные тактики, но данные по долгосрочному выживанию и неврологическим результатам после различных методов лечения недостаточны, и будущие научно-исследовательские работы должны сосредоточиться на этом [21].

Заключение

При перинатальной гипоксии интранатально происходит комплексное нарушение метаболизма, проявляющееся при рождении метаболическим ацидозом различной степени выраженности, дисбалансом ТГ и ХС. Чем длительнее и тяжелее гипоксия, тем больше выражены нарушения кислотно-основного состава и содержания лактата крови при рождении. «Критические» показатели pH, лактата, дефицита буферных оснований крови (развитие декомпенсированного лактат-ацидоза) гипотриглицеридемия, гипохолестеринемия являются патогномичными для развития шока у новорожденных.

Литература

1. *Fattuoni C., Palmas F., Noto A., Fanos V., Barberini L.* Perinatal asphyxia: a review from a metabolomics perspective. *Molecules*. 2015; 20 (4): 7000–7016. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules20047000>. PMID: 25898414
2. *Jones J.G., Smith S.L.* Shock in the critically ill neonate. *J. Perinat. Neonatal. Nurs.* 2009; 23 (4): 346–354. <http://dx.doi.org/10.1097/JPN.0b013e3181ba5842>. PMID: 19915418
3. *Boskabadi H., Zakerihamidi M., Sadeghian M.H., Avan A., Ghayour-Mobarhan M., Ferns G.A.* Nucleated red blood cells count as a prognostic biomarker in predicting the complications of asphyxia in neonates. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2016; 24: 1–6. <http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2016.1256988>. PMID: 27809621
4. *Перепелица С.А., Голубев А.М., Мороз В.В., Алексеева С.В.* Причины острой интранатальной и постнатальной гипоксии у новорожденных. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (6): 17–22. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-6-17>
5. *Sharma D., Sharma P., Shastri S.* Golden 60 minutes of newborn's life: part 2: term neonate. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2016; 29: 1–6. <http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2016.1261399>. PMID: 27844484
6. *Gardiner M., Ruttan T.K., Kienstra A.J., Wilkinson M.* Making the quick diagnosis: a case of neonatal shock. *J. Emerg. Med.* 2016; 13: pii: S0736-4679(16)30991-X. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jemermed.2016.11.003>. PMID: 27986330
7. *Фарейтор Е.В., Литвинова А.М., Захарова С.Ю., Пестряева Л.А.* Состояние газового гомеостаза и кислородтранспортной функции крови у детей первого года жизни с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. *Рос. вестн. перинатол. педиатр.* 2015; 60 (2): 57–65.
8. *Паршин Е.В., Александрович Ю.С., Кушнерик Л.А., Блинов С.А., Пишенисов К.В., Нурмагамбетова Б.К.* Показатели кислородного статуса как маркеры дисфункции почек у новорожденных в критическом состоянии. *Общая реаниматология*. 2010; 6 (2): 62–67. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2010-2-62>
9. *Simovic A., Stojkovic A., Savic D., Milovanovic D.R.* Can a single lactate value predict adverse outcome in critically ill newborn? *Bratisl. Lek. Listy*. 2015; 116 (10): 591–595. https://doi.org/10.4149/bll_2015_115. PMID: 26531869
10. *Перепелица С.А., Седнев О.В.* Патогенетическая роль нарушения обмена холестерина и триглицеридов в развитии критических состояний. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (5): 67–74. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2015-5-67-74>

sible factors of development of posthypoxic complications in newborns. A diagnostic and therapeutic approach to manage the newborn's critical state is essential for differential diagnosis of sepsis or critical heart defect. Knowledge of potential life-threatening conditions of newborns including shock can significantly improve the diagnosis and improve the results of treatment [6].

Different strategies are applied to treat shock, but data on long-term survival and neurological outcomes after different treatment options are insufficient, and future research should focus on this [21].

Conclusion

Therefore, the study demonstrated that there was intranatal complex metabolism impairment in the case of perinatal hypoxia; at birth, it manifested by metabolic acidosis of various degrees of severity and imbalance of triglycerides and cholesterol levels. The longer and more severe hypoxia is, the more severe acid-base balance and blood lactate level impairment at birth become. Critical pH and lactate values, blood buffer base deficiency (development of decompensated lactic acidosis), hypotriglyceridemia, and hypocholesterolemia are pathognomonic for perinatal hypoxia and shock development in newborns.

References

1. *Fattuoni C., Palmas F., Noto A., Fanos V., Barberini L.* Perinatal asphyxia: a review from a metabolomics perspective. *Molecules*. 2015; 20 (4): 7000–7016. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules20047000>. PMID: 25898414
2. *Jones J.G., Smith S.L.* Shock in the critically ill neonate. *J. Perinat. Neonatal. Nurs.* 2009; 23 (4): 346–354. <http://dx.doi.org/10.1097/JPN.0b013e3181ba5842>. PMID: 19915418
3. *Boskabadi H., Zakerihamidi M., Sadeghian M.H., Avan A., Ghayour-Mobarhan M., Ferns G.A.* Nucleated red blood cells count as a prognostic biomarker in predicting the complications of asphyxia in neonates. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2016; 24: 1–6. <http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2016.1256988>. PMID: 27809621
4. *Perepelitsa S.A., Golubev A.M., Moroz V.V., Alekseyeva S.V.* Causes of acute intranatal and postnatal hypoxia in neonatal infants. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2012; 8 (6): 17–22. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-6-17>. [In Russ., In Engl.]
5. *Sharma D., Sharma P., Shastri S.* Golden 60 minutes of newborn's life: part 2: term neonate. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2016; 29: 1–6. <http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2016.1261399>. PMID: 27844484
6. *Gardiner M., Ruttan T.K., Kienstra A.J., Wilkinson M.* Making the quick diagnosis: a case of neonatal shock. *J. Emerg. Med.* 2016; 13: pii: S0736-4679(16)30991-X. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jemermed.2016.11.003>. PMID: 27986330
7. *Fareitor E.V., Litvinova A.M., Zakharova S.Yu., Pestryaeva L.A.* Blood gas homeostasis and oxygen-transport function in very low and extremely low birth weight infants during the first year of life. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii*. 2015; 60 (2): 57–65. [In Russ.]
8. *Parshin E.V., Aleksandrovich Yu.S., Kushnerik L.A., Blinov S.A., Pshenishov K.V., Nurmagambetova B.K.* Oxygen status parameters as markers of renal dysfunction in neonatal infants with critical status. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2010; 6 (2): 62–67. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2010-2-62>. [In Russ., In Engl.]
9. *Simovic A., Stojkovic A., Savic D., Milovanovic D.R.* Can a single lactate value predict adverse outcome in critically ill newborn? *Bratisl. Lek. Listy*. 2015; 116 (10): 591–595. https://doi.org/10.4149/bll_2015_115. PMID: 26531869
10. *Perepelitsa S.A., Sednev O.V.* Pathogenetic role of cholesterol and triglyceride metabolic disturbances in the development of critical con-

11. Kimmoun A., Novy E., Auchet T., Ducrocq N., Levy B. Hemodynamic consequences of severe lactic acidosis in shock states: from bench to bedside. *Crit. Care.* 2015; 19: 175. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-015-0896-7>. PMID: 25887061
12. Bröer S., Schneider H.P., Bröer A., Rahman B., Hamprecht B., Deitmer J.W. Characterization of the monocarboxylate transporter 1 expressed in *Xenopus laevis* oocytes by changes in cytosolic pH. *Biochem. J.* 1998; 333 (Pt 1): 167–174. <https://doi.org/10.1042/bj3330167>. PMID: 9639576
13. Gunnerson K.J., Saul M., He S., Kellum J.A. Lactate versus non-lactate metabolic acidosis: a retrospective outcome evaluation of critically ill patients. *Crit. Care.* 2006; 10 (1): R22. <http://dx.doi.org/10.1186/cc3987>. PMID: 16507145
14. Jung B., Rimmel T., Le Goff C., Chanques G., Corne P., Jonquet O., Muller L., Lefrant J.Y., Guervilly C., Papazian L., Allaouchiche B., Jaber S.; AzuRea Group. Severe metabolic or mixed acidemia on intensive care unit admission: incidence, prognosis and administration of buffer therapy. A prospective, multiple-center study. *Crit. Care.* 2011; 15 (5): R238. <http://dx.doi.org/10.1186/cc10487>. PMID: 21995879
15. Vavilala M.S., Richards T.L., Roberts J.S., Chiu H., Pihoker C., Bradford H., Deeter K., Marro K.I., Shaw D. Change in blood-brain barrier permeability during pediatric diabetic ketoacidosis treatment. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2010; 11 (3): 332–338. <http://dx.doi.org/10.1097/PCC.0b013e3181c013f4>. PMID: 19838141
16. Перепелица С.А., Седнев О.В. Перинатальные нарушения обмена триглицеридов и холестерина у новорожденных. *Общая реаниматология.* 2015; 11 (6): 28–37. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-6-28-37>
17. Перепелица С.А., Алексеева С.В., Лучина А.А. Влияние перинатальных нарушений метаболизма на выбор режима искусственной вентиляции легких у новорожденных. *Анестезиология и реаниматология.* 2016; 61 (4): 275–280. <http://dx.doi.org/10.18821/0201-7563-2016-61-4-275-280>
18. Володин Н.Н. (ред.). Неонатология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008: 749.
19. Rawat M., Chandrasekharan P.K., Williams A., Gugino S., Koenigsnecht C., Swartz D., Ma C.X., Mathew B., Nair J., Lakshminrusimha S. Oxygen saturation index and severity of hypoxic respiratory failure. *Neonatology.* 2015; 107 (3): 161–166. <http://dx.doi.org/10.1159/000369774>. PMID: 25592054
20. Satriano A., Pluchinotta F., Gazzolo F., Serpero L., Gazzolo D. The potentials and limitations of neuro-biomarkers as predictors of outcome in neonates with birth asphyxia. *Early Hum. Dev.* 2017; 105: 63–67. <http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2016.12.005>. PMID: 27993431
21. Bhat B.V., Plakkal N. Management of shock in neonates. *Indian J. Pediatr.* 2015; 82 (10): 923–929. <http://dx.doi.org/10.1007/s12098-015-1758-7>. PMID: 25990594
- ditions. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2015; 11 (5): 67–74. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-5-67-74>. [In Russ., In Engl.]
11. Kimmoun A., Novy E., Auchet T., Ducrocq N., Levy B. Hemodynamic consequences of severe lactic acidosis in shock states: from bench to bedside. *Crit. Care.* 2015; 19: 175. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-015-0896-7>. PMID: 25887061
12. Bröer S., Schneider H.P., Bröer A., Rahman B., Hamprecht B., Deitmer J.W. Characterization of the monocarboxylate transporter 1 expressed in *Xenopus laevis* oocytes by changes in cytosolic pH. *Biochem. J.* 1998; 333 (Pt 1): 167–174. <https://doi.org/10.1042/bj3330167>. PMID: 9639576
13. Gunnerson K.J., Saul M., He S., Kellum J.A. Lactate versus non-lactate metabolic acidosis: a retrospective outcome evaluation of critically ill patients. *Crit. Care.* 2006; 10 (1): R22. <http://dx.doi.org/10.1186/cc3987>. PMID: 16507145
14. Jung B., Rimmel T., Le Goff C., Chanques G., Corne P., Jonquet O., Muller L., Lefrant J.Y., Guervilly C., Papazian L., Allaouchiche B., Jaber S.; AzuRea Group. Severe metabolic or mixed acidemia on intensive care unit admission: incidence, prognosis and administration of buffer therapy. A prospective, multiple-center study. *Crit. Care.* 2011; 15 (5): R238. <http://dx.doi.org/10.1186/cc10487>. PMID: 21995879
15. Vavilala M.S., Richards T.L., Roberts J.S., Chiu H., Pihoker C., Bradford H., Deeter K., Marro K.I., Shaw D. Change in blood-brain barrier permeability during pediatric diabetic ketoacidosis treatment. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2010; 11 (3): 332–338. <http://dx.doi.org/10.1097/PCC.0b013e3181c013f4>. PMID: 19838141
16. Perepelitsa S.A., Sednev O.V. Perinatal triglyceride and cholesterol metabolic disturbances in newborn infants. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2015; 11 (6): 28–37. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-6-28-37>. [In Russ., In Engl.]
17. Perepelitsa S.A., Alekseyeva S.V., Luchina A.A. The impact of perinatal metabolic disorders choice mode mechanical ventilation in newborns. *Anesteziologiya i Reanimatologiya.* 2016; 61 (4): 275–280. <http://dx.doi.org/10.18821/0201-7563-2016-61-4-275-280>. [In Russ.]
18. Volodin N.N. (red.). Neonatology. National guide. Moscow: GEOTAR-Media; 2008: 749. [In Russ.]
19. Rawat M., Chandrasekharan P.K., Williams A., Gugino S., Koenigsnecht C., Swartz D., Ma C.X., Mathew B., Nair J., Lakshminrusimha S. Oxygen saturation index and severity of hypoxic respiratory failure. *Neonatology.* 2015; 107 (3): 161–166. <http://dx.doi.org/10.1159/000369774>. PMID: 25592054
20. Satriano A., Pluchinotta F., Gazzolo F., Serpero L., Gazzolo D. The potentials and limitations of neuro-biomarkers as predictors of outcome in neonates with birth asphyxia. *Early Hum. Dev.* 2017; 105: 63–67. <http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2016.12.005>. PMID: 27993431
21. Bhat B.V., Plakkal N. Management of shock in neonates. *Indian J. Pediatr.* 2015; 82 (10): 923–929. <http://dx.doi.org/10.1007/s12098-015-1758-7>. PMID: 25990594

Поступила 19.02.17

Received 19.02.17

Диссертации на соискание ученой степени доктора наук без опубликования основных научных результатов в ведущих журналах и изданиях, перечень которых утвержден Высшей аттестационной комиссией, будут отклонены в связи с нарушением п. 10 Положения о порядке присуждения ученых степеней.

Перечень журналов ВАК, издаваемых в Российской Федерации по специальности 14.01.20 «Анестезиология и реаниматология», в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата медицинских наук:

- *Анестезиология и реаниматология;*
- *Общая реаниматология.*