

УДК 616.831-002.

## МЕСТО ЦИТОФЛАВИНА В СЛУХОУЛУЧШАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕНСОНЕВРАЛЬНОЙ ТУГОУХОСТИ

Журавский С.Г., Романцов М.Г.

*Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова*

**Результаты пилотного исследования Цитофлавина у 22 пациентов с различными вариантами хронической СНТ позволяют рассматривать препарат в качестве средства с эффективным слухосохраняющим потенциалом. Обычное курсовое парентеральное введение препарата в течение 10 дней оказывало выраженное действие на центральные отделы слухового анализатора, проявляющееся в достоверном увеличении речевой разборчивости.**

### Введение

Сенсоневральная тугоухость (СНТ), по аналогии с осложнениями болезней внутренних органов (сердечной, легочной, почечной недостаточностью), является также по сути «слуховой недостаточностью» [6]. Ее морфологическим субстратом является количественный дефицит сенсорных и нейральных элементов на любом уровне слухового анализатора. Клиническая картина этого варианта нейродегенеративной патологии, складывается из двух в разной степени выраженных синдромов: синдрома периферического (рецепторного) дефицита и синдрома центральных нарушений. Одним из аудиологических проявлений нейроэпителиальной дисфункции является феномен звуковой гиперпатии (recruitment). Наиболее клинически значимым симптомом второго является нарушение разборчивости речи. В условиях хронической ишемической болезни головного мозга речевая разборчивость страдает только при нарушении мозгового кровообращения (НМК) в каротидном бассейне и мало меняется при физиологическом пресбиакузисе без выраженной дисциркуляторной энцефалопатии, при изолированном НМК в вертебробазилярном бассейне и при периферической СНТ на фоне вегетососудистой дистонии [2;13].

Мозговая ткань, ослабленная гипоксией при ХНМК в условиях ишемической реперфузии после вазоактивной терапии испытывает агрессивное окислительное воздействие со стороны крови с развитием, так называемого, синдрома реперфузионного повреждения [14]. Поэтому, учитывая современные представления о патогенезе ХНМК, стратегия использования высокоактивной сосудорасширяющей терапии сменилась рациональной антигипертензивной терапией в сочетании нейропротекцией. Последняя определяется представлениями о «каскаде» патофизиологических изменений в ишемизированной нервной

ткани вследствие нарушения мозгового кровообращения и в основном базируется на использовании энергостабилизирующих цитопротекторов [5].

В числе препаратов выбора для коррекции нарушения энергетического и обменного баланса в условиях гипоксии нервной ткани головного мозга представлены субстратные антигипоксанты содержащие сукцинат [5;12]. По данным Румянцевой С.А. с соавт. [16] использование производных янтарной кислоты в коррекции энергометаболизма позволяет добиться восстановления NAD-зависимого участка цикла Кребса и активации альтернативных NADH- метаболических потоков (сукцинатоксидазное окисление).

Одной из лекарственных форм янтарной кислоты является энергокорректирующий сбалансированный комплексный препарат на ее основе - Цитофлавин. Помимо янтарной кислоты, его активными компонентами являются рибоксин, рибофлавин и никотинамид. Все они представляют собой естественные метаболиты или ферменты, которые утилизируются либо клеточными структурами, либо ферментами, коферментами или катализаторами ферментов, участвующих в окислительно-восстановительных реакциях. Препарат заявлен как средство обеспечивающее метаболическую защиту головного мозга при нарушениях кровообращения, поддерживающее внутриклеточный энергетический баланс, восполняющее энергетический дефицит в условиях церебральной ишемии [3]. Краеугольным компонентом препарата является янтарная кислота - активный антиоксидант направленного митохондриального действия [7].

В условиях гипоксии защитное антиоксидантное действие цитофлавина проявляется снижением концентрации лактата и активности лактатдегидрогеназы, увеличением активности пирувата, и активности сукцинатдегидрогеназы.

Препарат подавляет гиперактивацию перекисного окисления липидов (ПОЛ) и реактивирует антиоксидантную защиту путем повышения содержания пула восстановленного глутатиона, сульфгидрильного баланса клетки, активности антиоксидантных ферментов (каталазы, глутатионпероксидазы) [10;12;20], а по нашим предварительным данным и супероксиддисмутазы. В эксперименте эффект цитофлавина заметно превосходит по влиянию на энергетический обмен, ПОЛ, антиоксидантную систему, экспериментальную летальность возможности солкосерила [4]. В условиях острой постишемической реперфузии головного мозга введение янтарной кислоты ограничивает объем повреждения нервной ткани, увеличивает выживаемость животных [3;4], демонстрируя тем самым церебропротективное действие. Нейропротективное действие янтарной кислоты отмечено и на модели геморрагического инсульта (также снижение экспериментальной летальности) [8]. Известно, что введение янтарной кислоты достоверно снижает уровень экспериментально-индуцированного патологического апоптоза [9].

Препараты янтарной кислоты уже имеют свое применение при лечении острых нарушений мозгового кровообращения, дисциркуляторной энцефалопатии [7;11;15;17;19], в терапии критических состояний различного происхождения [12]. Показано, что клинический эффект препарата у больных с хроническими формами цереброваскулярной болезни зависит от предшествующей активности процессов ПОЛ. В клинических исследованиях лечебный эффект цитофлавина был обоснован с позиций доказательной медицины в двойном слепом, плацебо-контролируемом, мультицентровом исследовании при полушарном ишемическом инсульте [1]. Показан достоверный лечебный эффект цитофлавина у больных дисциркуляторной энцефалопатией I и II стадий [11]. Препарат устраняет неврологический дефицит, восстанавливает ритм ЭЭГ, уменьшает выраженность маркеров ликвородинамических нарушений при острых нарушениях мозгового кровообращения [11;15]. Отмечено, что после лечения цитофлавином наибольшую динамику претерпевают вестибуло-мозжечковый, кохлео-вестибулярный, астено-невротический и цефалгический синдромы [19]. Среди фармакологических особенностей препарата – стимуляция реинтеграции психической деятельности, в частности при токсической и гипоксической энцефалопатии [12].

Известное нейротропное действие препарата, проявляющееся, в частности, улучшением когнитивных функций [17;18] явилось поводом для изучения возможностей цитофлавина у

больных с хронической сенсоневральной тугоухостью.

**Цель исследования** – поиск средств для фармакотерапевтической оптимизации функциональных свойств слуховой системы у пациентов с хронической сенсоневральной тугоухостью.

#### **Материалы и методы**

Обследовано 22 пациента в возрасте 27-77 лет с двусторонней хронической СНТ II-III степени различных этиопатогенетических вариантов. Аудиологическое обследование включало проведение пороговой и надпороговой аудиометрии. Для оценки состояния периферического звена слухового анализатора проводился тест определения динамического диапазона громкости, выявляющего феномен звуковой гиперпатии. Для выявления центрального поражения использовалась методика исследования «сенсбилизированной» речевой аудиометрии (тест чередующейся бинаурально речи) [2;13], основанная на сравнении разборчивости предъявляемых табличных слов изолированно для каждого уха с последующим бинауральным предъявлением. В случае последнего первая половина слова предъявляется на одно ухо, а вторая – на контрлатеральное. В основе метода предположение того, что при бинауральном предъявлении посылы от правого и левого уха преломляются в центральных отделах слухового анализатора с осуществлением анализа – синтеза информации и возникновением слухового образа. Клиническими исследованиями показано, что о патологии в центральном звене слуховой системы можно говорить в случаях, когда разница между разборчивостью речи при бинауральном и моноауральном на хуже слышащее ухо предъявлении стимулов составляет более 20% [2;12].

Обследованным пациентам назначался препарат **Цитофлавин** (НТТФ «Полисан», г. Санкт-Петербург) по 10 мл внутривенно медленно капельно растворив в 100-200 мл физиологического раствора или 4% раствора глюкозы один раз в день в течение 10 дней.

Клиническое исследование проведено в соответствии с требованиями Этического комитета СПбГМУ им.акад. И.П.Павлова, разработанных на основе Хельсинкской Декларации. Результаты обработаны с помощью стандартных статистических программ Microsoft Excel для IBM PC/AT.

#### **Результаты и их обсуждение**

Большую часть обследуемых пациентов составили пациенты пожилого и старческого возраста (15 человек) в возрасте от 55 до 77 лет. Большинство из них предъявляли жалобы на головную боль, головокружение, повышенную утомляемость, депрессивное настроение, нарушение сна, когнитивные расстройства, что трак-

товалось как проявления дисциркуляторной энцефалопатии.

В неврологическом статусе пациентов были отмечены следующие нарушения: пирамидная недостаточность (42,5%), различные экстрапирамидные синдромы (21,9%), синдромы вертебробазилярной недостаточности (54,9%).

Большинство пациентов (19 из 22) предъявляли жалобу на затруднение в разборчивости семантической речи. У 8 из 12 пациентов пожилого возраста при первоначальном обследовании был отмечен феномен звуковой гиперпатии, заключающийся в сужении динамического диапазона громкости.

В клинической картине СНТ рецепторные нарушения тогда дополняются патологией центрального звена слухового анализатора, когда имеется ХНМК в зоне каротидного бассейна. Учитывая выраженность коллатерального кровоснабжения головного мозга, симптомы наруше-

ния в центральном звене слухового анализатора возникают, когда «очаги» ишемии или микроинсультов находятся по ходу слуховых нервных структур [2].

В результате курсового парентерального лечения цитофлавином получены следующие результаты. Только у двух из восьми пациентов с выявленным феноменом *recruitment*'а в результате лечения наблюдалось расширение динамического диапазона громкости. Изменение показателя динамического диапазона громкости - симптома звуковой гиперпатии - исследованного на 12 пациентах, до и после лечения составило  $23,2 \pm 3,5$ дБ и  $27,3 \pm 2,7$ дБ соответственно ( $p > 0,05$ ).

В динамике речевой разборчивости был получен прирост показателя бинауральной разборчивости ( $p < 0,05$ ) при наличии только тенденции к увеличению моноуральной разборчивости (табл.1).

**Таблица 1.** Динамика речевой разборчивости по тесту чередующейся бинауральной речи в результате лечения цитофлавином (n=22)

Речевая разборчивость	До лечения, %	После лечения, %
Монауральная (суммированы показатели по обоим ушам)	$56,05 \pm 4,7$	$62,4 \pm 4,1$
Бинауральная	$24,2 \pm 4,4$	$40,5 \pm 6,1$ *

\*- различие достоверно по сравнению с показателем до лечения ( $p < 0,05$ ).

Отмеченное сочетание изменений аудиологических симптомов говорит о преимущественном эффекте препарата на центральном уровне слухового анализатора. Результат действия цитофлавина объясняется известной неспецифической метаболической нейротропной поддержкой, создаваемой препаратом [1;7], а так же улучшениями церебрального кровотока и функциональной активности нервной ткани, возможность которой показана Скоромцом А.А. с соавт. при позитронно-эмиссионной томографии головного мозга [17].

Наши наблюдения субъективно отмечаемых и достоверно увеличивающейся разборчивости речи у пациентов с хронической сенсоневральной тугоухостью являются частным примером известного свойства цитофлавина стимулировать когнитивные функции головного мозга, когда динамика психических процессов в результате лечения цитофлавином проявляется повышением темпа психической деятельности и улучшением оперативной памяти [17;18].

Оценивая общие результаты лечения, следует отметить хорошую переносимость цитофлавина - препарат не имеет заметных побочных эффектов. По характеру динамики неврологических симптомов препарат вызывает улучшение в

клиническом течении хронической сосудистой мозговой недостаточности у пациентов пожилого возраста. Положительная субъективная оценка лечения была отмечена и молодыми пациентами, у которых церебральные нарушения имеют субклиническое течение и, по-видимому, носят дезадаптивный характер в условиях хронического заболевания.

Результаты настоящего исследования еще раз подтвердили известную закономерность, касающуюся лечения хронической сосудистой мозговой недостаточности [19]: улучшение при курсовом введении цитофлавина было тем выраженнее, чем меньше исходная тяжесть состояния (стадия дисциркуляторной энцефалопатии). У пациентов с глубокой сосудистой или возрастной дементностью результаты лечения были минимальны. По данным литературы также известно, что пациенты с изолированной артериальной гипертензией реагируют на лечение цитофлавином лучше, чем больные при сочетании АГ и атеросклерозом [19].

Следует обратить внимание, что немаловажным фармакодинамическим свойством парентеральной формы цитофлавина является возможность быстро (в течение первого же курса лечения) достичь заметного клинического результата.

В ряде случаев у больных с СНТ на фоне дисциркуляторной энцефалопатии клиническое улучшение возникало даже в условиях монотерапии цитофлавином.

Обнаруженное действие Цитофлавина у пациентов с различными вариантами хронической СНТ позволяют рассматривать препарат в качестве средства с активным слухоулучшающим потенциалом. В нашем случае 10-дневный курс парентерального введения Цитофлавина сопровождался клинико-аудиологическим эффектом преимущественно на центральном уровне слухового анализатора. Последнее, как показано в нашем исследовании с использованием методики «сенсibiliзированной» речевой аудиометрии, проявляется улучшением фонемического слуха. Тем самым, неспецифическое центральное нейротропное действие цитофлавина может способствовать значительной компенсации слуховой функции при периферическом дефиците. Цитофлавин может являться средством для регулярных курсов поддерживающей (отопротективной) терапии при СНТ, независимо от возраста пациентов (при ношении слухового аппарата и без него), а так же средством слухоулучшающей терапии перед подбором слухового аппарата.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Афанасьев В.В. Цитофлавин в интенсивной терапии /В.В. Афанасьев.- СПб, 2005.-35с.
2. Белов И.М. Аудиологическая характеристика слуховой системы у больных с патологией сосудов головного мозга /И.М. Белов, А.М. Рындина, Е.Н. Кукс //Журн. ушн. нос. и горл. бол.-1988.-№6.-С.1-6.
3. Бульон В.В. Коррекция последствий постишемического реперфузионного повреждения головного мозга цитофлавином /В.В. Бульон, Л.К.Хныченко, Н.С. Сапронов, А.Л. Коваленко, Л.Е.Алексеева //Бюлл.экспер.биол.и мед.-2000.-Т.120, №2-С.149-151.
4. Бульон В.В. Церебропротективный эффект цитофлавина при закрытой черепно-мозговой травме /В.В. Бульон, И.В. Зарубина, А.Л. Коваленко //Экспер. и клин. фармакология.-2003.-Т.66, №6.-С.56-58.
5. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга /Е.И.Гусев, В.И. Скворцова.-М.: Медицина,2001.-327с.
6. Журавский С.Г. Общепатологические аспекты повреждения волосковых клеток спирального органа /С.Г. Журавский, А.И. Лопотко, В.В. Томсон, И.Д. Цвылева //Архив патологии.-2004.-№1.-С.44-50.
7. Ивницкий Ю.Ю. Янтарная кислота в системе средств метаболической коррекции функционального состояния и резистентности организма /Ю.Ю. Ивницкий, А.И. Головкин, Г.А.Софронов.-СПб.-1998.-56 с.
8. Коваленко А.Л. Цитофлавин и церебролизин в коррекции последствий экспериментального геморрагического инсульта /А.Л. Коваленко, А.В. Носов, В.А. Башарин //Вестник СПбГМА им. И.И. Мечникова.-2002.-№3.-С.104-106.
9. Колбасов С.Е. Эффективность цитофлавина при экспериментальном сахарном диабете у крыс /С.Е. Колбасов, Т.Н. Саватеева, А.В. Лычков //Вестник СПбГМА им. И.И. Мечникова.-2003.-№3.-С.132-134.
10. Колбасов С.Е. Изучение эффективности цитофлавина в модели экспериментальной черепно-мозговой травмы /С.Е. Колбасов, Т.Н. Саватеева, М.К. Шевчук //Вестник СПбГМА им. И.И. Мечникова.-2003.-№3.-С.112-115.
11. Ключева Е.Г. Применение цитофлавина у больных с гипоксическим состоянием головного мозга ишемического генеза /Е.Г. Ключева, М.В. Александров, Е.Б. Фомина //Вестник СПбГМА им. И.И. Мечникова.-2002.-№1-2.-С.128-133.
12. Ливанов Г.А. Пути фармакологической коррекции последствий гипоксии при критических состояниях у больных с острыми отравлениями /Г.А. Ливанов, В.В. Мороз, Б.В. Батоцыренов //Анестезиология и реаниматология.-2003.-№3.-С.51-54.
13. Лопотко А.И. Старческая тугоухость (пресбиакузис) /А.И. Лопотко, М.С. Плужников, М.А. Атамурадов.- Ашхабад,1986.- 297 с.
14. Одинак М. Инсульт. Ишемическая полутьель /М.Одинак, И. Вознюк, С. Янишевский. -СПб.-2004.-47с.
15. Румянцева С.А. Энцефалографический мониторинг при терапии инсульта цитофлавином /С.А.Румянцева, О.Р. Кузнецов, В.Н. Евсеев //Вестник СПбГМА им. И.И. Мечникова.-2003.-№3.-С.129-132.
16. Румянцева С.А. Антиоксидантная терапия цитофлавином инфарктов головного мозга /С.А.Румянцева, О.Р. Кузнецов, В.Н. Евсеев //Альманах анестезиологии и реаниматологии.-2003.-№3.-С.43-44.
17. Скоромец А.А. Эффективность цитофлавина в постинсультном периоде ишемического нарушения мозгового кровообращения /А.А. Скоромец, В.В. Никитина, К.В. Голиков //Медицинский академический журнал.- 2003.-Т.3, №2.-С.90-97.
18. Скоромец А.А. Эффективность цитофлавина при спондилогенных радикуломиелоишемиях / А.А. Скоромец, В.В. Никитина, Д.М. Быковицкий //Журн.неврол.и психиатрии им. С.С. Корсакова.-2004. - №5.-С.24-27.

19. Суслина З.А. Антиоксидантное и нейротрофическое действие цитофлавина при хронических цереброваскулярных заболеваниях /З.А. Суслина, М.М. Танащян, И.Н. Смирнова //Вестник СПбГМА им. И.И. Мечникова.-2002.-№3.-С.110-114.

20. Цивинский А.Д. Эффективность цитофлавина и мексидола в условиях экспериментальной черепно-мозговой травмы на фоне острой интоксикации этанолом / А.Д. Цивинский, С.Е. Саватеева, С.Е. Колбасов //Вестник СПбГМА им. И.И. Мечникова.-2004.-№1.-С.120-122.

**CYTOFLAVIN IN THERAPY IMPROVING HEARING  
AT CHRONIC SENSORINEURAL HARDLY HEAR**

Juravsky S.G., Romantsov M.G.

The results on clinical trial of Cytoflavin in 22 patients with different variants of sensorineural hearing loss propose that this preparation possesses an effective hearing protection potential. The general course of parenteral infusion of the preparation resulted in apparent clinical effect onto central part of auditory analyzer by developed increase in speech legibility.