

ПРИМЕНЕНИЕ ЦИТОФЛАВИНА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ В КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

Лопатин А.И.^{1,2}, Пасатецкая Н.А.^{3,4}, Лопатина Е.В.^{2,3}, Андреев В.В.¹

¹СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный центр высоких медицинских технологий», Санкт-Петербург, e-mail: lopatin.alexey@yandex.ru;

²ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» РАН, Санкт-Петербург;

³ФГБОУ «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург;

⁴ФГБУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

Метаболический ацидоз является частым осложнением шокового состояния, с которым сталкиваются детские реаниматологи в первые часы и дни жизни новорожденных детей. Помимо лечения основного заболевания, которое и провоцирует развитие метаболических нарушений, базовой терапией метаболического ацидоза является применение раствора NaHCO₃ (гидрокарбоната натрия / соды). Длительное применение соды у новорожденных детей с острым шоковым состоянием может вызвать гипернатриемию. Тяжелая гипернатриемия у детей провоцирует серьезные неврологические расстройства - глубокую умственную отсталость и очаговые неврологические дефекты (гемиплегии и париплегии). Поэтому остро встает вопрос поиска дополнительных средств коррекции метаболических нарушений у новорожденных. К таким средствам относятся сукцинатсодержащие препараты. Целью работы является представление клинического наблюдения по использованию цитофлавина для коррекции метаболических нарушений у новорожденных в критических состояниях. У пациента, представленного в данной статье, применение раствора NaHCO₃ спровоцировало гипернатриемию. Для улучшения клеточного дыхания в базовую инфузию был добавлен раствор цитофлавина из расчета 2 мл/кг/сут. На момент назначения препарата показатель BE = -6, 4 Ммоль/л. К 3-м суткам терапии показатель BE = 0,7 Ммоль/л. После стабилизации лабораторных показателей и клинической картины цитофлавин отменили. При повторном поступлении в ОРИТН № 39а СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный центр высоких медицинских технологий» терапия была продолжена. При наличии тяжелого инфекционного процесса, с выраженными нарушениями работы печени и других органов, лабораторная картина стабилизировалась. Применение цитофлавина является перспективным для коррекции острых состояний, которые сопровождаются тяжелой гипоксией и другими метаболическими нарушениями. В настоящее время авторы придерживаются комбинирования методов защелачивающей терапии с применением в инфузионной терапии цитофлавина, чтобы максимально быстро и с наименьшими осложнениями компенсировать метаболические нарушения, возникающие в остром периоде заболевания.

Ключевые слова: новорожденные, метаболический ацидоз, гидрокарбонат натрия, цитофлавин.

THE USE OF CYTOFLAVIN FOR THE CORRECTION OF METABOLIC DISORDERS IN NEWBORNS IN CRITICAL CONDITIONS

Lopatin A.I.^{1,2}, Pasatetskaia N.A.^{3,4}, Lopatina E.V.^{2,3}, Andreev V.V.¹

¹St. Petersburg «Children's City Multidisciplinary Center of High Medical Technologies» Saint Petersburg, e-mail: lopatin.alexey@yandex.ru;

²Pavlov Institute of Physiology Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg;

³Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg;

⁴Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg

Metabolic acidosis is a frequent complication of the shock condition faced by pediatric resuscitators in the first hours and days of life of newborn children. In addition to the treatment of the underlying disease, which provokes the development of metabolic disorders, the basic therapy of metabolic acidosis is the use of NaHCO₃ solution (sodium bicarbonate / soda). Prolonged use of soda in newborns with acute shock can cause hypernatremia. Prolonged use of soda in newborns with acute shock can cause hypernatremia. Severe hypernatremia in children provokes serious neurological disorders - deep mental retardation and focal neurological defects (hemiplegia and paraplegia). Therefore, the question of finding additional means of correcting metabolic disorders in newborns is acute. Such means include succinate containing drugs. The aim of the work is to present a clinical observation on the use of cytoflavin for the correction of metabolic disorders in newborns in critical conditions. In the patient presented in this article, the use of NaHCO₃ solution provoked hypernatremia. To improve cellular respiration, a

cytoflavin solution was added to the base infusion at the rate of 2 ml / kg / day. At the time of administration of the drug, the indicator BE = -6, 4 Mmol / l. By the 3rd day of therapy, the indicator BE = 0.7 Mmol / l. After stabilization of laboratory parameters and clinical picture, cytoflavin was canceled. Upon re-admission to the department No. 39a of the St. Petersburg "Children's City Multidisciplinary Center of High Medical Technologies", therapy was continued. In the presence of a severe infectious process, with pronounced disorders of the liver and other organs, the laboratory picture has stabilized. The use of cytoflavin is promising for the correction of acute conditions that are accompanied by severe hypoxia and other metabolic disorders. At the moment, authors adhere to the combination of methods of alkalizing therapy with the use of cytoflavin in infusion therapy in order to compensate for metabolic disorders occurring in the acute period of the disease as quickly as possible and with the least complications.

Keywords: newborns, metabolic acidosis, sodium bicarbonate, cytoflavin.

Метаболический ацидоз является частым осложнением шокового состояния, с которым сталкиваются детские реаниматологи в первые часы и дни жизни новорожденных детей. Данное состояние приводит к уменьшению ударного и минутного объема крови на фоне снижения сократительной функции миокарда, а также к уменьшению чувствительности сердечно-сосудистой системы к воздействию препаратов с инотропной и вазопрессорной активностью. При метаболическом ацидозе также происходит снижение общего периферического сопротивления сосудов, нарушается перфузия микроциркуляторного русла, появляется компенсаторное тахипноэ, легочная гипертензия. В зоне кровообращения желудочно-кишечного тракта и почек происходит спазм артериол с проявлениями в виде ухудшения моторной функции кишечника и снижением темпа диуреза, возникает гиперкалиемия и повышается содержание натрия внутри клетки. На фоне снижения активности пневмоцитов II, спровоцированного ацидозом, происходит уменьшение синтеза сурфактанта. Увеличивается риск развития судорожного синдрома, кривая диссоциации оксигемоглобина смещается вправо, что приводит к уменьшению сродства гемоглобина эритроцитов к кислороду. Возникает нарушение мозгового кровообращения и развитие внутрижелудочковых кровоизлияний [1-3]. Необходимо отметить, что поражения ЦНС в перинатальном периоде способствуют появлению ранней психоневрологической инвалидизации (ранняя детская инвалидность выявлена в 60-70% случаев) [3].

Лабораторно метаболический ацидоз проявляется дефицитом уровня BE. BE (Base Excess) - рассчитанный дефицит либо избыток оснований, т.е. количество сильного основания либо кислоты, необходимое, чтобы вернуть рН к норме при $\text{PaCO}_2 = 40$ мм рт. ст. и температуре 37 °С. Положительная величина BE свидетельствует о дефиците некарбоновых кислот и о потере ионов водорода, отрицательная величина BE говорит об относительном избытке некарбоновых кислот и приросте ионов водорода, измеряется в ммоль/л. В норме BE = +/-2,0 ммоль/л. Отрицательное значение BE указывает на дефицит оснований или избыток кислот, положительное значение BE - на избыток оснований или дефицит кислот.

Помимо лечения основного заболевания, которое и провоцирует развитие

метаболических нарушений, базовой терапией метаболического ацидоза является применение раствора NaHCO_3 (гидрокарбоната натрия / соды). Данный раствор позволяет компенсировать дефицит оснований и избежать осложнений, связанных с пролонгированной декомпенсацией организма во время метаболических нарушений. Однако длительное применение соды у новорожденных детей с острым шоковым состоянием может вызвать тяжелую гипернатриемию. В отличие от гипернатриемии у взрослого человека, грубое нарастание содержания натрия в крови у детей приводит к развитию серьезных неврологических расстройств. Умственная отсталость, а также очаговые неврологические дефекты, такие как пара и гемиплегии, являются частыми последствиями гипернатриемии у детей [4]. В связи с этим для минимизации использования натрийсодержащих растворов остро встает вопрос поиска дополнительных средств коррекции метаболических нарушений у новорожденных. Исследования, описанные в работе Виноградовой И.В. и соавторов, указывают на то, что серьезные перспективы имеют препараты, содержащие сукцинат, в частности цитофлавин [2]. Сукцинат является субстратом шестой и продуктом пятой реакции в цикле Кребса. Для поддержания жизнедеятельности организму необходимо образование энергии, которое тесно связано с преобразованием янтарной кислоты.

В большей степени поддержка работы организма осуществляется за счет окисления янтарной кислоты. На фоне дотации янтарной кислоты в составе цитофлавина, при использовании инфузионной терапии, были выявлены следующие эффекты: её прямое действие на процессы метаболизма в клетке и влияние на транспорт свободного кислорода в ткани [5].

При гипоксии проявляются основные преимущества сукцината над другими субстратами клеточного дыхания, когда происходит нарастание скорости окисления и продукции эндогенного сукцината. Он может влиять на метаболизм тканей и клеток организма, изменяя белковый синтез, ионный транспорт и клеточное дыхание [5].

Доказано, что цитофлавин способен оказывать нейро- и церебропротективный эффект при лечении детей с гипоксически-ишемическими и гипоксически-геморрагическими поражениями ЦНС. Также есть исследования, демонстрирующие кардиопротективное действие данного препарата, что дает основание для его применения в терапии новорожденных детей первых дней жизни с расстройствами нейрометаболизма в рамках комплексного лечения перинатальных поражений [6; 7].

В ходе реанимационных мероприятий, оказываемых новорожденному, основной задачей является не только стабилизация жизненно важных показателей, но и применение средств, снижающих тяжесть инвалидизации пациента в постнатальном онтогенезе.

Клинический случай

Новорожденный недоношенный мальчик находился на лечении в ОРИТН № 39а СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный центр высоких медицинских технологий» на протяжении 2,5 месяцев. Основной диагноз: внутриамниотическая инфекция. Сочетанный: средне-умеренная асфиксия при рождении. Осложнения: дыхательная недостаточность 0-I степени. Гипоксически-геморрагическое поражение ЦНС: внутрижелудочковые кровоизлияния второй степени справа, третьей степени слева, субэпендимальные кровоизлияния с двух сторон. Гидроцефальный синдром. Синдром холестаза. Ретинопатия недоношенных 3 стадия, «плюс» - болезнь, II зона, активная фаза. Ретинопатия недоношенных тип 1. Фон: недоношенность 27 1/7 недель. Очень низкая масса тела. Открытое овальное окно. В анамнезе: синдром дыхательных расстройств. Инфекционно – токсический шок. Операции: постановка вентрикулосубгалеального дренажа справа. Лазерная коагуляция сетчатки с двух сторон (согласие матери на операцию получено).

Ребенок родился в родильном отделении путем кесарева сечения в связи с пролабирующим пузырем, ножным предлежанием плода. ОП Воды: светлые. Апгар: 6/7. Вес: 1040 г. Мать пациента имела отягощенный акушерско-гинекологический анамнез.

С первых суток нахождения ребенка в отделении состояние его расценивалось как крайне тяжелое. Проводилась медикаментозная седация и обезболивание фентанилом с титром дозы до 2,5 мкг/кг/час. Требовалось проведение ИВЛ с крайне жесткими параметрами вентиляции, FiO₂ – 100%, с заместительной целью трижды вводился курсурф в дозировках согласно клиническим рекомендациям, без значимого эффекта. Показатели гемодинамики были нестабильны, требовалась инотропная и вазопрессорная терапия адреналином с титром дозы до 0,3 мкг/кг/мин., норадреналином с титром дозы до 0,3 мкг/кг/мин. и добутамином в дозе 20 мкг/кг/мин.

На фоне текущего инфекционного процесса у ребенка отмечалась отрицательная неврологическая динамика в виде нарастания внутрижелудочковых кровоизлияний, что потребовало проведения двух гемотрансфузий на первые и вторые сутки жизни ребенка. В связи с недостаточным темпом диуреза на фоне общего состояния у ребенка постепенно развивался отечный синдром. Уровень креатинина и мочевины на 3-и сутки жизни был максимально высоким: 28,8 ммоль/л для мочевины и 0,139 ммоль/л для креатинина.

По результатам лабораторных анализов отмечались выраженные нарушения кислотно-основного состояния, метаболический и лактат ацидоз. Проведение длительной защелачивающей терапии раствором NaHCO₃ 4% в течение первых двух дней спровоцировало нарастающую гипернатриемию, соду вводили микроструйно в постоянном

режиме из расчета $BE \times 0,3 \times M$ (КГ). Восстановления темпа диуреза, адекватного для поддержания стабильного отрицательного или нулевого водного баланса, не было, что повлекло за собой нарастание отёчного синдрома на фоне постоянной потребности в инфузии жизненноспасающих препаратов. С целью улучшения клеточного дыхания и метаболизма всех клеток организма в базовую инфузию был добавлен раствор цитофлавина (ЦИТОФЛАВИН®, раствор для в/в введения, ООО НТФФ «ПОЛИСАН», Россия) из расчета 2 мл/кг/сут.

На фоне дотации сукцинатсодержащего препарата отмечена стабилизация метаболического статуса ребенка, уже через 12 часов от начала введения отмечается изменение параметра BE на 5 ммоль/л, уровня HCO_3 на 4,1 ммоль/л (табл. 1). Максимальный эффект развился к третьим суткам терапии и сохранялся до отмены препарата (табл. 1). Следует отметить, что у ребенка наблюдался высокий уровень лактата в крови, который часто сопровождается нарушениями метаболического статуса, но при этом удалось избежать лактацидоза. Необходимо отметить, что защелачивающая терапия гидрокарбонатом натрия после начала инфузии цитофлавина не проводилась.

Таблица 1

Лабораторные данные ребенка за первые трое суток нахождения в отделении

Время введения цитофлавина	pH крови, Ед.	PCO_2 , мм рт. ст.	BE, ммоль/л	Лас, ммоль/л	HCO_3 , ммоль/л
Контроль	7,35	34	-6,4	7,4	19,1
Через 12 часов	7,23	68	-1,4	5,3	23,2
Через 24 часа	7,46	28	-3,1	11,1	21,7
Через 48 часов	7,43	37	0,7	6,7	24,9

С целью подтверждения косвенных системных цитопротективных свойств цитофлавина изучалась динамика содержания мочевины и креатинина в сыворотке крови, однако за 10 дней динамика снижения уровня азотемии была минимальная для достоверной значимости. Креатинин с 0,139 ммоль/л был снижен до 0,087 ммоль/л, а мочевина с 28,8 ммоль/л снизилась до 21,18 ммоль/л. Далее после стабилизации состояния на фоне проводимого лечения, в возрасте 1 месяца и 27 дней жизни, ребенок был переведен в удовлетворительном состоянии в отделение патологии новорожденных (ОПН) СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный центр высоких медицинских технологий».

Через 15 дней в ОПН отмечается ухудшение состояния за счет прогрессирования инфекционного процесса с преимущественным поражением ЖКТ. На посту интенсивной терапии на фоне вздутия живота зафиксировано глубокое апноэ, начата ИВЛ мешком Амбу,

ребенок на фоне седации интубирован, показатели центральной гемодинамики оставались стабильными.

По данным клинического анализа крови: отрицательная динамика в виде прогрессирования лейкопении и тромбоцитопении, консультирован с клиническим фармакологом, решено отменить антибактериальную терапию, получаемую в отделении патологии, и, учитывая положительные посевы с ростом *Kl Pneumonia* из кала и мокроты, начать курс антибактериальных препаратов, опираясь на чувствительность к ним. В отделении патологии новорожденных по рекомендации нейрохирургов с целью профилактики формирования перивентрикулярной лейкомаляции ребенок начал получать второй курс цитофлавина в дозе 2 мл/кг/сут.

При повторном поступлении в ОРИТН № 39а СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный центр высоких медицинских технологий» данная терапия была продолжена.

На фоне тяжелого течения системного инфекционного процесса с выраженной лейкопенией до 3 тыс. лейкоцитов и тромбоцитопенией до 69 тысяч у ребенка, который уже получал протективную терапию цитофлавином, не отмечалось лабораторно значимых метаболических сдвигов рН, что свойственно инфекционно ухудшающимся недоношенным детям, в первые дни ухудшения. Также отмечалась выраженная гиперлактатемия, однако уровень оснований вновь оставался всегда компенсированным (табл. 2).

На фоне проводимого лечения зарегистрирована положительная динамика и стабилизация состояния. ИВЛ проводили с умеренными параметрами, постепенно снижая параметры вентиляции и дотацию кислорода (от 45 до 25% в динамике).

Таблица 2

Лабораторные данные во время повторного возвращения ребенка
в отделение реанимации

Время введения цитофлавина	рН, Ед.	PCO ₂ , мм рт. ст.	BE, ммоль/л	Лас, ммоль/л	НСО ₃ , ммоль/л
Контроль	7,31	39	1,2	7,7	25,3
Через 12 часов	7,46	34	1,1	7,3	25,2
Через 24 часа	7,37	50	2,7	2,2	26,6
Через 48 часов	7,36	61	7,6	2,1	30,9

Показатели центральной гемодинамики были компенсированы, в инотропной поддержке не нуждался. Через 2 недели от поступления в ОРИТ на фоне удовлетворительного

самостоятельного дыхания ребенок был экстубирован. Продолжена респираторная поддержка через систему NCPAP, FiO_2 – 40%. В динамике вновь респираторная поддержка продолжена через O_2 - маску, FiO_2 – 25-30%. На этом фоне оксигенирован удовлетворительно, признаков нарастания дыхательной недостаточности нет. Энтеральное питание продолжено с постепенным расширением до 34 мл за одно кормление, усваивает. Мочился самостоятельно, темп диуреза достаточный на фоне мочегонной терапии верошпироном и гипотиазидом, стул отходил.

Учитывая стабильное клиническое состояние, подтвержденное данными лабораторных анализов, в возрасте 3 месяцев и 3 дней жизни переведен в отделение патологии новорожденных.

Использование цитофлавина у новорожденного с экстремально низкой массой тела с постгипоксическими повреждениями миокарда и тяжелыми метаболическими нарушениями привело к нормализации показателей кислотно–щелочного равновесия в течение первых суток от начала применения цитофлавина, $pH= 7,31-7,46$ параметра ВЕ -6,4 до 0,7. Наблюдалась положительная динамика в снижении уровня лактата, при первичном поступлении ребенка на отделение. Достоверное снижение лактата от 7,7 до 2,1 ммоль/л на фоне терапии цитофлавином зарегистрировано при вторичном поступлении.

Самым частым нарушением кислотно-щелочного баланса у новорожденных детей в отделении реанимации является метаболический ацидоз. Несмотря на то, что метаболический ацидоз не является самостоятельным заболеванием, вовремя не купировав его, можно столкнуться с осложнениями лечения основного заболевания и даже прогрессивным ухудшением состояния ребенка вплоть до летального исхода. Степень выживаемости пациентов напрямую коррелирует с выраженностью ацидоза, который сопровождает множественные заболевания в постнатальном периоде. Базовая терапия с применением в течение длительного времени раствора бикарбоната натрия провоцирует развитие гипернатриемии, что негативно сказывается на работе почек, ЦНС, чувствительности сердечно-сосудистой системы к инотропной поддержке.

Исследования эффективности цитофлавина для нормализации кислотно-основного состояния немногочисленны и посвящены в основном применению препарата в комплексной терапии гипоксически-ишемического поражения ЦНС [2; 3; 6]. В работе С.О. Рогаткина и соавторов обнаружена зависимость между уменьшением количества неврологических осложнений ишемического и геморрагического характера относительно быстрой коррекции метаболических нарушений по данным показателей кислотно-основного состояния, быстрой нормализацией уровня лактата, PCO_2 и PO_2 , у новорожденных, которые получали терапию

цитофлавином [8].

Применение сукцинатсодержащих препаратов в комплексном подходе при лечении острых метаболических состояний у новорожденных детей, которые перенесли шоковое состояние, состояние тяжелой тканевой гипоксии, является перспективным и достаточно безопасным методом помощи детям на ранних этапах их нахождения в отделении реанимации. Результаты исследования подтверждают тот факт, что при лечении инфекционной патологии в педиатрии предпочтение отдается комплексным препаратам [3], обладающим мультимодальным и многофакторным действием, каковым является и рассматриваемый в данной статье цитофлавин.

Заключение

Применение цитофлавина является перспективным для безопасных исследований помощи и коррекции острых состояний, которые сопровождаются тяжелой гипоксией и другими метаболическими нарушениями у новорожденных. Следует отметить, что на данный момент времени авторы придерживаются комбинирования традиционных методов защелачивающей терапии с применением в инфузионной терапии сукцинатсодержащих препаратов, чтобы максимально быстро и с наименьшими осложнениями компенсировать метаболические нарушения, возникающие в остром периоде заболевания.

Список литературы

1. Афанасьев В.В. Цитофлавин в интенсивной терапии: Пособие для врачей. СПб., 2005. 36 с.
2. Виноградова И.В., Белова А.Н., Краснов М.В., Емельянова Н.Н., Богданова Т.Г., Виноградов Д.А., Виноградова В.С. Опыт применения цитофлавина у глубоконедоношенных детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016. №2. С 100-104.
3. Ковальчук В.В., Зуева И.Б., Нестерин К.В., Верулашвили И.В., Картушвили М.Г. Применение препарата цитофлавин в неонатологии и педиатрии как фактор повышения эффективности терапии пациентов с поражением центральной нервной системы различной этиологии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018. №118(5-2). С 46-50. DOI: 10.17116/jnevro20181185246.
4. Büyükkaragöz B, Bakkaloğlu SA. Serum osmolality and hyperosmolar states // *Pediatr Nephrol.* 2023. Vol. 38(4). P. 1013-1025. DOI: 10.1007/s00467-022-05668-1.
5. Лазарев В.В., Гадомский И.В. Сукцинатсодержащие препараты в структуре терапевтических средств у больных в неотложных состояниях (Обзор литературы) //

Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2016. № 6 (3). С. 111-116.

6. 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 // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018. № 63 (1). С. 40-45.

7. Савченко О.А., Павлинова Е.Б., Мингаирова А.Г., Власенко Н.Ю., Полянская Н.А., Киршина И.А. Оценка эффективности комплексной терапии перинатальных заболеваний новорожденных с экстремально низкой массой тела // Антибиотики и химиотерапия. 2019. №64 (1-2). С. 20-25. DOI: 10.24411/0235-2990-2019-10004

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). С 27-32.