



УКРАЇНА

(19) UA (11) 36023 (13) U
(51) МПК (2006)
A61K 31/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ КОРИГУЮЧОЇ НЕЙРОПРОТЕКТИВНОЇ ТЕРАПІЇ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ГОСТРІ МЕНІНГІТИ

1

2

(21) u200806260

(22) 12.05.2008

(24) 10.10.2008

(46) 10.10.2008, Бюл.№ 19, 2008 р.

(72) СВИСТІЛЬНИК РУСЛАН ВІКТОРОВИЧ, UA, ПИ-
ПА ЛАРИСА ВОЛОДИМИРІВНА, UA, СВИСТІЛЬНИК
ТЕТЯНА ВОЛОДИМИРІВНА, UA(73) ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА, UA

(57) Спосіб коригуючої нейропротективної терапії дітей, хворих на гострі менінгіти, що передбачає проведення етіотропної, патогенетичної і симптоматичної терапії, який **відрізняється** тим, що додатково призначають нейропротектор з протинабряковою дією цитиколін (Сомазіна) по 1мл (100мг) тричі на добу ентерально протягом всього періоду хвороби та періоду реконвалесценції.

Корисна модель належить до медицини, зокрема до педіатрії, інфекційних та нервових хвороб, і може бути використана для лікування гострих менінгітів і менінгоенцефалітів у дітей.

Відомий спосіб лікування менінгітів у дітей полягає у комплексному призначенні етіотропної антибактеріальної терапії - цефалоспориної III і IV покоління (цефтриаксон, цефотаксім, цефепім), природні та напівсинтетичні пеніциліни (пеніцилін, ампіцилін), аміноглікозиди (амікацин), фторхінолони (ципрофлоксацин, левофлоксацин), меронем та їх комбінації; патогенетичної терапії, яка проводиться кортикостероїдами (дексаметазон), антикоагулянтами (гепарин), антиагрегантами (трентал), антиоксидантами і нейропротекторами (вітамін С, мексідол, тіотриазолін, пірацетам, актовегін, церебролізін), протинабрякові засоби (манніт, фуросемід, сірчанокисла магnezія), інфузійна терапія з метою детоксикації та дегідратації (реосорбілакт, розчин Рінгера, ізотонічний розчин NaCl); симптоматична терапія: протисудомні препарати (діазепам, ГОМК), засоби, які стабілізують гемодинаміку (допамін, адреналін) [Сорокіна М.Н., Іванова В.В., Скрипченко Н.В. Бактериальные менингиты у детей. -М.: Медицина, 2003].

Відомий спосіб комплексного лікування має ряд недоліків: недостатньо приділено уваги проведенню ефективної нейропротекції при менінгітах без клінічних ознак ураження головного мозку. Недостатньо ефективно проводиться протинабрякова терапія, про що свідчить існування набряку мозку у всі періоди захворювання, згідно наших досліджень морфологічного матеріалу.

В основу корисної моделі «Спосіб коригуючої нейропротективної терапії хворих дітей на гострі менінгіти» поставлено завдання шляхом допов-

нення етіотропної, патогенетичної і симптоматичної терапії менінгітів препаратом цитиколін (Сомазіна), який має нейропротекторну та антинабрякову дію, підвищити ефективність лікування хворих дітей з нейроінфекціями, скоротити термін стаціонарного лікування, зменшити частоту і вираженість ускладнень зі сторони ЦНС, зменшити можливість формування наслідків перенесеної нейроінфекції.

Поставлене завдання здійснюється способом, що передбачає проведення етіотропної, патогенетичної і симптоматичної терапії, де згідно з корисною моделлю вводять нейропротективний препарат цитиколін (Сомазіна) по 1мл (100мг) тричі на добу ентерально протягом всього періоду хвороби та періоду реконвалесценції.

Сучасні погляди на патогенез гострих нейроінфекцій свідчать про залучення великої кількості патогенетичних механізмів у їх розвитку. Більшість з цих механізмів, як прямо, так і опосередковано, призводить до пошкодження нервових клітин, і, як наслідок, розвитку тяжких ускладнень та незворотніх змін в центральній нервовій системі (ЦНС). Тому проблема ефективної нейропротекції залишається досить актуальною в лікуванні дітей з гострими нейроінфекціями. На фармацевтичному ринку України існує значна кількість нейропротективних засобів, які можна застосовувати у дітей при патології ЦНС, насамперед це пірацетам, церебролізін, цереброкурін, актовегін, мексідол, кортексин та ін. Більшість з них є засобами неспецифічної ноотропної терапії і не володіють ціленаправленими діями на конкретні ланцюги патогенезу. Дослідження ефективності нейропротективних засобів при нейроінфекціях у дітей майже не проводились.

(19) UA (11) 36023 (13) U

Спосіб здійснюється наступним чином. Хворим призначають нейропротектор широкого діапазону дії Цитиколін (Сомазіна), який також має ціленаправлені дії на конкретні ланцюги патогенезу пошкодження ЦНС при нейроінфекціях. Цитиколін являє собою Цитидин-5-дифосфохолін, що є незамінним попередником фосфатидилхоліну (лецитину) - основного фосфоліпиду всіх клітинних мембран, включаючи нейрони. Крім того, цитиколін являється донором холіну, який бере участь в синтезі нейромедіатора ацетилхоліну, пов'язаного з когнітивними функціями, стимуляції тирозингідроксилази і у вивільненні дофаміну. Деградація фосфоліпідів і утворення активного кисню є головними факторами нейронального пошкодження при різних патологіях головного мозку. Екзогенний цитиколін гідролізується і всмоктується як цитидин і холін та ресинтезується з цитидин-трифосфату (СТР) і фосфохоліну (РС) через СТР-фосфохолінцитидилтрансферазу (СТТ). Прозапальний цитокін TNF- α , кількість якого значно підвищується при гострих нейроінфекціях, пригнічує активність СТТ на 40% через убіквітин-протеазосомний та кальпаїтин -опосередковані шляхи. Крім того, TNF- α , IL-1 активують фосфоліпазу A2, РС-фосфоліпазу С (РС-PLC) та гідролазу РС. Це призводить до вивільнення арахідонової кислоти і лізофосфатидилхоліну - інгібітора СТТ. Подальший метаболізм арахідонової кислоти через ЦОГ-2 шлях призводить до збільшення різновидів активованого кисню і прозапальних ейкозаноїдів. Цитидин-5-дифосфохолін, ресинтезований в головному мозку, активує синтез фосфатидилхоліну і попереджує його деградацію в мембранах, зменшує активність фосфоліпази A2 і попереджує її активацію. Доведено, що цитиколін підвищує загальні рівні глутатіону та зменшує активність глутатіонредуктази. Глутатіон є первинною ендогенною захисною антиоксидантною системою і видаляє H₂O₂ і ліпідні пероксиди в мозку. Завдяки стабілізуючій дії на мембрану, цитиколін виявляє протинабрякові властивості, завдяки чому зменшує набряк мозку.

Крім вищенаведених особливостей цитиколіну, можна відзначити ще здатність нормалізувати функцію Na⁺/K⁺- АТФ-ази, знижувати процеси перекисного окислення ліпідів, сприяти збереженню кардіоліпіну (компоненту мітохондріальних мембран) і сфінгомієліну. Всі ці ефекти цитиколіну сприяють активації енергетичних процесів в нейронах, відновленню функцій клітинних мембран, нормалізації тканинного дихання.

Фармакокінетичними особливостями ентерального цитиколіну є його водорозчинність та висока біодоступність (99%), що порівнюється з парентеральною формою. Цитиколін малотоксичний, і серед побічних дій дуже рідко можливі розлади травної системи. Легкість дозування (мірним шприцом) та неінвазивність застосування (ентерально) роблять даний нейропротектор препаратом вибору при нейроінфекціях у дітей.

Цитиколін (Сомазіна) для внутрішнього вживання призначають з новонародженого віку по 1мл (100мг) тричі на день, дозуючи мірним шприцом

протягом всього періоду хвороби та періоду реабілітації, але не менше 45 днів.

Вивчення сучасних аспектів патогенезу різних патологічних станів є неможливим без вивчення патоморфологічних змін в різні періоди захворювання, а також в залежності від тривалості інфекційного процесу та застосованого способу лікування.

Відомо, що запалення мозкових оболонок проходить декілька періодів: початковий (перші три доби хвороби), гострий (з 4 по 14 добу) і підгострий (після 15 доби). Нами було проведено детальне вивчення 31 летальних випадків від гострих менінгітів в осіб різного віку, які померли в медичних закладах м. Хмельницького за період з 1.01.04 по 1.01.07 року. В залежності від тривалості хвороби, померлі розподілились наступним чином: 5 осіб померли в перші 3 доби від початку захворювання (початковий період), 15 осіб - з 4 по 14 добу хвороби (гострий період), 11 осіб через 15 днів від початку захворювання (підгострий період). Серед померлих 12 були особи жіночої статі та 19 осіб чоловічої статі. Вікова структура була наступною: 6 осіб віком до 1 року, 4 особи - від 1 року до 14 років, 17 осіб - від 14 років до 59 років та 4 особи - старше 60 років. Проводилось макроскопічні і мікроскопічні морфологічні дослідження тканин померлих осіб в державному патолого-анатомічному центрі Хмельницької області. Тканини фарбувались за допомогою гематоксилін-еозину.

Початковий період

Макроскопічно в початковому періоді м'які мозкові оболонки були зі значними гноевидними нашаруваннями, повнокровні, набряклі, щільно спаяні з речовиною мозку, з діapedезними крововиливами. У всіх досліджуваних виявлялись згладжені звивини та борозни, що супроводжувалося збільшенням маси та об'єму головного мозку і вказувало на його набряк. У 2 померлих відмічались зміни з боку епендими бокових шлуночків у вигляді сірувато-мутного нашарування та ін'єкцій судин.

З боку головного мозку виявлено відсутність межі між сірою та білою речовинами, в поодиноких випадках визначались зони розм'якшення.

Мікроскопічно з боку мозкових оболонок мало місце венозне повнокрів'я та набряк, поліморфноклітинна інфільтрація представлена переважно лімфоцитами. Елементи гнійних нашарувань мали місце у 2 хворих (40%). Нерівномірне кровонаповнення судин, стаз та дрібні крововиливи.

В речовині головного мозку виявлялась перичелюлярний та периваскулярний набряк, проліферація мікроглії.

Таким чином, в початковий період інфільтрація головного мозку виникає переважно лімфоцитами. Діapedезні крововиливи в мозкових оболонках та в речовині головного мозку вказують на часте ураження судин, що супроводжується збільшенням проникливості ГЕБ в цей період хвороби та є показом до призначення ангіопротекторів вже в початковому періоді нейроінфекцій. Згладженість звивин та борозен, перичелюлярний та периваскулярний набряк, дистрофічні зміни в нейронах в перші три доби хвороби вказують на

швидкий розвиток набряку головного мозку і ураження нейронів, яке має місце у всіх випадках, та на необхідність якнайшвидшого проведення протинабрякової і нейропротективної терапії.

Гострий період.

Макроскопічно в гострий період спостерігалось повнокрів'я та набряк мозкових оболонок. Виражені гнійні нашарування з різним кольоровим відтінком. З боку судин мозкових оболонок відмічались нерівномірність кровонаповнення, діapedезні крововиливи з вираженим повнокрів'ям та дилатацією судин, поширеними крупно плямистими крововиливами.

З боку головного мозку спостерігалось повнокрів'я, поверхні півкуль та борозен зглажені, в поодиноких випадках спостерігалось її розм'якшення руйнування, межі між сірою та білою речовинами, у деяких випадках, були не чіткими. У 2 померлих в ділянці мигдаликів мозочка визначалась борозна вклинення у великий потиличний отвір.

З боку епендими шлуночків у 50% померлих осіб спостерігались мутність, ін'єкція судин, повнокрів'я. В поодиноких випадках епендима була напівзруйнована, з вогнищами перивентрикулярної лейкомаляції, зміни в судинних сплетіннях мозку у вигляді повнокрів'я.

Мікроскопічно у всіх випадках спостерігалось повнокрів'я та набряк, дифузна клітинна поліморфна інфільтрація мозкових оболонок, переважно лейкоцитарна, в поодиноких випадках вогнищевий склероз, ділянки гнійного розплавлення, нашарування фібрину.

Відмічалась нерівномірність кровонаповнення судин з ділянками їх набряку, поширені вогнищеві крововиливи, у просвіті деяких судин виявляли колонії коків, змішані тромби. Еритроцитарних тромбів ми не виявили ні в одному випадку, що відрізняється від даних інших дослідників.

З боку речовини головного мозку спостерігався перицелюлярний та периваскулярний набряк, вогнищевий некроз, спонгіформна дистрофія нейронів, ділянки енцефалолілізу, набухання нейронів, проліферація мікроглії, що вказує на необхідність призначення в цей період терапії, спрямованої на усунення патологічних змін в нейронах.

З боку епендими спостерігається поліморфно-клітинна інфільтрація з вогнищевою проліферацією епендимокітів.

Отже, в гострий період значно посилюється запальний процес в оболонках мозку та більш, ніж у 70% випадків, переходить на його речовину, виникають дистрофічні зміни в нейронах, набухання та лізис, навіть некроз, що можна розцінювати як розвиток енцефаліту. В літературних джерелах на це питання наголосу не ставиться. Значно збільшується інфільтрація оболонок та речовини головного мозку з появою нашарування гною до 0,5-1мм. Наші дослідження підтверджують дані інших дослідників що до частого ураження судин головного мозку та оболонок. Порушення мікроциркуляції в подальшому сприяє прогресуванню набряку головного мозку та сприяє розвитку ускладнень в гострий період у вигляді крововиливів та мікро-

інфарктів, які ускладнюють перебіг хвороби. Тому в гострому періоді необхідним є продовження інтенсивної терапії, спрямованої на боротьбу з набряком мозку, проведення судинної терапії, направленої на укріплення судинної стінки, покращення мікроциркуляції, а також проведення ефективної нейропротекції.

Підгострий період.

Макроскопічно з боку мозкових оболонок було виявлено набрякості, повнокрів'я з вогнищевими крововиливами. Оболонки із значним затрудненням відділялись від речовини головного мозку і розповзались у вигляді сіро-синюшної безструктурної маси. Опису подібних змін в доступній літературі ми не зустріли. Виявлялись значні щільні зрощення між оболонками зі скупченням жовто-зелених в'язких мас.

З боку головного мозку було виявлено зглаженість звивин і борозен та їх набряк в більшій половині досліджуваних, що говорить про набряк мозку і в цей період, незалежно від проведення протинабрякової терапії.

Виявлялись дифузні некротичні зміни з ділянками енцефалолілізу, вогнища проліферації мікроглії, мікроабсцеси, кістоподібні утворення з жовто-зеленим в'язким вмістом. Такі зміни в літературі не наголошуються. В більшості випадків спостерігалось виражене розширення шлуночків мозку, які були заповнені жовтою рідиною або гноєм. Епендима шлуночків була напівпрозорою, потовщена, з гноевидними нашаруваннями.

Мікроскопічно в мозкових оболонках було виявлено повнокрів'я судин, стаз і набряк з вогнищевими крововиливами, в декількох випадках в просвіті судин знаходили фібринозно-лейкоцитарні тромби, гемоліз еритроцитів, майже завжди спостерігалось набухання та проліферація ендотелію. В судинних сплетіннях визначався склероз з лімфоїдною інфільтрацією. В самих оболонках спостерігався вогнищевий фіброз з проліферацією фібробластів, іноді виявлялись петрифікати, чого в літературних джерелах раніше не описувалось. Інфільтрація мозкових оболонок була помірною і переважно лімфоцитарною з домішками лейкоцитів та моноцитів.

З боку речовини мозку відмічався перицелюлярний та периваскулярний набряк, значні ділянки розростання мікроглії, виявлялись дистрофічні зміни астроцитів у вигляді пікнозу, втрати ядер, відростків, зернистості цитоплазми. Ці зміни вказують на участь астроглії в запаленні. Відмічались поширені ділянки некрозу з набуханням нейронів, ділянки енцефалолілізу з утворенням порожнин. Іноді визначались вогнищеві крововиливи. Спостерігалась лейкоцитарна інфільтрація мозкової речовини з ділянками мікроабсцесів.

Таким чином, в підгострий період спостерігається значне стоншення шару ексудату, який прояснює м'які мозкові оболонки, хоча ще можуть визначатись гнійні нашарування. Зберігається помірно виражений набряк мозкової тканини незалежно від проведення протинабрякової терапії, що говорить про необхідність продовження протинабрякової терапії і в цей період хвороби. Виявлялись дифузних, так і локальних крововиливів, форму-

вання злук між оболонками, утворення петрифікатів.

Для цього періоду, за даними наших досліджень, характерним є формування різноманітних ускладнень та незворотних структурних змін, а саме формування мікроінфарктів з ділянками енцефалолілізу, мікроабсцесів, а також кістоподібних утворень у вигляді несправжньої поренцефалії, початкові прояви формування гідроцефалії з порушенням ліквородинаміки і атрофії речовини головного мозку. Тому в цей період необхідним обов'язково проводити додаткові обстеження хворих (КТ, МРТ, НСГ) для своєчасного виявлення даних ускладнень та їх корекції.

Підсумовуючи вищенаведені дані, можна зробити наступні висновки:

1. Морфологічні зміни при менінгітах та менінгоенцефалітах мають чіткі відмінності в залежності від періоду хвороби та тривалості інфекційного процесу.

2. набряк, клітинна інфільтрація, ураження судин, порушення мікроциркуляції спостерігаються у всі періоди хвороби.

3. В переважній більшості випадків поряд з ураженням мозкових оболонок у всі періоди спостерігаються патологічні зміни речовини головного мозку, що необхідно враховувати при виборі тактики лікування з застосуванням та пошуку ефективних нейропротективних засобів.

4. Потрібно впроваджувати в схему лікування засоби, що є найефективнішими в даному періоді хвороби і будуть запобігати розвитку ускладнень в наступному.

Ефективність лікування оцінювалась за клініко-лабораторними показниками: відсутність прогресування процесу, регрес вогнищевої неврологічної симптоматики та набряку головного мозку, формування ускладнень. Після проведеного комплексного лікування з включенням цитиколіну (Сомазіна) у хворих дітей на менінгіти відмічається швидкий регрес загальнономозкових і менінгеальних симптомів, значне зменшення вогнищевої неврологічної симптоматики.

Приклад: Хвора Т., 3 роки, історія хвороби №4042, поступила в Хмельницьку інфекційну лікарню 21.11.07 року у важкому стані зі скаргами батьків на виражену сонливість дитини, загальмованість, неодноразову блювоту, підвищення температури тіла до 39°C.

Перші симптоми захворювання (загальна слабкість, підвищення температури тіла до 39,3°C) з'явилися за два дні до поступлення. Батьки лікували дитину вдома самостійно, за медичною допомогою не зверталась. На наступний день з'явилась блювота, яка не була пов'язана з прийомом їжі, погіршилось загальне самопочуття, дитина стала сонливою і машиною швидкої допомоги була доставлена в центральну районну лікарню. У зв'язку з погіршенням стану на наступний день хвора переведена в Хмельницьку інфекційну лікарню з діагнозом гострий менінгоенцефаліт.

При об'єктивному огляді дитини виявлено: шкірні покриви бліді, чисті, кінцівки холодні, ціаноз нігтьових фаланг. Ps-150 уд./хв, АТ-70/40 мм.рт.ст., температура тіла 38°C. Тони серця приглушені.

Дихання ослаблене, хрипи не вислуховувались. Живіт м'який при пальпації, печінка і селезінка не збільшені. Діурез був зниженим.

В неврологічному статусі спостерігалось: рівень свідомості - кома I (по шкалі Глазго - 8 балів), поза «взведеного курка», виражена ригідність потиличних м'язів, позитивні симптоми Керніга і Брудзінського. Зіниці були широкі, фотореакція в'яла, очні яблука плаваючі. Спостерігалась легка асиметрія носо-губних складок. Огляд ротової порожнини був недоступний. Тонус м'язів кінцівок був значно підвищеним, сухожилкові та періостальні рефлекси знижені з помірно вираженою асиметрією (D>S), червві рефлекси не викликалися.

Проведена люмбальна пункція. Отримано мутну рідину під підвищеним тиском, цитоз - 5000 кл., нейтрофіли - 83%, лімфоцити - 17%, білок - 2,64 г/л, цукор - 2,2 ммоль/л, СІ - 128 ммоль/л, реакція Панді 3+.

Клінічний аналіз крові: Нв-103 г/л, Ер- $3,4 \times 10^{12}$ /л, ЦП-0,9, Лейк- $14,4 \times 10^9$ /л, С-42%, П-24%, М-15%, Л-12%, Тр-170 тис, ШОЕ-18 мм/год.

Клінічний аналіз сечі: питома вага - 1012, мутна, білок - 0,99 г/л, лейк.-10-12 в п/з, ер. - 2-3 в п/з, циліндричний епіт. - 3-4 в п/з.

Біохімічний аналіз крові: загальний білок - 59,0 г/л, креатинін - 0,157 ммоль/л, сечовина - 10,2 ммоль/л; білірубін загальний - 10,5 ммоль/л, непрямий - 10,5 ммоль/л, АсАТ-1,2, АлАТ-1,4.

Клінічний діагноз: гострий гнійний менінгоенцефаліт, важкий перебіг. Інфекційно-токсичний шок І ст. Мозкова кома І. Синдром поліорганної недостатності: токсичний гепатит, нефрит, ДВЗ-синдром.

Призначено лікування у вікових дозах: меронем, цефепім, метрогіл, флюконазол, магnezія, гепарин, трентал, актовегін, пірацетам, дексаметазон, інфузійна терапія.

На сьому добу хвора прийшла в свідомість, однак зберігались менінгеальна поза, помірно виражена ригідність потиличних м'язів, позитивними були симптоми Керніга і Брудзінського, утримувалась загальна гіперестезія, спостерігався виражений правобічний геміпарез, відсутність активних рухів в правих кінцівках, анізорефлексія (D>S), правобічна гемігіпестезія, афазія, запідозрено значне зниження слуху. Гемодинамічні параметри були стабільними (Ps-120/хв., АТ-90/60 мм.рт.ст., температура тіла 37,7°C).

При посіві ліквору виділено - *Haemophilus influenzae-B*. Встановлено кінцевий діагноз:

Основний: Гострий гнійний менінгоенцефаліт, обумовлений *Haemophilus influenzae-B*, важкий перебіг.

Ускладнення: Інфекційно-токсичний шок ІІ ст. Мозкова кома І. набряк мозку. Правобічний виражений геміпарез. Нейросенсорна приглухуватість. Афазія. Синдром ПОН: токсичний гепатит, токсичний нефрит з гострою нирковою недостатністю, ДВЗ-синдром.

Супутній: Нормохромна анемія, ІІ ступеню, інфекційно-токсичного генезу.

Хворій дитині лікування було доповнено призначенням препарату Сомазіна (цитиколін) ентально по 1 мл (100 мг) 3р/добу. Протягом перших

трьох діб прийому препарату була відмічена позитивна динаміка у вигляді появи активних рухів в правих кінцівках, зменшення м'язового гіпертонусу та значний регрес менінгеальних знаків. Протягом останніх трьох тижнів перебування в стаціонарі після початку прийому Сомазіни відмічалось наростання сили в паретичних кінцівках і збільшення об'єму активних рухів, нормалізувався м'язовий тонус. Дитина почала розмовляти, значно покращився слух. Хвора була виписана додому у задовільному стані з рекомендацією продовжити відно-

вну терапію препаратом Сомазіна в зазначених дозах.

Отже, запропонований спосіб коригуючої терапії хворих дітей на менінгіт з використанням нейропротектору цитиколіну (Сомазіна) - ефективний, безпечний, дозволяє скоротити період одужання хворих на менінгіт, значно зменшити можливість розвитку ускладнень з боку ЦНС та віддалених наслідків перенесеного захворювання, і може широко застосовуватись лікарями при лікуванні гострих нейроінфекцій у дитячому віці.