

ПРЕДВАРИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ЦИТОФЛАВИНА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ НОВОРОЖДЁННЫХ

[А. Н. Шмаков¹, К. В. Бударова^{1,2}, С. И. Сирота²](#)

¹ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет»
Минздравсоцразвития (г. Новосибирск)

²МБУЗ «Новосибирская детская городская клиническая больница № 1» (г. Новосибирск)

В группе новорождённых с хирургической патологией продемонстрировано положительное влияние цитофлавина на моторику кишки в послеоперационном периоде, показано сокращение продолжительности искусственной вентиляции легких на фоне применения цитофлавина. Сделан вывод о необходимости изучения влияния цитофлавина на кислородный и общеметаболический статус организма и центральной нервной системы.

Ключевые слова: цитофлавин; новорождённые; интенсивная терапия.

Шмаков Алексей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», контактный телефон: 8 (383) 346-59-91

Бударова Кристина Владимировна — врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реаниматологии МБУЗ «Новосибирская детская городская клиническая больница № 1», заочный аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», контактный телефон: 8 (383) 346-59-91

Сирота Сергей Иванович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии-реаниматологии МБУЗ «Новосибирская детская городская клиническая больница № 1», контактный телефон: 8 (383) 346-59-91

Роль янтарной кислоты в энергетическом обмене, принципиально ясная, благодаря работам А. Лабори (1958, 1971), изучена в аспекте практической медицины в 70–80 годах XX века. Янтарная кислота получила распространение в практической неврологии. Известно, что обычные сукцинаты нестабильны в растворах, поэтому только после синтеза Na, N-метилглюкаммония сукцината препараты янтарной кислоты (реамберин,

цитофлавин) стали широко использоваться в интенсивной терапии острой церебральной недостаточности, а также при поражении печёночными ядами (фаллотоксины, афлотоксин и т. д.). Эффективность использования цитофлавина при интенсивной терапии острой церебральной недостаточности у взрослых пациентов с нарушениями мозгового кровообращения, черепно-мозговой травмой, метаболическими энцефалопатиями достаточно хорошо изучена и не подвергается сомнению. Эффекты цитофлавина применительно к интенсивной терапии подробно описаны [1] и включают:

- сокращение зоны ишемической пенумбры (инсульт, черепно-мозговая травма);
- смягчение реперфузионных парадоксов (коррекция энергетического обмена в периоде ишемии, лимитирование свободно-радикального окисления в периоде реперфузии);
- восстановление энергетических циклов (цикл Кори, шунт полуальдегида янтарной кислоты);
- неконкурентный антагонизм с NMDA-рецепторами боли;
- пробуждающий эффект при общей анестезии.

Синергизм компонентов цитофлавина направлен на активацию энергетических метаболических циклов: фосфорилирование глюкозы (сукцинат); активация карбоксилирования пирувата, циклов Кребса и Кори (инозин); активация пиридоксалькиназы и сукциндегидрогеназы (рибофлавин); стимуляция липогенеза (никотинамид). Но также логично выглядит и другой путь синергизма. Инозин метаболизируется до гипоксантина, при этом активируется ксантиндегидрогеназа; сукцинат повышает потребление кислорода тканями; рибофлавин является компонентом ксантиноксидазы, а никотинамид — синергистом рибофлавина и стимулятором синтеза простагландинов. Другими словами, обоснован риск стимуляции цитофлавином перекисных окислительных реакций в процессе реперфузии тканей («кислородный парадокс реперфузии»). Вероятно, этот риск и является обоснованием такого протокольного противопоказания для применения цитофлавина, как нестабильность гемодинамики, а для больных на ИВЛ $PaO_2 < 60$ мм рт. ст.

Практические аспекты использования цитофлавина у новорождённых в тяжёлых и критических состояниях слабо изучены. Выполненные исследования [2] недостаточно отчётливо спланированы. Так, в работе С. О. Рогаткина и соавт. выделенные группы (61 ребёнок в основной группе, 59 детей в группе контроля) несопоставимы по исходному уровню гипоксии и лактатемии (более тяжелое состояние у пациентов контрольной группы), границы критических уровней исследуемых показателей указаны, исходя из «взрослых» норм, наблюдавшаяся смена компенсированного метаболического ацидоза на субкомпенсированный метаболический алкалоз вряд ли может рассматриваться как нормализация, поэтому вывод авторов о доказанном положительном влиянии цитофлавина на показатели кислотно-основного состояния и устранения лактат-ацидоза оставляет место для сомнений. Интересно, что та же закономерность (повышение pH до уровня выше 7,38 и BE до значений выше +2,5 ммоль/л с третьих суток использования цитофлавина) выявлена в исследовании под руководством Е. И. Дегтярёвой, в котором участвовало 60 недоношенных новорождённых с неглубокой церебральной ишемией (30 в основной группе, 30 в контрольной). В обоих исследованиях авторы использовали дозу цитофлавина 2 мл/кг в сутки (200 мг/кг в сутки по сукцинату), не приводя обоснований дозировки. Высшие дозы, применённые в практике интенсивной терапии взрослых, составили 15 мг/кг 2 раза в сутки (30 мг/кг в сутки) [3, 4]. Имеется стандартное ограничение дозы сукцината, обозначенное производителем для реамберина, 150 мг/кг в сутки по сукцинату. Таким образом, мы считаем актуальными исследования,

направленные на подтверждение декларируемых положительных эффектов цитофлавина, выявление побочных эффектов и оптимизацию дозировки этого препарата.

Принцип дозирования цитофлавина мы вывели из соотношения индексов массы тела (ИМТ) новорождённых и взрослых. Для новорождённых с массой от 1,5 до 4,5 кг ИМТ колеблется от 7,7 до 14,8 кг/м². Это составляет от 0,4 до 0,6 (в среднем 0,5) ИМТ взрослых среднего роста. Тогда дозировка в мг/кг, эквивалентная дозировке взрослого, определяется, как «Дозировка взрослого, делённая на 0,5», т. е. доза для новорождённого, рассчитанная на массу тела, в 2 раза выше дозы для взрослого. В качестве эталонной мы взяли дозу, использованную А. Д. Цивинским (0,15 мл/кг 2 раза в сутки). В результате разовые дозы цитофлавина для новорождённых массой 1,5–4,5 кг определены как 0,3 мл/кг. Препарат вводили методом инфузии, в первые сутки на 10 мл 20 % раствора глюкозы, со вторых суток на 10 мл 10 % раствора глюкозы. Темп инфузии 3 мл/час, кратность введений — 2 раза в сутки (через 12 часов).

Цель работы. В данной работе приводятся результаты выполненного фрагмента исследования цитофлавина в практике интенсивной неонатологии, начатого в 2011 году.

Материалы и методы. В группе новорождённых хирургического профиля (N = 12) проведен курс инфузий цитофлавина в послеоперационном периоде (дозировка и методика указаны выше) в течение семи суток. В группе сравнения (N = 10) цитофлавин не использовали. В остальном объемы и параметры интенсивной терапии были идентичны. Сроки гестации новорожденных от 28 до 39 недель, масса тела при рождении составила от 980 до 3100 г, в среднем 2025 ± 400 г. Распределение по характеру патологии в табл. 1. Мальчиков в группе 1 было 67 %, в группе 2 — 70 %. Летальных исходов не было. Отбор в группы осуществлялся методом конвертов.

Таблица 1

Распределение новорождённых в выделенных группах по характеру патологии

Виды хирургической патологии	Группа 1 (N = 12)	Группа 2 (N = 10)
Пороки развития желудочно-кишечного тракта	6	6
Нарушения формирования передней брюшной стенки	1	0
Дефекты диафрагмы	2	3
Некротизирующий язвенный энтероколит	3	1

Сравнивали существенные клинические этапные результаты, концентрации лактата в плазме, pH капиллярной крови, отношение SpO_2/FiO_2 . Этапы: 1 — при переводе из операционной (до начала инфузии цитофлавина); 2 — через 72 часа; 3 — через 7 суток. Для статистического анализа использовали двусторонний точный критерий Фишера.

Отмечено снижение продолжительности ИВЛ в группе 1 ($3,5 \pm 0,23$ суток) по сравнению с группой 2 ($6,5 \pm 0,34$ суток). К 72 часам послеоперационного периода продолжалась ИВЛ двум детям из группы 1 и восьми из группы 2 (различие статистически значимо; $P =$

0,008). Восстановление пассажа по кишке к 72 часам послеоперационного периода отмечено у восьми пациентов группы 1 и у двух больных группы 2 (различие статистически значимо; $P = 0,043$). Пневмония развилась у трех больных из группы 1 и у семи из группы 2. (Различие статистически недостоверно; $P = 0,084$). При оценке уровня сознания по шкале комы «Глазго — Санкт-Петербург» показатели колебались от 10-ти до 13-ти баллов в обеих группах. На седьмые сутки в группе 1 оценка выше 13-ти баллов определена у шести пациентов, в группе 2 — у одного ($P = 0,074$). Динамика суррогатных показателей (концентрация лактата в плазме, pH капиллярной крови, отношение SpO_2/FiO_2) в группах показана в табл. 2. Как видно, в основной группе быстрее нормализовался уровень лактата, чем в группе сравнения. Динамика других показателей не отличалась.

Таблица 2

Концентрация лактата в плазме, pH капиллярной крови, отношение SpO_2/FiO_2 на этапах исследования в выделенных группах ($M \pm \sigma$)

Сутки	Группы	Лактат (ммоль/л)	pH	SpO_2/FiO_2
1	1	$2,2 \pm 0,17$	$7,29 \pm 0,15$	297 ± 25
	2	$2,2 \pm 0,2$	$7,28 \pm 0,21$	299 ± 33
3	1	$1,6 \pm 0,11$	$7,34 \pm 0,11$	311 ± 19
	2	$1,8 \pm 0,13\#$	$7,35 \pm 0,09$	309 ± 21
7	1	$1,5 \pm 0,09^*$	$7,39 \pm 0,07$	$345 \pm 13^*$
	2	$1,6 \pm 0,08^*$	$7,36 \pm 0,08$	$344 \pm 17^*$

Примечание: * — существенное отличие от значений 1-го этапа; # — существенное различие в группах на данном этапе (критерий Ньюмена-Кейлса; $P < 0,05$)

Показатели, косвенно характеризующие состояние и тип гемодинамики (частота сердечных сокращений, среднее артериальное давление, центральное венозное давление, время наполнения капилляров, темп диуреза), укладывались в интервалы референтных значений и не обнаружили различий в группах.

Обсуждение результатов. В нашем наблюдении использование цитофлавина достоверно снизило продолжительность ИВЛ, с чем мы связываем и тенденцию к меньшей встречаемости нозокомиальной пневмонии. Представляется ценным выявленное стимулирующее влияние цитофлавина на восстановление моторики интестинального тракта в послеоперационном периоде. Положительное влияние цитофлавина на утилизацию лактата можно считать установленным, влияние на кислотно-основное состояние и кислородный статус оперированных новорождённых не выявлено.

Заключение. Малочисленность выборки, использованной в данной работе, не позволяет делать статистически обоснованных обобщений. Вместе с тем, можно утверждать, что цитофлавин положительно влияет на динамику восстановления моторики кишки

и ауторегуляцию ритма дыхания, т. е. на ключевые проблемы послеоперационного периода в хирургии и интенсивной терапии новорождённых. Проблема выбора дозы остаётся открытой, но этот выбор должен иметь логическую и физиологическую основы. Наш расчёт является вариантом такого обоснования. Вероятно, для оценки влияния цитофлавина на кислородный статус организма новорождённых потребуется исследование показателей церебральной оксиметрии, а для суждений о значимости терапии с применением цитофлавина для оптимизации энергетического обмена — не прямой метаболометрии. Эти направления изучения эффектов цитофлавина мы считаем перспективными и приоритетными.

Список литературы

1. Афанасьев В. В. Цитофлавин в интенсивной терапии : пособие для врачей / В. В. Афанасьев. — СПб., 2005. — 36 с.
2. Современный подход к церебропротекторной терапии недоношенных новорождённых в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии / С. О. Рогаткин, В. В. Володин, Е. А. Дегтярёва [и др.]. — М. : Тактик-Студия, 2010. — 67 с.
3. Цивинский А. Д. Черепно-мозговая травма на фоне интоксикации этанолом / А. Д. Цивинский // Скорая мед. помощь. — 2003. — № 1. — С. 60–65.
4. Цивинский А. Д. Применение сукцинат-содержащего препарата Цитофлавин в составе интенсивной терапии пострадавших с черепно-мозговой травмой / А. Д. Цивинский, Т. Н. Саватеева, А. Л. Коваленко // Материалы всероссийского форума «Здоровье нации — основа процветания России». — СПб., 2006. — С. 19.

PRELIMINARY ESTIMATION OF CYTOFLAVINUM INFLUENCE ON EFFICIENCY OF INTENSIVE THERAPY FOR NEWBORNS

A. N. Shmakov¹, K.V. Budarova^{1,2}, S. I. Sirota²

¹*SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment» (Novosibirsk c.)*

²*MBHE «Novosibirsk children city clinical hospital № 1» (Novosibirsk c.)*

The positive influence of cytoflavinum on bowels motility in the postoperative period is demonstrated on group of newborns with surgical pathology, reduction of duration of artificial pulmonery ventilation against cytoflavinum application is shown. The need of research concerning cytoflavinum influence is concluded on the oxygen and all-metabolic status of an organism and the central nervous system.

Keywords: cytoflavinum; newborns; intensive therapy.

About authors:

Shmakov Alexey Nikolaevich — doctor of medical sciences, professor of anesthesiology and resuscitation chair at SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment», contact phone: 8 (383) 346-59-91, e-mail: smakodav@yandex.ru

Budarova Christina Vladimirovna — intensivist of anesthesiology and critical care medicine department at MBHE «Novosibirsk children city clinical hospital № 1», correspondence post-graduate student of anesthesiology and critical care medicine chair of medical faculty at SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment», contact phone: 8 (383) 346-59-91

Sirota Sergey Ivanovich — candidate of medical sciences, head of anesthesiology and critical care medicine department at MBHE «Novosibirsk children city clinical hospital № 1», contact phone: 8 (383) 346-59-91

List of the Literature:

1. Afanasyev V. V. Cytoflavinum in intensive therapy: guidance for doctors / V. V. Afanasyev. — SPb. 2005. — 36 P.
2. Modern approach to cerebral protective therapy of prematurely newborns in reanimation and intensive care department / S. O. Rogatkin, V. V. Volodin, E. A. Degtyaryov [etc.]. — M: Taktik-Studio, 2010. — 67 P.
3. Tsivinsky A. D. Craniocerebral trauma against intoxication ethanol / A. D. Tsivinsky // Emergency medical services. — 2003. — № 1. — P. 60-65.
4. Tsivinsky A. D. Cytoflavinum application as succinate — containing preparation as a part of intensive therapy of victims with craniocerebral trauma / A. D. Tsivinsky, T. N. Savateeva, A. L. Kovalenko // Materials of the All-Russian forum «Nation health as a basis of prosperity of Russia». — SPb. 2006. — P. 19.