

## Эффективность применения цитофлавина в интенсивной терапии недоношенных новорожденных с церебральной ишемией

А.Г. Антонов, А.С. Буркова, В.Л. Им, С.О. Рогаткин

### Efficiency of using cytoflavin in intensive therapy of premature neonates with cerebral ischemia

A.G. Antonov, A.S. Burkova, V.L. Im, S.O. Rogatkin

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова; Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

В рамках многоцентрового рандомизированного контрольно-сравнительного исследования проведен анализ эффективности лечения церебральной ишемии II—III степени у 48 недоношенных новорожденных метаболитическим нейропротектором цитофлавина. Основную группу составили 24 ребенка, получавших внутривенно цитофлавин из расчета 2 мл на 1 кг массы тела в сутки в течение первых 5 дней жизни; 24 недоношенным новорожденным группы сравнения проводилась базисная терапия. Используемые методы обследования: оценка неврологического статуса, состояния центральной и мозговой гемодинамики, нейросонография. В 1, 3, 6 мес скорректированного возраста детям оценивали психомоторное развитие с помощью стандартизированных психометрических шкал INFANIB и BSID. Установлено, что цитофлавин хорошо переносится недоношенными новорожденными, не имеет опасных побочных эффектов, оказывает системное антигипоксикантное действие. Нейропротекторные свойства препарата подтверждаются достоверно более успешными по сравнению с контролем темпами психомоторного развития в течение 1-го года жизни у детей основной группы.

*Ключевые слова:* новорожденные, недоношенные, церебральная ишемия, нейропротектор, реанимация, интенсивная терапия, цитофлавин.

The efficiency of treating second-third degree cerebral ischemia with the metabolic neuroprotector Cytoflavin was analyzed in 48 premature neonatal infants within the framework of a multicenter randomized controlled comparative study. A study group consisted of 24 infants receiving cytoflavin, 2 ml/kg/day, in the first 5 days of life; 24 premature neonates from a control group had basic therapy. The used studies involved the evaluation of the neurological status, central and cerebral hemodynamic, and neurosonography. Psychomotor development was evaluated using the standardized INFANIB and BSID psychometric scales in infants at corrected age of months 1, 3, and 6. Cytoflavin was found to be well tolerated by premature neonates, it had no dangerous adverse reactions, exerted a systemic antihypoxant effect. The neuroprotective properties of the drug were supported by more successful psychomotor development rates within the first year of life in the study group infants than in the controls.

*Key words:* neonatal infants, premature infants, cerebral ischemia, neuroprotector, resuscitation, intensive therapy, cytoflavin.

Гипоксически-ишемические поражения головного мозга в перинатальном периоде являются одной из главных причин смертности новорожденных, а также развития тяжелой патологии ЦНС с исходом в инвалидизацию [1—4]. Известно, что основным пусковым механизмом развития гипоксически-ишемического повреждения ткани мозга является ограниче-

ние поступления кислорода и субстратов окисления.

Вследствие гипоксемии или неадекватной церебральной перфузии нарушаются процессы окислительного фосфорилирования, активируется анаэробный гликолиз и снижается уровень макроэргических соединений в клетках нервной ткани. Нарастающий энергетический дефицит проявляется нарушением работы ионных насосов, обеспечивающих поддержание интрацеллюлярного водно-электролитного гомеостаза в клетках головного мозга. Деполаризация клеточных мембран, возникающая в условиях энергетической депривации, инициирует запуск механизмов, активизирующих перекисное окисление липидов и внутриклеточные протеолитические ферменты, повреждающие эндо- и экзоцеллюлярные мембраны. При этом происходит внеклеточное накопление глутамата и аспартата (эксайтотоксичность) из-за нарушения энергозависимых процессов утилизации и избыточного высвобождения данных нейротранс-

© Коллектив авторов, 2010

*Ros Vestn Perinatol Pediat 2010; 1:26–33*

Адрес для корреспонденции: Антонов Альберт Григорьевич — д.м.н., проф., рук. отделения реанимации, интенсивной терапии новорожденных Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова 117997 Москва, ул. Академика Опарина, д. 4  
oritin@mail.ru

Буркова Анна Сергеевна — к.м.н., ст.н.с. отделения реанимации, интенсивной терапии новорожденных

Им Валентина Леонидовна — к.м.н., н.с. отделения реанимации интенсивной терапии новорожденных

Рогаткин Сергей Олегович — к.м.н., доц. кафедры неонатологии Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова

миттеров из пресинаптических окончаний [5—9].

Наиболее значительные потери в клетках нервной ткани развиваются спустя 2—6—48 ч после рождения вследствие «оксидантного стресса», который сопровождается восстановлением мозгового кровотока (дефицит перфузии сменяется фазой реперфузии высокоокисленированной кровью) и характеризуется избыточной продукцией высокорекреационных свободных радикалов или продуктов их генерирующих [8, 10—12]. При таких условиях в первые часы и сутки жизни после рождения у новорожденных, перенесших ante- и интранатальную гипоксию-ишемию, возникает значительный дисбаланс в системах регуляции и распределения церебрального кровообращения, что с учетом нередко возникающих кардиореспираторных нарушений и морфофункциональной незрелости всех компонентов системы «ауторегуляции мозгового кровотока» у недоношенных детей способствует высокой частоте (до 85% всех перинатальных поражений ЦНС) ишемических и геморрагических повреждений головного мозга в раннем неонатальном периоде [14—17].

Многочисленные экспериментальные исследования механизмов постгипоксического поражения ЦНС сопровождаются поиском современных фармакологических вмешательств в каскад инициированных гипоксией патологических процессов, которые могут в ряде случаев предотвратить или ограничить очаг поражения нервной ткани и улучшить неврологический исход [17—21]. Промежуток времени — «терапевтическое окно», в течение которого фармакологическое вмешательство с церебропротекторной целью может оказаться эффективным, по данным литературы, колеблется от 2 до 48 ч после гипоксически-ишемического воздействия [22, 23]. В настоящее время в качестве наиболее перспективных нейропротекторов изучаются лекарственные препараты и их комбинации, поддерживающие продукцию макроэргов в условиях дефицита кислорода и обладающие антиоксидантной активностью [24—26].

Этим критериям соответствует отечественный препарат Цитофлавин (РН№003135/01), разработанный Научно-технологической фармацевтической фирмой «Полисан» (Санкт-Петербург) и выпускаемый в виде раствора для внутривенного введения в ампулах по 10 мл, что является оптимальным для экономичного применения в неонатальной реанимации и интенсивной терапии.

В состав препарата входят: сукцинат натрия, инозин (рибоксин), рибофлавин и никотинамид, оказывающие комплексное корригирующее воздействие на внутриклеточный энергетический обмен как в условиях тканевой гипоксии-ишемии, так и в период постшемической реперфузии, характеризующейся активацией процессов свободнорадикального окисления [28, 29]. Сукцинат натрия (естественный эндогенный субстрат клетки) повышает кругооборот в цикле

трикарбоновых кислот, увеличивая объем энергии, необходимой для синтеза АТФ и  $\gamma$ -аминоасляной кислоты, улучшает тканевое дыхание, усиливая отдачу кислорода тканям, увеличивает антиоксидантную функцию системы глутатиона [30, 31].

Рибоксин (инозин), являясь агонистом пуринергических рецепторов, приводит к выработке дополнительного количества энергии независимо от ее гликолитического образования. Также за счет метаболитов аденозина может происходить активация гликолиза, что на определенное время служит эффективным источником энергии при дополнительных инфузиях экзогенной глюкозы [32]. Рибоксин эффективно реализует образование дополнительного количества энергии, гиперполяризует мембраны за счет усиления транспорта ионов калия из клеток, вызывает вазодилатацию церебральных и коронарных микрососудов, оказывает инотропное действие на миокард [33—35].

Рибофлавин усиливает как антиоксидантное (за счет поддержания системы глутатиона), так и антигипоксическое (за счет флавиновых ферментов) действие. Никотинамид — амидный метаболит никотиновой кислоты, предшественник коферментов дегидрогеназ НАД и НАДФ, соотношение которых является главным регуляторным механизмом цикла трикарбоновых кислот и отчасти окислительного фосфорилирования. Кроме того, никотинамид является селективным ингибитором образующегося при тканевой ишемии фермента поли-АДФ-рибозилсинтетазы, участвующего в инициировании клеточного апоптоза [36].

Таким образом, суммарные эффекты компонентов цитофлавина обуславливают его фармакологическую активность при церебральной ишемии, а именно обеспечивают активацию и течение взаимосвязанных метаболических реакций в цикле трикарбоновых кислот с увеличением синтеза АТФ в условиях его дефицита, стимулируют гликолиз, опосредованно активируют системы защиты от свободнорадикального повреждения, эксайтотоксичности, апоптоза [37, 38].

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности цитофлавина (раствор для инфузий) у недоношенных новорожденных с церебральной ишемией II—III степени, нуждающихся в проведении реанимации и интенсивной терапии (разрешение Росздравнадзора №73 от 20.02.2007 г. и Комитета по этике при Федеральном органе контроля качества лекарственных средств №84 от 25.01.2007 г.).

## ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа проводилась в рамках многоцентрового рандомизированного контрольно-сравнительного исследования в соответствии с требованиями доказательной медицины. Родители подписывали информированные согласия.

рованное согласие на участие их детей в клиническом испытании препарата цитофлавин. Рандомизация исследования проводилась методом «конвертов». Настоящий фрагмент исследования выполнен в отделении реанимации и интенсивной терапии для новорожденных и далее в отделении патологии новорожденных Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова.

В качестве критериев для оценки эффективности терапии цитофлавином взяты результаты динамического клинического, инструментального и лабораторного мониторинга, являющиеся общепринятыми для неонатальной реанимации и интенсивной терапии. При проспективном наблюдении в качестве доказательной базы, подтверждающей наличие или отсутствие церебропротекторных свойств цитофлавина, помимо оценки неврологического статуса с учетом скорректированного возраста, проводилась нейросонография. Как дополнительные методы верификации полученных данных также были использованы общепринятые стандартизированные психометрические шкалы для оценки состояния мышечно-постурального тонуса у младенцев 1-го года жизни INFANIB [38] и шкала оценки уровня моторного и нервно-психического развития BSID-II (Bayley Scales of Infant Development) [39].

Статистический анализ полученных данных выполнялся с помощью пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, Windows XP) в соответствии с рекомендациями О.Ю. Реброва [40]. Количественные признаки, имевшие нормальное распределение, описывались средними и среднеквадратичными отклонениями ( $M \pm s$ ). Данные представлены в формате:  $M \pm m (sd)$ , где  $M$  — средняя арифметическая,  $m$  — ошибка средней,  $sd$  — стандартное отклонение. Применяли  $t$ -критерий Стьюдента для зависимых и независимых выборок. Различия считались статистически значимыми при достигнутом уровне значимости  $p < 0,05$ .

В основу работы положены сравнительные результаты клинико-лабораторных комплексных исследований у 48 недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом или врожденной

пневмонией и церебральной ишемией II—III степени, нуждавшихся в проведении реанимационно-интенсивной помощи с первых суток жизни. В ходе исследования пациенты были разделены на группы в зависимости от проводимой терапии. В основной группе (24 ребенка) помимо базисного лечения применяли цитофлавин. В контрольной группе (24 ребенка) проводилась только базисная терапия, которая включала парентеральное питание, волюмэспандеры, препараты крови, растворы электролитов, антибиотики, эубиотики, седативные препараты, антиконвульсанты, кардиотоники.

Цитофлавин детям основной группы вводили внутривенно в возрасте 2—2 ч жизни, медленно, из расчета 2 мл на 1 кг массы тела в сутки. Расчетная суточная доза разводилась в растворах 5% или 10% глюкозы в соотношении 1:5 и учитывалась в суточном объеме основной инфузии в зависимости от состояния гемодинамики конкретного пациента. Препарат вводили наряду с парентеральным питанием, с растворами, используемыми для коррекции водно-электролитного баланса и объема циркулирующей крови. Разведенный цитофлавин вводился со скоростью основной инфузии с помощью инфузионных насосов. Продолжительность лечения цитофлавином составляла 5 сут.

При сравнении пациентов основной и контрольной групп по сроку гестации, массе тела, длине тела, оценке по шкале Апгар при рождении статистически значимой разницы не выявлено (см. таблицу). Однако среди новорожденных основной группы преобладали дети, родившиеся в тяжелой и среднетяжелой асфиксии (58%), которые в контрольной группе составили 33%.

В основной и контрольной группах родоразрешение путем кесарева сечения встречалось в 95,8% случаев. Осложненное течение настоящей беременности отмечено во всех случаях. У всех женщин имело место сочетание неблагоприятных факторов течения беременности и родов. Ведущими факторами явились угроза прерывания беременности и истмико-цервикальная недостаточность.

**Таблица. Характеристика детей двух групп с церебральной ишемией II—III степени по сроку гестации, массе и длине тела, оценке по шкале Апгар**

Параметр	Основная группа (n=24)	Контрольная группа (n=24)
Срок гестации, нед	31,75±1,98	32,38±2,3
Масса тела при рождении, г	1757,3±502,2	1684,3±523,6
Длина тела при рождении, см	41,3±3,6	41,3±4,2
Оценка по шкале Апгар, баллы:		
на 1-й минуте жизни	4,9±2,0	5,5±1,6
на 5-й минуте жизни	6,4±1,6	6,8±0,96

Примечание.  $p > 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Летальных случаев у наблюдавшихся детей не зарегистрировано. В связи с выраженными дыхательными нарушениями, обусловленными врожденной пневмонией и респираторным дистресс-синдромом, в раннем неонатальном периоде все дети нуждались в респираторной терапии: традиционная принудительная вентиляция легких, высокочастотная осцилляторная вентиляция легких, спонтанное дыхание с постоянным положительным давлением в дыхательных путях через назальные канюли и неинвазивная вентиляция легких.

Дети основной группы имели более тяжелые дыхательные нарушения, что потребовало ужесточения дыхательной терапии у 13 (54,2%) новорожденных основной группы и только у 6 (25%) — в группе контроля. Поскольку компоненты цитофлавина являются естественными метаболитами биохимических процессов, протекающих во всех тканях организма человека, логично ожидать, что препарат наряду с церебропротекторными свойствами будет активен и как системный антигипоксикант. Действительно, уже в течение 2—3 ч от начала инфузии препарата отмечалось достоверное снижение потребности в высоких концентрациях кислорода в дыхательной смеси у детей, получавших цитофлавин, при этом напряжение кислорода в крови, насыщение гемоглобина кислородом оставались в пределах возрастной нормы.

В течение 1-х суток жизни у пациентов обеих групп концентрация кислорода во вдыхаемой смеси была снижена до 21—30%. В последующие 2—5 дней жизни этот показатель наряду с данными кислотно-основного состояния крови не имел статистически достоверных различий. На 2—3-и сутки жизни в основной группе лишь 1 ребенок нуждался в токсической концентрации кислорода, а в контрольной группе 5 детей получали 35—60% O<sub>2</sub>. Однако на 6-й день у пациентов контрольной группы отмечалась тенденция к гипероксии в крови (65,4±8,8 и 43,1±0,7%), что является фактором риска снижения церебральной перфузии и, как следствие, угрозой ишемического повреждения ткани мозга.

Парциальное напряжение CO<sub>2</sub> и pH крови у новорожденных в 1—6-е сутки жизни не имели статистически достоверной разницы в основной и контрольной группах, также как и уровень оснований крови.

При динамическом контроле электролитного состава сыворотки крови у детей обследованных групп отмечены статистически значимые различия: низкое содержание Na<sup>+</sup> у новорожденных контрольной группы — 129,7±2,71 ммоль/л против 137,6±5,23 ммоль/л у пациентов основной группы ( $p<0,05$ ); гиперкалиемия у детей основной группы — 5,7±1,37 ммоль/л против 4,95±1,3 ммоль/л в контроле ( $p<0,05$ ) в 1-е сутки жизни. Однако уровень электролитов нормализовался к 3-му дню жизни. Известно, что в условиях

нарастающего энергетического дефицита в клетках различных тканей происходит перераспределение ионов калия и натрия. Калий покидает клетки, и его уровень во внеклеточных пространствах и сыворотке крови возрастает, в то время как ионы натрия перемещаются из внеклеточных пространств в интрацеллюлярный сектор, что сопровождается снижением его концентрации в крови. Кроме того, дополнительным источником сывороточного калия у новорожденных являются распадающиеся клетки крови, других органов и тканей, подвергшихся ишемии-гипоксии. Полученные данные указывают на то, что у детей, получавших цитофлавин, уровень натрия в сыворотке крови нарастал более интенсивно от нижней к верхней границе нормативных показателей. Отсутствие достоверной разницы в концентрации калия, натрия, кальция в сыворотке крови пациентов основной и контрольной групп мы объясняем тем, что все дети получали адекватную дотацию электролитов с 1-х суток жизни.

Содержание аспаратаминотрансферазы в сыворотке крови обследованных новорожденных было выше у пациентов основной группы на 3-й день жизни (41,8±27,7 Е/л против 12,9±11,5 Е/л соответственно;  $p<0,005$ ), что можно объяснить более тяжелой асфиксией при рождении у 58% детей этой группы.

Изучение динамики содержания мочевины и креатинина в сыворотке крови явилось дополнительным косвенным подтверждением системных цитопротективных свойств цитофлавина. Уровень креатинина и мочевины на 3-и сутки жизни был максимально высоким в обеих группах, но у пациентов, получавших цитофлавин, эти показатели были в основном в пределах возрастной нормы.

Известно, что данные метаболиты характеризуют вектор направленности белкового обмена (катаболизм — анаболизм). На основании полученных результатов можно говорить о том, что компоненты препарата обладают отчетливыми системными цитопротективными свойствами, а их синергичное воз-

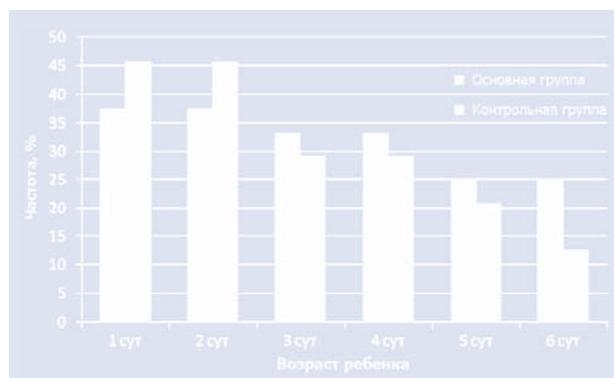


Рис. 1. Частота назначения допамина новорожденным с церебральной ишемией II—III степени (основная и контрольная группы).

действие на энергетический, белковый и углеводный обмен в клетках снижает интенсивность катаболических процессов.

В ходе изучения характера терапии, направленной на поддержание системной гемодинамики, было выяснено, что дети из группы контроля в первые 2 сут жизни чаще нуждались в кардиотонической поддержке допамином (рис. 1). Исследование динамики содержания гемоглобина и показателя гематокрита в первые 6 дней жизни достоверной разницы между двумя группами не выявило.

Сравнительный анализ показателей артериального давления, мониторинг которого проводился в течение первых дней жизни, у всех обследованных детей продемонстрировал постепенный рост систолического, среднего и диастолического давления. Между группами новорожденных не было достоверных различий.

На фоне терапии состояние пациентов улучшилось, и они были переведены в отделение патологии новорожденных. Сроки перевода детей основной и контрольной групп составили  $19,95 \pm 12,9$  и  $17,3 \pm 14,4$  сут соответственно.

К 14-м суткам жизни 12 из 24 детей, не получавших цитофлавин, еще нуждались в дыхательной терапии: 10 пациентам осуществляли традиционную искусственную вентиляцию легких, 2 — спонтанное дыхание с постоянным положительным давлением в дыхательных путях через назальные канюли (NCPAP). Из основной группы только 4 из 24 пациентов в этом возрасте находились на искусственной вентиляции легких (2 детей) и NCPAP (2 ребенка).

Ведущим клиническим неврологическим проявлением в исследуемых группах новорожденных был синдром угнетения функций ЦНС на протяжении более 10 дней. На нейросонографии было диагностировано внутрижелудочковое кровоизлияние I—II степени у 4 детей (по 2 пациента в группах) и III степени у 5 детей (у 3 — в основной и у 2 — в контрольной группе). Внутрижелудочковое кровоизлияние III степени у 2 пациентов основной группы осложнилось окклюзионной гидроцефалией, что в одном случае потребовало постановки вентрикулярного дренажа, в другом — повторных вентрикулярных пункций. Ликвороциркуляция в желудочковой системе нормализовалась через 2 нед.

Церебральная ишемия III степени носила транзиторный перивентрикулярный характер, лишь у одного ребенка контрольной группы развилась перивентрикулярная лейкомаляция.

К 1 мес скорректированного возраста все обследованные дети были выписаны домой. На момент выписки из стационара общее состояние всех детей расценивалось как удовлетворительное.

Перспективное наблюдение за детьми проводилось в скорректированном возрасте 1 мес (48 детей),

2 мес (48 детей), 3 мес (38 детей) и 6 мес (30 детей). Оно включало осмотры неонатолога, невролога, окулиста, нейросонографию, тестирование с использованием психометрических шкал (INFANIB, BSID).

Оценка по балльной шкале INFANIB мышечно-постурального тонуса, проведенная на 14-е сутки жизни новорожденным обеих групп, составляла  $61,8 \pm 7,0$  в основной и  $60,8 \pm 4,7$  в контрольной группах, что расценивается как «транзиторное нарушение». В 1 и 3 мес скорректированного возраста состояние мышечно-постурального тонуса и двигательных функций у детей двух групп также соответствовало диапазону «транзиторное нарушение». У пациентов основной группы количество баллов составляло  $62,9 \pm 5,1$  и  $63,5 \pm 4,3$ , а в контрольной группе оставалось на прежнем уровне  $60,2 \pm 6,1$  и  $60,5 \pm 1,5$ . К 6 мес скорректированного возраста суммарный балл в основной группе был достоверно выше, чем в контрольной ( $74,8 \pm 4,8$  и  $67,9 \pm 10,5$  соответственно;  $p < 0,05$ ). Таким образом, у детей основной группы нормализация показателей статико-моторного развития наступила достоверно раньше, уровень двигательного развития, оцененный по шкале INFANIB, был выше на протяжении всего периода катамнестического наблюдения.

Для оценки степени интеграции психических и моторных возможностей у детей было проведено тестирование по шкале BSID-II, которое позволяет получить более углубленную и расширенную оценку нервно-психического развития детей. Полученные результаты выводятся в стандартных единицах, а затем переводятся в индексы моторного (PDI), нервно-психического (MDI) и поведенческого (BRS) развития, выраженные в баллах.

Сравнительный анализ моторного развития (PDI) показал (рис. 2), что в 1 мес скорректированного возраста дети контрольной группы имели количество баллов, соответствующее умеренной (пограничной) задержке моторного развития, а дети основной группы соответствовали «оптимальному уровню развития». В 3 и 6 мес скорректированного возраста дети обеих групп имели суммарные показатели двигательного развития (PDI), соответствующие диапазону



Рис. 2. Уровень моторного развития по шкале Beuley в основной и контрольной группах.

«оптимальный уровень развития». При этом в основной группе на протяжении всего периода катамнестического наблюдения были зафиксированы более высокие показатели двигательного развития.

Сравнение показателей ментального (нервно-психического) развития (MDI) пациентов (рис. 3) позволило выявить, что у всех обследованных детей они соответствовали диапазону «оптимальный уровень развития» в течение всего периода наблюдения. В 3 мес скорректированного возраста уровень ментального развития (MDI) у пациентов основной группы был достоверно выше по сравнению с детьми группы контроля. В 6 мес скорректированного возраста данный показатель также был больше в основной группе, однако разница в этот период была недостоверна.

Таким образом, результаты тестирования по шкале BSID позволили выявить, что дети основной группы с 1-го месяца скорректированного возраста опережали в моторном и нервно-психическом развитии детей контрольной группы, хотя в перинатальном периоде пациенты основной группы имели более тяжелое и длительное гипоксически-ишемическое воздействие.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Володин Н.Н., Рогаткин С.О., Медведев М.И. Актуальные проблемы перинатальной неврологии на современном этапе // Журн. неврол. и психиат. 2001. № 7. С. 4—9.
2. Шабалов Н.П. Неонатология. М.: МЕДпресс-информ, 2006. 1268 с.
3. Avery B.G., MacDonald G.M., Mullett M.D., Seshia M.M. Avery's Neonatology: Pathophysiology And Management Of The Newborn (6th edition). Lippincott Williams & Wilkins, 2005. 1504 p.
4. Klipstein C.A., McBride M.C. Predictors of cerebral palsy in perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy // Ann. Neurol. 1992. Vol. 32. P. 478.
5. Албертс Б., Брей Т., Льюис Ж., Рэф Ф.М. Молекулярная биология клетки: В 3 т. М.: Мир, 1994. Т. 2. С. 338 — 393.
6. Браун А.Д. Некоторые аспекты молекулярных механизмов клеточного повреждения. Общие механизмы клеточных реакций на повреждающее воздействие. Л., 1977. С. 14—16.
7. Гусев В.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. 328 с.
8. Кондрашова М.Н. Биохимия. 1991. Т. 56. С. 388—405.
9. Кудзина Л.Ю., Юрков И.С., Полтева Н.А. Активация и ингибирование выхода ионов калия из митохондрий субстратами окислительного фосфорилирования. Антагонистическое действие неорганического фосфора и сукцината. М.: Пушино, 1997. С. 35—42.
10. Sies H. Oxidative stress. London: Acad. press, 1985. 507 p.
11. Браунштейн А.Е. Процессы и ферменты клеточного метаболизма. М.: Наука, 1987. 548 с.
12. Голубкина Н.П., Чехонин В.П., Рогаткин С.О. и др. Иммунохимический анализ нейроспецифических белков в оценке функционального состояния центральной нервной системы новорожденных из двоен // Вopr. практич. педиат. 2007. № 1. С. 5—10.
13. Пирадов М.А. Нейрореаниматология инсульта // Вестн. РАМН. 2003. № 12. С. 12—19.
14. Merenstein G.B., Gardner S.L. Handbook of neonatal inten-

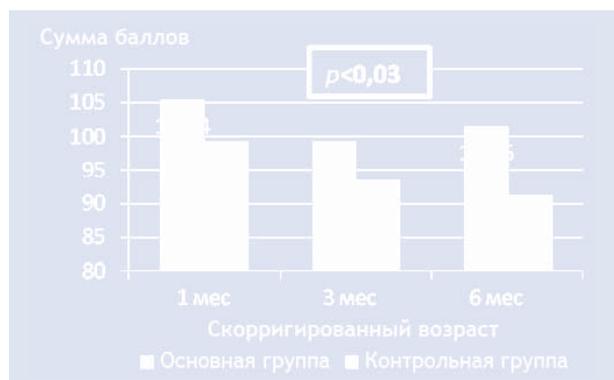


Рис. 3. Уровень психического развития по шкале Вейлея (основная и контрольная группы).

Можно прийти к заключению, что введение цитофлавина у преждевременно рожденных детей в течение первых 5 сут позволяет предотвратить формирование ишемических структурных поражений ЦНС, что улучшает неврологические исходы к 1—3 мес скорректированного возраста, тем самым демонстрируя церебропротективные свойства препарата.

- sive care. 6th ed. 2006. 993 p.
15. Volpe J.J. Encephalopathy of prematurity includes neuronal abnormalities // Pediatrics. 2005. Vol. 116. С. 221—225.
16. Неонатология: Национальное руководство / Под ред. акад. РАМН Володина Н.Н. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 848 с.
17. Одинак М.М., Вознюк И.А., Янишевский С.Н. Ишемия мозга. Нейропротективная терапия. Дифференцированный подход. Ст.-Петербург: ВМедА, 2002. 77 с.
18. Рогаткин С.О., Володин Н.Н. Современные подходы к комплексной терапии перинатальных поражений ЦНС у новорожденных // Фарматека. 2004. № 1. С. 72—83.
19. Румянцева С.А. Нейропротективная терапия ишемии мозга / Материалы научно-практ. конф. «Лечение ишемии мозга». М., 2001. 128 с.
20. Федин А.И., Румянцева С.А., Кузнецов О.Р., Евсеев В.Н. Антиоксидантная и энергопротекторная терапия ишемического инсульта: Методическое пособие. М., 2004. 48 с.
21. Donohoue P.A. Energy metabolism and obesity: research and clinical applications. U.S.: Humana Press Inc., 2008. 313 p.
22. Бульон В.В., Хныченко Л.С., Сапронов Н.С. Коррекция последствий постишемического реперфузионного повреждения головного мозга цитофлавином // Бюл. экпер. биол. 2000. Т. 129. № 2. С. 149—151.
23. Гуляева Н.В. Янтарная кислота. Большая медицинская энциклопедия. 3-е изд., 1986. Т. 28. С. 526—527.
24. Маевский Е.И., Гришина Е.В., Окон М.С., Кутышенко В.П. Анаэробное образование сукцината и ресинтез АТФ в митохондриях тканей крыс. Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. М.: НИИ фармакологии АМН СССР, 1989. С. 80—92.
25. Скулачев В.П. Биоэнергетика. Мембранные преобразователи энергии. М.: Высшая школа, 1989. С. 214—236.
26. Raju Tonse N.K., Ariagno R. L., Higgins R. et al. Research in Neonatology for the 21st Century // Pediatrics. 2005. Vol. 115. P. 468—474.

27. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. Ст-Петербург: Питер, 2000. 224 с.
28. Афанасьев В.В. Цитофлавин в интенсивной терапии: Пособие для врачей. Ст-Петербург, 2005. 36 с.
29. Кондрашова М.Н. Терапевтическое действие янтарной кислоты. Пушино: Институт Биофизики АН СССР, 1976. 234 с.
30. Жуков А.А., Жиронов Г.Ф. Механизм оксигеназных реакций: основные, промежуточные и побочные продукты оксигеназного цикла // Вестн. АМН СССР. 1988. № 1. С. 33—43.
31. Глушков С.М. Сравнительная оценка состояния системы глутатиона в различных органах и тканях при острых пероральных отравлениях дихлорэтаном. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ст-Петербург, 1998. 21 с.
32. Кольман Я., Рем К. Наглядная биохимия. М.: Мир, 2000. 469 с.
33. Leker R.R., Teichner A., Grigoriadis N. NAP, a femtomolar-acting peptide, protects the brain against ischemic injury by reducing apoptotic death // Stroke. 2002. Vol. 33. P. 1085—1194.
34. Perlman J.M., Adcock L., DeWitt S. et al. Early identification of infants at highest risk for abnormal (Abn) outcome secondary to intrapartum hypoxia ischemia (HI) // Texas Regional Survey Pediatr. Res. 1999. Vol. 45. P. 218A.
35. Дунаев В.В., Тишкин В.С., Евдокимов Е.И. К механизму действия рибоксина // Фармакол. и токсикол. 1989. № 6. С. 56—58.
36. Блинов Д.В., Лебедев С.В., Чехонин В.П. и др. Изменения высшей нервной деятельности у крыс с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС // Росс. психиатрич. журнал. 2003. № 6. С. 9—15.
37. Wolraich M.L. Developmental-behavioral pediatrics: evidence and practice. ISTEED, 2008. 955 p.
38. Ellison P.H. Scoring sheet for the Infant Neurological International Battery (INFANIB). Suggestion from the field // Physical therapy. 1986. Vol. 66. P. 548—550.
39. Bayley N. Bayley Scaled of Infant Development, Second Edition (BSID-II). The Psychological Corporation, 1993. 330 с.
40. Ребров О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. М.: МедиаСфера, 2006. 312 с.

Поступила 14.11.09

### Вирус гриппа в педиатрии. Показания к госпитализации

#### Influenza virus in pediatrics. A reason for hospitalization

M. Cruz-Canete, D. Moreno-Perez, A. Jurado-Ortiz, F.J. Garcia-Martin, J. Lopez-Siles, L. Olalla-Martin

Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. 2007. Vol. 25. № 3. P. 177—183.

Грипп у младенцев и детей старшего возраста часто недооценивается из-за его неспецифических признаков, которые иногда накладываются на таковые при других респираторных инфекциях. Между тем дети первых 2 лет жизни относятся к группе риска, а дети школьного возраста являются главным источником инфекции гриппа. В настоящем исследовании изучены клинические и эпидемиологические характеристики детей, госпитализированных по поводу гриппа, включая коинфекции, а также проведена сравнительная оценка течения гриппа и других респираторных вирусных инфекций и определена эффективность диагностических экспресс-тестов.

Проводилось проспективное описательное обследование детей в возрасте менее 5 лет с респираторными заболеваниями или лихорадкой неизвестного происхождения, госпитализированных в стационар. Материалом исследования служил носоглоточный аспират. В качестве основного метода лабораторного исследования использовалась полимеразная цепная реакция на наличие вируса гриппа типов А (1А) и В, респираторно-синцитиального вируса А и В и парагриппа 1, 2 и 3-го типов.

Всего исследовано 203 образца. Полимеразная цепная реакция оказалась грипп-положительной у 23 (11,3 %) детей, вирус гриппа А был обнаружен у 21 больного (у 20 — H3N2, у 1 — H1N1). Коинфекция (главным образом, грипп А с респираторно-синцитиальным вирусом А) была выявлена у 10 из 23 детей. Экспресс-тесты оказались чувствительными в 45,5 % случаев. Средний возраст пациентов с гриппом составил 4,87 мес (5 дней —3,5 года); 69,5% детей были в возрасте менее 24 мес. При гриппе чаще, чем при остальных вирусных инфекциях, лихорадка и респираторные симптомы сопровождались диспепсическими расстройствами ( $p < 0,05$ ). Из всех пациентов, которым была рекомендована вакцинация против гриппа, только 2,9% получили прививку.

Заключение. Грипп является основной причиной госпитализации новорожденных и детей раннего возраста, особенно в возрасте менее 24 мес. Ранняя диагностика этого заболевания поможет избежать ненужного применения антибиотиков. Рекомендуемый возраст вакцинации 6 и 24 мес, однако процент вовремя произведенных прививок по-прежнему остается очень низким.

Референт А.И. Асманов