

## Коррекция кислотно-основного состояния при гипоксически-ишемическом поражении головного мозга у новорожденных

К.С. Кирьяков, Р.Б. Хатагова, Е.В. Тризна, З.А. Зеленина, А.В. Яковлев, Н.А. Петрова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

## Correction of the acid-base balance in the presence of the hypoxic-ischemic brain damage in newborns

K.S. Kiriakov, R.B. Khatagova, E.V. Trizna, Z.A. Zelenina, A.V. Yakovlev, N.A. Petrova

Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Health of Russia, Saint-Petersburg, Russia

Одной из актуальных проблем перинатальной неврологии остается гипоксически-ишемическое поражение мозга у новорожденных, связанное с воздействием на плод гипоксии, интранатальной и постнатальной асфиксией с одной стороны, и отсутствием эффективных схем терапии – с другой. В связи с этим целью настоящего пилотного исследования стало выявление эффектов действия на кислотно-основное состояние крови включения препарата Цитофлавин в схему комплексной терапии новорожденных с церебральной ишемией II–III степени.

Проведен ретроспективный анализ результатов комплексной терапии 16 новорожденных со среднетяжелой (14 детей) и тяжелой (2 ребенка) ишемией головного мозга. В стандартные схемы терапии всем детям был включен Цитофлавин в дозе 2 мл/кг в сутки в разведении раствором 5% глюкозы в соотношении 1:5, внутривенно, микроструйно за 20 ч в течение 3 дней. Обследование, помимо стандартного, включало оценку кислотно-основного состояния крови микрогазометрическим методом в динамике (через 60 мин и каждые 6 ч до 72 ч наблюдения).

У всех детей отмечалась положительная тенденция купирования метаболического ацидоза (в виде уменьшения дефицита оснований через 24 ч и повышения pH – уровень 7,30 достигался к возрасту 12 ч у доношенных новорожденных и 24 ч – у недоношенных). Выявленные положительные изменения в сроках купирования метаболического ацидоза в сочетании с малыми объемами инфузии и хорошей переносимостью являются основанием для планирования дальнейших более масштабных исследований.

**Ключевые слова:** новорожденные, кислотно-основное состояние, метаболический ацидоз, цитофлавин.

**Для цитирования:** Кирьяков К.С., Хатагова Р.Б., Тризна Е.В., Зеленина З.А., Яковлев А.В., Петрова Н.А. Коррекция кислотно-основного состояния при гипоксически-ишемическом поражении головного мозга у новорожденных. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(1): 40–45. DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–1–40–45

One of the current problems of perinatal neurology is the hypoxic-ischemic brain damage in newborns associated with the influence of the hypoxia upon the fetus, intranatal and postnatal asphyxia on one hand and a lack of the efficient therapy schemes on the other hand. Due to this, the purpose of this pilot study is to identify the effects of drug Cytoflavin, included into the complex therapy scheme for the newborns with the cerebral ischemia of II–III stages, on the blood acid-base balance.

A retrospective analysis of the results of the complex therapy for 16 newborns with the moderate (14 children) and severe (2 children) brain ischemia was performed. Cytoflavin was included in the standard therapy schemes for all children at a dose of 2 ml/kg per day at a dilution of 5% glucose solution at the ratio of 1:5, intravenously, microfluidically for 20 hours for 3 days. In addition to the standard examination, the blood acid-base balance assessment using the follow-up microgasometric method was included (after 60 min and then every 6 hours until 72 hours of observation).

All children had positive tendency to the arresting of the metabolic acidosis (in the form of the decrease of the base deficiency after 24 hours and increase of pH level (the level of 7.30 was reached by 12 hours of age in full-term newborns and 24 hour of age in the preterm newborns). The revealed positive changes in the time of the metabolic acidosis arresting along with the small volumes of the infusion and good tolerability are the cause for the planning of the subsequent, more large-scale studies.

**Key words:** newborns, acid-base balance, metabolic acidosis, cytoflavin.

**For citation:** Kiriakov K.S., Khatagova R.B., Trizna E.V., Zelenina Z.A., Yakovlev A.V., Petrova N.A. Correction of the acid-base balance in the presence of the hypoxic-ischemic brain damage in newborns. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2018; 63:(1): 40–45 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–1–40–45

© Коллектив авторов, 2018

**Адрес для корреспонденции:** Кирьяков Кирилл Сергеевич – врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии для детей Перинатального центра Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, ORCID: 0000-0002-5636-1775  
Хатагова Регина Борисовна – врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии для детей Перинатального центра Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, ORCID: 0000-0002-6685-3060

Тризна Евгений Владимирович – врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии для детей Перинатального центра Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, ORCID: 0000-0001-6908-8045

Зеленина Зоя Александровна – врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии для детей Перинатального центра Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, ORCID: 0000-0002-1067-811X

Яковлев Алексей Владимирович (Yakovlev A.V.) – зав. отделением анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии для детей Перинатального центра Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, ORCID: 0000-0002-5537-8559

Петрова Наталья Александровна – к.м.н., зав. НИЛ физиологии и патологии новорожденных, доцент кафедры детских болезней Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, ORCID: 0000-0002-0479-0850

197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2.

Одной из наиболее актуальных проблем перинатальной неврологии являются гипоксически-ишемические поражения мозга у новорожденных, связанные с воздействием на плод гипоксии, интранатальной и постнатальной асфиксии, с одной стороны, и отсутствием эффективных схем терапии с другой. Данная патология остается одной из главных причин нарушения последующего психомоторного развития детей, в 1/4 случаев приводит к двигательным и/или когнитивным расстройствам у детей [1, 2].

Ключевым звеном патогенеза нейрональной гибели при гипоксически-ишемических поражениях мозга новорожденных является лактат-ацидоз, развивающийся в фазу первичной энергетической недостаточности, следующей непосредственно за гипоксией-ишемией. Ацидоз тканей является результатом возникающего дефицита таких высокоэнергетических компонентов, как аденозинтрифосфат (АТФ) и креатинфосфат. Первичная энергетическая недостаточность приводит к острым изменениям внутри клетки: нарушению функционирования ионных каналов мембран, высвобождению или блокированию обратного захвата возбуждающих нейротрансмиттеров, нарушению осморегуляции и угнетению синтеза белков. Избыточная стимуляция нейротрансмиттерных рецепторов и нарушение ионного гомеостаза вызывают увеличение концентрации кальция внутри клетки и нарушение осмоса, запуская множество деструктивных процессов [3].

Коррекция метаболического ацидоза является частью патогенетической терапии гипоксически-ишемического поражения ЦНС. Традиционно из щелочных растворов наиболее часто используется бикарбонат натрия, применение которого, особенно у недоношенных новорожденных, сопряжено с риском развития: гипернатриемии, гиперволемии, гиперосмолярности (что повышает риск поражения головного мозга), с транзиторным повышением внутричерепного давления, гипокальциемией (гипокальциемическими судорогами, депрессией миокарда, снижением сердечного выброса) и усугублением внутриклеточного ацидоза (особенно у пациентов с неадекватной вентиляцией) [4]. В связи с этим за-

служивают внимания данные об эффективном применении в составе комплексной терапии гипоксически-ишемического поражения ЦНС, в том числе у недоношенных новорожденных, препарата Цитофлавин (ООО «НТФФ "ПОЛИСАН"», г. Санкт-Петербург) [5, 6]. В состав препарата входят (на 1 мл) янтарная кислота (100 мг), никотинамид (10 мг), инозин (20 мг) и рибофлавина мононуклеотид (2 мг), что обеспечивает комплексную коррекцию внутриклеточного энергетического метаболизма, включение в цикл трикарбоновых кислот и улучшение клеточного дыхания [7]. Кроме того, на фоне применения препарата увеличивается рН крови [8, 9], что в контексте настоящего исследования может рассматриваться как преимущество, позволяющее быстрее вывести пациента из состояния ацидоза.

В связи с этим **целью** настоящего исследования явилось изучение влияния на показатели кислотно-основного состояния крови препарата Цитофлавин, включенного в схему комплексной терапии новорожденных (доношенных и недоношенных) с церебральной ишемией II–III степени.

#### Характеристика детей и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ результатов комплексной терапии 16 новорожденных (8 мальчиков и 8 девочек) со среднетяжелой (14 детей – 7 доношенных и 7 недоношенных) и тяжелой (2 доношенных ребенка) ишемией головного мозга, находившихся на лечении в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии для детей Перинатального центра «НМИЦ им. В.А. Алмазова» в 2015–2016 г. Двенадцать детей родились в Перинатальном центре «НМИЦ им. В.А. Алмазова», четверо (трое доношенных и один недоношенный) поступили в Центр в течение первых 12 ч жизни. Все дети рождены через естественные родовые пути. По антропометрическим показателям 15 детей соответствовали гестационному возрасту, у одного ребенка масса находилась в пределах 0–5-го перцентиля. Диагноз ишемии мозга установлен в соответствии с «Классификацией перинатальных поражений нервной системы у новорожденных» [6]. Основные характеристики группы приведены в таблице.

Таблица. Основные характеристики группы, Me (min–max)  
Table. Main characteristics of the group (Me(min-max))

Показатель	Новорожденные	
	доношенные (n=9)	недоношенные (n=7)
Гестационный возраст, нед	38 6/7 (37 0/7–39 6/7)	30 0/7 (28 2/7–32 1/7)
Масса тела при рождении, г	3250 (2580–3850)	1810 (1180–2500)
Оценка по шкале Апгар, баллы: на 1-й минуте жизни	4,5 (3–6)	4 (3–5)
на 5-й минуте жизни	6 (4–7)	6 (5–6)

Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) проводилась четырем доношенным детям, в том числе двум детям с церебральной ишемией тяжелой степени; один доношенный ребенок получал ИВЛ в связи с течением персистирующей легочной гипертензии на фоне внутриутробной пневмонии. Медиана длительности ИВЛ составила 27 (10–137) ч. Ни у одного из детей не отмечены проявления почечной недостаточности, повышения активности печеночных ферментов.

Комплексная фармакологическая терапия включала инотропную (адреналин в дозе 0,2–0,1 мкг/кг·мин, дофамин в дозе 10–2,5 мкг/кг·мин – 4 пациента), противосудорожную (тиопентал натрия – 2 пациента), диуретическую (5 пациентов) терапию. Всем детям назначался препарат Цитофлавин в дозе 2 мл/кг в сутки в разведении раствором 5% глюкозы в соотношении 1:5, внутривенно, микроструйно за 20 ч в течение 3 дней. Этот объем был включен в общий объем инфузии. Введение препарата было начато в первые 12 ч жизни.

У всех пациентов в комплексе стандартного общеклинического обследования проводилась оценка кислотно-основного состояния крови микрогазометрическим методом: определение рН крови и дефицита буферных оснований (Base Excess, BE) в динамике (в первые 60 мин после рождения и каждые 6 ч до 72 ч наблюдения) на аппарате Radiometer ABL 800 (Дания).

Нежелательных явлений на введение препарата Цитофлавин выявлено не было, все пациенты получили терапию в полном объеме.

Данное исследование явилось ретроспективным анализом малой выборки, в связи с чем не была представлена группа сравнения. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica 10.0» с применением непараметрических методов статистики.

## Результаты

Анализ данных показал, что при первичном (в течение 60 мин после рождения) определении кислотно-основного состояния у большинства новорожденных отмечалась декомпенсация рН крови: 7,21 [7,19; 7,22] у доношенных и 7,20 [7,16; 7,22] – у недоношенных новорожденных (рис. 1). Дальнейший анализ выявил положительную динамику показателя: повышение рН до 7,30 достигалось к возрасту 12 ч у доношенных новорожденных и 24 ч – у недоношенных. Компенсация ацидоза (рН 7,35) регистрировалась в среднем у доношенных новорожденных через 36 ч, а у недоношенных несколько позже – через 60 ч.

Дефицит буферных оснований (BE) в первые 60 мин после рождения отмечался у всех детей, но был более выражен у недоношенных детей: –9,90 [–11,00; –9,30] ммоль/л, против –8,30 [–10,25; –7,05] ммоль/л у доношенных (рис. 2). В дальнейшем

была отмечена тенденция к нормализации показателя, также более выраженная у доношенных новорожденных: через 24 ч наблюдения до –3,65 [–6,35; –1,75] ммоль/л в группе доношенных и –3,50 [–5,60; –2,00] ммоль/л – у недоношенных новорожденных. В конечной точке наблюдения (через 72 ч) средний показатель BE составил –1,3 [–1,4; –2,7] ммоль/л у доношенных и –1,7 [–1,7; –3,2] ммоль/л у недоношенных детей.

В то же время трем доношенным детям в связи с декомпенсацией метаболического ацидоза потребовалось введение 4% раствора бикарбоната натрия в дозе, рассчитанной по формуле  $SBE \cdot \text{масса тела} \cdot 0,4$ . Двое из них перенесли тяжелую церебральную ишемию.

Таким образом, у новорожденных с церебральной ишемией II–III степени, получивших ком-

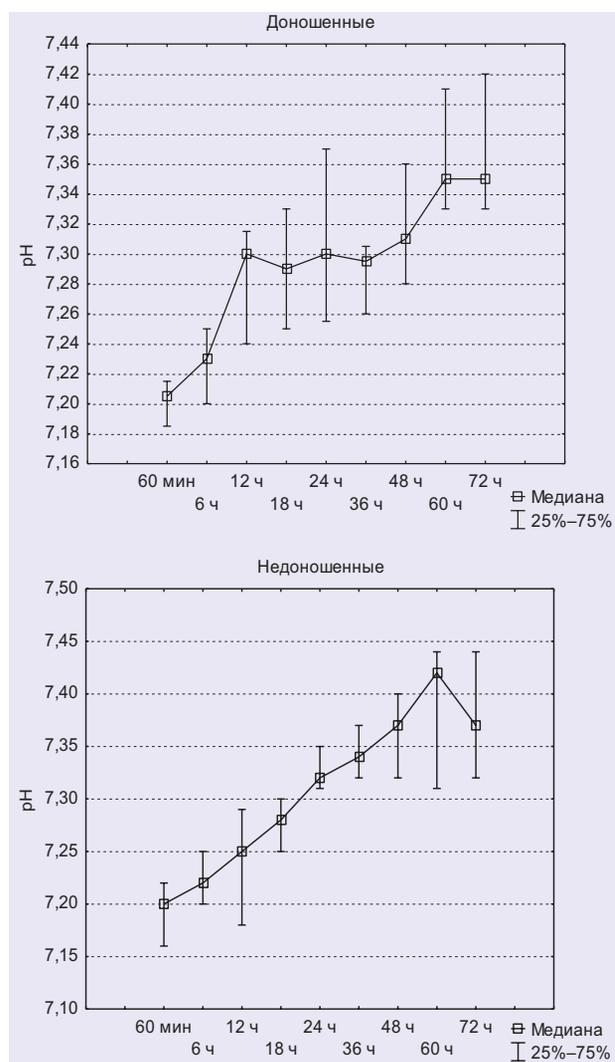


Рис. 1. Динамика рН крови у доношенных и недоношенных новорожденных с церебральной ишемией II–III степени, получивших Цитофлавин в схеме комплексной терапии.

Fig. 1. pH dynamics of blood in mature and premature infants with cerebral ischemia of II–III grade, treated with Cytoflavin in complex therapy regimen.

плексную терапию в первые часы жизни, отмечена положительная динамика основных показателей кислотно-основного состояния (рН и ВЕ). Тенденция к купированию признаков метаболического ацидоза была более выражена у доношенных новорожденных.

В связи с малым размером выборки определить статистическую достоверность результатов не представилось возможным. Вместе с тем полученные данные позволяют предположить, что включение в схему терапии раствора Цитофлавина оказывает положительное влияние на восстановление активности ферментов, обеспечивающих антиоксидантное действие и коррекцию утилизации кислорода тканями, что особенно важно у новорожденных с ишемическими явлениями ЦНС. Полученные результаты говорят о целесообразности проведения дальнейших исследований в этом направлении.

## Обсуждение

Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС является результатом сочетания патофизиологических и молекулярных механизмов, обусловленных в первую очередь гипоксией, ишемией, цитотоксичностью или комбинацией этих условий. Локальный ответ на гипоксию в значительной степени определяется гетерогенностью развивающегося головного мозга, особенностями архитектоники и морфологии церебральных сосудов. Последствия острой ишемии и степень ее повреждающего воздействия определяются прежде всего тяжестью и длительностью снижения кровотока [11, 12]. Недостаточность окислительного фосфорилирования, активация анаэробного гликолиза и снижение уровня макроэргических соединений в клетках нервной ткани приводят к энергодефициту и нарушениям метаболизма возбуждающих нейротрансмиттеров. Результатом измененного метаболизма является накопление лактата, жирных кислот (арахидоновой кислоты), аминокислот (глутамат), кислородных радикалов, простагландинов, лейкотриенов, цитокинов (интерлейкины и т.д.). В условиях гипоксии/ишемии при неполном восстановлении кислорода образуются высокореактивные, а потому токсичные, свободные радикалы или продукты, их генерирующие, патологическое действие которых связано с влиянием на структурное состояние и функции биологических мембран. Нарастание метаболического ацидоза способствует активации плазменных протеаз, провоспалительных факторов, что ведет к повреждению клеточных мембран, развитию дисэлектролитемии, усугубляет поражение ЦНС, сердечно-сосудистой системы, почек, надпочечников с развитием полиорганной недостаточности [13]. Своевременно начатая терапия метаболических нарушений способствует купированию ацидоза на ранних этапах гипоксии/ишемии.

В состав препарата Цитофлавин 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 постишемической реперфузии, характеризующейся активацией процессов свободнорадикального окисления. Сукцинат натрия (естественный эндогенный субстрат клетки) повышает кругооборот в цикле трикарбоновых кислот, увеличивая объем энергии, необходимой для синтеза АТФ и  $\gamma$ -аминомасляной кислоты, улучшает тканевое дыхание, увеличивая отдачу кислорода тканям, усиливает антиоксидантную функцию системы глутатиона. Рибоксин (инозин), являясь агонистом пуриnergических 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

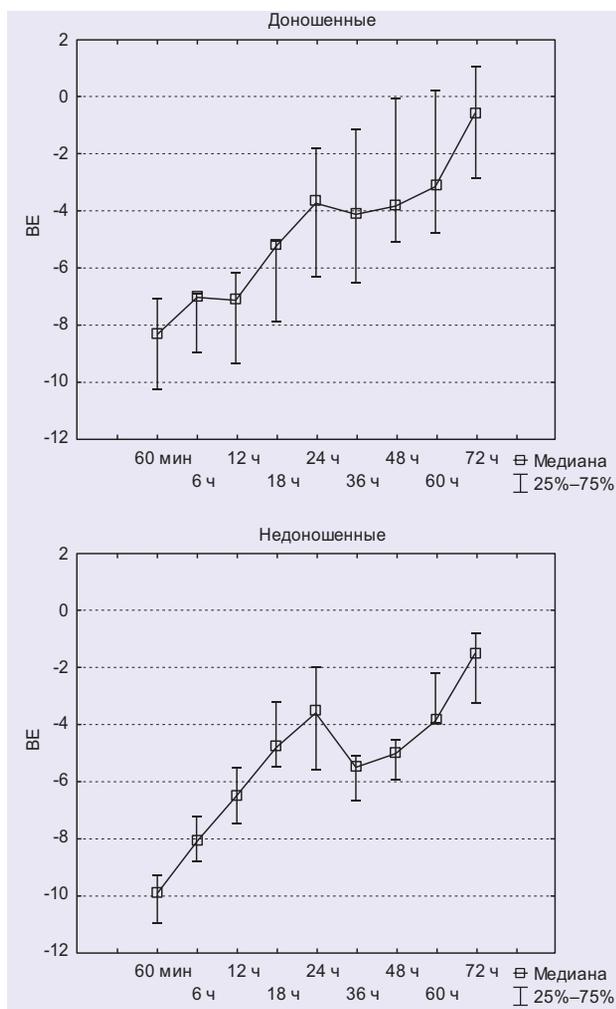


Рис. 2. Динамика уровня буферных оснований (ВЕ, ммоль/л) у доношенных и недоношенных новорожденных с церебральной ишемией II–III степени, получивших Цитофлавин в схеме комплексной терапии.

Fig. 2. Dynamics of base excess levels (BE, mmol/l) in mature and premature infants with cerebral ischemia of II–III grade, treated with Cytoflavin in complex therapy regimen.

эффективным источником энергии при дополнительных инфузиях экзогенной глюкозы. 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. Рибофлавин усиливает как антиоксидантное (за счет поддержания системы глутатиона), так и антигипоксическое (за счет флавиновых ферментов) действия. Никотинамид – амидный метаболит никотиновой кислоты, предшественник коферментов дегидрогеназ НАД и НАДФ, соотношение которых служит 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 иницировании клеточного апоптоза.

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, апоптоза. Механизм «защелачивающего» действия Цитофлавина заключается в эффектах сукцината, являющегося готовым субстратом для более поздних реакций цикла Кребса. Кроме того, полное превращение органических кислот до  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$  служит дополнительным механизмом «защелачивания» крови [14].

Инфузии бикарбоната натрия, использующиеся в настоящее время для купирования метаболического ацидоза, сопряжены с рядом неблагоприятных эффектов: гипернатриемией, гиперволемией (что особенно неблагоприятно при наличии гипоксического повреждения сердца и почек), гиперосмолярностью (что повышает риск поражения головного мозга), гипокальциемией (судороги, депрессия миокарда, снижение сердечного выброса), снижением рН в спинномоз-

говой жидкости, повышением в венозной крови  $\text{pCO}_2$  (венозная гиперкарбия) и усугублением внутриклеточного ацидоза (особенно у пациентов с неадекватной вентиляцией). Несмотря на бесспорное повышение артериального рН, инфузия раствора бикарбоната натрия не улучшает сократительную функцию миокарда, болюсное введение может транзиторно повысить внутричерепное давление, что означает повышение риска внутрижелудочкового кровоизлияния. Экстравазация препарата или введение его в артерию с остановившимся кровотоком вызывает тяжелые некрозы тканей [15].

Мы предполагаем, что алкализующий эффект Цитофлавина в нашем наблюдении, наряду с проводимой респираторной, инфузионной терапией, способствовал нормализации кислотно-основного состояния и дал возможность в части случаев избежать необходимости применения бикарбоната натрия или уменьшить длительность его введения. Малый объем выборки не позволил получить статистически полноценную оценку комплексному действию Цитофлавина у новорожденных с гипоксическим ишемическим поражением ЦНС, но выявленные положительные тенденции в сроках купирования метаболических нарушений в сочетании с малыми объемами инфузии и хорошей переносимостью явились поводом для планирования дальнейших более масштабных исследований.

## Заключение

В результате ретроспективного анализа эффектов включения препарата Цитофлавин в схему комплексной терапии новорожденных (доношенных и недоношенных) с церебральной ишемией II–III степени отмечена положительная тенденция купирования метаболического ацидоза в виде уменьшения дефицита оснований через 24 ч и повышения рН (уровень 7,30 достигался к возрасту 12 ч у доношенных новорожденных и 24 ч – у недоношенных). Выявленные положительные тенденции в сроках купирования метаболического ацидоза в сочетании с малыми объемами инфузии и хорошей переносимостью являются основанием для планирования дальнейших исследований.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Shankaran S. Neonatal encephalopathy: treatment with hypothermia. *J Neurotrauma* 2009; 26(3): 437–443. DOI: 10.1089/neu.2008.0678.
2. Busl K.M., Greer D.M. Hypoxic-ischemic brain injury: pathophysiology, neuropathology and mechanisms. *Neurorehabilitation* 2010; 26(1): 5–13. DOI: 10.3233/NRE-2010-0531
3. Иванов Д.О. Нарушения кислотно-основного состояния. Руководство по перинатологии. Под ред. Д.О. Иванова. СПб: Информ-Навигатор 2015; 1216. [Ivanov D.O. Violations of the acid-base state. Guideline of Perinatology. D.O. Ivanov (ed.). SPb: Inform-Navigator 2015; 1216. (in Russ)]
4. Скоромец А.П., Шугарева Л.М., Шумилина С.В., Горелик Ю.В. Повышение эффективности терапии новорожденных доношенных детей с тяжелой асфиксией в родах. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016; 116(4): 83–88. DOI: 10.17116/jnevro20161163283-88. [Skoromec A.P., Shugareva L.M., Shumilina S.V., Gorelik Yu.V. The improvement of treatment efficacy in newborn full-term infants with severe birth asphyxia. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2016; 116(4): 83–88. DOI: 10.17116/jnevro20161163283-88. (in Russ.)]
5. Афанасьев В.В. Цитофлавин в интенсивной терапии. Пособие для врачей. СПб, 2005; 36. [Afanas'ev V.V. Cytoflavin in intensive care. Manual for doctors. SPb, 2005, 36. (in Russ.)]
6. Буркова А.С., Володин Н.Н., Журба Л.Т., Медведев М.И., Рогаткин С.О., Тимонина О.В. Классификация перина-

- тальных поражений нервной системы и их последствий у детей первого года жизни. Методические рекомендации Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины. *Вопр практич педиатр* 2006; 1(5): 38–70. [Burkova A.S., Volodin N.N., Zhurba L.T., Medvedev M.I., Rogatkin S.O., Timonina O.V. Classification of perinatal lesions of the nervous system and their consequences in children of the first year of life. Methodical recommendations of the Russian Association of Perinatal Medicine Specialists. *Vopr praktich pediater* 2006; 1(5): 38–70. (in Russ.)]
7. Бульон В.В., Хныченко Л.С., Сапронов Н.С., Коваленко А.Л., Алексеева Л.Е. Коррекция последствий постишемического реперфузионного повреждения головного мозга цитофлавином. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2000; 129: 2: 149–151. [Bul'on V.V., Khnychenko L.K., Sapronov N.S., Kovalenko A.L., Alekseeva L.E. Correction of postischemic reperfusion injury complications by cytoflavin. *Biull Eksp Biol Med* 2000; 129(2): 149–151. (in Russ.)]
  8. Рогаткин С.О., Володин Н.Н., Дегтярева М.Г., Гребенникова О.В., Маргания М.Ш., Серова Н.Д. Современные подходы к церебропротекторной терапии недоношенных новорожденных в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова* 2011; 111(1): 27–32. [Rogatkin S.O., Volodin N.N., Degtiareva M.G., Grebennikova O.V., Marganiia M.Sh., Serova N.D. Current approaches to cerebroprotective treatment of premature newborns in reanimation and intensive care departments. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova* 2011; 111(1): 27–32. (in Russ.)]
  9. Рогаткин С.О., Володин Н.Н. Современные подходы к комплексной терапии перинатальных поражений ЦНС у новорожденных. *Фарматека* 2004; 1: 72–83. [Rogatkin SO, Volodin NN. Modern approaches to the complex therapy of perinatal CNS lesions in newborns. *Farmateka* 2004; 1: 72–83. (in Russ.)]
  10. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Инфузионные антигипоксиканты при критических состояниях у детей. *Общая реаниматология* 2014; 10(3): 59–74. DOI:10.15360/1813-9779-2014-3-59-74. [Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V. Infusion Antihypoxants in Children with Critical Conditions. *Obshchaya Reanimatologiya/General Reanimatology* 2014; 10(3): 59–74. DOI:10.15360/1813-9779-2014-3-59-74. (in Russ.)]
  11. Law J. Cerebral perfusion, metabolism and outcome. *Curr Opin Pediatr* 1995; 7: 132–139.
  12. Рогаткин С.О., Дегтярева М.Г., Гребенникова О.В., Володин Н.Н., Сизова Ю.А., Асмолова Г.А., Серова Н.Д. Клинико-электроэнцефалографическая оценка состояния недоношенных детей в течение первого года жизни при терапии с использованием цитофлавина. *Журнал неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова* 2011; 111(5): 16–23. [Rogatkin S.O., Degtiareva M.G., Grebennikova O.V., Volodin N.N., Sigova Yu.A., Asmolova G.A., Serova N.D. Clinical-encephalographic evaluation of preterm children treated with cytoflavin during the first year of life. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova* 2011; 111(5): 16–23. (in Russ.)]
  13. Дегтярева Е.А., Романцов М.Г., Жданова О.И., Михеев А.А., Авакян А.А. Цитофлавин как средство коррекции постгипоксических повреждений миокарда у новорожденных детей. *Профилактич и клинич медицина* 2010; 2(35): 37–40. [Degtiareva E.A., Romancov M.G., Zhdanova O.I., Miheev A.A., Avakjan A.A. Cytoflavin as a means of correcting posthypoxic myocardial damage in newborns. *Profilaktich i klinich meditsina* 2010; 2(35): 37–40. (in Russ.)]
  14. Цитофлавин: опыт применения в неонатологии. Информационное письмо для врачей неонатологов. Под ред. С.О. Рогаткина, Е.А. Дегтярева, М.Г. Романцова. СПб 2013; 28. [Cytoflavin: experience in neonatology. Information for neonatologists. S.O. Rogatkin, E.A. Degtiarev, M.G. Romancov (eds). SPb 2013; 28. (in Russ.)]
  15. Завьялов А.Е., Мешков М.В., Илинская Л.М., Курдеко И.В., Миллер Ю.В. Принципы инфузионной терапии у детей. Учебно-методическое пособие. Барнаул 2010; 35. [Zav'jalov A.E., Meshkov M.V., Ilinskaja L.M., Kurdoko I.V., Miller Ju.V. Principles of infusion therapy in children. *Textbook*. Barnaul 2010; 35. (in Russ.)]

Поступила 17.11.17

Received on 2017.11.17

*Конфликт интересов:*

*Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.*

*Conflict of interest:*

*The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.*