

## Опыт применения цитофлавина у глубоконедоношенных детей

И.В. Виноградова, А.Н. Белова, М.В. Краснов, Н.Н. Емельянова, Т.Г. Богданова, Д.А. Виноградов, В.С. Виноградова

БУ «Президентский перинатальный центр»; ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова»; Министерство здравоохранения и социального развития Чувашии, Чебоксары

## Experience with cytoflavin used in extremely premature infants

I.V. Vinogradova, A.N. Belova, M.V. Krasnov, N.N. Emeliyanova, T.G. Bogdanova, D.A. Vinogradov, V.S. Vinogradova

Presidential Perinatal Center; I.N. Ulyanov Chuvash State University, Ministry of Health and Social Development of Chuvashia, Cheboksary

С целью снижения повреждающего воздействия гипоксии, коррекции тяжелых метаболических и кардиальных нарушений при развитии критического состояния у недоношенных новорожденных проведено изучение метаболической терапии цитофлавином у глубоконедоношенных детей (33 ребенка основной группы и 25 детей группы сравнения).

Выявлено, что использование данного препарата у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела с постгипоксическими повреждениями миокарда и тяжелыми метаболическими нарушениями приводит к нормализации показателей кислотно-щелочного состояния в течение суток от начала лечения. На фоне терапии препаратом отмечен выраженный кардиоцитопротективный эффект, нет увеличения степени внутрижелудочковых кровоизлияний.

**Ключевые слова:** глубоконедоношенные новорожденные, постгипоксические повреждения миокарда, постгипоксические повреждения ЦНС, внутрижелудочковые кровоизлияния, кислотно-щелочное состояние, лактат, цитофлавин.

To reduce the damaging action of hypoxia and to correct severe metabolic and cardiac disorders in critically ill premature newborn infants, metabolic therapy with cytoflavin was studied in extremely premature infants (33 and 25 babies in a study group and a comparison one, respectively).

The use of this drug in extremely low and very low birthweight babies with posthypoxic myocardial damage and severe metabolic disorders was found to lead to normalization of acid-base balance within 24 hours after treatment initiation. During the therapy, there was a marked cardiocytoprotective effect and no increase in the degree of intragastric bleedings.

**Key words:** extremely premature newborn infants, posthypoxic myocardial damage, posthypoxic CNS damage, intragastric bleedings, acid-base balance, lactate, cytoflavin.

Среди этиологических факторов, наиболее значимых в патогенезе перинатальных церебральных повреждений у новорожденных, главная роль принадлежит гипоксии [1]. Гипоксия плода развивается вследствие патологического течения беременности и приводит к рождению недоношенного ребенка с дыхательными нарушениями. Глубоконедоношенные новорожденные имеют ряд анатомо-физиологических особенностей, таких как гиперкатехоламинемия,

рассыпной тип коронарных артерий и физиологическая карнитиновая недостаточность. Следствием чего являются резкое уменьшение образования макроэргов в митохондриях кардиомиоцитов, преобладание углеводного компонента обмена и запуск каскада нарушений. В результате гипоксии формируется респираторный ацидоз, в тканях вторично развиваются тканевая гипоксия и метаболический ацидоз.

Гиперкатехоламинемия первоначально оказывает стимулирующее воздействие на сосудодвигательный центр, отмечаются усиление сердечной деятельности, повышение тонуса артериол и тенденция к гипертензии. Постепенно возникает аритмия, снижается чувствительность адреналовых рецепторов к катехоламинам, нарастает сердечная недостаточность. Глубоконедоношенный новорожденный становится не способным адекватно пережить массивную перестройку кровообращения, что приводит к высокому функциональному напряжению сердечно-сосудистой системы, открытию фетальных коммуникаций; в результате присоединения метаболического ацидоза усугубляется нарушение кровообращения во всех тканях, возникают расстройства мозгового кровообращения и, как следствие, неблагоприятный неврологический исход.

© Коллектив авторов, 2016

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2016; 2:100–104

Адрес для корреспонденции: Виноградова Ирина Валерьевна — д.м.н., зав. отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных Президентского перинатального центра

Белова Анастасия Николаевна — врач анестезиолог-реаниматолог того же учреждения

428018 Чебоксары, Московский просп., д.9, кор. 1.

Краснов Михаил Васильевич — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских болезней Чувашского государственного университета им. И.Н. Ульянова

Емельянова Нина Николаевна — к.м.н., доцент той же кафедры

Виноградов Дмитрий Андреевич — студент 6 курса указанного университета

Виноградова Валентина Сергеевна — студент 6 курса указанного университета

428000 Чебоксары, ул. Афанасьева, д. 9А

Богданова Татьяна Геннадьевна — к.м.н., доцент, зам. министра здравоохранения и социального развития Чувашской Республики

428000 Чебоксары, Президентский бульвар, д. 17

Это обусловило поиск метода снижения повреждающего воздействия гипоксии и тяжести критического состояния у недоношенных новорожденных, нуждающихся в проведении реанимации и интенсивной терапии.

Использование ряда метаболических препаратов, привнесенных в неонатологию из взрослой практики (мексидол, инстенон и др.) и жизненно необходимых в ситуациях интенсивной терапии, имеет ограничения при применении у новорожденных вследствие назначения препарата не в полном соответствии с инструкцией. В 2004–2009 гг. под руководством акад. РАМН проф. Н.Н. Володина проводилось многоцентровое двойное слепое рандомизированное исследование парентеральной формы препарата цитофлавин (ООО «НТФФ "ПОЛИСАН"», Санкт-Петербург, Россия) у недоношенных новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС различной степени тяжести [2]. В связи с этим представляется важным дополнить данные исследования изучением состояния сердечно-сосудистой системы на фоне метаболической терапии цитофлавином.

**Цель исследования:** проанализировать новые подходы к метаболической терапии у глубоконедоношенных детей в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных.

#### Характеристика детей и методы исследования

Исследование проводилось в Президентском перинатальном центре Министерства здравоохранения и социального развития Чувашии. С целью коррекции тяжелых метаболических и кардиальных нарушений использовали цитофлавин внутривенно в дозе 2 мг/кг в сутки после разведения в 10%-м растворе глюкозы в соотношении 1:5. Препарат вводили в течение 5 сут, согласно рекомендациям для лечения недоношенных С.О. Рогаткина (2012). Скорость введения полученного раствора колебалась от 1 до 4 мл/ч. В состав препарата входят сукцинат натрия, инозин, рибофлавин и никотинамид [3]. Для изучения клинической эффективности цитофлавина с целью профилактики и лечения гипоксических повреждений головного мозга, ишемии миокарда и коррекции метаболических нарушений у недоношенных мы выделили группы недоношенных с длительными (более 48 ч) метаболическими нарушениями по данным кислотно-щелочного состояния (КЩС). У детей

1-й группы (основная группа, 33 ребенка) на фоне базисной интенсивной терапии вводился цитофлавин (разрешение этического комитета при ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» № 8 от 01 марта 2013 г.), во 2-й группе (группа сравнения, 25 детей) проводилась только базисная интенсивная терапия. Характеристика сравниваемых групп представлена в таблице.

Анализировали динамику показателей КЩС, электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (Эхо-КГ), неврологического статуса. Функциональные методы исследования выполнялись в отделении функциональной диагностики. Эхокардиография проводилась детям в 1, 2–4, 5–7-е сутки жизни аппаратом ALOKA1700, LOGIQ book XP с микроконвексными датчиками с частотой сканирования 5 МГц. Стандартное ЭКГ-исследование – в 1–2, 10-е сутки жизни, далее по показаниям аппаратом HeartMirror3-IKO фирмы INNOMED (Япония). Нейросонография осуществлялась в 1, 2–4, 5–7-е сутки жизни.

В работе применены общепринятые в медицинских исследованиях методы статистического анализа, параметрические и непараметрические методы. Достоверность различий оценивалась по критериям Стьюдента, z-оценка с поправкой Йейтса, теснота связей между признаками определялась с помощью корреляционного анализа по Спирмену. Полученные результаты заносились в базу данных персонального компьютера IBM и обрабатывались с помощью лицензионного статистического программного пакета Statistica 6.0 в среде Windows.

#### Результаты и обсуждение

Выявлено, что у пациентов основной группы на фоне терапии с первых часов лечения происходила быстрая нормализация показателей КЩС за счет устранения метаболического компонента смешанного ацидоза ( $-6,0 \pm 0,3$  до  $-3,1 \pm 0,1$  ммоль/л в 1-й группе и  $-5,7 \pm 0,2$  до  $-5,0 \pm 0,2$  ммоль/л во 2-й группе). Через 6–12 ч после начала лечения величина дефицита оснований (ВЕ) в группе детей, получавших метаболическую терапию, была достоверно меньше по сравнению с таковой в группе сравнения ( $-4,7 \pm 0,2$  ммоль/л против  $-5,5 \pm 0,2$  ммоль/л;  $p=0,001$ ); в дальнейшем, к концу 2-х суток жизни, показатели сохранялись в пределах нормальных значений до окончания 5-дневного курса терапии

Таблица 1. Характеристика сравниваемых групп ( $M \pm m$ )

Показатель	1-я группа (n=33)	2-я группа (n=25)	p
Масса при рождении, г	1133,34±356,9	1225,1±262,7	0,365
Срок гестации, нед	28,4±2,1	29,3±2,2	0,015
Беременность по счету	3,7±1,4	4,0±1,4	0,361
Самопроизвольные роды	10 (29,4%)	2 (12,5%)	0,335
Начало лечения, день жизни	5,3±1,3	6,4±1,8	

# ЦИТОФЛАВИН®

## Гармоничная нейропротективная композиция

- ✓ Уникальный комбинированный метаболический препарат
- ✓ Комплексный эффект: антигипоксантное, антиоксидантное, энергокорректирующее
- ✓ Восстановление тканевого дыхания



Интеллект на защите  
здоровья

РОССИЯ, 192102, Г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ,  
УЛ. СЛОВА, Д. 72, КОР. 2, ЛИТ. А,  
ТЕЛ.: +7 (812) 710-82-25  
[WWW.POLYSAN.RU](http://WWW.POLYSAN.RU), [INFO@POLYSAN.RU](mailto:INFO@POLYSAN.RU)

Реклама

Рег. № ЛС-001767 от 13.09.2011  
Рег. № ЛС-003135/01 от 31.08.2010

( $-1,4 \pm 0,2$  ммоль/л против  $-3,3 \pm 0,1$  ммоль/л в группе сравнения;  $p=0,001$ ).

Помимо показателя ВЕ анализировали динамику содержания сывороточного лактата у детей сравниваемых групп (рис. 1). Исходный уровень лактата составлял  $3,9 \pm 0,2$  ммоль/л в 1-й группе пациентов и  $3,7 \pm 0,2$  ммоль/л во 2-й группе. Через 24 ч уровень лактата у детей 1-й группы не превышал нормальных значений ( $1,5 \pm 0,2$  ммоль/л), в группе сравнения составлял  $2,3 \pm 0,1$  ммоль/л ( $p=0,001$ ). Аналогичным образом представлена динамика показателей pH крови (рис. 2). Если в группе детей, получавших терапию цитофлавином, уже в начале 2-х суток от начала терапии были получены параметры pH, близкие к нормальным значениям (pH 7,28), то в группе сравнения этого параметра удалось достичь в конце 2-х суток от начала терапии ( $p=0,043$ ). Динамика показателей осмолярности у детей сравниваемых групп представлена на рис. 3.

В течение первых часов лечения концентрацию  $O_2$  в дыхательной смеси у новорожденных основной группы удалось снизить до 32%, а затем и до 25%. Таким образом, уже к концу 1-х суток от начала терапии дети основной группы получали дыхательную смесь, содержащую нетоксичные концентрации кислорода. У детей 2-й группы концентрация  $O_2$  в дыхательной смеси была более высокой в начале терапии (45%), что диктовалось показателями КЩС и данными транскутанного мониторинга  $SpO_2$ . Несмотря на то, что концентрацию  $O_2$  в дыхательной смеси у детей группы сравнения пытались снизить, достичь безопасных его концентраций в этой группе удалось только к концу 2-х суток.

По данным ЭКГ выявлено, что в 1-е сутки жизни у всех пациентов отмечался синусовый ритм со средней частотой 145 в минуту, правограмма со средней величиной угла альфа от  $+95^\circ$  до  $+158^\circ$ , интервал P-Q составлял 0,08–0,10 с, длительность комплекса QRS – 0,04–0,06 с. Патологические изменения комплекса QRST в виде низковольтажной ЭКГ, отражающей снижение сократимости миокарда в зоне ишемии, наблюдались более чем у половины детей 1-й и 2-й групп (у 53 и у 51% соответственно). Глубокий патологический зубец Q продолжительностью более 0,03 мс и амплитудой более 1/4 зубца R не менее чем в двух грудных отведениях у недоношенных детей был выявлен у 11,1% детей 1-й группы и у 10% – в группе сравнения.

С 3-го дня терапии, по данным ЭКГ, уменьшались признаки электрической нестабильности миокарда, энергетического дефицита, изменения реполяризации в обеих группах. Однако к 5-м суткам терапии темпы положительных ЭКГ-изменений в основной группе были более быстрыми и выраженными, чем в группе сравнения. При сходных данных ЭКГ к 5-м суткам терапии количество пациентов с сохраняющимися ST-депрессией и подъемом в правых и левых

грудных отведениях превысило таковое в основной группе не менее чем в 2 раза (соответственно 39,6 и 13,9%;  $p=0,033$  и 19,6 и 4,6%,  $p=0,1$ ). У 15 (45,5%) детей 1-й группы и 4 (16%) детей 2-й группы в правых грудных отведениях зубец T был положительным и изоэлектричным. У 33,3% пациентов 1-й группы уменьшилась ишемическая инверсия зубца T, тогда как во 2-й группе она сохранялась в 80% наблюдений ( $p=0,0001$ ). Зубец T в левых грудных отведениях в основной группе изначально был положительным лишь в 30% случаев; на фоне лечения цитофлавином к 5-м дню терапии стал положительным у  $\frac{3}{4}$  пациентов, а количество детей с инверсией зубца T уменьшилось в 4 раза (с 26,6 до 6,66%;  $p=0,053$ ).

Мы проанализировали состояние неврологического статуса новорожденных в динамике. Известно, что наиболее распространенными среди

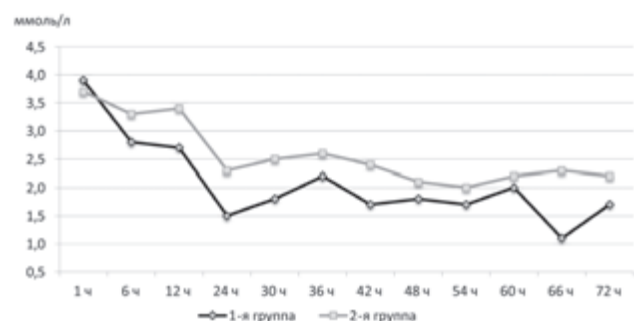


Рис. 1. Динамика уровня лактата в крови у детей сравниваемых групп.

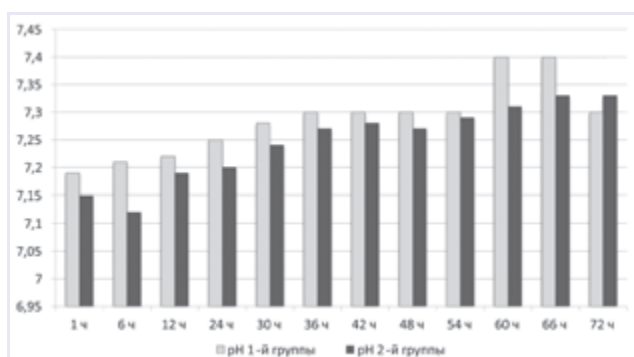


Рис. 2. Динамика pH крови у детей в зависимости от уровня газов крови на фоне лечения.

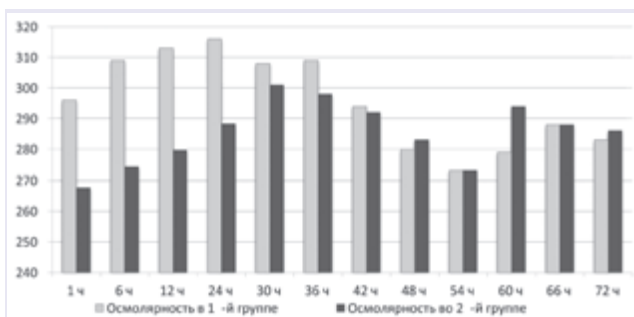


Рис. 3. Динамика показателей осмолярности крови у детей сравниваемых групп.



церебральных поражений у глубоко недоношенных новорожденных являются внутрижелудочковые кровоизлияния и перивентрикулярная лейкомаляция. Внутрижелудочковые кровоизлияния чаще наблюдаются у недоношенных новорожденных как следствие незрелости сосудов герминативного матрикса и представляли серьезную опасность, так как являются одной из главных причин летальных исходов и тяжелых психоневрологических нарушений в дальнейшем. При нейросонографии у наблюдавшихся новорожденных двух групп была выявлена недостоверная разница в частоте и степени неврологических изменений. Частота внутрижелудочковых кровоизлияний 1-й степени была одинаковой в обеих группах (39 и 36% соответственно); внутрижелудочковые кровоизлияния 2-й степени были выявлены в 21,2 и 27,5% случаев соответственно ( $z=0,08$ ,  $p=0,93$ ); кровоизлияния 3-й степени наблюдались в 2 раза чаще у пациентов группы сравнения, но разница не была достоверной (5,8 и 10,1% пациентов соответственно,  $z=0,097$ ,  $p=0,92$ ). Отмечена недостоверная разница синдрома угнетения ЦНС у детей сравниваемых групп на 5-е сутки терапии, хотя этот синдром встречался в 2 раза

реже в 1-й группе, чем во 2-й (4,3 и 9,5% пациентов соответственно;  $z=0,08$ ,  $p=0,90$ ). На фоне терапии цитофлавином не отмечалось нарастания степени внутрижелудочкового кровоизлияния, а у пациентов 2-й группы (35,4%) наблюдалось сочетание перивентрикулярной лейкомаляции и внутрижелудочкового кровоизлияния на фоне глубокой незрелости головного мозга. Мы провели корреляционный анализ между степенью внутрижелудочкового кровоизлияния и проведенной терапией в сравниваемых группах и не выявили достоверной разницы (в 1-й группе  $r=+0,12$ ,  $p=0,12$ , во 2-й группе  $r=+0,19$ ,  $p=0,15$ ).

## Выводы

Таким образом, использование цитофлавина у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела с постгипоксическими повреждениями миокарда и тяжелыми метаболическими нарушениями приводит к нормализации показателей КЩС в течение суток от начала лечения ( $p=0,043$ ), параметра ВЕ до  $-3,0 \pm 0,1$  ммоль/л ( $p=0,001$ ), уровня лактата до  $1,5 \pm 0,2$  ммоль/л ( $p=0,001$ ) и выраженному кардио-цитопротективному эффекту.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Perlman J.M.* Neurology: neonatology questions and controversies. Saunders, Elsevier, 2008; 225.
2. *Володин Н.Н., Рогаткин С.О., Людовская Е.В.* Лечение детей, перенесших перинатальную гипоксию в период ранней неонатальной адаптации. *Вопр гинекол, акуш и перинатол* 2005; 1: 20–25. (Volodin N.N., Rogatkin S.O., Ljudovskaja E.V. Treatment of children with perinatal hypoxia during the early neonatal adaptation. *Vopr ginekolog, akush i perinatol* 2005; 1: 20–25.)
3. *Рогаткин С.О.* Диагностика, профилактика и лечение перинатальных постгипоксических поражений центральной нервной системы у новорожденных и детей раннего возраста. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М 2012; 44. (Rogatkin S.O. Diagnosis, prevention and treatment of perinatal posthypoxic lesions of the central nervous system in children and new born his age and injuries. *Avtoref. diss. ... dokt. med. nauk.* М 2012; 44.)

Поступила 12.10.16