

doi: 10.17116/jnevro201511510117-20

## Эффективность препарата цитофлавин в лечении гипоксически-ишемических поражений нервной системы у детей первого месяца жизни с транзиторным неонатальным гипотиреозом

В.И. СТРУКОВ<sup>1\*</sup>, М.Н. МАКСИМОВА<sup>1</sup>, Т.А. КУПЦОВА<sup>2</sup>, С.Ф. ЛЫСЕВ<sup>3</sup>, Ю.Г. ШЕРБАКОВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей» Минздрава России, Пенза; <sup>2</sup>Медицинский институт ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет», Пенза; <sup>3</sup>ГБУЗ «Пензенская областная детская клиническая больница им. Н.Ф. Филатова», Пенза

### Efficacy of cytoflavin in the treatment of hypoxic-ischemic lesions of the nervous system in 1-month old children with transient neonatal hypothyroidism

V.I. STRUKOV, M.N. MAKSIMOVA, T.A. KUPTSOVA, S.F. LYSEV, YU.G. SHCHERBAKOVA

Penza Institute of Advanced Medical Studies, Penza; Penza State University Medical Institute, Penza; Filatov Penza Regional Children's Clinical Hospital, Penza

**Цель исследования** — оценка эффективности цитофлавина в терапии гипоксически-ишемических поражений нервной системы у детей 1-го месяца жизни с транзиторным неонатальным гипотиреозом. **Материал и методы.** Проведен анализ эффективности терапии цитофлавином церебральной ишемии в сочетании с транзиторным неонатальным гипотиреозом у 89 новорожденных 1-го месяца жизни. Основную группу составили 43 ребенка, получавших внутривенно цитофлавин из расчета 2 мл на 1 кг массы тела в сутки в течение 5 дней; 46 новорожденным группы контроля проводилась базисная терапия. **Результаты и заключение.** Выявлено, что ведущими клиническими неврологическими проявлениями в исследуемых группах были умеренно выраженный синдром угнетения двигательной активности и вегетовисцеральные дисфункции. В основной группе отмечено достоверно более быстрое снижение гипертиреотропинемии, непрямой гипербилирубинемии, уменьшение степени выраженности церебральной ишемии при нейросонографическом исследовании на 5—6-е сутки и больший регресс основных клинических симптомов по сравнению с контрольной группой. Отмечены положительное нейропротективное и тиреопротективное действие цитофлавина, хорошая переносимость препарата и его совместимость с другими лекарственными средствами, используемыми в стандартном лечении гипоксически-ишемических поражений ЦНС.

**Ключевые слова:** новорожденные, церебральная ишемия, транзиторный неонатальный гипотиреоз, нейропротекторы, цитофлавин.

**Objective.** To evaluate the efficacy of cytoflavin in the treatment of hypoxic-ischemic lesions of the nervous system in young infants with transient neonatal hypothyroidism. **Material and methods.** Authors analyzed the efficacy of cytoflavin in the treatment of cerebral ischemia in the combination with transient neonatal hypothyroidism in 89 newborns. The main group comprised 43 children treated with intravenous cytoflavin in dose 2 ml per 1 kg of body weight per day for five days; 46 newborns of the comparison group received basic therapy. **Results and conclusion.** It was found that the moderate depression of motor activity and autonomic-visceral dysfunctions were the leading clinical neurological manifestations in these groups. In the main group, there was a significantly more rapid decline of hyperthyrotropinemia, indirect hyperbilirubinemia, reduced severity of cerebral ischemia by the results of neurosonography on the 5<sup>th</sup> or 6<sup>th</sup> day and regression of the main clinical symptoms compared to the control group. The positive neuroprotective and thyroid protective effect of cytoflavin, good tolerability and its compatibility with other drugs used in the standard treatment of hypoxic-ischemic lesions of the central nervous system were identified.

**Keywords:** neonatal infants, cerebral ischemia, transient neonatal hypothyroidism, neuroprotector, cytoflavin.

В последние годы частота перинатальной патологии в структуре заболеваний новорожденных и детей первого года жизни составляет 60—80% и продолжает неуклонно расти. Перинатальные поражения нервной системы приводят к ранней психоневрологической инвалидизации и являются причиной 60—70% случаев ранней детской инвалидности [1—4]. Немаловажное значение в развитии и созревании структур головного мозга растущего организ-

ма играют тиреоидные гормоны щитовидной железы. Ряд авторов отмечают неблагоприятное влияние неонатального транзиторного гипотиреоза на последующее физическое, нервно-психическое, речевое развитие детей и их социальную адаптацию [5—10].

В то же время работ, посвященных сочетанному влиянию перинатальных поражений нервной системы и неонатального транзиторного гипотиреоза на развитие детей,

нет. Учитывая большую частоту перинатальных поражений нервной системы на фоне транзиторных нарушений функции щитовидной железы, мы считаем актуальным изучение наиболее эффективных методов лечения и реабилитации данного контингента больных.

Установлено, что основными патогенетическими механизмами развития перинатальных поражений нервной системы и щитовидной железы являются гипоксия и недостаточная тканевая перфузия, которые приводят к нарастающему энергетическому дефициту и нарушению гомеостаза в клетках. Исходя из этого формируются принципы патогенетической терапии, в первую очередь — назначение антигипоксантов, мембраностабилизаторов, использование метаболической терапии [11—14]. Такими эффектами обладает цитофлавин — комбинированный препарат, в состав которого входят естественные метаболиты внутриклеточного энергетического обмена: янтарная кислота (1000 мг), инозин/рибозин (200 мг), рибофлавин (20 мг), никотинамид (100 мг), N-метилглюкамин (1650 мг), оказывающие однонаправленное противогипоксическое и антиоксидантное действие в условиях ишемии через различные рецепторные, ферментные и медиаторные системы [15—17].

Есть работы по исследованию церебропротективной активности цитофлавина у недоношенных детей с перинатальным поражением нервной системы в течение первых 5 сут после рождения [18, 19]. При этом отмечено, что 5-дневный курс терапии цитофлавином позволяет снизить частоту и тяжесть неврологических и соматических осложнений. В то же время работ, посвященных эффективности цитофлавина при лечении гипоксически-ишемических поражений нервной системы на фоне нарушений функции щитовидной железы, нами не найдено.

Цель работы — оценка эффективности цитофлавина в терапии гипоксически-ишемических поражений нервной системы у детей первого месяца жизни с транзиторным неонатальным гипотиреозом.

## Материал и методы

Обследованы 89 детей в возрасте от 7 дней до 1 мес жизни с признаками транзиторного гипотиреоза и церебральной ишемии, находившихся на лечении в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей на базе ГБУЗ «Пензенская областная детская клиническая больница им. Н.Ф. Филатова» в 2010—2014 гг.

В зависимости от проводимой терапии дети были разделены на две группы. Основную группу составили 43 (48%) ребенка, которым наряду с базовой терапией вводился раствор цитофлавина из расчета 2 мл на 1 кг массы тела в сутки внутривенно капельно со скоростью 1—4 мл/ч, разведенный в 10% глюкозе в соотношении 1:5. Курс лечения составлял 5 дней. В контрольную группу были включены 46 (52%) детей, получавших только базовую терапию: сосудистые препараты, ангиопротекторы,

ноотропы, витаминотерапию, ЛФК, массаж, физиолечение. Гестационный возраст и физическое развитие детей обеих групп были сопоставимы (табл. 1).

В исследование включались доношенные дети, родившиеся при сроке от 37 до 42 нед, с массой тела  $\geq 2500$  г и ростом  $\geq 45$  см с признаками транзиторного гипотиреоза, подтвержденными лабораторно, и церебральной ишемией, в возрасте от 7 сут до 1 мес жизни.

Критериями исключения были: недоношенность (дети, родившиеся раньше 37-й недели беременности, с массой тела менее 2500 г, ростом менее 45 см), воздействие вредных факторов во время беременности (курение, употребление алкоголя), врожденные пороки развития органов и систем, внутриутробная инфекция (TORCH), гемолитическая, механическая желтуха, гепатит.

Группы матерей были сопоставимы по возрасту и акушерско-гинекологическому анамнезу: возраст 18—33 года, первородящих было 55 (62%), повторнородящих — 34 (38%), у большинства (65—73%) матерей был выявлен отягощенный акушерский анамнез: токсикоз I и II половины и угроза прерывания беременности, гестоз, генитальная патология.

В основной группе мальчиков было 24, девочек — 19, в контрольной — 26 и 20 соответственно. В основной группе на естественном и смешанном вскармливании находились по 11 (36,5%) детей, на искусственном — 8 (27%); в группе контроля — 13 (28%), 16 (34%) и 17 (38%) детей соответственно. В основной группе была выявлена церебральная ишемия I степени у 20 (48%) детей, II степени — у 17 (40%) и III степени — у 6 (12%) пациентов. В контрольной группе эти показатели составили 22 (48%), 19 (42%) и 5 (10%) детей соответственно.

Обследование детей осуществлялось по общепринятым стандартам и включало: изучение пренатального анамнеза, оценку физического, нервно-психического развития и выраженности клинических проявлений церебральной ишемии; ультразвуковое исследование головного мозга и щитовидной железы. При исследовании лабораторных параметров проводили определение гормонального профиля (тиреотропный гормон — ТТГ, Т3, Т4 свободный) и биохимический анализ крови (общий билирубин, билирубиновые фракции, трансаминазы, холестерин, общий белок).

Терапевтическое действие цитофлавина оценивали по динамике клинических показателей (патологические симптомы, неврологический статус, аппетит, сон, прибавка массы тела), по результатам нейросонографии и лабораторных исследований (ТТГ, Т3, Т4 свободный).

Статистическая обработка данных проводилась методом вариационной статистики с заданной вероятностью 95% с использованием стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа SPSS, Statistica 6. Проводилось вычисление средних величин ( $M$ ), ошибки средней арифметической ( $m$ ), квадратического отклонения ( $\sigma$ ), показателя достоверности различий ( $p$ ), коэффи-

Таблица 1. Распределение детей по гестационному возрасту и физическому развитию

Параметр	Основная группа (n=43)		Контрольная группа (n= 46)	
	$M \pm m$	Min—max	$M \pm m$	Min—max
Гестационный возраст, нед	39,5 $\pm$ 0,07	38—41	38,27 $\pm$ 0,20	37—42
Масса тела при рождении, г	3682,5 $\pm$ 36,6	2750—4180	3410 $\pm$ 48,9	2790—3960
Длина тела при рождении, см	48,5 $\pm$ 1,18	47—53	50,5 $\pm$ 0,41	45—55

Таблица 2. Динамика неврологических нарушений на фоне терапии

Симптомы	Основная группа (n=43)				Контрольная группа (n=46)			
	день наблюдения							
	1-й		5-й		1-й		5-й	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Вегетовисцеральные нарушения	37	86,0	23	53,4	43	93,4	32	69,5
Снижение двигательной активности	35	81,3	9	20,9	38	82,6	26	56,5

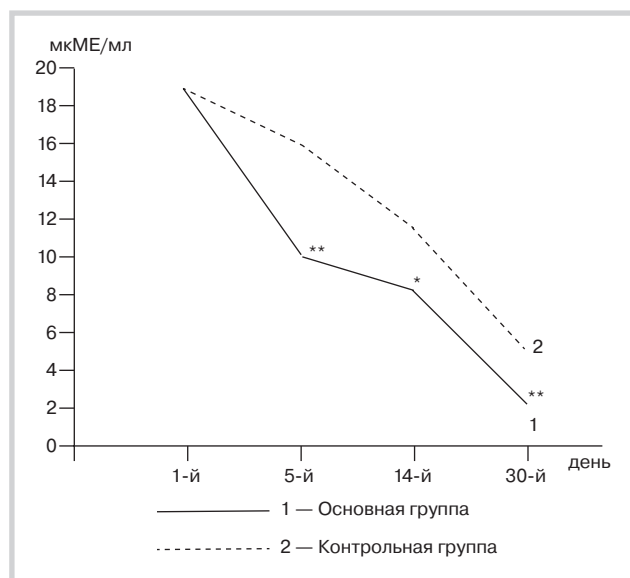


Рис. 1. Динамика уровня ТТГ (мкМЕ/мл) на фоне терапии.

Здесь и на рис. 2 и 3: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$  по сравнению с контрольной группой.

циента корреляционной связи ( $r$ ). Сопоставление значимости полученных данных с величинами, имевшими нормальное распределение, выполнялось с использованием критерия Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при достигнутом уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты

При поступлении состояние 8 (18,6%) детей основной группы и 6 (13%) детей контрольной группы оценивалось как тяжелое, остальных детей обеих групп — как средне-тяжелое.

Основными неврологическими проявлениями были умеренно выраженный синдром угнетения двигательной активности и вегетовисцеральные дисфункции. Частота неврологических симптомов представлена в табл. 2.

У всех детей при проведении нейросонографии подтверждались признаки церебральной ишемии — отмечалось наличие уплотнений перивентрикулярных областей, односторонних или двусторонних субэпендимальных гематом. Церебральная ишемия III степени носила транзиторный перивентрикулярный характер.

У пациентов основной группы, получавших цитофлавин, на 5–6-е сутки отмечалось уменьшение степени выраженности церебральной ишемии при нейросонографическом исследовании по сравнению с контрольной группой, получавшей только базовую терапию.

При сравнении гипертиреотропинемии у детей основной и контрольной групп было выявлено достоверно

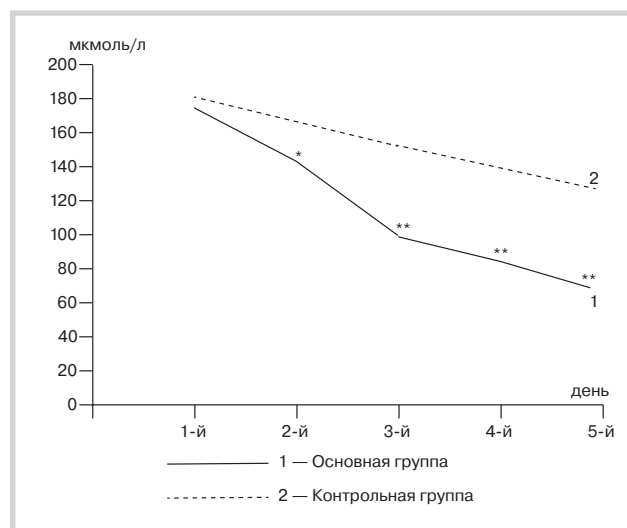


Рис. 2. Динамика уровня билирубина (мкмоль/л) в наблюдаемых группах.

более быстрое снижение уровня ТТГ в сыворотке крови пациентов, получавших цитофлавин (рис. 1).

Анализ динамики гипербилирубинемии показал достоверно более быстрое снижение уровня непрямого билирубина в процессе наблюдения практически до нормальных цифр к 5-м суткам проводимой терапии у детей основной группы по сравнению с группой контроля (рис. 2).

У всех наблюдаемых детей оценивалась продолжительность клинических симптомов (рис. 3).

Выявлено, что у детей, получавших в комплексной терапии цитофлавин, основные клинические симптомы регрессировали быстрее, чем у детей контрольной группы. Улучшение двигательной активности и уменьшение вегетовисцеральных дисфункций регистрировались у детей основной группы на 3–4-й дни проводимой терапии, в то время как в группе контроля данные признаки сохранялись до 7–9-го дня. Начиная со 2–3-го дня лечения у детей основной группы отмечались улучшение аппетита и стабильная прибавка массы тела по сравнению с 4–5-ми днями в группе сравнения.

Анализируя полученные данные, можно отметить, что в основной группе на фоне введения цитофлавина отмечались уменьшение (в 1,5–2 раза) продолжительности основных клинических симптомов перинатального поражения нервной системы (улучшение двигательной активности, уменьшение вегетовисцеральных дисфункций, улучшение сна, повышение аппетита, стабилизация прибавки массы тела); нормализация лабораторных показателей гормонального профиля (гипертиреотропинемия и гипербилирубинемия) в более ранние сроки; уменьшение

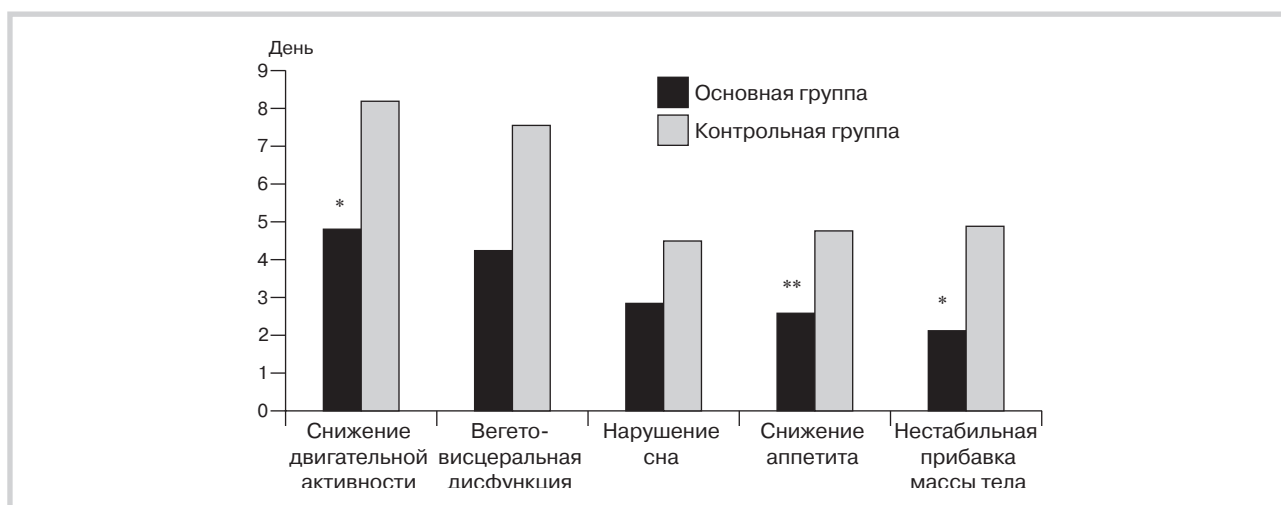


Рис. 3. Средняя продолжительность клинических симптомов у детей (дни наблюдения).

степени выраженности церебральной ишемии при нейросонографическом исследовании (на 5–6-е сутки) по сравнению с контрольной группой, получавшей только базовую терапию.

Цитофлавин показал хорошую переносимость и отсутствие побочных эффектов при применении у детей.

## Заключение

Таким образом, выявлены нейро- и тиреопротективное действие цитофлавина при лечении детей с гипоксиче-

чески-ишемическими поражениями ЦНС и транзиторным гипотиреозом, хорошая переносимость препарата и его совместимость с другими лекарственными средствами, используемыми в стандартном лечении перинатальных поражений нервной системы. Все перечисленное позволяет рекомендовать цитофлавин для лечения нейрометаболических нарушений у детей первых месяцев жизни в комплексной терапии перинатальных поражений нервной системы в сочетании с транзиторной недостаточностью щитовидной железы.

## ЛИТЕРАТУРА

- Шабалов Н.П. *Неонатология*. М.: МЕДпресс-информ; 2006.
- Неонатология: *Национальное руководство*. Под ред. Н.Н. Володина. Издательство ГЭОТАР-Медиа; 2007.
- Avery B, MacDonald G, Mullett M, Seshia M. *Avery's Neonatology: Pathophysiology And Management Of The Newborn* (6th edition). Lippincott Williams & Wilkins; 2005;1504.
- Руководство по неонатологии*. Под ред. Г.В. Яцык. М.: Издательство Гардарики; 2004.
- Касаткина Э.П. Роль щитовидной железы в формировании интеллекта. *Лечащий врач*. 2003;2:24–28.
- Руководство по детской эндокринологии*. Под ред. Ч.Г.Д. Брука, Р.С. Браун. М.: Издательство ГЭОТАР-Медиа; 2009.
- Касаткина Э.П., Самсонова Л.Н., Зыков В.П., Киселева Е.В., Науменко Л.Л. Транзиторный неонатальный гипотиреоз: особенности неврологического и интеллектуального статуса детей в возрасте 5–7 лет. *Проблемы эндокринологии*. 2003;6:29–32.
- Алимов А.В., Насирова У.Ф. Состояние здоровья детей с неонатальным транзиторным гипотиреозом. *Педиатрия*. 2005;1:21–26.
- Diehl K. Thyroid dysfunction in pregnancy. *J Perinat Neonatal Nurs*. 1998;11(4):1–12. doi: 10.1097/00005237-199803000-00003.
- Weber G, Vigone MC, Rapa C, Bona G, Chiumell G. Neonatal transient hypothyroidism: aetiological study. Italian Collaborative Study on Transient Hypothyroidism. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1998;79(1):70–72. doi:10.1136/fn.79.1.F70.
- Perlman JM. *Neurology: neonatology questions and controversies*. Consulting editor Richard A. Polin. 2008;225.
- Raju TN, Ariagno RL, Higgins R, Van Marter LJ. Research in Neonatology for the 21st Century: executive summary of the National Institute of Child Health and Human Development–American Academy of Pediatrics workshop. *Pediatrics*. 2005;115(2):468–474. doi:10.1542/peds.2004–2556.
- Volpe JJ. *Neurology of the Newborn*, 5th ed. Philadelphia: Elsevier. 2008;1042.
- Барашнев Ю.И. *Перинатальная неврология*. Издательство Триада Х; 2001.
- Володин Н.Н., Рогаткин С.О. Современные подходы к комплексной терапии перинатальных поражений ЦНС у новорожденных. *Фарма-тека*. 2004;1:72–83.
- 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;111:1:27–32.
- Антонов А.Г., Буркова А.С., Им В.Л., Рогаткин С.О. Эффективность применения цитофлавина в интенсивной терапии недоношенных новорожденных с церебральной ишемией. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2010;1(55):27–34.
- Афанасьев В.В., Лукьянова И.Ю. *Особенности применения цитофлавина в современной клинической практике*. СПб; 2010.
- Афанасьев В.В. *Цитофлавин в интенсивной терапии*. СПб; 2005.