

И.В. Михаленко, Е.В. Михалев, С.П. Ермоленко

Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

Клинико-биохимическая характеристика недоношенных новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении

Контактная информация:

Михаленко Ирина Владимировна, аспирант кафедры педиатрии ФПК и ППС «СибГМУ»

Адрес: 634050, Томск, ул. Московский тракт, д. 2, тел.: (3822) 53-23-04, e-mail: mihalenko.irina@yandex.ru

Статья поступила: 02.04.2013 г., принята к печати: 24.07.2013 г.

Целью работы стало изучение сывороточного содержания нейротрофического фактора роста нервов головного мозга, васкулоэндотелиального фактора роста, сывороточной концентрации нейроспецифической енолазы и сывороточной активности эндотелина-1 у недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела в ассоциации с состоянием мозгового кровообращения и морфоструктурными изменениями головного мозга. Обследовано 60 недоношенных новорожденных, которые были разделены на две группы в зависимости от массы тела при рождении. У новорожденных с экстремально низкой массой тела дисфункция механизма ауторегуляции мозгового кровотока в раннем неонатальном периоде характеризовалась снижением показателей скоростей кровотока в передней мозговой и базилярной артериях в ассоциации с низким сывороточным содержанием трофических факторов роста, что к 1 мес жизни обуславливало развитие дистрофических изменений головного мозга. У новорожденных с очень низкой массой тела в раннем неонатальном периоде вазоспазм церебральных сосудов в сочетании с активностью нейротрофических факторов роста к 1 мес жизни сменялся стабилизацией мозговой гемодинамики.

Ключевые слова: новорожденный, VEGF, NSE, BDNF, гипоксическое поражение ЦНС.

(Педиатрическая фармакология. 2013; 10 (4): 113–117)

113

ВВЕДЕНИЕ

В перинатальных центрах экономически развитых стран выживают до 85–90% недоношенных новорожденных с экстремально низкой (ЭНМТ) и очень низкой массой тела (ОНМТ) при рождении [1, 2].

На современном этапе, благодаря активному внедрению перинатальных технологий и неонатальной реанимации, достигнуты значительные успехи в выживании новорожденных, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ [2–4].

В свою очередь, эти успехи породили новые проблемы, связанные с последующими тяжелыми отклонениями в здоровье таких детей. Морфофункциональная незрелость маловесного новорожденного ребенка, лабильность обменных процессов, сложность и многообразие адаптационно-компенсаторных реакций к новым условиям внешней среды приводят к более тяжелому поражению центральной нервной системы (ЦНС), сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем,

I.V. Mikhaleiko, E.V. Mikhalev, S.P. Ermolenko

Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Clinical and Biochemical Description of Premature Infants with Extremely Low and Very Low Birth Weight

The purpose of this work was to study the levels of neurotrophic factor nerve growth of the brain, the levels of vascular endothelial growth factor, the levels of neurospecific enolase and the activity of endothelin-1 in the serum of blood in preterm infants with extremely low birth weight in association with the state of the cerebral circulation, and morphologic changes in the brain. We examined 60 preterm infants, which were divided into two groups depending on weight at birth. In neonates with extremely low birth weight the dysfunction of mechanism of autoregulation in cerebral blood flow was characterized by a decrease in blood flow velocities in the anterior cerebral and in the basilar arteries, in association with low levels of trophic factors in serum to month of life and the developments of degenerative changes in the brain. In neonates with very low birth weight infants in the early neonatal period the vasospasm of cerebral vessels with the activity of neurotrophic factors to month of life gave way to the stabilization of the cerebral hemodynamics.

Key words: neonates, VEGF, NSE, BDNF, hypoxic brain injury.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2013; 10 (4): 113–117)

последствиями которых являются высокая инфекционная заболеваемость, стойкие расстройства со стороны ЦНС и ранняя детская инвалидность [4–7].

В литературных источниках отсутствуют сведения о взаимосвязи характера дисфункции мозгового кровотока с проявлениями клинической картины и сыровоточным содержанием нейротрофических белков у новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ.

Цель настоящего исследования — изучение клинико-биохимических показателей в ассоциации с состоянием мозгового кровообращения и морфологических структур головного мозга у недоношенных новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 60 недоношенных новорожденных детей с ЭНМТ и ОНМТ в 2010–2012 гг. на базе МАУЗ «Детская городская больница № 1» г. Томска (главный врач А. П. Балановский) в отделениях интенсивной терапии и реанимации новорожденных, патологии новорожденных и 2-го этапа выхаживания недоношенных новорожденных.

В основную группу вошли 30 недоношенных новорожденных с ЭНМТ с тяжелым гипоксическим поражением ЦНС (рубрика P91.0 по МКБ-10), средней массой тела 900 (720–930) г, гестационным возрастом 28 (26–28) нед.

Группу сравнения составили 30 недоношенных новорожденных с ОНМТ с тяжелым гипоксическим поражением ЦНС (рубрика P91.0 по МКБ-10), средней массой тела 1310 (1165–1460) г, гестационным возрастом 30 (29–30) нед.

Критериями включения детей в обследуемые группы являлись:

- масса тела при рождении менее 1500 г;
- отсутствие во время беременности клинических и лабораторных данных, свидетельствующих о течении инфекционного процесса;
- отсутствие генетической патологии, врожденных пороков развития, гемодинамически значимых фетальных коммуникаций по данным клинического осмотра и инструментальных методов обследования;
- отсутствие клинических и лабораторных признаков TORCH-синдрома у новорожденных;
- отрицательные показатели неспецифических признаков воспаления в общем анализе крови и биохимических показателях;
- отсутствие клинических признаков местной гнойно-воспалительной патологии;
- наличие информированного согласия родителей.

Обследование новорожденных детей из исследуемых групп проводилось в несколько этапов. На I этапе (родильный дом) проводились сбор и оценка биологического, акушерско-гинекологического анамнеза у матерей, сбор данных об истории течения беременности и родов. Оценивали общее состояние ребенка при рождении, гестационный возраст, пол, антропометрические показатели, оценку по шкале APGAR и необходимый объем реанимационных мероприятий. На II этапе (отделение реанимации и интенсивной терапии, патологии новорожденных и 2-го этапа выхаживания недоношенных) осуществлялась клиническая оценка симптомов и синдромов заболевания, комплексное инструментальное и лабораторное исследование, включающее оценку газового состава капиллярной крови, показателей люмбальной пункции, нейросонограммы головного мозга, а также электрокардиограмму, ультразвуковое обследо-

вание органов грудной и брюшной полости. Для оценки степени тяжести перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ) использовалась классификация M. J. Levene (1983), для оценки ишемических изменений — классификация L.M.S. De Vries (1992).

Во время нахождения в стационаре все новорожденные получали базисную антибактериальную, респираторную, антигипоксическую, противосудорожную, сосудистую и церебропротекторную терапию.

Методы исследования

Дополнительно к стандартному комплексу исследования проводилось определение в сыворотке крови из периферической вены концентрации нейроспецифической енолазы (NSE) методом иммуноферментного анализа (ИФА) наборами фирмы «Can Ag» (Канада); содержания васкулоэндотелиального фактора роста сосудов (VEGF) с помощью тест-систем фирмы «Biosource» (Бельгия); нейротрофического фактора роста головного мозга (BDNF) методом ИФА с использованием набора «Chemi Kine Brain Derived Neurotrophic Factor» (ELISA Kit; США/Канада); эндотелина-1 методом твердофазного ИФА наборами фирмы «BIOMEDICA GROUP» (Германия) на 5–7-е и 25–28-е сут жизни. В динамике неонатального периода проводилась доплерометрия интракраниальных церебральных сосудов с использованием ультразвукового диагностического прибора «S6 BASIC SonoScape», аппарата «Aloka ssD-5000» (Япония), оснащенного датчиком секторального сканирования, работающего в В-режиме реального времени.

Статистическая обработка данных

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием прикладного программного пакета «R-system». Проверку на нормальность распределения признака определяли с помощью W-теста Шапиро–Уилка. Проводился описательный и сравнительный анализ. Данные представлены в виде среднего (Me), а также квартильного отклонения (Q1–Q3) для ненормально и несимметрично распределенных параметров. Сравнительный анализ основывался на определении достоверности разницы показателей по U-критерию Манна–Уитни для ненормально распределенных параметров. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равным 0,05. Сравнение дискретных величин проводилось с использованием критерия χ^2 с коррекцией непрерывности по Йетсу. При анализе повторных измерений количественных признаков использовались критерии Мак-Немара и Фридмана. Анализ зависимости признаков проводился с помощью расчета и оценки значимости непараметрического коэффициента корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Общее состояние при рождении у всех новорожденных групп было расценено как тяжелое из-за неврологической симптоматики, кардиореспираторных нарушений и недоношенности. У 11 (36,6%) матерей новорожденных основной группы и у 19 (63,3%) матерей детей группы сравнения родоразрешение произошло в результате кесарева сечения. В основной группе в состоянии тяжелой асфиксии [3 (2–3) балла по шкале APGAR] родилось 22 (73,2%) ребенка, асфиксия средней степени тяжести [5 (4–6) баллов] регистрировалась у 8 (26,6%) новорожденных. В группе сравнения тяжелая асфиксия регистрировалась у 16 (53,3%) детей,

а асфиксия средней степени тяжести у 10 (33,3%) новорожденных. Проведение реанимационных мероприятий в родильном зале потребовалось 24 (79,2%) новорожденным с ЭНМТ и 20 (66,6%) пациентам группы сравнения. В группе новорожденных с ЭНМТ респираторный дистресс-синдром с оценкой по шкале Сильвермана 8 (6–9) баллов регистрировался у 30 (100%) новорожденных. В группе новорожденных с очень низкой массой тела (ОНМТ) тяжелый респираторный дистресс-синдром наблюдался в 13 (43,3%) случаях, у 16 (52,8%) новорожденных — средней степени тяжести с оценкой по шкале Сильвермана 5 (4–5) баллов. Ингаляционные препараты сурфактанта вводились всем детям в основной группе и 8 (26,4%) новорожденным с ОНМТ.

В течение первых суток жизни на аппаратную вентиляцию легких (ИВЛ) в режиме SIMV были переведены 19 (62,7%) новорожденных с ЭНМТ, продолжительность ИВЛ варьировала от 53 до 240 ч. В группе сравнения на ИВЛ, продолжительность которой составила от 12 до 124 ч, находилось 13 (43,3%) новорожденных. Респираторная поддержка методом NCPAP проводилась у 11 (36,6%) детей основной группы и 16 (52,8%) пациентов группы сравнения.

В неврологической симптоматике у недоношенных новорожденных во всех группах доминировал синдром угнетения. В группе новорожденных с ЭНМТ синдром угнетения выявлялся у 30 (100%) детей, судорожный синдром — у 18 (59,4%), внутричерепной гипертензии — у 9 (30%), вегето-висцеральных нарушений — у 23 (76,6%). В группе новорожденных с ОНМТ синдром угнетения отмечался у 19 (62,7%) пациентов, судорожный — у 7 (23,1%), гипертензионный синдром — у 14 (46,6%), вегето-висцеральных дисфункций — у 24 (80%).

Проявления неонатальной желтухи в основной группе регистрировалось у 17 (56,6%) новорожденных, в группе сравнения — у 19 (63,3%).

При анализе эхокардиограммы открытый артериальный проток без гемодинамически значимого сброса визуализировался у 18 (53,3%) новорожденных с ЭНМТ и 10 (33,3%) детей группы сравнения.

По данным нейросонограммы на 5–7-е сут жизни в группе новорожденных с ЭНМТ перивентрикулярный отек (ПВО) головного мозга умеренной степени выявлялся у 21 (69,3%) ребенка, плотный ПВО — у 9 (29,7%) детей. В группе сравнения умеренный ПВО наблюдался у 16 (53,3%) пациентов, плотный ПВО — у 5 (16,5%). Перивентрикулярное кровоизлияние (ПВК) I степени регистрировалось в основной группе у 2 (6,6%) пациентов, ПВК II степени — у 13 (42,9%), ПВК III степени — у 8 (26,4%). В группе новорожденных с ОНМТ

ПВК I степени выявлялось — у 8 (26,6%) детей, ПВК II степени — у 9 (30%), ПВК III — у 3 (10%).

В динамике к 1 мес жизни, по данным нейросонограммы, в основной группе наблюдения сохранялся умеренный ПВО у 11 (36,6%) новорожденных, субэпендимальные кисты визуализировались у 8 (26,6%) пациентов, ПВЛ — у 4 (13,2%) детей. В группе сравнения у 6 (19,8%) новорожденных выявлялся умеренный ПВО, у 3 (10%) — субэпендимальные кисты, у 2 (6,6%) — ПВЛ.

При проведении дополнительных лабораторно-диагностических методов в неонатальном периоде обнаружено, что к 1 мес жизни у новорожденных с ЭНМТ регистрировалась статистически значимая высокая концентрация сывороточной нейроспецифической енолазы (NSE), что подтверждало более тяжелую неврологическую патологию у этих детей (табл. 1).

При проведении корреляционного анализа структурных изменений нервной ткани головного мозга были получены ассоциации с сывороточным содержанием тканеспецифических маркеров.

Выявлены положительные корреляции сывороточной концентрации NSE с развитием ПВК и ПВО ($r = 0,35$; $p = 0,006$ и $r = 0,52$; $p = 0,02$, соответственно). Имеются отрицательные корреляции сывороточного содержания BDNF с наличием ПВК и ПВЛ ($r = -0,49$; $p = 0,01$ и $r = -0,51$; $p = 0,05$). Получены положительные корреляции сывороточной активности эндотелина-1 с выраженностью ПВО ($r = 0,35$; $p = 0,04$) и развитием ПВЛ ($r = 0,35$; $p = 0,02$). Сывороточная активность VEGF обратно коррелирует с развитием ПВК и ПВО ($r = -0,57$; $p = 0,001$ и $r = -0,59$; $p = 0,002$).

Также в раннем неонатальном периоде высокая сывороточная концентрация NSE и низкое сывороточное содержание BDNF было ассоциировано с риском развития ПВЛ (отношение шансов (ОШ) — 0,21; 41%; доверительный интервал (ДИ) — 0,05–0,77; $p = 0,01$).

Резюмируя, нужно отметить, что у детей с ЭНМТ в раннем неонатальном периоде тяжелая церебральная патология к 1 мес жизни обуславливала развитие вазоконстрикции (снижение метаболической активности эндотелина-1) с нарушением реваскуляризации мозговой ткани (снижение содержания VEGF), что проявлялось усугублением тяжести неврологической патологии и большей выявляемостью субэпендимальных кист и ПВЛ. У детей с ОНМТ в раннем неонатальном периоде тяжелая неврологическая симптоматика в сочетании с вазоспазмом к 1 мес жизни сменялась положительной динамикой в неврологическом статусе, характеризуюсь вазодилатацией, снижением ангиогенеза и меньшим развитием структурных изменений в нервной ткани головного мозга.

Таблица 1. Сывороточные показатели нейроспецифической енолазы, эндотелина-1 и ростовых факторов у недоношенных новорожденных в зависимости от массы тела при рождении, Ме (Q1–Q3)

Показатели	Основная группа (n = 30)		Группа сравнения (n = 30)	
	5–7-е сут	25–28-е сут	5–7-е сут	25–28-е сут
NSE (мкг/мл)	0,399 (0,257–0,572)	0,456 (0,147–2,083) $p = 0,001$	0,461 (0,276–0,893)	0,197 (0,098–0,543)
VEGF (пг/мл)	154,71 (147,64–173,13)	8,81 (6,90–11,87)	146,37 (124,60–185,51)	7,10 (5,58–14,24)
BDNF (пг/мл)	32,12 (15,56–39,59)	20,05 (14,86–22,56)	33,09 (19,89–36,08)	24,55 (15,89–44,71)
Эндотелин-1 (фмоль/л)	0,74 (0,32–1,69)	1,44 (0,50–1,68)	1,07 (0,35–1,66)	0,26 (0,20–1,40)

Примечание. p — достоверность различий между группами. NSE — нейроспецифическая енолаза, VEGF — васкулоэндотелиальный фактор роста сосудов, BDNF — нейротрофический фактор роста головного мозга.

Таблица 2. Показатели доплерометрии у недоношенных новорожденных в зависимости от массы тела при рождении, Ме (Q1–Q3)

Показатели	Основная группа (n = 30)		Группа сравнения (n = 30)	
	5–7-е сут	25–28-е сут	5–7-е сут	25–28-е сут
Левая ПМА Vc, см/с	14,55 (13,52–18,18) <i>p</i> = 0,001	22,65 (20,76–31,29) <i>p</i> = 0,001	19,58 (18,13–21,17)	32,18 (31,09–32,78)
Левая ПМА Vд, см/с	6,29 (5,87–7,28) <i>p</i> = 0,001	9,29 (7,77–10,19) <i>p</i> = 0,001	7,33 (7,09–8,29)	10,39 (9,86–12,15)
ИР	0,88 (0,87–0,89) <i>p</i> = 0,57	0,86 (0,78–0,88) <i>p</i> = 0,46	0,89 (0,89–0,91)	0,82 (0,74–0,87)
Правая ПМА Vc, см/с	21,88 (20,18–22,29) <i>p</i> = 0,001	23,45 (22,71–31,16) <i>p</i> = 0,001	23,27 (22,29–24,29)	32,04 (30,55–33,27)
Правая ПМА Vд, см/с	7,99 (7,44–8,77) <i>p</i> = 0,002	9,81 (9,65–10,88) <i>p</i> = 0,001	8,77 (8,36–9,22)	11,19 (10,17–12,19)
БА Vc, см/с	23,38 (22,09–31,56) <i>p</i> = 0,001	24,39 (23,22–33,27) <i>p</i> = 0,001	31,56 (30,79–32,61)	33,27 (31,93–34,7,35)
БА Vд, см/с	6,44 (5,92–7,38) <i>p</i> = 0,001	8,65 (7,44–10,18) <i>p</i> = 0,001	7,44 (7,38–8,27)	10,18 (10,15–11,18)
ИР	0,89 (0,88–0,91) <i>p</i> = 0,12	0,87 (0,77–0,88) <i>p</i> = 0,03	0,89 (0,84–0,91)	0,83 (0,68–0,87)
Вена Галена	5,56 (5,03–7,66) <i>p</i> = 0,001	6,68 (5,77–10,16) <i>p</i> = 0,001	7,69 (7,68–8,67)	9,88 (8,88–10,27)

Примечание. *p* — достоверность различий между группами. ПМА — передняя мозговая артерия, БА — базилярная артерия, ИР — индекс резистентности, Vc/Vд — систолическая/диастолическая скорость кровотока.

При оценке показателей доплерографического исследования в неонатальном периоде у новорожденных с ЭНМТ были выявлены статистически значимые низкие показатели скорости мозгового кровотока, чем у новорожденных с ОНМТ, что подтверждало тяжесть церебральной патологии у детей с ЭНМТ (табл. 2).

Наличие представленных корреляций между сывороточным содержанием тканеспецифических белков с показателями доплерографии подтверждает влияние тяжести церебральной патологии на мозговую перфузию у недоношенных новорожденных.

Так, высокая активность эндотелина-1 в сыворотке крови находилась в отрицательной взаимосвязи с диастолической скоростью кровотока по передним мозговым артериям (ПМА) ($r = -0,61$; $p = 0,006$) и вене Галена ($r = -0,51$; $p = 0,025$). Имеется положительная корреляция сывороточного содержания VEGF с индексом резистентности ПМА ($r = 0,67$; $p = 0,001$) и обратная связь с индексом резистентности базилярной артерии (БА) ($r = -0,59$; $p = 0,001$). Получены прямые взаимосвязи сывороточной концентрации NSE с систолической скоростью кровотока по ПМА ($r = 0,62$; $p = 0,005$), с индексом резистентности ПМА ($r = 0,66$; $p = 0,001$) и отрицательная корреляция с индексом резистентности БА ($r = -0,72$; $p = 0,001$).

В результате регрессионного анализа было выявлено, что высокая сывороточная активность эндотелина-1 и высокое сывороточное содержание VEGF ассоциировались с большей скоростью кровотока по ПМА и индексом резистентности БА, расчет отношения шансов: ОШ 1,35; 85% (ДИ 1,12–1,64; $p = 0,004$) и ОШ 0,91; 91% (ДИ 0,83–0,98; $p = 0,01$).

Резюмируя, нужно отметить, что у детей с ЭНМТ в раннем неонатальном периоде наблюдалась дисфункция ауторегуляции мозгового кровотока, характеризующаяся высоким индексом резистентности ПМА и БА в сочетании с низкой скоростью мозгового кровотока. К 1 мес жизни у детей основной группы выявлялась вазоконстрикция,

направленная на стабилизацию мозгового кровотока. У детей с ОНМТ в раннем неонатальном периоде вазоконстрикцию расценивали как компенсаторную реакцию, направленную на ограничение кровоизлияний. В позднем неонатальном периоде у новорожденных группы сравнения регистрировалась вазодилатация с более низкими показателями индекса резистентности и более высокой скоростью систолического и диастолического кровотока, что указывало на стабилизацию церебрального кровообращения.

При проведении регрессионного анализа показателей церебрального кровотока и данных нейросонограммы были выявлены ассоциации между скоростью систолического кровотока по ПМА и БА и выраженностью ПВО в ранний неонатальный период (ОШ 1,05; 89%; ДИ 1,0001–1,0780; $p = 0,016$) и сохранением его в возрасте 1 мес (ОШ 0,86; 85%; ДИ 0,456–0,879; $p = 0,05$), с риском развития ПВЛ (ОШ 1,09; 64%; ДИ 1,02–1,11; $p = 0,05$). Полученные данные позволяют думать, что снижение систолического кровотока и нарушение венозного оттока приводят к ухудшению кровоснабжения перивентрикулярной области, что и обуславливает развитие ПВЛ и ПВО.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В раннем неонатальном периоде у всех новорожденных с ЭНМТ наблюдалась тяжелая кардиореспираторная и церебральная патология. Выявляемая нестабильность мозговой перфузии (снижение систолического кровотока и нарушение венозного оттока) в сочетании с нарушением метаболической активности эндотелия (эндотелин-1, VEGF) привели к ухудшению кровоснабжения перивентрикулярной области и способствовали развитию ПВК и ПВО. К 1 мес жизни у новорожденных с ЭНМТ выявлялась вазоконстрикция, которая, по данным нейровизуализации, сопровождалась снижением показателя индекса резистентности и повышением ско-

рости мозгового кровотока на фоне снижения активности нейротрофических факторов и сосудистой конверсии, что характеризовалось развитием дистрофических процессов в нервной ткани головного мозга (субэпендимальные кисты и ПВЛ).

Многофакторный регрессионный анализ обнаружил, что риск развития ПВЛ обусловлен тяжестью церебральной патологии (высокая концентрация NSE) и низкой активностью трофических функций нервной ткани (BDNF).

В раннем неонатальном периоде в группе новорожденных с ОНМТ выявлялось меньше количество детей

с тяжелой кардиореспираторной патологией, общая тяжесть состояния новорожденных в основном была обусловлена церебральной патологией, которая сопровождалась развитием вазоспазма и активацией ростовых факторов. К 1 мес жизни у новорожденных с ОНМТ выявлялась вазодилатация со снижением ангиогенеза и сохранностью нейротрофических функций, что сопровождалось стабилизацией мозгового кровотока.

Выявленные в исследовании закономерности, безусловно, нуждаются в подтверждении результатов результатов, что будет реализовано при проведении научных исследований в рамках платформы «Педиатрия» [8].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Martin J.A., Kung H.C., Mathews T.J. et al. Annual summary of vital statistics. *Pediatrics*. Apr 2008; 121 (4): 788–801.
2. Огородова Л. М., Белевский А. С., Куликов Е. С., Петровский Ф. И., Деев И. А., Чучалин А. Г. Сравнительная эффективность стратегий достижения контроля в условиях реальной клинической практики: данные многоцентрового исследования «Стрела». *Пульмонология*. 2009; 6: 69–77.
3. Terzic S., Heljic S. Assessing mortality risk in very low birth weight infants. *Med Arh*. 2012; 66 (2): 76–79.
4. Saigal S., Stoskopf B., Streiner D. et al. Growth trajectories of extremely low birth weight infants from birth to young adulthood: a longitudinal, population based study. *Pediatr Res*. 2006; 60: 751–758.
5. Кулаков В. И., Антонов А. Г., Байбарина Е. Н. Проблемы и перспективы выхаживания детей с экстремально низкой массой тела на современном этапе. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2006; 4: 8–11.
6. University of Alabama at Birmingham (2013, April 1). Prematurity, low birth weight significantly impact mortality rates. *Science Daily*. Retrieved June 10, 2013.
7. Farooqi A., Hagglof B., Sedin G., Serenius F. Impact at age 11 years of major neonatal morbidities in children born extremely preterm. *Pediatrics*. May 2011; 127 (5): 1247–57.
8. Намазова-Баранова Л. С. Научные исследования и инфраструктура платформы «Педиатрия». *Педиатрическая фармакология*. 2012; 9 (4): 15–24.

117

ОКТАГАМ

Имуноглобулин
человека нормальный
50 мг/мл
раствор для инфузий

- Проверенная безопасность^{1,4,5}
- Лекарственная форма в виде готового к применению раствора для инфузий⁷
- Документально подтвержденная клиническая эффективность^{1,2,3}
- Доказанная переносимость⁶
- Содержание IgG не менее 95%⁷
- Не содержит сахарозу и фруктозу⁷
- Без химического и ферментативного расщепления⁷

1. Ochs H, Pinciaro PJ & the Octagam Study Group. Octagam 5%, an intravenous IgG product, is efficacious and well tolerated in Subjects with Primary Immunodeficiency Diseases. *J Clin Immunol*, 2004; 3: 309-314.
2. Octapharma Data on File.
3. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research: Blood Products Advisory Committee, 65th Meeting, Washington, March 17, 2000. Washington, Miller Reporting Company Inc
4. Brenner B. Clinical experience with Octagam, a solvent detergent (SD) virus inactivated gammaglobulin. *Clin Experimental Rheumatol* 1996; 14 (Suppl. 15): S115-S119
5. Bauer M, Schultz C. Immunoglobulins for the treatment of patients with secondary immunodeficiency, long-term investigation confirms excellent tolerability of Octagam. *European Journal of Hospital Pharmacy*; 2004;4: 76-77
6. Debes A et al. Tolerability and safety of the intravenous immunoglobulin Octagam, a 10-year prospective observational study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2007, 16: 1038-1047
7. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Октагам ПН 011 977/01 - 181111 и Изменение ПН011977/0110712

123317, Москва, Тестовская ул., д. 10,
БЦ «Северная башня», 19 этаж
Тел.: +7 (495) 662 18 15
Факс: +7 (495) 662 18 91
www.octapharma.com
www.octapharmaru.com

Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по применению лекарственного препарата для медицинского применения Октагам 50 мг/мл, одобренной в РФ. Компания Октафарма не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

octapharma

За безопасное и оптимальное использование плазмы и протеинов

Регистрационный номер ПН011977/01