

УДК: 616-053.36:616.831:612.15]-071-073.432.19  
DOI:10.24061/2413-4260.IX.1.31.2019.3

## АНАЛІЗ ЗАСТОСУВАННЯ ЦИТИКОЛІНУ У ДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ В ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ

**Д.М. Сурков**

КЗ «Дніпропетровська обласна  
дитяча клінічна лікарня ДОР»  
(м. Дніпро, Україна)

### **Резюме**

У розвинених країнах гіпоксично-ішемічна енцефалопатія реєструється з частотою від 1,5 до 4 на 1000 народжених, та у 26 немовлят на 1000 народжених живими в країнах з обмеженими ресурсами. Терапевтична гіпотермія на сьогодні являється стандартом допомоги, зменшуючи поєднаний результат смерть / важке порушення неврологічного розвитку з 65% до 40-50%. Незважаючи на доведені переваги застосування лікувальної гіпотермії, такий кінцевий відсоток небажаних наслідків вважається неприйнятним, що спонукає до пошуку фармакологічних субстанцій з потенційним нейропротекторним ефектом для поліпшення результатів лікування гіпоксично-ішемічної енцефалопатії.

**Мета дослідження.** З'ясувати потенційний нейропротективний ефект цитиколіну в гострому періоді гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у доношених новонароджених.

### **Матеріали і методи.**

Проспективне, одноцентрове, рандомізоване, контрольоване дослідження впливу цитиколіну на перебіг і наслідки гострого періоду після перенесеної перинатальної гіпоксії-ішемії було проведено у 205 доношених немовлят, які у 2012-2017 рр. перебували на лікуванні у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії для новонароджених з діагнозом гіпоксично-ішемічна енцефалопатія. Цитиколін призначався на підставі методу простої рандомізації в дозі 200 мг 1 раз на добу внутрішньовенно протягом перших 5 днів лікування. Кінцевими точками були обрані такі показники, як тривалість проведення штучної вентиляції легень, загальної термін лікування у відділенні інтенсивної терапії та частота розвитку церебральної лейкомаляції, а також, частота розвитку судом. На всіх етапах дослідження немовлятам проводилась стандартна нейросонографія з визначенням індексу резистентності та пульсаційного індексу в передній мозковій артерії.

### **Результати дослідження.**

Після проведеної рандомізації до групи із застосуванням цитиколіну увійшла 31 дитина, решта 174 малюків склали групу контролю. Отримані в результаті дослідження дані продемонстрували відсутність достовірної відмінності у малюків з групи цитиколіну порівняно із групою контролю Допплерівських індексів у перший день лікування, середнього артеріального тиску, строків екстубації трахеї та загальної тривалості респіраторної підтримки - як інвазивної, так і неінвазивної. Цікавою виявилась достовірна відмінність на 3-й день лікування поміж групами індексу резистентності ( $p=0,026$ ) та пульсаційного індексу ( $p=0,036$ ), виміряних в передніх мозкових артеріях. Але незважаючи на прогностично більш позитивні значення в групі цитиколіну, це не призвело до зменшення частоти розвитку церебральної лейкомаляції, яка навіть була меншою в групі контролю (10,9% проти 19,4%), але ця відмінність виявилась недостовірною ( $p=0,186$ ). З іншого боку, не могла не привернути нашої уваги більша частота реєстрації судом у дітей в групі цитиколіну як у 1-й ( $p=0,005$ ), так і на 2-й ( $p<0,001$ ) та 3-й дні дослідження ( $p=0,003$ ).

**Висновки.** При застосуванні цитиколіну в гострому періоді ГІЕ у доношених новонароджених, у нього не виявлено нейропротективних властивостей.

**Ключові слова:** новонароджені; гіпоксія; енцефалопатія; нейропротекція; цитиколін.

**Вступ.** Мозок в період свого розвитку є дуже чутливим до будь-яких пошкоджень. Важка гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (ГІЕ) та глибока недоношеність разом вважаються у світі причиною майже 50% неонатальної смертності та значного неврологічного дефіциту серед тих малюків, що вижили [1]. ГІЕ визначається як клінічний синдром, що за відсутності інших причинних факторів супроводжується порушенням неврологічних функцій у немовлят внаслідок недостатності кисню та зменшення перфузії мозку протягом найближчого антенатального періоду та інтранатально. В розвинених країнах ГІЕ реєструється з частотою від 1,5 до 4 на 1000 народжених, та у 26 немовлят на 1000 народжених живими в країнах з обмеженими ресурсами [2]. Без інтенсивного лікування дві третини постраждалих новонароджених вмирають, або у них у подальшому розвива-

ються стійкі неврологічні розлади, які включають розумову відсталість, церебральний параліч, епілепсію, нейросенсорну втрату слуху та зору [3].

Власне, ураження головного мозку при ГІЕ відбувається в три етапи на протязі декількох днів до тижнів (рис. 1). Розуміння комбінації факторів пошкодження мозку, які маніфестують на кожному етапі, дозволяє розробляти потенційну нейропротекторну терапію [4].

Терапевтична гіпотермія (ТГ) - це сучасний стандарт допомоги у країнах з високим рівнем медицини. Декілька великих рандомізованих клінічних досліджень показали, що ТГ суттєво зменшує поєднаний результат смерть/важке порушення неврологічного розвитку з 65% до 40-50% [6, 7, 8]. Незважаючи на доведені переваги ТГ такий кінцевий відсоток небажаних наслідків вважається неприйнятним, і дослідники вивчають застосу-

вання додаткових фармакологічних субстанцій з потенційним нейропротекторним ефектом для подальшого поліпшення результатів лікування ГІЕ. Більшість перспективних фармакологічних аген-

тів для нейропротекції у новонароджених на даний момент знаходяться на стадії або доклінічних експериментальних випробувань, або клінічних досліджень I-II фази (рис. 2).

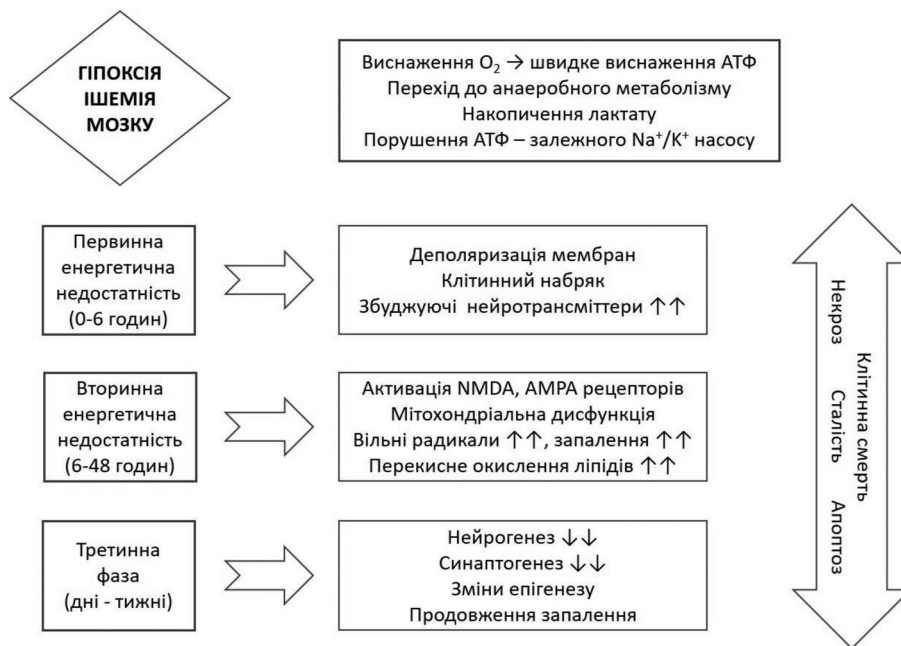


Рис.1. Механізм гіпоксично-ішемічного ураження мозку [5].



Рис.2. Механізми дії потенційних нейропротекторів при ГІЕ [5].

Фармакологічні препарати, що знаходяться на стадії клінічних досліджень.

Профілактичне призначення барбітуратів: у декількох невеликих рандомізованих дослідженнях було продемонстровано зменшення частоти виникнення судом та кращі неврологічні наслідки у новонароджених з важкою ГІЕ, яким протягом першого часу життя призначали фенobarбітал в дозі 40 мг/кг [9]. Еритропоетин (ЕПО) - це гормон, необхідний для еритропоезу та розвитку мозку. Він діє шляхом зв'язування з ЕПО-рецепторами клітинної поверхні і при дослідженні на тваринах зменшує запалення, загибель клітин, а також має регенеративні властивості щодо тканин мозку. Еритропоетин, призначений в дозі 300-500 МО/кг, на даний час знаходиться в III фазі клінічних випробувань (NCT 01913340) як препарат нейропротективної дії для доношених новонароджених з ГІЕ, що знаходяться в стані терапевтичної гіпотермії [10, 11]. Інші потенційні нейропротективні засоби, щодо яких наразі проводяться клінічні дослідження, включають мелатонін (N-ацетил-5-метокситриптамін), ксенон

і алопуринол [12, 13, 14]. Терапія стовбуровими клітинами продемонструвала захисний ефект та покращення функціональних результатів лікування в експериментальних моделях ураження головного мозку у новонароджених тварин, але оптимальний тип клітин і режим дозування ще не визначені [15, 16]. Пуповинна кров насичена мезенхімальними стовбуровими клітинами і є аутологічною для пацієнтів, що робить привабливим її потенційне використання. Дослідження I та II фази показали, що застосування пуповинної крові є безпечним, але можливі нейропротективні властивості поки не доведені [17].

Фармакологічні методи лікування, які вивчаються у доклінічних експериментальних роботах.

N-ацетил-L-цистеїн є потужним антиоксидантом і попередником глутатіону; знижує запалення і покращує виживання клітин [18]. Поліфеноли – це молекули, присутні у фруктах і травах, мають протизапальні та регенеративні властивості. Куркумін, знайдений в куркумі (індійська спеція), а також ресвератрол, який міститься у винограді та червоному вині, виявили певний нейропро-

тективний ефект на тваринних моделях ГІЕ [19, 20]. Наномедицина виникла як важливе поле для доставки ліків до конкретних органів і тканин. Наночастинки, такі як полімерні дендримери, можуть зв'язувати фармакологічні молекули, спрямовувати їх поглинання певними типами клітин та модулювати доставку ліків. Це може підвищити біодоступність медикаментів та зменшити дозо-залежні побічні ефекти [21].

Загалом, ідеальна нейропротекторна терапія повинна бути безпечною, легкодоступною, недорогою та ефективною. Декілька перспективних видів лікування, таких як еритропоетин, мелатонін та терапія стовбуровими клітинами, проходять клінічні випробування, спрямовані на оцінку їх вірогідної ефективності при гіпоксично-ішемічній енцефалопатії новонароджених. Проте, на сьогодні не існує фармакологічних препаратів з доведеним нейропротективним ефектом, які були би рекомендовані для використання при неонатальній гіпоксично-ішемічній енцефалопатії [22]. Тому нашу увагу привернула можливість використання цитиколіну, який в Україні дозволений до застосування в гострій фазі порушень мозкового кровообігу та для лікування ускладнень і наслідків порушень мозкового кровообігу, і не має вікових обмежень (реєстраційне свідоцтво UA/4464/01/02).

Згідно інструкції для застосування, цитиколін (холін 5'-цитидин дифосфат) інгібує активацію деяких фосфоліпаз (A1, A2, C та D), зменшує утворення вільних радикалів, запобігає руйнуванню мембранних систем і зберігає антиоксидантні захисні системи, такі як глутатіон. Цитиколін уповільнює апоптоз та стимулює синтез ацетилхоліну. Експериментально доведено, що цитиколін також проявляє профілактичну нейропротекторну дію при фокальній ішемії головного мозку [23].

На сьогодні немає достовірних даних доказових досліджень щодо ефективності застосування цитиколіну в неонатальному періоді. Зараз завершений набір даних у двох клінічних дослідженнях I та II фази, але результати поки що не опубліковані [24, 25].

### Мета роботи

З'ясувати потенційний нейропротективний ефект цитиколіну в гострому періоді гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у доношених новонароджених.

### Матеріали та методи досліджень

Перспективне, одноцентрове, рандомізоване, контрольоване дослідження впливу цитиколіну на перебіг і наслідки гострого періоду після перенесеної перинатальної гіпоксії-ішемії було проведене у 205 доношених немовлят, які у 2012-2017 рр. перебували на лікуванні у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії для новонароджених (ВАІТН) КЗ «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня ДОР» з діагнозом «Важка гіпоксично-ішемічна енцефалопатія» (шифр P91.6 за МКХ-10).

Критерії включення: доношені новонароджені гестаційного віку 37-42 тижнів та масою тіла  $\geq 2500$  г із оцінкою по Апгар при народженні менше 7 балів та оцінкою по Sarnat II-III ст., постнатальний вік до 72 годин після пологів.

Критерії виключення: уроджені вади розвитку серця та центральної нервової системи, гестаційний

вік  $< 37$  тижнів, маса тіла при народженні  $< 2500$  г., постнатальний вік більше 72 годин після пологів.

Діагноз «Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія» встановлювався відповідно до Наказу МОЗ України від 08.06.2007 року №312 «Про затвердження клінічного Протоколу з первинної реанімації та післяреанімаційної допомоги новонародженим» та Наказу МОЗ України від 28.03.2014 року №225 «Уніфікований клінічний протокол «Початкова, реанімаційна та післяреанімаційна допомоги новонародженим в Україні» за шкалою Sarnat (H.B. Sarnat, M.S. Sarnat, 1976 в модифікації A. Hill, I.I. Volpe, 1994).

Всім дітям проводилась рутинна інтенсивна терапія відповідно до Наказу МОЗ України від 28.03.2014 року №225 «Уніфікований клінічний протокол «Початкова, реанімаційна та післяреанімаційна допомоги новонародженим в Україні», що включала раннє застосування помірної терапевтичної гіпотермії 33-35°C протягом 72 годин.

Цитиколін призначався на підставі методу простої рандомізації в дозі 200 мг 1 раз на добу внутрішньовенно протягом перших 5 днів лікування.

Кінцевими точками були обрані такі показники, як тривалість проведення штучної вентиляції легень, загальний термін лікування у відділенні інтенсивної терапії та частота розвитку церебральної лейкомаляції (шифр P91.2 за МКХ-10) як небажаного наслідку лікування, що підтверджувалась за результатами нейросонографічного скринінгу за даними КТ/МРТ, а також частота розвитку судом (шифр P90 за МКХ-10) на підставі моніторингу амплітудно-інтегрованої електроенцефалографії (аЕЕГ).

На всіх етапах дослідження немовлятам проводилась стандартна нейросонографія з визначенням лінійних швидкостей мозкового кровотоку (максимальна систолічна швидкість (Vs), см/с; максимальна діастолічна швидкість (Vd), см/с; та середня швидкість (Vm); см/с) в передній мозковій артерії (Arteria Cerebri Anterior, ACA) [26], з подальшим розрахунком таких індексів, як:

RI – індекс резистентності мозкових судин Пурсело (Pourcelot Resistive Index)

$$RI = (Vs - Vd) / Vs$$

PI – пульсаційний індекс Гослінга мозкового кровотоку (Gosling Pulsatility Index)

$$PI = (Vs - Vd) / Vm$$

Оскільки за результатами робіт деяких авторів був доведений зв'язок наслідків лікування ГІЕ з Допплерівськими патернами мозкового кровообігу протягом гострого періоду після перенесеної гіпоксії-ішемії [27, 28], нами також вивчався потенційний вплив застосування цитиколіну на ці показники, а саме на індекс резистентності (RI) та пульсаційний індекс (PI) в передніх мозкових артеріях, насамперед у перший день при поступленні дитини у відділення та на третій день лікування після закінчення терапевтичної гіпотермії, на початку фази зігрівання та розвитку реперфузії у мозкових судинах.

Статистичну обробку матеріалів дослідження проводили з використанням пакету програмного забезпечення JASP 0.9.0.1 (Amsterdam, The Netherlands, 2018) у відповідності із загальноприйнятими стандартами математичної статистики. Перед статистичною обробкою всі дані

були перевірені на нормальність розподілу із застосуванням W тесту Шапіро-Вілкса. Для непараметричних даних первинна статистична обробка даних включала розрахунок медіани M, 25 та 75 перцентилів. Для статистичного порівняння значень досліджуваних груп використовували U-критерій Манна-Уїтні (Mann-Whitney U-test).

### Результати та їх обговорення

Всього проаналізовані результати лікування 205 доношених новонароджених, середній гестаційний вік у тижнях склав  $39,6 \pm 1,4$  (37-42), вага при народженні у грамах  $3573 \pm 549$  (2440-5300). За статевою ознакою 128 немовлят (62,4%) були хлопчики та 77 (37,6%) – дівчатка. У перші 0-6 годин від народження до відділення поступили 47 дітей (22,9%), у періоді 6-24 години – 136 (66,3%),

24-72 години – 19 (9,3%) та 3 немовлят (1,5%) поступили у віці 3 днів життя. 28-денна летальність складала 3 з 205 дітей (1,46%).

У 82 випадках (40%) відбулися перші пологи, у 123 (60%) – повторні. Частота кесарських розтинів складала 42 з 205 немовлят (20,5%). З 42 народжених кесарським розтином 17 (40,5%) вперше народжені та 25 (59,5%) - при повторних пологах ( $p=0,994$ ).

Після проведеної рандомізації до групи із застосуванням цитиколіну увійшла 31 дитина, решта 174 малюків склали групу контролю.

Результати порівняння Допплерівських індексів в передніх мозкових артеріях, середнього артеріального тиску як маркеру стабільності центральної гемодинаміки, частоти судом та кінцевих показників лікування доношених новонароджених з ГІЕ представлені в табл. 1.

Таблиця 1

### Вплив цитиколіну у порівнянні з групою контролю на показники центральної та церебральної гемодинаміки, частоту судом і кінцеві показники лікування новонароджених з ГІЕ

	Група контролю n=174	Група цитиколіну n=31	P
	Медіана (25%-75%)		
RI у 1-й день	0,66 (0,58-0,74)	0,68 (0,61-0,80)	0,287
PI у 1-й день	1,2 (0,93-1,43)	1,23 (1-1,71)	0,233
RI у 3-й день	0,66 (0,59-0,72)	0,7 (0,61-0,79)	0,026
PI у 3-й день	1,2 (1,0-1,36)	1,3 (1,04-1,64)	0,036
САТ, мм рт.ст.	55 (47-62)	52 (43-57)	0,948
Судоми у 1-й день	60 (34,5%)	19 (61,3%)	0,005
Судоми на 2-й день	10 (5,74%)	8 (25,8%)	<0,001
Судоми на 3-й день	14 (8,0%)	8 (25,8%)	0,003
Екстубація, день лікування	5(4-7)	5(4-8)	0,913
Тривалість ШВЛ, днів	6 (4-9)	5 (4-10)	0,213
Лікування у ВАІТН, днів	12 (9-16)	10 (8-14)	0,021
Церебральна лейкомаляція	19 (10,9%)	6 (19,4%)	0,186

Наведені в табл. 1 дані демонструють відсутність достовірної відмінності у малюків з групи цитиколіну порівняно із групою контролю індексів RI та PI у перший день лікування, середнього артеріального тиску, строків екстубації трахеї та загальної тривалості респіраторної підтримки - як інвазивної, так і неінвазивної. Цікавою виявилась достовірна відмінність на 3-й день лікування індексів RI ( $p=0,026$ ) та PI ( $p=0,036$ ), виміряних у передніх мозкових артеріях. Але незважаючи на прогностично більш позитивні значення в групі цитиколіну, це не призвело до зменшення частоти розвитку церебральної лейкомаляції, яка навіть була меншою в групі контролю (10,9% проти 19,4%), але ця відмінність виявилась недостовірною ( $p=0,186$ ). З іншого боку, не могла не привернути нашої уваги більша частота реєстрації судом у дітей в групі цитиколіну як на 1-й ( $p=0,005$ ), так і на 2-й ( $p<0,001$ ) та 3-й дні дослідження ( $p=0,003$ ).

Таким чином, виходячи з отриманих нами даних, не можна стверджувати про наявність у цитиколіну нейропротекторних властивостей щодо немовлят з середньою та важкою гіпоксично-ішемічною енцефалопатією.

Оскільки у відкритому доступі відсутні дані великих рандомізованих досліджень використання цитиколіну у новонароджених, з метою наукової дискусії ми розглянули останні дані щодо

його застосування у дорослих пацієнтів, а саме при важкій черепно-мозковій травмі та гострому ішемічному інсульті.

У 2012 році Zafonte R.D. із співавторами були опубліковані результати великого мультицентрового дослідження Citicoline Brain Injury Treatment Trial (COBRIT), які не виявили покращення функціонального та/або когнітивного стану у постраждалих на черепно-мозкову травму. У тому ж році Dávalos A. Et al. (International Citicoline Trial on Acute Stroke) (ICTUS) trial, 2012) довели, що цитиколін є безпечним препаратом, якому притаманний певний вплив на стан церебральних функцій, але при його застосуванні у хворих на ішемічний інсульт не з'ясовано достовірного покращення як найближчих, так і відстрочених результатів лікування, тому він не рекомендований у якості рутинної нейропротекторної терапії [29, 30].

### Висновки

При застосуванні цитиколіну в гострому періоді ГІЕ у доношених новонароджених, у нього не виявлено нейропротективних властивостей.

### Відповідність до етичних стандартів.

Дослідження схвалене локальним етичним комітетом КЗ «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня ДОР», протокол № 5 від 21 лютого 2011 року.

**Інформація про конфлікт інтересів.**

Автор статті не має конфлікту інтересів.

**Дані про фінансування.**

Немає зовнішнього джерела фінансування.

**Література**

1. Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Human Development*. 2010;86:329-38. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2010.05.010.
2. Liu L, Oza S, Hogan D, Perin J, Rudan I, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-2013, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet*. 2015;385:430-40. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61698-6.
3. Robertson CM, Perlman M. Follow-up of the term infant after hypoxic ischemic encephalopathy. *Paediatr Child Health*. 2006;11(5):278-82. doi: 10.1093/pch/11.5.278.
4. Northington FJ, Ferriero DM, Flock DL, Martin LJ. Delayed neurodegeneration in neonatal rat thalamus after hypoxia-ischemia is apoptosis. *J Neurosci*. 2001;21(6):1931-8.
5. Parikh P, Juul SE. Novel targets for neuroprotection in neonatal brain injury. *J Pediatr*. [Internet]. 2018[cited 2018 Dec 26]. Available from: <https://atlasofscience.org/novel-targets-for-neuroprotection-in-neonatal-brain-injury/>.
6. Azzopardi D, Strohm B, Marlow N, Brocklehurst P, Deierl A, Eddama O, et al. Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes. *N Engl J Med*. 2014;371(2):140-9. doi: 10.1056/NEJMoal1315788.
7. Guillet R, Edwards AD, Thoresen M, Ferriero DM, Gluckman PD, Whitelaw A, et al. Seven- to eight-year follow-up of the CoolCap trial of head cooling for neonatal encephalopathy. *Pediatric Research*. 2012;71(2):205-9. doi: 10.1038/pr.2011.30
8. Simbruner G, Mittal RA, Rohlmann F, Muehe R. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo-nEURO.network RCT. *Pediatrics*. 2010;126(4):e771-8. doi: 10.1542/peds.2009-2441.
9. Evans DJ, Levene MI, Tsakmakis M. Anticonvulsants for preventing mortality and morbidity in full term newborns with perinatal asphyxia. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2007[cited 2018 Dec 28];3:CD001240. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001240.pub2/full> doi: 10.1002/14651858.CD001240.pub2.
10. Juul SE, Pet GC. Erythropoietin and Neonatal Neuroprotection. *Clinics in Perinatology*. 2015;42(3):469-481. doi: 10.1016/j.clp.2015.04.004.
11. Zhu C, Kang W, Xu F, Cheng X, Zhang Z, Jia L, et al. Erythropoietin improved neurologic outcomes in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* [Internet]. 2009 [cited 2018 Dec 24];124(2):e218-226. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/content/124/2/e218> doi: 10.1542/peds.2008-3553.
12. Alonso-Alconada D, Alvarez A, Arteaga O, Martinez-Ibarguen A, Hilario E. Neuroprotective effect of melatonin: a novel therapy against perinatal hypoxia-ischemia. *Int J Mol Sci*. 2013;14(5):9379-95. doi:10.3390/ijms14059379
13. Lobo N, Yang B, Rizvi M, Ma D. Hypothermia and xenon: novel noble guardians in hypoxic-ischemic encephalopathy? *J Neurosci Res*. 2013;91(4):473-8. doi: 10.1002/jnr.23178.
14. Chaudhari T, McGuire W. Allopurinol for preventing mortality and morbidity in newborn infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database System Review* [Internet]. 2012[cited 2018 Dec 18];7:CD006817. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006817.pub3/full> doi: 10.1002/14651858.CD006817.pub3.
15. Gonzales-Portillo GS, Reyes S, Aguirre D, Pabon MM, Borlongan CV. Stem cell therapy for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Front Neurol* [Internet]. 2014[cited 2018 Dec 24];5:147. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2014.00147/full> doi: 10.3389/fneur.2014.00147
16. Mitsialis SA, Kourembanas S. Stem cell-based therapies for the newborn lung and brain: Possibilities and challenges. *Semin Perinatol*. 2016;40(3):138-51. doi: 10.1053/j.semperi.2015.12.002
17. Cotten CM, Murtha AP, Goldberg RN, Grotegut CA, Smith PB, Goldstein RF, et al. Feasibility of autologous cord blood cells for infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr* [Internet]. 2014[cited 2018 Dec 12];164(5):973-9.e1. Available from: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(13\)01471-6/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(13)01471-6/fulltext) doi: 10.1016/j.jpeds.2013.11.036.
18. Park D, Shin K, Choi EK, Choi Y, Jang JY, Kim J, et al. Protective effects of N-acetyl-L-cysteine in human oligodendrocyte progenitor cells and restoration of motor function in neonatal rats with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Evid Based Complement Alternat Med* [Internet]. 2015[cited 2018 Dec 22];2015:764251. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/ecam/2015/764251/> doi: 10.1155/2015/764251.
19. Zhu HT, Bian C, Yuan JC, Chu WH, Xiang X, Chen F, et al. Curcumin attenuates acute inflammatory injury by inhibiting the TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B signaling pathway in experimental traumatic brain injury. *J Neuroinflammation*. 2014;11:59. doi: 10.1186/1742-2094-11-59.
20. Kesharwani V, Atif F, Yousuf S, Agrawal SK. Resveratrol protects spinal cord dorsal column from hypoxic injury by activating Nrf-2. *Neuroscience*. 2013;241:80-8. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.03.015.
21. Tiwari SK, Agarwal S, Seth B, Yadav A, Nair S, Bhatnagar P, et al. Curcumin-loaded nanoparticles potently induce adult neurogenesis and reverse cognitive deficits in Alzheimer's disease model via canonical Wnt/b-catenin pathway. *ACS Nano*. 2014;8(1):76-103. doi: 10.1021/nn405077y.
22. Parikh P, Juul SE. Neuroprotective strategies in neonatal brain injury. *The Journal of Pediatrics*. 2018;192:22-32. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.08.031.
23. Overgaard K. The Effects of Citicoline on Acute Ischemic Stroke: A Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(7):1764-9. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.01.020
24. Citicoline in infants with hypoxia. Phase I Trial. Springer [Internet]. 2015[updated 2015 Nov 03; cited 2019 Jan 25]. Available from: <https://adisinsight.springer.com/trials/700262566#disabled>
25. Khushdil A. Role of Citicoline in Treatment of Newborns With Hypoxic Ischemic Encephalopathy (citicoline). *Clinical Trials.gov* [Internet]. 2017[cited 2019 Jan 10]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03181646>
26. Aaslid R, editor. *Transcranial Doppler sonography*. Wien: Springer-Verlag; 1986. 180p.
27. Elstad M, Whitelaw A, Thoresen M. Cerebral resistance index is less predictive in hypothermic encephalopathic newborns. *Acta Paediatr*. 2011;100(10):1344-9. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02327.x.
28. Gerner GJ, Burton VJ, Poretti A, Bosemani T, Cristofalo E, Tekes A, et al. Transfontanelar duplex brain ultrasonography resistive indices as a prognostic tool in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy before and after treatment with therapeutic hypothermia. *J Perinatol*. 2016;36(3):202-6. doi: 10.1038/jp.2015.169.
29. Zafonte RD, Bagiella E, Ansel BM, Novack TA, Friedewald WT, Hesdorffer DC, et al. Effect of citicoline on functional and cognitive status among patients with traumatic brain injury: Citicoline Brain Injury Treatment Trial (COBRIT). *JAMA*. 2012;308(19):1993-2000. doi: 10.1001/jama.2012.13256.
30. Dávalos A, Alvarez-Sabín J, Castillo J, Díez-Tejedor E, Ferro J, Martínez-Vila E, et al. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). *Lancet*. 2012;380(9839):349-57. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60813-7.

**АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИТИКОЛИНА У  
ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ В ОСТРОМ  
ПЕРИОДЕ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ  
ЭНЦЕФАЛОПАТИИ***Д.М. Сурков***КУ «Днепропетровская областная детская  
клиническая больница ДОР»  
(г. Днепр, Украина)**

**Резюме.** В развитых странах гипоксически-ишемическая энцефалопатия регистрируется с частотой от 1,5 до 4 на 1000 родов, и у 26 младенцев на 1000 родившихся живыми в странах с ограниченными ресурсами. Терапевтическая гипотермия на сегодня является признанным стандартом помощи, который снижает комбинированный результат смерть / грубое нарушение неврологического развития с 65% до 40-50%. Несмотря на доказанные преимущества применения лечебной гипотермии, такой конечный процент нежелательных последствий считается неприемлемым, что требует поиска фармакологических субстанций с потенциальным нейропротекторным эффектом для улучшения результатов лечения гипоксически-ишемической энцефалопатии.

**Цель.** Изучить потенциальный нейропротективный эффект цитиколина в остром периоде гипоксически-ишемической энцефалопатии у доношенных новорожденных.

**Материалы и методы.** Проспективное, рандомизированное, контролируемое исследование влияния цитиколина на течение и последствия острого периода после перенесенной перинатальной гипоксии-ишемии было проведено у 205 доношенных младенцев, которые в 2012-2017 гг. находились на лечении в отделении анестезиологии и интенсивной терапии для новорожденных с диагнозом гипоксически-ишемической энцефалопатии. Цитиколин назначался на основании метода простой рандомизации в дозе 200 мг 1 раз в сутки в течение первых 5 дней лечения. Конечными точками были выбраны такие показатели, как продолжительность проведения искусственной вентиляции легких, общий срок лечения в отделении интенсивной терапии и частота развития церебральной лейкомаляции, а также частота развития судорог.

На всех этапах исследования детям проводилась стандартная нейросонография с определением индекса резистентности и пульсационного индекса в передней мозговой артерии.

**Результаты.** После проведенной рандомизации в группу с применением цитиколина вошел 31 новорожденный, остальные 174 ребенка составили группу контроля. Полученные в результате исследования данные показали отсутствие достоверного различия у детей из группы цитиколина по сравнению с группой контроля доплеровских индексов в первый день лечения, среднего артериального давления, сроков экстубации трахеи и общей продолжительности респираторной поддержки - как инвазивной, так и неинвазивной. Интересным выявилось достоверное отличие между группами на 3-й день лечения индекса резистентности ( $p=0,026$ ) и пульсационного индекса ( $p=0,036$ ), измеренных в передних мозговых артериях. Но, несмотря на прогностически более положительные значения в группе цитиколина, это не привело к уменьшению частоты развития церебральной лейкомаляции, которая была даже меньше в группе контроля (10,9% против 19,4%), но это различие оказалась недостоверным ( $p=0,186$ ). С другой стороны, не могла не привлечь нашего внимания большая частота регистрации судорог у детей в группе цитиколина как в 1-й ( $p=0,005$ ), так и на 2-й ( $p<0,001$ ) и 3-й дни исследования ( $p=0,003$ ).

**Выводы.** При применении цитиколина в остром периоде ГИЕ у доношенных новорожденных, у него не выявлено нейропротективных свойств.

**Ключевые слова:** новорожденные; гипоксия; энцефалопатия; нейропротекция; цитиколин.

**ANALYSIS OF USING OF CITICOLINE  
IN TERM NEWBORNS DURING THE  
ACUTE PERIOD OF HYPOXIC ISCHEMIC  
ENCEPHALOPATHY***D.M. Surkov***Regional Children's  
Hospital  
(Dnipro, Ukraine)**

**Summary.** Hypoxic ischemic encephalopathy occurs in 1.5 to 4 per 1,000 births in developed countries, and in as many as 26 per 1,000 live births in resource-limited settings. Therapeutic hypothermia significantly reduces the combined outcome of death or severe neurodevelopmental impairment from 65% to 40-50%. While the benefits of therapeutic hypothermia provide proof of concept that outcomes can be improved, additional pharmacological agents for neonatal neuroprotection for further improve outcomes of hypoxic ischemic encephalopathy are needed.

**Objective.**

To determine the potential neuroprotective influence of citicoline in term neonates during the acute period of hypoxic-ischemic encephalopathy.

**Materials and methods.**

A prospective, single-centered, randomized, controlled study of the citicoline impact on acute period after perinatal hypoxia-ischemia performed in 205 full-term infant, were treated in the neonatal intensive care unit in babies sustained of hypoxic ischemic encephalopathy in 2012-2017. Citicoline was administered basing on simple randomization in dose of 200 mg once daily intravenously for the first 5 days of treatment. Endpoints included indicators such as duration of positive pressure ventilation, total days of intensive care and the morbidity of cerebral leukomalacia, as well as frequency of the development of seizures. During all the days of the study, a standard neurosonography was performed to evaluate resistant and pulsatile indexes in the anterior cerebral artery.

**Results.**

After randomization 31 babies were collected in the group of citicoline, remaining 174 infants were at the control group. The obtained data showed no significant differences between citicoline and control groups in Doppler indexes on the first day of treatment, mean blood pressure, terms of extubation, and the total duration of respiratory support, both invasive and non-invasive. Interestingly, there was a significant difference on the 3rd day of treatment with the resistant index ( $p=0.026$ ) and pulsatile index ( $p=0.036$ ) measured in the anterior cerebral arteries. However, despite the more prognostic, more positive values in the citicoline group, this did not lead to a decrease in the incidence of cerebral leukomalacia, which was even lower in the control group (10.9% vs. 19.4%), but this difference was not reliable ( $p=0.186$ ). On the other hand, we paid our attention to the higher frequency of the development of seizures in the citicoline group on the 1st ( $p=0.005$ ) and 2nd ( $p<0.001$ ) and 3rd days of the study ( $p=0.003$ ).

**Conclusions.**

Among term neonates the use of citicoline during the acute period of HIE did not show neuroprotective properties.

**Keywords:** Newborns; Hypoxia; Encephalopathy; Neuroprotection; Citicoline.

**Контактна інформація:**

**Сурков Денис Миколайович** - к.мед.н., завідувач відділенням анестезіології та інтенсивної терапії для новонароджених КУ «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня ДООС» (м Дніпро, Україна).

**Контактна адреса:** вул. Космічна, 13, м Дніпро, 49100, Україна.

**Контактний телефон:** +380 567 85 97 40

**e-mail:** densurkov@hotmail.com

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-6456-8493>

© Д.М. Сурков, 2019

**Контактная информация:**

**Сурков Денис Николаевич** – к.мед.н., заведующий отделением анестезиологии и интенсивной терапии для новорожденных КУ «Днепропетровская областная детская клиническая больница ДООС» (г. Днепр, Украина).

**Контактный адрес:** ул. Космическая, 13, г. Днепр, 49100, Украина.

**Контактный телефон:** +380 567 85 97 40

**e-mail:** densurkov@hotmail.com

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-6456-8493>

© D.Surkov, 2019

**Contact Information:**

**Denis Surkov** - MD, Ph.D, Head of Department NICU, Regional Children's Hospital (Dnipro, Ukraine)

**Contact address:** Kosmitcheskaya Str., 13, Dnipro, 49100, Ukraine.

**Contact phone:** +380 567 85 97 40

**e-mail:** densurkov@hotmail.com

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-6456-8493>

Надійшло до редакції 15.01.2019

Підписано до друку 27.02.2019