

Лекции

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Петрова А.С.^{1,2}, Зубков В.В.³, Захарова Н.И.¹, Лаврентьев С.Н.^{1,2}, Кондратьев М.В.^{1,2}, Грызунова А.С.^{1,2}, Серова О.Ф.²

Перинатальная асфиксия доношенных новорождённых: от патофизиологии к долгосрочным исходам

¹ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства МЗ МО», 115093, Москва, Россия;

²ГБУЗ МО «Московский областной перинатальный центр», 143903, Московская область, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава РФ, 117198, Москва, Россия

Окружающая среда плода и особенности кровообращения сильно отличаются от таковых во внеутробной жизни. Механизмы адаптации эволюционировали, чтобы плод мог развиваться в условиях относительной гипоксемии и обеспечивать адекватную доставку кислорода к мозгу и сердцу. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире рождаются от 4 до 9 млн новорождённых в состоянии перинатальной асфиксии. В странах со средним и низким уровнем дохода этот показатель выше, чем в странах с высоким уровнем дохода, но в целом частота перинатальной асфиксии остается на достаточно высоком уровне в современном мире. Перинатальная асфиксия и гипоксически-ишемическая энцефалопатия у новорождённых может стать причиной полиорганной недостаточности в неонатальном периоде, а также развития тяжёлых заболеваний в последующем, а кроме того, приводить к инвалидизации и смертности. Для перинатальной асфиксии характерно нарушение газообмена, которое может приводить к различной степени гипоксии, гиперкапнии и ацидозу в зависимости от продолжительности, однако степень тяжести нарушения доставки кислорода к головному мозгу не имеет точных критериев. Кроме того, до конца не изучены точные механизмы патофизиологии перинатальной асфиксии, вследствие чего «золотой стандарт» лечения остается активной областью исследований. В публикации отражены современные взгляды на основные этапы патогенеза перинатальной асфиксии, показаны изменения кровообращения во время родов и в неонатальном периоде, представлены актуальные данные о возникающих нарушениях в организме новорождённого на фоне гипоксической ишемической энцефалопатии.

Ключевые слова: перинатальная асфиксия; интранатальная гипоксия; гипоксически-ишемическая энцефалопатия; терапевтическая гипотермия; полиорганная дисфункция

Для цитирования: Петрова А.С., Зубков В.В., Захарова Н.И., Лаврентьев С.Н., Кондратьев М.В., Грызунова А.С., Серова О.Ф. Перинатальная асфиксия доношенных новорождённых: от патофизиологии к долгосрочным исходам. *Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна*. 2023; 4(2): 88–96. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2023-4-2-88-96> <https://elibrary.ru/dxflzb>

Для корреспонденции: Петрова Анастасия Сергеевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник ГБУЗ МО «НИКИ детства Минздрава Московской области», заместитель главного врача ГБУЗ МО «МОПЦ», E-mail: as.petrova@icloud.com

Участие авторов:

Петрова А.С. концепция, написание текста;
Зубков В.В. концепция;
Лаврентьев С.Н. написание текста;
Кондратьев М.В. написание текста;
Грызунова А.С. написание текста;
Захарова Н.И. редактирование текста;
Серова О.Ф. редактирование текста.
Все соавторы утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 04.05.2023

Принята к печати 26.05.2023

Опубликована 30.06.2023

Anastasiya S. Petrova^{1,2}, Viktor V. Zubkov³, Nina I. Zakharova¹, Semen N. Lavrent'ev^{1,2}, Maksim V. Kondrat'ev^{1,2}, Anastasiya S. Gryzunova^{1,2}, Olga F. Serova²

Perinatal asphyxia of full-term newborns: from pathophysiology to long-term outcomes

¹Research Clinical Institute of Childhood of the Moscow Region, Moscow, 115093, Russian Federation;

²Moscow Regional Perinatal Center, Balashikha, 143900, Russian Federation;

³National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov, Moscow, 117198, Russian Federation

The fetal environment and circulatory patterns are very different from that of extrauterine life. The fetus evolved to thrive and grow in a relative hypoxic environment adapted several mechanisms in response to changes in oxygen concentration in the blood to ensure optimal oxygen

delivery to the brain and heart. However according to estimates of the World Health Organization in the world from 4 to 9 million newborns are born annually in a state of perinatal asphyxia. In economically underdeveloped countries, this indicator is higher than in developed countries, but in general, the frequency of perinatal asphyxia remains at a rather high level in the modern world. Perinatal asphyxia or hypoxic-ischemic encephalopathy, in newborns can cause multiple organ dysfunction in the neonatal period, severe diseases in the future, lead to disability and infant mortality. Perinatal asphyxia is characterized by a violation of gas exchange, which can lead to varying degrees of hypoxia, hypercapnia and acidosis, depending on the duration and degree of interruption of air flow, however, obstructed perinatal gas exchange does not have precise biochemical criteria. In addition, the exact mechanisms of pathophysiology of perinatal asphyxia have not been fully studied, as a result of which the “gold standard” of treatment remains an active area of research. The publication reflects modern views on the main stages of the pathogenesis of perinatal asphyxia, shows changes in blood circulation during delivery and the neonatal period, presents current data on emerging disorders in the newborn's body against the background of hypoxic ischemic encephalopathy.

Keywords: perinatal asphyxia; intranatal hypoxia; hypoxic-ischemic encephalopathy; multiple organ dysfunction

For citation: Petrova A.S., Zubkov V.V., Zakharova N.I., Lavrent'ev S.N., Kondrat'ev M.V., Gry'zunova A.S., Serova O.F. Perinatal asphyxia of full-term newborns: from pathophysiology to long-term outcomes. *Nevrologicheskiy zhurnal imeni L.O. Badalyana* (L.O. Badalyan Neurological Journal). 2023; 4(2): 88–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2023-4-2-88-96> <https://elibrary.ru/dxflzb>

For correspondence: Anastasiya S. Petrova, MD, PhD, DSci., leading researcher of the Moscow Regional Perinatal Center, Moscow, 115093, Russian Federation; deputy chief physician of Moscow Regional Perinatal Center, Balashikha, 143900, Russian Federation.
E-mail: as.petrova@icloud.com

Information about authors:

Petrova A.S.	https://orcid.org/0000-0002-8020-2598
Zubkov V.V.	https://orcid.org/0000-0001-8366-5208
Zakharova N.I.	https://orcid.org/0000-0002-1550-5621
Lavrent'ev S.N.	https://orcid.org/0000-0002-2214-1336
Kondrat'ev M.V.	https://orcid.org/0000-0003-4531-1323
Gry'zunova A.S.	https://orcid.org/0000-0003-1408-6450
Serova O.F.	https://orcid.org/0000-0002-4088-4619

Contribution:

Petrova A.S.	concept, writing text;
Zubkov V.V.	concept;
Zakharova N.I.	editing;
Lavrent'ev S.N.	writing text;
Kondrat'ev M.V.	writing text;
Gry'zunova A.S.	writing text;
Serova O.F.	editing.

All co-authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of its final version.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: May 4, 2023

Accepted: May 26, 2023

Published: June 30, 2023

По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в мире 4–9 млн новорождённых (НР) ежегодно рождаются в состоянии перинатальной асфиксии (ПА). В переложении на 1000 доношенных живорождений эти цифры составляют 1–8 в экономически развитых странах и 25 — в экономически слабо развитых [1].

В России в 2020 г. заболеваемость НР внутриутробной гипоксией и асфиксией в родах была установлена у 13,3% детей. Эти данные имеют существенные различия по разным субъектам России. Так, например, в Ивановской области из 5749 живорождённых ПА была диагностирована у 14,2% недоношенных и у 2,69% доношенных НР [2]. В Московской области в 2022 г. у 3204 НР отмечались интранатальная гипоксия и асфиксия в родах, из них 2416 (19%) родились в срок, 788 (2,9%) — преждевременно.

Частота ПА у недоношенных детей выше, чем у доношенных НР, но в структуре неонатальных потерь может достигать 50% [3]. В России в 2021 г. внутриутробная гипоксия и асфиксия в родах стала причиной перинатальной гибели в 3,2% случаев, дыхательные расстройства — в 6,1% случаев.

ПА характеризуется прогрессирующими гипоксией, гиперкапнией и ацидозом, которые приводят к временному, но потенциально опасному кислородному голоданию. Наиболее серьёзным её осложнением является гипоксическая ишемическая энцефалопатия (ГИЭ), тяжёлая форма проявляется у 2,5 из 1000 живорождённых [4] и часто приводит к смерти НР [5]. Во время асфиксии для сохранения адекватной перфузии и насыщения кислородом мозга, сердца и надпочечников, происходит перераспределение сердечного выброса за счёт уменьшения кровоснабжения других органов, способствующее в дальнейшем их вторичному повреждению [6–8]. Недостаточность плацентарного кровотока является одной из основных причин развития полиорганной дисфункции [6, 7, 9]. Если уменьшение кровотока сохраняется в течение определённого времени, локальное сужение сосудов может вызвать повреждение клеток и нарушение функционирования тканей, вызывая неонатальную дисфункцию [7, 8]. У НР, перенёсших ПА, помимо поражения ЦНС, диагностируют дисфункцию одного и более органов [8]. Таким образом, ГИЭ и полиорганная дис-

функция могут обуславливать высокий риск тяжёлых осложнений на протяжении всей жизни [10].

Несмотря на большой объём данных в мировой медицинской литературе по ПА, поиск информативных маркеров для точного прогнозирования тяжести поражений ГИЭ представляет большой научный и практический интерес. В настоящее время нет полного понимания патофизиологии ПА, а «золотой стандарт» лечения остаётся активной областью исследований.

Определение асфиксии при рождении

Термин «асфиксия при рождении» был введён Всемирной организацией здравоохранения в 1997 г. для описания клинического состояния НР, который не может инициировать и/или поддерживать адекватное самостоятельное дыхание при рождении [11, 12]. Это состояние, при котором НР требуется экстренная помощь для обеспечения дыхания. Однако термин не точно обозначает причину патологии.

Для ПА характерно нарушение газообмена, которое может приводить к различной степени гипоксии, гиперкапнии и ацидоза в зависимости от продолжительности и степени прерывания воздушного потока. Затруднённый перинатальный газообмен не имеет точных биохимических критериев. Был предложен ряд клинических и биохимических маркеров для прогнозирования, подтверждения или определения ПА: рН пуповинной крови, показатели по шкале Апгар, оценка ацидоза, и признаки респираторного дистресс-синдрома [13]. Однако все они остаются дискуссионными [14, 15].

Изменения кровообращения во время родов и в неонатальном периоде

Внутриутробно плод развивается в состоянии гипоксемии, но не гипоксии. Кислород легко диффундирует в кровотоки плода из кровеносной системы матери, связываясь с фетальным гемоглобином [16]. Кровь поступает в плаценту и возвращается к плоду через пупочную вену, большая её часть поступает в венозный проток. Уровень насыщения крови кислородом (PO_2) варьирует от 32 до 35 мм рт. ст. В правом предсердии — менее насыщенная кислородом кровь из нижней полой вены. Более насыщенная кислородом кровь из пупочной вены попадает в левое предсердие через овальное окно прежде выхода из левого желудочка для снабжения двух артерий (сонной и коронарной). Она поступает через артериальный проток в аорту, смешиваясь с кровью правого желудочка [12, 17]. У плода мозг и сердце обеспечиваются кровью, более насыщенной кислородом с PO_2 около 28 мм рт. ст. Из нижней и верхней полых вен кровь, с меньшим насыщением кислорода смешивается с плацентарной. Почти 90% объёма крови обходит лёгкие через открытый артериальный проток и поступает в аорту дистальнее сонной и коронарной артерий. Кровь в правом желудочке имеет PO_2 15–25 мм рт. ст. [12, 17].

Сокращения матки в родах способствуют периодическому снижению маточного артериального кровотока и уменьшению потока в межворсинчатое пространство. Такое «нарушение» трансплацентарного газообмена носит временный характер и, как правило, не представляет опасности для плода, что было показано при исследовании фетального кровообращения. Предполагается, что подобные изменения кровообращения способствуют адаптации плода к последующему внеутробному дыханию [12, 17, 18].

Поскольку кровообращение переключается с параллельного на последовательное, оттеки из левого и правого желудочков должны быть уравновешены. Завершение этого процесса занимает после рождения от нескольких дней до нескольких недель. С первым вдохом НР лёгочное сосудистое сопротивление уменьшается, и происходит раскрытие лёгких. Другим важным фактором для системного кровообращения НР служит пережатие пуповины [19, 20]. Лёгочный кровоток увеличивается, лёгочная венозная часть крови возвращается в левое предсердие, закрывая овальное отверстие. Шунтирование справа налево в артериальном протоке уменьшается и меняется на противоположное. Давление крови в лёгочной артерии снижается ещё больше, а системное кровяное давление увеличивается, что и обуславливает движение вспять протокового шунта. Увеличение PaO_2 стимулирует закрытие протоков. У недоношенных НР незрелый миокард не способен перекачивать кровь при внезапно повышенном системном сосудистом сопротивлении. Это может привести к преходящему снижению системного кровотока и снижению мозгового кровотока. Таким образом, переход от внутриутробной к неонатальной жизни включает в себя сложные этапы кровообращения, обеспечивающие неонатальную выживаемость [19–21].

Патофизиология асфиксии при рождении

Задержка начала лёгочной вентиляции при рождении приводит к снижению PO_2 и уменьшению доставки кислорода к мозгу для обеспечения аэробного метаболизма. Если гипоксия сохраняется, происходит метаболический переход к гликолизу, который для нейронов является плохим метаболическим вариантом ввиду низких запасов глюкозы в ткани мозга и недостаточного выхода АТФ при гликолизе. В условиях гипоксии гликолиз генерирует лактат, накапливающийся во внеклеточных компартментах и вызывающий ацидоз. В 2011 г. М.Т. Wyss и соавт. высказывали предположение о лактате как источнике энергии для нейронов [22]. В более поздних исследованиях механизмов энергетического обмена в нейронах и астроцитах при ГИЭ было показано, что уровень лактата достигает своего пика через 2–6 ч после гипоксически-ишемического повреждения, а глюкоза — через 6–12 ч [23]. Уровни экспрессии монокарбоновой кислоты и белков-транспортеров глюкозы (MCT и GLUT) мак-

симально увеличивались через 12–24 ч, а затем снижались. Эти результаты свидетельствуют о том, что переносчики лактата и глюкозы оказывают синергетическое влияние на энергетический обмен нейронов и астроцитов после гипоксическо-ишемической реперфузионной травмы головного мозга.

Реоксигенация является ещё одним процессом, необходимым для выживания, однако метаболизм в органах различен. Выделяют метаболически привилегированные (мозговое вещество надпочечников, мозг, сердце) и менее привилегированные (организм в целом, почки, мышцы) органы. Реоксигенация повышает уровень внеклеточного глутамата, что усиливает активацию Na,K-АТФазы и потребление АТФ. Высокие уровни внеклеточного глутамата превышают буферную способность астроцитов и вызывают непрерывную гиперактивацию его рецепторов. Наиболее значимые из них — подтип N-метил-D-аспартат — связаны с ионными каналами. Усиление их экспрессии приводит к нарушению гомеостаза и, как следствие, метаболическому кризу с выраженным ацидозом и накоплением лактата. При ГИЭ в экспериментальных исследованиях на крысах было показано, что концентрация лактата в неостриатуме (хвостовой зоне и скорлупе) в 2 раза превышала таковую в других зонах базального ганглия [24]. Подобное состояние может развиваться в незрелом мозге на фоне внутриутробной гипоксии и изменить пластичность головного мозга в аспекте развития синапсов и нейронных цепей. Могут формироваться аномальные пре- и постсинаптическое уплотнение мембран, деградация белка, нарушение синапсина; прерывается постнатальный нейрогенез с уменьшением длины и ветвления нейритов и миелинизации. Развивающаяся чрезмерная пластичность как компенсация потерянных нейронов может усилить когнитивные нарушения в постнатальном периоде [25].

У всех видов млекопитающих при рождении отмечается период обязательной или транзитной асфиксии НР [26, 27]. На тяжесть гипоксии-ишемии могут влиять различные факторы со стороны как матери, так и плода [26–29]. ПА может возникать в течение внутриутробной жизни в 50% случаев, в родах — в 40%, после рождения — в 10% [14].

Патофизиология ПА сложная в связи с различными факторами риска. Факторы риска включают возраст и хронические заболевания матери (сахарный диабет, гипертоническая болезнь, гестозы и др.), могут оказывать негативное влияние на фетоплацентарную систему. К плацентарным факторам риска относят преждевременную её отслойку, внутриматочные гематомы, плацентарную недостаточность и хориоамнионит. Неонатальные факторы включают окклюзию пуповины, аномалии, пороки развития и задержку роста плода [30].

Компенсаторные механизмы при асфиксии

ПА негативно влияет на переход от внутриутробной к внеутробной жизни. При плацентарной гипоксии

у плода происходят циркуляторные и нециркуляторные изменения. Наиболее важной является централизация кровотока для обеспечения мозга, миокарда и надпочечников. Снижается обеспечение кровью кожи, почек, кишечника и мышечной ткани [31]. Предполагается инициация сонного синуса (в области бифуркации общей сонной артерии) периферическими хеморецепторами, катехоламином. При этом снижаются мозговое сосудистое сопротивление и мозговая перфузия — наступает повреждение нейронов. Этот механизм централизации не всегда может сохранить физиологические потребности плода в гипоксических условиях [31].

После 30 с абсолютной гипоксии у ребёнка наблюдается короткий период ритмичных и учащённых вдохов и кратковременной стадии первичного апноэ (30–60 с). Во время этой фазы возникает брадикардия, за которой следуют судорожные вдохи продолжительностью до 4 мин, после которых возникает вторичное апноэ. При отсутствии реанимационного пособия наступает смерть НР [14, 31].

Для компенсации дефицита кислорода увеличивается транспортная способность фетального гемоглобина и диссоциации кислорода [32]. Мозг при гипоксии может использовать такие энергетические субстраты, как лактатные и кетоновые тела из-за быстрого истощения запасов нейроглиального гликогена (менее 5 мин) [14]. У выживших НР с умеренной и тяжёлой ГИЭ регистрируется высокая частота неврологических и психических расстройств: судороги, церебральный паралич, когнитивные нарушения, расстройства двигательной функции, потеря зрения и/или слуха, поведенческие изменения, шизофрения и эпилепсия [26, 33, 34].

Последствия перинатальной асфиксии

У НР, переживших ПА, полиорганное повреждение представляет собой высокий риск развития тяжёлых заболеваний на протяжении всей жизни [35, 36].

Биохимические механизмы при асфиксии и ишемии ответственны за ухудшение состояния различных органов и систем: центральная нервная система — в 28% случаев; сердечно-сосудистая система — в 25%, почки — в 50%, лёгкие — в 23% [37].

Компенсаторные механизмы участвуют в перераспределении сердечного выброса, централизации притока крови к жизненно важным органам, снижении потребления кислорода [38]. Сердце и почки — наиболее вовлечённые внемозговые органы при ПА [37, 39]. Периферическая вазоконстрикция в механизме перераспределения крови опосредована норадреналином, аргинином, вазопрессином, нейропептидом Y и ангиотензином II [40]. ПА влияет на сократительную способность миофибрилл, вызывая мышечную гипотонию; риск ишемического повреждения сердца вследствие снижения сердечного выброса и уменьшения коронарной перфузии [41]. Именно поэтому все НР с ПА нуждаются в аминергической поддержке.

Ферменты, определяемые в сыворотке крови и свидетельствующие об изменении работы органов и систем (как, например, для сердца — креатинкиназа и её метаболит, креатинфосфокиназа, тропонины, нейродиуретический пептид), являются диагностическими маркерами, однако их непосредственные и долгосрочные последствия изучены недостаточно [42–44]. Электрокардиография и рентгенография грудной клетки применяются с целью раннего выявления повреждения миокарда. Транзиторная ишемия миокарда, вторичная по отношению к ПА, встречается намного чаще, чем указывалось ранее [45]. Описаны осложнения ПА: кардиомегалия, признаки ишемии миокарда, аритмии, дисфункция атриовентрикулярного клапана, устойчивая синусовая брадикардия и снижение сократимости желудочков [46, 47].

Снижение кровоснабжения почек вызывает острое почечное повреждение у 50–72% НР с ПА [48]. Клетки почечной паренхимы имеют ограниченную функциональность в анаэробных условиях и высокую восприимчивость к реперфузии. Снижение выделительной функции почек коррелирует с риском заболеваемости и смертности НР с ПА [46]. Однако почечная недостаточность не всегда сопровождается олигурией [7, 49].

До рождения высокое сосудистое сопротивление почек и активность ренина плазмы, низкая скорость клубочковой фильтрации создают особую чувствительность почек к гипоперфузии. Основным типом повреждения почек является острый канальцевый некроз и, в более тяжёлых случаях, диффузный кортикальный некроз почек [49]. Длительная гипоперфузия повреждает клетки с более высоким потреблением энергией, вызывая некроз проксимальных канальцев и восходящей петли Генле. Нейтрофилы ишемизированной почечной ткани и цитотоксические вещества могут способствовать повреждению не только эндотелиальных клеток, но и всей почки [50].

У НР с ГИЭ, которым проводилась управляемая терапевтическая гипотермия, неоднозначно оценивается функция почек. У таких НР в течение раннего неонатального периода информативен уровень креатинина в сыворотке крови [51]. У НР с ГИЭ на управляемой терапевтической гипотермии при остром почечном повреждении были обнаружены повышенные уровни липокалина, ассоциированного с желатинозой нейтрофилов, молекул повреждения почек 1 и интерлейкина-18 [52–55]. Ввиду значительной вариабельности их уровней и не точно определённых пороговых значений клиническая полезность этих маркеров пока не ясна [56].

Повреждение печени обусловлено вторичной гипоперфузией [57, 58]. Связь между ПА и повреждением печени по частоте встречаемости варьирует в пределах от 22% до 80% [59, 60], что обусловлено критериями включения, применяемыми в каждом исследовании. Повреждение печени может быть не диагностировано, если для его идентификации используются печёноч-

ные маркеры, поскольку нормальные уровни трансаминаз или лактатдегидрогеназы не исключают её повреждение. Так, были изучены биохимические параметры функции печени у 100 доношенных НР с ПА (1-я группа) и 50 здоровых НР в качестве группы контроля (2-я группа). Все параметры измерялись на 1, 3 и 10-й дни после рождения. Нарушение функции печени было зарегистрировано у 48% НР с ПА. В 1-й день жизни показатели АЛТ, АСТ, ЛДГ и МНО плазмы были значительно выше в 1-й группе по сравнению со 2-й. Общий белок и сывороточный альбумин ниже в 1-й группе по сравнению со 2-й. Показатели АЛТ, АСТ, ЛДГ имели положительную корреляцию с тяжестью ГИЭ [61].

Развитие полной печёночной недостаточности достаточно редко встречается при ПА [60], однако поражение печени повышает вероятность летального исхода [61]. Это происходит прежде всего потому, что при нарушенной функции печени на фоне ПА наступают различные коагулопатии. У НР с ПА протромбиновое время и МНО значительно повышены [58, 60], существует риск кровотечения при наличии дополнительных изменений, таких как снижение количества тромбоцитов или уровня фибриногена [7]. Несмотря на то что в печень синтезирует большинство белков, участвующих в свёртывании крови, механизм кровотечения при гипоксии до конца не изучен. Неудовлетворительные параметры коагуляции являются сильными предикторами судорожного синдрома и смертности [62].

ПА может привести к снижению перфузии желудочно-кишечного тракта, что проявляется в виде рвоты, диареи, желудочно-кишечного кровотечения и в тяжёлых случаях — некротизирующего энтероколита (НЭК) [5]. Кишечник является одним из органов, наиболее чувствительных к ишемии, поскольку в нём есть участки, расположенные между двумя крупными артериями (брыжеечными артериями), которые подвержены повреждениям, вторичным по отношению к ПА, которые развиваются вследствие не только ишемии, но и реперфузии [7]. В случае сердечно-сосудистого стресса незрелый организм не в состоянии увеличить кровоток кишечника, а метаболические потребности могут подавить способность НР увеличивать потребление кислорода. Это приводит к нарушению саморегуляции кровотока при реакции на гипотензию, приводящую к гипоксии тканей. Желудочно-кишечные осложнения по характеру повреждения сходные с таковыми при НЭК и являются одними из основных нарушений, сопутствующих ПА [63].

Изучению НЭК у НР посвящено огромное количество исследований, однако этиология заболевания до конца не установлена. Предполагают, что провоцирующими факторами развития НЭК выступают энтеральное питание, колонизация патогенами и системная гипоксия, среди прочего, вызывающие тяжёлую воспалительную реакцию незрелого кишечника эпи-

теля НР [45, 63]. Энтеральное питание может увеличить потребность кишечника НР в кислороде сверх нормального уровня и привести к частичной гипоксии [45, 63].

Учитывая всё вышеизложенное, перспективными исследованиями у доношенных НР с ПА и обусловленных ею осложнений являются выявление и оценка прогностической ценности факторов риска ПА и лечебной тактики, включающей управляемую терапевтическую гипотермию как пока единственное таргетное воздействие на НР с целью эффективного способа лечения и снижения инвалидизации и летальных исходов.

ЛИТЕРАТУРА

- Hug L., You D., Blencowe H., Mishra A., Wang Z., Fix M.J., et al. Global, regional, and national estimates and trends in stillbirths from 2000 to 2019: a systematic assessment. *Lancet*. 2021; 398(10302): 772–85. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01112-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01112-0)
- Шишова Н.А., Харламова Н.В., Андреев А.В., Межинский С.С., Панова И.А., Дудов П.Р. Частота асфиксий и объем оказания реанимационной помощи новорожденным в родильном зале. *Неонатология: Новости, Мнения, Обучение*. 2020; 8(2): 47–53. <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2020-8-2-47-53> <https://elibrary.ru/itwwwr>
- Горбачев В.И., Анурьев А.М. Гипоксически-ишемические поражения головного мозга у недоношенных новорожденных. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019; 119(8): 63–9. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911908263>
- Pluta R., Furmaga-Jabłońska W., Januszewski S., Tarkowska A. Melatonin: a potential candidate for the treatment of experimental and clinical perinatal asphyxia. *Molecules*. 2023; 28(3): 1105. <https://doi.org/10.3390/molecules28031105>
- Thornton K.M., Dai H., Septer S., Petrikin J.E. Effects of whole body therapeutic hypothermia on gastrointestinal morbidity and feeding tolerance in infants with hypoxic ischemic encephalopathy. *Int. J. Pediatr.* 2014; 2014: 643689. <https://doi.org/10.1155/2014/643689>
- Aslam H.M., Saleem S., Afzal R., Iqbal U., Saleem S.M., Shaikh M.W., et al. Risk factors of birth asphyxia. *Ital. J. Pediatr.* 2014; 40: 94. <https://doi.org/10.1186/s13052-014-0094-2>
- Polglase G.R., Ong T., Hillman N.H. Cardiovascular alterations and multiorgan dysfunction after birth asphyxia. *Clin. Perinatol.* 2016; 43(3): 469–83. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2016.04.006>
- Shakir W., Rehman A., Arshad M.S., Fatima N. Burden of cardiovascular dysfunction and outcome among term newborns having birth asphyxia. *Pakistan J. Med. Sci.* 2022; 38(4 Part-II): 883–7. <https://doi.org/10.12669/pjms.38.4.5160>
- Балашова Е.Н. *Неотложные состояния у новорожденных детей*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020.
- Armstrong K., Franklin O., Sweetman D., Molloy E.J. Cardiovascular dysfunction in infants with neonatal encephalopathy. *Arch. Dis. Child.* 2012; 97(4): 372–5. <https://doi.org/10.1136/adc.2011.214205>
- WHO. Lincetto O. Birth asphyxia summary of the previous meeting and protocol overview. Geneva; 2007.
- Kamath-Rayne B.D., Hobe A. *Birth Asphyxia. Clinics in Perinatology*. Philadelphia: Elsevier; 2016.
- Committee on Fetus and Newborn; American College of Obstetricians and Gynecologists; Committee on Obstetric Practice. The Apgar score. *Adv. Neonatal Care*. 2006; 6(4): 220–3. <https://doi.org/10.1016/j.adnc.2006.04.008>
- Rainaldi M.A., Perlman J.M. Pathophysiology of Birth Asphyxia. *Clin. Perinatol.* 2016; 43(3): 409–22. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2016.04.002>
- Pacora P., Romero R., Jaiman S., Erez O., Bhatti G., Panaitescu B., et al. Mechanisms of death in structurally normal stillbirths. *J. Perinat. Med.* 2019; 47(2): 222–40. <https://doi.org/10.1515/jpm-2018-0216>
- Макаровская Е.А., Баранов А.Н., Истомина Н.Г., Ревако П.П. Гипоксия плода как причина неблагоприятных исходов беременности: систематический обзор методов оценки. *Экология человека*. 2021; (7): 4–11. <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2021-7-4-11> <https://elibrary.ru/gyhrfm>
- Yli B.M., Kjellmer I. Pathophysiology of foetal oxygenation and cell damage during labour. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2016; 30: 9–21. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2015.05.004>
- Бабяниц А.Я., Афонин А.А. Морфофункциональные особенности респираторно-гемодинамического взаимоотношения в антенатальный период развития. *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. 2018; (1): 37–47. <https://elibrary.ru/yabkdj>
- Britton J.R. The transition to extrauterine life and disorders of transition. *Clin. Perinatol.* 1998; 25(2): 271–94.
- Morton S.U., Brodsky D. Fetal physiology and the transition to extrauterine life. *Clin. Perinatol.* 2016; 43(3): 395–407. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2016.04.001>
- Каладзе Н.Н., Рыбалко О.Н., Досикова Г.В., Семенчук Т.В., Карадон В.А. Структурные и биоэлектрические характеристики повреждения головного мозга у доношенных новорожденных, перенесших перинатальную асфиксию. *Вестник физиотерапии и курортологии*. 2018; 24(1): 114. <https://elibrary.ru/xqwted>
- Wyss M.T., Jolivet R., Buck A., Magistretti P.J., Weber B. In vivo evidence for lactate as a neuronal energy source. *J. Neurosci.* 2011; 31(20): 7477–85. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0415-11.2011>
- Zheng Y., Wang X.M. Expression changes in lactate and glucose metabolism and associated transporters in basal ganglia following hypoxic-ischemic reperfusion injury in piglets. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2018; 39(3): 569–76. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5505>
- Chen Y., Engidawork E., Loidl F., Dell'Anna E., Gojny M., Lubec G., et al. Short- and long-term effects of perinatal asphyxia on monoamine, amino acid and glycolysis product levels measured in the basal ganglia of the rat. *Brain Res. Dev. Brain Res.* 1997; 104(1-2): 19–30. [https://doi.org/10.1016/S0165-3806\(97\)00131-4](https://doi.org/10.1016/S0165-3806(97)00131-4)
- Herrera M.I., Otero-Losada M., Udovin L.D., Kusnier C., Kölliker-Frers R., de Souza W., et al. Could perinatal asphyxia induce a synaptopathy? New highlights from an experimental model. *Neural. Plast.* 2017; 2017: 3436943. <https://doi.org/10.1155/2017/3436943>
- Summanen M., Bäck S., Voipio J., Kaila K. Surge of peripheral arginine vasopressin in a rat model of birth asphyxia. *Front. Cell Neurosci.* 2018; 12: 2. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00002>
- Evers K.S., Wellmann S. Arginine vasopressin and copeptin in perinatology. *Front. Pediatr.* 2016; 4: 75. <https://doi.org/10.3389/fped.2016.00075>
- Баев О.Р. Антенатальные и интранатальные факторы риска, ассоциированные с гипоксией плода в родах. *Акушерство и гинекология*. 2022; (8): 47–53. <https://doi.org/10.18565/aig.2022.8.47-53> <https://elibrary.ru/gbslgu>
- Таранушенко Т.Е. Факторы риска развития асфиксии при рождении. *Медицинский совет*. 2022; 16(19): 21–8. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-21-28> <https://elibrary.ru/jtezau>
- Ключникова М.А. Причинно-следственные аспекты рождения новорожденных в тяжелой асфиксии. *Бюллетень Северного государственного медицинского университета*. 2022; (2): 98–100. <https://elibrary.ru/bgagfq>
- Giussani D.A. The fetal brain sparing response to hypoxia: physiological mechanisms. *J. Physiol.* 2016; 594(5): 1215–30. <https://doi.org/10.1113/JP271099>
- Приходько В.А., Селизарова Н.О., Оковитый С.В. Молекулярные механизмы развития гипоксии и адаптации к ней. Часть I. *Архив патологии*. 2021; 83(3): 52–61. <https://doi.org/10.17116/patol20218302152> <https://elibrary.ru/rejnhm>
- Fattouhi C., Palmas F., Noto A., Fanos V., Barberini L. Perinatal asphyxia: a review from a metabolomics perspective. *Molecules*. 2015; 20(4): 7000–16. <https://doi.org/10.3390/molecules20047000>
- Denihan N.M., Boylan G.B., Murray D.M. Metabolomic profiling in perinatal asphyxia: a promising new field. *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015: 254076. <https://doi.org/10.1155/2015/254076>
- LaRosa D.A., Ellery S.J., Walker D.W., Dickinson H. Understanding the full spectrum of organ injury following intrapartum asphyxia. *Front. Pediatr.* 2017; 5: 16. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00016>

36. Володин Н.Н., Кешишян Е.С., Панкратьева Л.Л., Мостовой А.В., Овсянников Д.Ю., Карпова А.Л. Стратегии отечественной неонатологии: вызовы настоящего и взгляд в будущее. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2022; 101(1): 8–20. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-1-8-20> <https://elibrary.ru/bnnnyw>
37. Bhatti A., Kumar P. Systemic effects of perinatal asphyxia. *Indian. J. Pediatr.* 2014; 81(3): 231–3. <https://doi.org/10.1007/s12098-013-1328-9>
38. Jensen A., Garnier Y., Berger R. Dynamics of fetal circulatory responses to hypoxia and asphyxia. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1999; 84(2): 155–72. [https://doi.org/10.1016/s0301-2115\(98\)00325-x](https://doi.org/10.1016/s0301-2115(98)00325-x)
39. Pertierra Cortada À. Asfixia perinatal: Relación entre afectación cardiovascular, neurológica y multisistémica. *Acta Pediatr. Esp.* 2008; 66(10): 494–501.
40. Giussani D.A., Spencer J.A., Hanson M.A. Fetal cardiovascular reflex responses to hypoxaemia. *Fetal. Matern. Med. Rev.* 1994; 6(1): 17–37.
41. Cullen P., Salgado E. Conceptos básicos para el manejo de la asfixia perinatal y la encefalopatía hipóxico-isquémica en el neonato. *Rev. Mex. Pediatr.* 2009; 76(4): 174–80.
42. Basu R.K., Zappitelli M., Brunner L., Wang Y., Wong H.R., Chawla L.S., et al. Derivation and validation of the renal angina index to improve the prediction of acute kidney injury in critically ill children. *Kidney Int.* 2014; 85(3): 659–67. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.349>
43. Bhasin H., Kohli C. Myocardial dysfunction as a predictor of the severity and mortality of hypoxic ischaemic encephalopathy in severe perinatal asphyxia: a case-control study. *Paediatr. Int. Child Health.* 2019; 39(4): 259–64. <https://doi.org/10.1080/20469047.2019.1581462>
44. Sadoh W.E., Eregie C.O., Nwaneri D.U., Sadoh A.E. The diagnostic value of both troponin T and creatinine kinase isoenzyme (CK-MB) in detecting combined renal and myocardial injuries in asphyxiated infants. *PLoS One.* 2014; 9(3): e91338. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091338>
45. Popescu M.R., Panaitescu A.M., Pavel B., Zagrean L., Peltecu G., Zagrean A.M. Getting an early start in understanding perinatal asphyxia impact on the cardiovascular system. *Front. Pediatr.* 2020; 8: 68. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00068>
46. Perlman J.M., Tack E.D., Martin T., Shackelford G., Amon E. Acute systemic organ injury in term infants after asphyxia. *Am. J. Dis. Child.* 1989; 143(5): 617–20. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1989.02150170119037>
47. Gunn A.J., Bennet L. Fetal hypoxia insults and patterns of brain injury: insights from animal models. *Clin. Perinatol.* 2009; 36(3): 579–93. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2009.06.007>
48. Aggarwal A., Kumar P., Chowdhary G., Majumdar S., Narang A. Evaluation of renal functions in asphyxiated newborns. *J. Trop. Pediatr.* 2005; 51(5): 295–9. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmi017>
49. Sweetman D.U., Molloy E.J. Biomarkers of acute kidney injury in neonatal encephalopathy. *Eur. J. Pediatr.* 2013; 172(3): 305–16. <https://doi.org/10.1007/s00431-012-1890-6>
50. Xiong T., Dong W., Fu H., Li Q., Deng C., Lei X., et al. Involvement of the nuclear factor- κ B pathway in the adhesion of neutrophils to renal tubular cells after injury induced by neonatal postasphyxial serum. *Mol. Cell Biochem.* 2014; 388(1-2): 85–94. <https://doi.org/10.1007/s11010-013-1901-6>
51. Keles E., Wintermark P., Groenendaal F., Borloo N., Smits A., Laenen A., et al. Serum creatinine patterns in neonates treated with therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy. *Neonatology.* 2022; 119(6): 686–94. <https://doi.org/10.1159/000525574>
52. Argyri I., Xanthos T., Varsami M., Aroni F., Papalois A., Dontas I., et al. The role of novel biomarkers in early diagnosis and prognosis of acute kidney injury in newborns. *Am. J. Perinatol.* 2013; 30(5): 347–52. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1326985>
53. Zou Z., Chen B., Tang F., Li X., Xiao D. Predictive value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in children with acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Front. Pediatr.* 2023; 11: 1147033. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1147033>
54. Oncel M.Y., Canpolat F.E., Arayici S., Alyamac Dizdar E., Uras N., Oguz S.S. Urinary markers of acute kidney injury in newborns with perinatal asphyxia. *Ren. Fail.* 2016; 38(6): 882–8. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2016.1165070>
55. Коноплев Б.А., Алексеев А.В., Хашим Р.А. Липокалин, ассоциированный с желатиной нейтрофилов, — новый маркер острого повреждения почек и перинатальной асфиксии. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2017; 12(1): 93–9. <https://elibrary.ru/yfuhpn>
56. Rumpel J., Spray B.J., Chock V.Y., Kirkley M.J., Slagle C.L., Frymoyer A., et al. Urine biomarkers for the assessment of acute kidney injury in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy receiving therapeutic hypothermia. *J. Pediatr.* 2022; 241: 133–40.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.08.090>
57. Mota-Rojas D., Villanueva-García D., Solimano A., Muns R., Ibarra-Ríos D., Mota-Reyes A. Pathophysiology of perinatal asphyxia in humans and animal models. *Biomedicine.* 2022; 10(2): 347. <https://doi.org/10.3390/biomedicine10020347>
58. Zhang Y., Lei Y., Jiang H., Li X., Feng H. Analysis of the correlation between the severity of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy and multiple organ dysfunction. *Am. J. Transl. Res.* 2022; 14(1): 311–9.
59. Hankins G.D., Koen S., Gei A.F., Lopez S.M., Van Hook J.W., Anderson G.D. Neonatal organ system injury in acute birth asphyxia sufficient to result in neonatal encephalopathy. *Obstet. Gynecol.* 2002; 99(5 Pt. 1): 688–91. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(02\)01959-2](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(02)01959-2)
60. Choudhary M., Sharma D., Dabi D., Lamba M., Pandita A., Shastri S. Hepatic dysfunction in asphyxiated neonates: prospective case-controlled study. *Clin. Med. Insights. Pediatr.* 2015; 9: 1–6. <https://doi.org/10.4137/CMPEd.S21426>
61. Elsadek A.E. Hepatic injury in neonates with perinatal asphyxia. *Glob. Pediatr. Health.* 2021; 8: 2333794X20987781. <https://doi.org/10.1177/2333794X20987781>
62. Голуб И.Е., Зарубин А.А., Михеева Н.И., Ваняркина А.С., Иванова О.Г. Влияние тяжелой асфиксии в родах на систему гемостаза у новорожденных в течении первого часа жизни. *Общая реаниматология*. 2017; 13(1): 17–23. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2017-1-17-23> <https://elibrary.ru/xwvlrp>
63. Kaplina A., Kononova S., Zaikova E., Pervunina T., Petrova N., Sitkin S. Necrotizing enterocolitis: the role of hypoxia, gut microbiome, and microbial metabolites. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(3): 2471. <https://doi.org/10.3390/ijms24032471>

REFERENCES

1. Hug L., You D., Blencowe H., Mishra A., Wang Z., Fix M.J., et al. Global, regional, and national estimates and trends in stillbirths from 2000 to 2019: a systematic assessment. *Lancet.* 2021; 398(10302): 772–85. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01112-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01112-0)
2. Shilova N.A., Kharlamova N.V., Andreev A.V., Mezshinskiy S.S., Panova I.A., Dudov P.R. Frequency of perinatal asphyxia and volume of provision of care to newborns in the delivery room. *Neonatologiya: Novosti, Mneniya, Obucheniye.* 2020; 8(2): 47–53. <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2020-8-2-47-53> <https://elibrary.ru/itwwwr> (in Russian)
3. Gorbachev V.I., Anur'ev A.M. Hypoxic-ischemic brain damage in premature newborns. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2019; 119(8): 63–9. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911908263> (in Russian)
4. Pluta R., Furmaga-Jabłońska W., Januszewski S., Tarkowska A. Melatonin: a potential candidate for the treatment of experimental and clinical perinatal asphyxia. *Molecules.* 2023; 28(3): 1105. <https://doi.org/10.3390/molecules28031105>
5. Thornton K.M., Dai H., Septer S., Petrikin J.E. Effects of whole body therapeutic hypothermia on gastrointestinal morbidity and feeding tolerance in infants with hypoxic ischemic encephalopathy. *Int. J. Pediatr.* 2014; 2014: 643689. <https://doi.org/10.1155/2014/643689>
6. Aslam H.M., Saleem S., Afzal R., Iqbal U., Saleem S.M., Shaikh M.W., et al. Risk factors of birth asphyxia. *Ital. J. Pediatr.* 2014; 40: 94. <https://doi.org/10.1186/s13052-014-0094-2>

7. Polglase G.R., Ong T., Hillman N.H. Cardiovascular alterations and multiorgan dysfunction after birth asphyxia. *Clin. Perinatol.* 2016; 43(3): 469–83. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2016.04.006>
8. Shakir W., Rehman A., Arshad M.S., Fatima N. Burden of cardiovascular dysfunction and outcome among term newborns having birth asphyxia. *Pakistan J. Med. Sci.* 2022; 38(4 Part-II): 883–7. <https://doi.org/10.12669/pjms.38.4.5160>
9. Balashova E.N. *Emergency Conditions in Newborn Children [Neotlozhnye sostoyaniya u novorozhdennykh detey]*. Moscow: GEOTAR- Media; 2020. (in Russian)
10. Armstrong K., Franklin O., Sweetman D., Molloy E.J. Cardiovascular dysfunction in infants with neonatal encephalopathy. *Arch. Dis. Child.* 2012; 97(4): 372–5. <https://doi.org/10.1136/adc.2011.214205>
11. WHO. Lincetto O. Birth asphyxia summary of the previous meeting and protocol overview. Geneva; 2007.
12. Kamath-Rayne B.D., Hobe A. *Birth Asphyxia. Clinics in Perinatology*. Philadelphia: Elsevier; 2016.
13. Committee on Fetus and Newborn; American College of Obstetricians and Gynecologists; Committee on Obstetric Practice. The Apgar score. *Adv. Neonatal Care.* 2006; 6(4): 220–3. <https://doi.org/10.1016/j.adnc.2006.04.008>
14. Rainaldi M.A., Perlman J.M. Pathophysiology of Birth Asphyxia. *Clin. Perinatol.* 2016; 43(3): 409–22. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2016.04.002>
15. Pacora P., Romero R., Jaiman S., Erez O., Bhatti G., Panaitescu B., et al. Mechanisms of death in structurally normal stillbirths. *J. Perinat. Med.* 2019; 47(2): 222–40. <https://doi.org/10.1515/jpm-2018-0216>
16. Makarovskaya E.A., Baranov A.N., Istomina N.G., Revako P.P. Fetal hypoxia as a cause of unfavorable pregnancy outcomes: a systematic review of assessment methods. *Ekologiya cheloveka.* 2021; (7): 4–11. <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2021-7-4-11> <https://elibrary.ru/gyhrfm> (in Russian)
17. Yli B.M., Kjellmer I. Pathophysiology of foetal oxygenation and cell damage during labour. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2016; 30: 9–21. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2015.05.004>
18. Babiyan A.Ya., Afonin A.A. Morphological and functional features respiratory-hemodynamic relationship in the antenatal period of development. *Zhurnal fundamental'noy meditsiny i biologii.* 2018; (1): 37–47. <https://elibrary.ru/yabkdj> (in Russian)
19. Britton J.R. The transition to extrauterine life and disorders of transition. *Clin. Perinatol.* 1998; 25(2): 271–94.
20. Morton S.U., Brodsky D. Fetal physiology and the transition to extrauterine life. *Clin. Perinatol.* 2016; 43(3): 395–407. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2016.04.001>
21. Kaladze N.N., Rybalko O.N., Dosikova G.V., Semenchuk T.V., Karadon V.A. Structural and bioelectric characteristics of brain damage in full-term newborns who underwent perinatal asphyxia. *Vestnik fizioterapii i kurortologii.* 2018; 24(1): 114. <https://elibrary.ru/xqwted> (in Russian)
22. Wyss M.T., Jolivet R., Buck A., Magistretti P.J., Weber B. In vivo evidence for lactate as a neuronal energy source. *J. Neurosci.* 2011; 31(20): 7477–85. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0415-11.2011>
23. Zheng Y., Wang X.M. Expression changes in lactate and glucose metabolism and associated transporters in basal ganglia following hypoxic-ischemic reperfusion injury in piglets. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2018; 39(3): 569–76. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5505>
24. Chen Y., Engidawork E., Loidl F., Dell'Anna E., Gojny M., Lubec G., et al. Short- and long-term effects of perinatal asphyxia on monoamine, amino acid and glycolysis product levels measured in the basal ganglia of the rat. *Brain Res. Dev. Brain Res.* 1997; 104(1-2): 19–30. [https://doi.org/10.1016/S0165-3806\(97\)00131-4](https://doi.org/10.1016/S0165-3806(97)00131-4)
25. Herrera M.I., Otero-Losada M., Udovin L.D., Kusnier C., Kölliker-Frers R., de Souza W., et al. Could perinatal asphyxia induce a synaptopathy? New highlights from an experimental model. *Neural Plast.* 2017; 2017: 3436943. <https://doi.org/10.1155/2017/3436943>
26. Summanen M., Bäck S., Voipio J., Kaila K. Surge of peripheral arginine vasopressin in a rat model of birth asphyxia. *Front. Cell Neurosci.* 2018; 12: 2. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00002>
27. Evers K.S., Wellmann S. Arginine vasopressin and copeptin in perinatology. *Front. Pediatr.* 2016; 4: 75. <https://doi.org/10.3389/fped.2016.00075>
28. Baev O.R. Antenatal and intranatal risk factors associated with fetal hypoxia in childbirth. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2022; (8): 47–53. <https://doi.org/10.18565/aig.2022.8.47-53> <https://elibrary.ru/gbslgu> (in Russian)
29. Taranushenko T.E. Risk factors for asphyxia at birth. *Meditsinskiy sovet.* 2022; (19): 21–8. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-21-28> <https://elibrary.ru/jtezau> (in Russian)
30. Klyuchnikova M.A. Causal Aspects of the birth of newborns in severe asphyxia. *Byulleten' Severnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2022; (2): 98–100. <https://elibrary.ru/bgagfq> (in Russian)
31. Giussani D.A. The fetal brain sparing response to hypoxia: physiological mechanisms. *J. Physiol.* 2016; 594(5): 1215–30. <https://doi.org/10.1113/JP271099>
32. Prikhod'ko V.A., Selizarova N.O., Okovityy S.V. Molecular mechanisms for hypoxia development and adaptation to it. Part I. *Arkhiv patologii.* 2021; 83(3): 52–61. <https://doi.org/10.17116/patol20218302152> <https://elibrary.ru/rejnhm> (in Russian)
33. Fattuoni C., Palmas F., Noto A., Fanos V., Barberini L. Perinatal asphyxia: a review from a metabolomics perspective. *Molecules.* 2015; 20(4): 7000–16. <https://doi.org/10.3390/molecules20047000>
34. Denihan N.M., Boylan G.B., Murray D.M. Metabolomic profiling in perinatal asphyxia: a promising new field. *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015: 254076. <https://doi.org/10.1155/2015/254076>
35. LaRosa D.A., Ellery S.J., Walker D.W., Dickinson H. Understanding the full spectrum of organ injury following intrapartum asphyxia. *Front. Pediatr.* 2017; 5: 16. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00016>
36. Volodin N.N., Keshishyan E.S., Pankrat'eva L.L., Mostovoy A.V., Ovsyannikov D.Yu., Karpova A.L. Strategies of domestic neonatology: challenges of the present and look into the future. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo.* 2022; 101(1): 8–20. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-1-8-20> <https://elibrary.ru/bnnnyw>
37. Bhatti A., Kumar P. Systemic effects of perinatal asphyxia. *Indian. J. Pediatr.* 2014; 81(3): 231–3. <https://doi.org/10.1007/s12098-013-1328-9>
38. Jensen A., Garnier Y., Berger R. Dynamics of fetal circulatory responses to hypoxia and asphyxia. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1999; 84(2): 155–72. [https://doi.org/10.1016/S0301-2115\(98\)00325-X](https://doi.org/10.1016/S0301-2115(98)00325-X)
39. Perterra Cortada À. Asfixia perinatal: Relación entre afectación cardiovascular, neurológica y multisistémica. *Acta Pediatr. Esp.* 2008; 66(10): 494–501.
40. Giussani D.A., Spencer J.A., Hanson M.A. Fetal cardiovascular reflex responses to hypoxaemia. *Fetal. Matern. Med. Rev.* 1994; 6(1): 17–37.
41. Cullen P., Salgado E. Conceptos básicos para el manejo de la asfixia perinatal y la encefalopatía hipóxico-isquémica en el neonato. *Rev. Mex. Pediatr.* 2009; 76(4): 174–80.
42. Basu R.K., Zappitelli M., Brunner L., Wang Y., Wong H.R., Chawla L.S., et al. Derivation and validation of the renal angina index to improve the prediction of acute kidney injury in critically ill children. *Kidney Int.* 2014; 85(3): 659–67. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.349>
43. Bhasin H., Kohli C. Myocardial dysfunction as a predictor of the severity and mortality of hypoxic ischaemic encephalopathy in severe perinatal asphyxia: a case-control study. *Paediatr. Int. Child Health.* 2019; 39(4): 259–64. <https://doi.org/10.1080/20469047.2019.1581462>
44. Sadoh W.E., Eregie C.O., Nwaneri D.U., Sadoh A.E. The diagnostic value of both troponin T and creatinine kinase isoenzyme (CK-MB) in detecting combined renal and myocardial injuries in asphyxiated infants. *PLoS One.* 2014; 9(3): e91338. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091338>
45. Popescu M.R., Panaitescu A.M., Pavel B., Zagrean L., Peltecu G., Zagrean A.M. Getting an early start in understanding perinatal asphyxia impact on the cardiovascular system. *Front. Pediatr.* 2020; 8: 68. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00068>
46. Perlman J.M., Tack E.D., Martin T., Shackelford G., Amon E. Acute systemic organ injury in term infants after asphyxia. *Am. J. Dis. Child.* 1989; 143(5): 617–20. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1989.02150170119037>

47. Gunn A.J., Bennet L. Fetal hypoxia insults and patterns of brain injury: insights from animal models. *Clin. Perinatol.* 2009; 36(3): 579–93. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2009.06.007>
48. Aggarwal A., Kumar P., Chowdhary G., Majumdar S., Narang A. Evaluation of renal functions in asphyxiated newborns. *J. Trop. Pediatr.* 2005; 51(5): 295–9. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmi017>
49. Sweetman D.U., Molloy E.J. Biomarkers of acute kidney injury in neonatal encephalopathy. *Eur. J. Pediatr.* 2013; 172(3): 305–16. <https://doi.org/10.1007/s00431-012-1890-6>
50. Xiong T., Dong W., Fu H., Li Q., Deng C., Lei X., et al. Involvement of the nuclear factor- κ B pathway in the adhesion of neutrophils to renal tubular cells after injury induced by neonatal postasphyxial serum. *Mol. Cell Biochem.* 2014; 388(1-2): 85–94. <https://doi.org/10.1007/s11010-013-1901-6>
51. Keles E., Wintermark P., Groenendaal F., Borloo N., Smits A., Laenen A., et al. Serum creatinine patterns in neonates treated with therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy. *Neonatology.* 2022; 119(6): 686–94. <https://doi.org/10.1159/000525574>
52. Argyri I., Xanthos T., Varsami M., Aroni F., Papalois A., Dontas I., et al. The role of novel biomarkers in early diagnosis and prognosis of acute kidney injury in newborns. *Am. J. Perinatol.* 2013; 30(5): 347–52. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1326985>
53. Zou Z., Chen B., Tang F., Li X., Xiao D. Predictive value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in children with acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Front. Pediatr.* 2023; 11: 1147033. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1147033>
54. Oncel M.Y., Canpolat F.E., Arayici S., Alyamac Dizdar E., Uras N., Oguz S.S. Urinary markers of acute kidney injury in newborns with perinatal asphyxia. *Ren. Fail.* 2016; 38(6): 882–8. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2016.1165070>
55. Konoplev B.A., Alekseev A.V., Khashim R.A. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) – a new marker of acute kidney injury and perinatal asphyxia. *Meditinskiy vestnik Bashkortostana.* 2017; 12(1): 93–9. <https://elibrary.ru/yfuhpn> (in Russian)
56. Rumpel J., Spray B.J., Chock V.Y., Kirkley M.J., Slagle C.L., Frymoyer A., et al. Urine biomarkers for the assessment of acute kidney injury in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy receiving therapeutic hypothermia. *J. Pediatr.* 2022; 241: 133–40.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.08.090>
57. Mota-Rojas D., Villanueva-García D., Solimano A., Muns R., Ibarra-Ríos D., Mota-Reyes A. Pathophysiology of perinatal asphyxia in humans and animal models. *Biomedicines.* 2022; 10(2): 347. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020347>
58. Zhang Y., Lei Y., Jiang H., Li X., Feng H. Analysis of the correlation between the severity of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy and multiple organ dysfunction. *Am. J. Transl. Res.* 2022; 14(1): 311–9.
59. Hankins G.D., Koen S., Gei A.F., Lopez S.M., Van Hook J.W., Anderson G.D. Neonatal organ system injury in acute birth asphyxia sufficient to result in neonatal encephalopathy. *Obstet. Gynecol.* 2002; 99(5 Pt. 1): 688–91. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(02\)01959-2](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(02)01959-2)
60. Choudhary M., Sharma D., Dabi D., Lamba M., Pandita A., Shastri S. Hepatic dysfunction in asphyxiated neonates: prospective case-controlled study. *Clin. Med. Insights. Pediatr.* 2015; 9: 1–6. <https://doi.org/10.4137/CMPed.S21426>
61. Elsadek A.E. Hepatic injury in neonates with perinatal asphyxia. *Glob. Pediatr. Health.* 2021; 8: 2333794X20987781. <https://doi.org/10.1177/2333794x20987781>
62. Golub I.E., Zarubin A.A., Mikheeva N.I., Vanyarkina A.S., Ivanova O.G. The effect of severe birth asphyxia on the hemostasis system in newborns during the first hour of life. *Obshchaya reanimatologiya.* 2017; 13(1): 17–23. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2017-1-17-23> <https://elibrary.ru/xwvrlp> (in Russian)
63. Kaplina A., Kononova S., Zaikova E., Pervunina T., Petrova N., Sitkin S. Necrotizing enterocolitis: the role of hypoxia, gut microbiome, and microbial metabolites. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(3): 2471. <https://doi.org/10.3390/ijms24032471>