

В.Ю. Мартинюк, О.А. Майструк, О.М. Надоненко

Цитофлавін у комплексній терапії дітей раннього віку з перенесеним в пре-перинатальному періоді гіпоксично-ішемічним ушкодженням центральної нервової системи

ДЗ «Український медичний центр реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи
Міністерства охорони здоров'я України», м. Київ

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2015.2(66):119-122; doi 10.15574/SP.2015.65.119

Стаття присвячена ролі медикаментозної терапії, зокрема Цитофлавіну, у комплексній терапії дітей раннього віку з перенесеним у пре-перинатальному періоді гіпоксично-ішемічним ушкодженням ЦНС. Наведений аналіз результатів динамічного спостереження, нейрофізіологічного обстеження і лікування 25 дітей раннього віку.

Ключові слова: гіпоксично-ішемічне ушкодження ЦНС, медикаментозна терапія, Цитофлавін, діти.

Вступ

Аналіз причин первинної інвалідності дітей, пов'язаних із захворюваннями на церебральний параліч (вперше діагностований випадок дитячого церебрального паралічу), що проводився МОЗ України упродовж 1995–2009 рр. (5891 хворий), засвідчив, що у 75–85% причиною формування цього інвалідизуючого захворювання є гіпоксично-ішемічний чинник, до 20% — пологова травма.

Як відомо, рання кваліфікована медична реабілітація дітей з пре-перинатальними ураженнями дозволяє до 80% попередити формування грубого (інвалідизуючого) дефекту з боку нервової системи. У лікувально-профілактичних закладах МОЗ України впроваджена модель медико-соціальної реабілітації дітей з патологією нервової системи — «Тандем-партнерство», «дитина—сім'я—фахівець». У 2013 році затверджений Уніфікований клінічний протокол медичної реабілітації «Церебральний параліч та інші органічні ураження головного мозку у дітей, які супроводжуються руховими порушеннями».

Новонародженим та дітям перших місяців життя з пре-перинатальним ураженням нервової системи запропоновані стандарти медичної реабілітації, які включають Войта-терапію, Бобат-терапію, кінезотерапію, фізіотерапію (теплові, водні процедури), логопедичну корекцію, психологічну допомогу батькам. Вивчається можливість використання гіпокситерапії та голкорексотерапії. Медикаментозне лікування ушкоджень нервової системи у цього вікового контингенту дітей розглядається виключно через призму доказової медицини.

У 2005 році запропонована класифікація та визначені перспективні з точки зору клінічного досвіду медикаментозні препарати з переважанням нейропротективних, нейрометаболітних властивостей та ноотропи, які доцільно використовувати в дитячому віці (В.Ю. Мартинюк, 2005).

Нейропротекторна стратегія включає як істинну (базисна терапія, яка спрямована в межах терапевтичного вікна на корекцію показників поза, і внутрішньочерепного гомеостазу), так і фармакологічну нейропротекцію. В останній групі використовуються засоби, які спрямовані на зниження енергетичних затрат (краніоцеребральна гіпотермія, анестетики); антигіпоксанти (субстратні, регуляторні); блокатори глутаматно-індукованої токсичності (сірчанокисла магnezія); агоністи ГАМК; модулятори потенціалзалежних каналів; інгібітори (модулятори) NO синтази; антиоксиданти; засоби з властивостями впливу на процеси гальмування запальної відповіді та міжклітинної адгезії. У цій групі продовжується пошук

лікарських середників, які гальмують процеси активної клітинної смерті (апоптоз у патологічних умовах).

До групи нейрометаболітів (фармакологічна активація процесів відновлення функції нейронів і клітин глії) належать: нейромедіатори з впливом на ацетилхолінову (цитіколін), аденозинову, серитонінову, дофамінову, гістамінову системи; нейропептиди та їх аналоги (синтетичні, гідролізати та деривати тканин тварин); нейрогормони та їх аналоги; нейротрофічні фактори (еритропоетин); вазоактивна (ангіотрофічна) терапія.

Призначення нейрометаболітів рекомендоване за умови перших ознак відновлення метаболізму в клітинах ЦНС, передусім функціональної активності мітохондрій. Це, згідно з теоретичними уявленнями, обумовлено тією обставиною, що механізм дії препаратів метаболічного спрямування пов'язаний з використанням внутрішньоклітинної енергії, а їх ефективність залежить від енергетичної можливості клітини «засвоювати» субстратний метаболітотропний продукт. Така терапія призначається при появі перших клінічних ознак відновлення функції ЦНС, як правило, не раніше 6–12 годин від виникнення критичного стану. Нейрометаболіти використовуються упродовж відновного періоду, який характеризується нестабільністю основних внутрішньочерепних гомеостатичних механізмів, що не виключає можливість продовження впливу патогенних чинників, зокрема хронічної гіпоксії, на структури ЦНС.

Ноотропна стратегія передбачає можливість використання як «істинних» ноотропів (ноотропіл, пірацетам), так і лікарських засобів з ноотропоподібним ефектом. До них належать: похідні гомопантотенової кислоти (пантогам, пантокальцин), піритинолу (енцефабол), а також препаратів, які впливають на систему ГАМК (фенібут). Призначення препаратів ноотропного спрямування рекомендоване після закінчення гострого періоду патологічного стану за умови повної стабілізації показників внутрішньочерепного гомеостазу.

З урахуванням результатів численних рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), які підтвердили безплідність концепції фармакологічної нейропротекції, у науковій літературі запропоновані зміни до призначення цієї групи медикаментів — від препаратів з одним механізмом дії (мономодальна активність) до фармакологічного впливу, який фокусується на лікарських середниках з мультимодальною активністю і плейотропним ефектом. Біологічною основою запропонованого підходу є гіпотеза про цілісність і нерозривність ендогенних

процесів нейропротекції і нейровідновлення, що передбачає можливість інтегрованого терапевтичного впливу на механізми нейропластичності, нейрогенеративної та нейрогенезу.

До препаратів з означеними вище фармакологічними властивостями належить «Цитофлавін» — збалансований комплекс, який складається з двох метаболітів (бурштинова кислота і рибоксин (інозин)) та двох коферментів вітамінів (рибофлавін мононуклеотид — вітамін В2 і нікотинамід — вітамін РР (нікотинова кислота)). У 1 мл розчину для внутрішньовенного введення міститься: бурштинової кислоти — 100 мг, рибоксину (інозину) — 20 мг, рибофлавіну мононуклеотиду — 2 мг, нікотинамиду — 10 мг.

Бурштинова кислота — це внутрішньоклітинний метаболіт, субстратний антигіпоксикант. Забезпечує активацію «сукцинатного» шляху тканинного дихання і відновлення пула АТФ клітини.

Рибоксин (інозин) — метаболіт, похідне пурину, попередник АТФ — нейропротектор. Неконкурентно блокує NMDA-рецептори клітин нервової системи.

Рибофлавіну мононуклеотид — фермент окисно-відновних процесів. Антигіпоксикант — за рахунок флавінових ферментів, антиоксидант — за рахунок впливу на рівень системи глутатіону.

Нікотинамід — метаболіт нікотинової кислоти, регуляторний антигіпоксикант. Фермент енергетичного обміну, компонент дихального ланцюга.

Цитофлавін забезпечує можливість енергокорекції метаболізму в умовах гіпоксії за рахунок наявних фармакологічних властивостей — антигіпоксиканта, антиоксиданта та блокатора глутаматно-індукованої токсичності (В.В. Афанасьєв, 2006; Є.Г. Клочева, 2008).

Протипоказанням до використання є індивідуальна чутливість до компонентів цитофлавіну; критичний стан з нестабільною гемодинамікою та виразним зниженням парціального тиску кисню в артеріальній крові. Використовується з обережністю при гіпоглікемії, гіперурикемії.

Цитофлавін, як комплексний нейропротектор з антигіпоксичними властивостями, має достатню базу постмаркетингових клінічних досліджень при гострих станах, як у дітей, так і у дорослих. Так, за результатами РКД у 154 недоношених новонароджених з церебральною ішемією II, III ст. М.М. Володін, С.О. Рогаткін та співавт. (2009) констатували, що використання препарату «Цитофлавін» дозволяє знизити частоту і важкість соматичних і неврологічних ускладнень, формування важких форм ішемічних і геморагічних уражень ЦНС (ВШК, ПВЛ), постгіпоксичних уражень міокарда. Відмічено також позитивний ефект Цитофлавіну при лікуванні дітей раннього шкільного віку з клінічними ознаками мінімальної мозкової дисфункції (С.Ю. Лаврик, 2011).

Інфузійний розчин Цитофлавіну широко використовується в терапії різних патологічних станів у дорослих пацієнтів: гострі порушення мозкового кровообігу, інфаркт міокарда, менінгіти, енцефаліти, метаболічна енцефалопатія (токсична, постгіпоксична), черепно-мозкова травма, синдром поліорганної недостатності, хронічна ішемія мозку, мігрень, хвороби ока, хронічна сенсоневральна приглухуватість (З.А. Сусліна та співавт., 2010).

Не досліджена ефективність Цитофлавіну при лікуванні дітей раннього віку у відновному періоді на стадії компенсації функцій ЦНС після перенесеного в пре-перинатальному періоді гіпоксично-ішемічного ушкодження.

Мета дослідження: оцінити клінічну ефективність комплексного нейропротектора з антигіпоксичними вла-

стивостями Цитофлавіну у дітей раннього віку з наслідками гіпоксично-ішемічного ушкодження ЦНС.

Матеріал і методи дослідження

У даному дослідженні представлений аналіз результатів динамічного спостереження, нейрофізіологічного обстеження та лікування 25 дітей раннього віку (13 хлопчиків та 12 дівчаток), які в пре-перинатальному періоді перенесли гіпоксично-ішемічне ушкодження ЦНС важкого ступеня. На початок дослідження 18 дітей були у віці від 1-го до 4-х місяців (ранній відновний період) та 7 пацієнтів — від 4-х місяців до 1,5 року (пізній відновний період). Усі діти (16 народилися доношеними та 9 — недоношеними) знаходилися у відділенні реанімації новонароджених і потребували кардіо-респіраторної підтримки. Штучна вентиляція легень проводилася всім новонародженим у терміні від 1 доби до 1,5 місяця.

При огляді у неврологічному статусі були діагностовані наступні клінічні синдроми ушкодження ЦНС: рухові порушення (м'язова гіподистонія, пірамідна недостатність, формування спастичних парезів) — 19 дітей; псевдобульбарний синдром — у 8; раннє закриття великого тім'ячка (формування мікроцефального синдрому) — у 7; ліквородинамічні розлади (гіпертензійно-гідроцефальний синдром) — у 2; вегетативна дисфункція — у 8; підвищена нервово-рефлекторна збудливість — у 5. У 13 випадках відмічалася затримка психопередмовленевого розвитку.

При ультразвуковому дослідженні головного мозку (ACUSON X300 PE, фазований датчик Р4–9) відповідно до формалізованого протоколу «Нейросонографія» (розробник О.О. Макарова, 2005) були виявлені наступні зміни: в 11-ти випадках — розширення конвексимальних субарахноїдальних просторів та міжпівкульової щілини; у 12-ти — вентрикулоділяція I–III ст. як наслідок перенесеного внутрішньозлужочкового крововиливу; у 2-х — ознаки перивентрикулярного набряку головного мозку; у 5-ти — перивентрикулярна ехогенність, перивентрикулярна лейкомаляція; у 3-х — кальцинати та ознаки васкулопатії у ділянці зорового бугра та підкіркових ядер; у 4-х випадках — кісти (псевдокісти).

Магнітно-резонансна томографія, яка проводилася у 6-ти дітей, верифікувала наявність морфологічних змін у структурах ЦНС, властивих органічному ураженню головного мозку, передусім дитячому церебральному паралічу: мультикістозну енцефаломалію, поренцефалію, перивентрикулярну лейкомаляцію, вогнищеві і дифузні атрофії паренхіми головного мозку.

Біоелектрична активність головного мозку оцінювалася за допомогою електроенцефалографії (ЕЕГ). Реєстрацію ЕЕГ здійснювали на енцефалографі ДХ-500 (DX-systems, м. Харків). Розміщення електродів за Міжнародною системою 10–20 при скальповій референції в проміжку Fz-Cz. Аналізувалися електроенцефалограми відповідно до класифікації Е.О. Жирмунської, враховуючи особливості дитячого віку, а також з використанням спектрального аналізу для динамічного спостереження за спектральними складовими вікової ЕЕГ.

За даними ЕЕГ-обстеження у дітей на початку дослідження виявлено помірні (82%) і виразні (18%) дифузні зміни регуляторного характеру з ознаками нейрофізіологічної мозкової дисфункції і нейрофізіологічної незрілості у вигляді підсилення потужності повільно-хвильової складової спектра ЕЕГ, нестабільності і редукції альфаритму, екзальтації центрального мю-ритму, спалахової повільно хвильової активності, дезорганізації веретексно-

веретенної активності ЕЕГ сну у дітей першого року життя. Переважали загально мозкові зміни, акценти локального сповільнення визначали міжпівкульову асиметрію (23%). Епілептиформна вогнищева активність відмічалась у 6 дітей, у 3 — з ознаками контралатеральної вогнищевості і білатеральної синхронізації.

Лікарський засіб «Цитофлавін» вводився дітям внутрішньовенно краплинно повільно з розрахунку 2 мл/кг/добу з 5% розчином глюкози при допомозі інфузійного насосу (лінеомат), курсом 10 днів.

Результати дослідження та їх обговорення

З метою оцінки ефективності терапії з використанням Цитофлавіну усім дітям проводилося обстеження неврологічного статусу та параклінічні дослідження (нейросонографія, електроенцефалографія) перед призначенням препарату, одразу після закінчення курсу лікування та через місяць спостереження.

Динамічне спостереження за 25 немовлятами, які в пре-перинатальному періоді перенесли важке гіпоксично-ішемічне ушкодження ЦНС та отримали курсове лікування з внутрішньовенним введенням комплексного нейропротектора з антигіпоксичними властивостями Цитофлавіну, показало наступне.

У 22 (88%) дітей наявний клініко-інструментальний симптомокомплекс надавав можливість оптимістично оцінити подальший розвиток дитини, а виявлені зміни з боку неврологічного статусу розцінювалися як функціональні порушення ЦНС, переважно в клінічних рамках мінімальної мозкової дисфункції.

У 3-х дітей діагностовано органічне ураження ЦНС, що обумовило потребу оформлення їм державної соціальної допомоги як дітям з інвалідністю.

У дитини з важкими наслідками органічного ураження нервової системи в пре-перинатальному періоді (формування спастичного тетрапарезу, мікроцефалії, наявної мультікістозної енцефаломаліяції за даними МРТ) були діагностовані судоми при внутрішньовенному краплинному введенні препарату. Ще у двох випадках відмічались надмірна збудливість дітей та виразна вегетативна реакція (гіперемія шкіри обличчя та верхньої половини тулуба) на введення Цитофлавіну.

За даними нейросонографії у динаміці відмічали нівелювання перивентрикулярного набряку головного мозку.

При ЕЕГ-дослідженні у динаміці у дітей на тлі лікування Цитофлавіном на першому етапі спостерігалися різноспрямовані зміни, які на кінцевому етапі мали ознаки тенденції до стабілізації вікових прекурсорів ритмічної активності. У структурі біоелектричної активності головного мозку відмічалось підсилення індексу потужності альфа-ритму (з 7,7 до 12,8) і також підсилення центрального мю-ритму (з 4,5 до 8,9), ймовірно, компенсаторного характеру, зниження синхронізуючих впливів серединних структур мозку (зменшення індексу спалахової активності з 17 до 10,6). Зберігалися локальні зміни у вигляді поодиноких повільних гострих хвиль і пароксизмальних комплексів у лобно-центральному відділах з помітним зменшенням їх у тім'яно-скроневих відділах. У дітей не спостерігалось погіршення структури фонові ЕЕГ і змін при функціональних пробах ЕЕГ. У дітей з епілептиформною активністю на ЕЕГ не спостерігалось підсилення вогнищевої епілептиформної активності, пароксизмальної синхронізації.

Оцінюючи перші результати постмаркетингових клінічних досліджень нейропротектора з антигіпоксичними властивостями Цитофлавіну у дітей раннього віку

з перенесеним в пре-перинатальному періоді гіпоксично-ішемічним ушкодженням ЦНС, доцільно зазначити наступне. Аналіз даних комплексного клініко-неврологічного і нейрофізіологічного обстеження засвідчив, що патогенетичні механізми мозкової дезінтеграції у цього контингенту хворих можуть бути обумовлені не тільки ступенем ураження мозкових структур, але і пролонгованою нестабільністю механізмів компенсації складових внутрішньочерепного гомеостазу (судинного, бар'єрного, лікворного, паренхіматозного), що призводить до посилення тканинної гіпоксії. За цих умов виникає енергетичний дефіцит (хронічний метаболічний стрес), що за відомими патофізіологічними механізмами (глутаматна ексайтотоксичність, деполяризація мембран, лактат ацидоз, нейротрофічна дисрегуляція, нейромедіаторний дисбаланс, хронічний оксидантний стрес, нітрозуючий стрес, активація реакцій місцевого запалення, імунний дистрес, експресія клітинної адгезії і мікроциркуляторно-клітинного каскаду, кальційзалежний протеолітичний стрес, ушкодження інтра-екстрацелюлярного матрикса, порушення інтегративної функції ГЕБ, кінцева мітохондріальна дисфункція, експресія проапоптотичних білків та інші) призводить до формування незворотних уражень нейронів і клітин глії, що обумовлює стійкість порушень інтегративної функції ЦНС.

Найшвидшим альтернативним шляхом корекції тканинної гіпоксії є сукцинатоксидазне окислення, яке досягається через підсилення активності сукцинатдегідрогенази і покращення проникнення екзогенного сукцинату в мітохондрії клітин (З.А. Сусліна, 2010). Призначення Цитофлавіну, як комплексного нейропротектора з антигіпоксичними властивостями, пацієнтам, що перенесли або переносять гіпоксично-ішемічну енцефалопатію, забезпечує можливість збереження сталості «метаболічного» гомеостазу в структурах ЦНС. Збалансований комплекс метаболітів і кофакторів вітамінів, який входить до складу Цитофлавіну, синергічно впливає на основні метаболічні процеси в клітинах паренхіми головного мозку, що дозволяє досягти інтегративного нейропротекторного і нейрометаболітного ефекту.

Висновки

Упродовж відновного періоду після перенесеного захворювання або патологічного стану, у тому числі гіпоксично-ішемічного ушкодження, в умовах пролонгованої нестабільності патогенетичних механізмів, які забезпечують сталість внутрішньочерепного гомеостазу, створюються передумови для виникнення хронічної тканинної гіпоксії. Тканинна киснева недостатність спонукає до розвитку енергетичного дефіциту (хронічного метаболічного стресу), що гальмує активацію процесів нейропластичності, нейрогенеративної та нейрогенезу.

Усі компоненти Цитофлавіну належать до природних метаболітів організму і стимулюють тканинне дихання. Антигіпоксичний, антиоксидантний фармакологічний ефекти препарату та блокада глутаматно-індукованої токсичності забезпечують метаболічну енергокорекцію нейронів і клітин глії, що позитивно впливає на кінцеву клінічну ефективність комплексної медико-соціальної реабілітації новонароджених та дітей раннього віку з гіпоксично-ішемічним ушкодженням ЦНС.

Введення інфузійного розчину Цитофлавіну у переважній більшості немовлят не супроводжувалося виникненням побічних ефектів. З обережністю препарат призначається дітям з важким органічним ураженням нервової системи та вродженими вадами ЦНС (дифузна

кістозна енцефаломалія та інші), при епілептичному статусі, артеріальній гіпотензії.

Вперше проведені постмаркетингові клінічні дослідження Цитофлавіну засвідчили його ефективність у дітей раннього віку з наслідками перенесеного в пре-перинатальному

періоді гіпоксично-ішемічного ушкодження ЦНС. Надалі передбачається продовження клінічного випробування Цитофлавіну, як лікарського засобу з мультимодальною активністю та плейотропним ефектом, згідно з протоколами рандомізованих контрольованих клінічних досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Афанасьев В. В. Цитофлавин в интенсивной терапии : пособ. для врачей / В. В. Афанасьев. — СПб., 2006. — 36 с.
2. Инфузионный раствор Цитофлавина в клинической практике (научный обзор) / Суслина З. А. [и др.]. — СПб., 2010. — 19 с.
3. Клочева Е. Г. Применение препарата Цитофлавин в неврологии : пособ. для врачей / Е. Г. Клочева. — СПб., 2008. — 24 с.
4. Лаврик С. Ю. Коррекция энергетических процессов в центральной нервной системе у детей с минимальной мозговой дисфункцией / С. Ю. Лаврик, С. В. Домитрак, В. В. Шпрах // Журн. неврол. и психиатр. — 2011. — № 4. — С. 37—41.
5. По материалам многоцентрового рандомизированного контрольно-сравнительного исследования. IV фаза. «Эффективность препарата Цитофлавин (раствор для внутривенного введения) у недоношенных новорожденных с церебральной ишемией II—III степени» Заключительный отчет / Н. Н. Володин [и др.]. — СПб., 2009. — 28 с.

Цитофлавин в комплексной терапии детей раннего возраста с перенесенным в пре-перинатальном периоде гипоксически-ишемическим поражением ЦНС

В.Ю. Мартынюк, О.А. Майструк, А.Н. Надоненко

Статья посвящена роли медикаментозной терапии, в частности Цитофлавина, в комплексной терапии детей раннего возраста с перенесенным в пре-перинатальном периоде гипоксически-ишемическим поражением ЦНС. Представленный анализ результатов динамического наблюдения, нейрофизиологического обследования и лечения 25 детей раннего возраста.

Ключевые слова: гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, медикаментозная терапия, Цитофлавин, дети.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2015.2(66):119-122; doi 10.15574/SP.2015.65.119

Cytoflavin in the treatment of infants with hypoxic-ischemic injury of the central nervous system in the pre- perinatal period

V. Martyniuk, O. Mastruk, O. Nadonenko

The article is devoted to the drug therapy, in particular Cytoflavin, in the treatment of infants with hypoxic-ischemic injuries of CNS in pre- perinatal period. We present the observation results, the results of neurophysiological examination and treatment of 25 infants.

Key words: hypoxic-ischemic injuries, drug therapy, Cytoflavin, infants.

Сведения об авторах:

Мартынюк Владимир Юрьевич — директор Украинского медицинского центра реабилитации детей с органическим поражением нервной системы МЗ Украины. Адрес: г. Киев, ул. Богатирская, 30; тел. (044)412-05-78

Майструк О.А. — зам. директора Украинского медицинского центра реабилитации детей с органическим поражением нервной системы МЗ Украины. Адрес: г. Киев, ул. Богатирская, 30; тел.: (044) 412-10-68; e-mail: ukrmedcentr@ukr.net.

Надоненко О.М. — Украинский медицинский центр реабилитации детей с органическим поражением нервной системы МЗ Украины. Адрес: г. Киев, ул. Богатирская, 30.

Статья поступила в редакцию 25.02.2015 г.