

ВЛИЯНИЕ ЦИТОФЛАВИНА НА ВЫРАЖЕННОСТЬ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО АЦИДОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА, ОСЛОЖНИВШИМСЯ РАЗВИТИЕМ СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ

М. И. Неймарк¹, И. А. Захарченко², Р. Б. Абдрашитов²,
А. Л. Коваленко³, В. А. Заплутанов⁴, В. В. Валеев⁴

Проведен ретроспективный анализ 44 историй болезни пациентов с острым повреждением головного мозга (черепно-мозговая травма, сочетанная травма, острое нарушение мозгового кровообращения), находящихся в критическом состоянии и получающих лечение в условиях отделения анестезиологии и реанимации. Оценивали влияние цитофлавина на выраженность стресс-индуцированной гипергликемии и метаболического ацидоза. Пациенты, получившие цитофлавин (по 40 мл/сут в течение 2 сут через инфузomat), отличались более низкими уровнями гипергликемии, по сравнению с пациентами, чье стандартное лечение не включало исследуемый препарат ($p > 0,05$). Цитофлавин также способствовал повышению pH артериальной крови на вторые сутки применения ($p < 0,05$) и поддержанию буферной ёмкости крови, что указывает на способность препарата улучшать утилизацию энергетических субстратов. Полученные результаты позволяют рассматривать цитофлавин в качестве потенциального средства, позволяющего уменьшать степень острых метаболических расстройств, сопровождающих развитие критического состояния, связанного с острыми повреждениями головного мозга.

Ключевые слова: стресс-индуцированная гипергликемия; метаболический ацидоз; острое повреждение головного мозга; ЧМТ; ОНМК; цитофлавин.

ВВЕДЕНИЕ

Тяжелое острое повреждение головного мозга (черепно-мозговая травма или острое нарушение церебрального кровотока) сопровождается острыми неспецифическими расстройствами метаболизма, которые, с одной стороны, косвенно характеризуют степень повреждения мозговой ткани, с другой — являются факторами, осложняющими течение острой церебральной недостаточности.

Гипергликемия у пациента при поступлении, не связанная с предшествующим сахарным диабетом (так называемая стресс-индуцированная гипергликемия), ранее считавшаяся кратковременной приспособительной реакцией, в настоящее время рассматривается как один из предикторов неблагоприятного исхода заболевания или травмы [4, 7]. В то же время в ряде работ показано, что коррекция гипергликемии может улучшить исход заболевания [5, 6, 8].

Принято считать, что в основе стресс-индуцированной гипергликемии лежит сочетание как минимум 2

патогенетических механизмов: функциональная инсулинорезистентность, связанная с транзиторным нарушением работы инсулиновых рецепторов, и эффекты контринсулярных гормонов (кортизола, глюкагона, катехоламинов), уровень которых резко повышается в ответ на травму или внезапное нарушение функции органа [7].

Увеличение продукции глюкозы в таких ситуациях связано, главным образом, с усилением глюконеогенеза в печени. Основным субстратом для синтеза глюкозы служит лактат, уровень которого при острых повреждениях тканей повышается в результате гипоксии, ишемии и реперфузии — процессов, нарушающих нормальную работу митохондрий и приводящих к активации реакций гликолиза [7].

Основным методом коррекции стресс-индуцированной гипергликемии остается внутривенная инсулинотерапия, которая, однако, не позволяет добиться полного контроля уровня глюкозы крови и связана с риском развития гипогликемического состояния [4, 7].

Мы считаем, что патогенетическое лечение острых метаболических расстройств (в первую очередь, нарушений углеводного обмена), вызванных развитием критического состояния, должно проводиться лекарственными средствами, восстанавливающими естественные (преимущественно аэробные) пути энергообеспечения клеток.

В связи с вышеизложенным у нас вызвал интерес отечественный препарат цитофлавин (ООО “НТФФ “ПОЛИСАН”, Санкт-Петербург), который согласно инструкции производителя “способствует активации

¹ ГБОУ ВПО “Алтайский государственный медицинский университет” МЗ РФ, Россия, 656038, Алтайский край, Барнаул, пр. Ленина, 40.

² КГБУЗ “Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи”, Россия, 656038, Алтайский край, Барнаул, пр. Комсомольский, 73, корп. 2.

³ ФГБУН “Институт токсикологии” ФМБА России, Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 1.

⁴ ФГБУН “Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН”, Россия, 194223, Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44.

аэробного метаболизма клеток, что приводит к увеличению уровня утилизации глюкозы”.

Препарат является многокомпонентным метаболическим средством и включает в себя коферменты митохондриальных комплексов (рибофлавин, никотинамид), инозин (предшественник АТФ) и сукцинат (компонент цикла Кребса, непосредственный донор электронов для дыхательной цепи). Препарат включен в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2017 год и применяется у пациентов с острой и хронической церебральной ишемией, токсической и гипоксической энцефалопатией и при посленаркозном угнетении сознания [2, 3].

Мы провели ретроспективный анализ историй болезни пациентов с острым повреждением головного мозга (черепно-мозговая травма, сочетанная травма, острое нарушение мозгового кровообращения). Целью анализа стала оценка влияния цитофлавина на показатели углеводного обмена и кислотно-основного состояния у пациентов со стресс-индуцированной гипергликемией.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен ретроспективный анализ 44 историй болезни пациентов с диагнозами “черепно-мозговая травма”, “сочетанная травма”, “острое нарушение мозгового кровообращения”, получивших лечение в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) КГБУЗ “Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи” (г. Барнаул) в 2015 – 2016 гг.

Критерии включения данных пациентов в исследование были следующими: возраст 18 – 60 лет, острое повреждение головного мозга, кома I – II, потребность в искусственной или вспомогательной вентиляции легких, 1 – 3 сут лечения в ОРИТ, госпитализация в стационар не позднее 48 ч от начала заболевания, гипергликемия при поступлении в ОРИТ 7 ммоль/л и более.

В исследование не включались данные пациентов с сахарным диабетом или уровнем гликированного гемоглобина $\geq 6,5\%$, терминальной комой, поражением ствола головного мозга, травмой органов брюшной полости, острой почечной и печеночной недостаточностью, признаками острой ишемии миокарда, сопутствующими заболеваниями в стадии декомпенсации, онкологическими заболеваниями, беременностью. Также в исследование не включены пациенты, которым по тем или иным причинам были назначены глюкокортикостероиды, в том числе однократно.

Все включенные в исследование истории болезни были разделены на 2 группы. В первую группу собраны данные пациентов, получивших в составе терапии цитофлавин в суточной дозе 40 мл внутривенно в течение 2 сут (во всех случаях препарат вводили в соответствии с инструкцией в разведении с физиологическим раствором с помощью инфузомата согласно сло-

жившейся внутри отделения практике). Во вторую группу (группа сравнения) вошли данные пациентов, стандартное лечение которых не включало препарат цитофлавин.

При анализе данных первой группы оценивали показатели за промежуток времени, включающий 1, 2 и 3 сут использования цитофлавина. При анализе данных второй группы оценивали показатели на протяжении 3 сут со дня впервые выявленной (в условиях ОРИТ) гипергликемии.

Основными анализируемыми параметрами стали динамика уровня глюкозы крови, содержания лактата артериальной крови, а также показатели кислотно-основного состояния (рН и щелочной резерв (BE), ммоль/л), характеризующие выраженность метаболического ацидоза [1]. Уровень глюкозы определяли в капиллярной крови глюкометром BIOSENS_line (EKF DIAGNOSTIC GMBH, Германия). Показатели кислотно-основного состояния и уровня лактата определяли в артериальной крови анализатором ABL800 Basic (RADIOMETER MEDICAL ApS, Дания).

Результаты статистического анализа данных представлены в виде средней арифметической и стандартного отклонения. Для исследования статистически значимых различий между группами проводили сравнительный анализ с применением непараметрического критерия достоверности Манна — Уитни (U). Для исследования взаимосвязей между показателями проводили корреляционный анализ с применением рангового коэффициента корреляции r Спирмена в каждой группе. Результаты рассматривали при погрешности $p \leq 0,05$. Программное обеспечение исследования включало пакет MSOfficeExcel 2010 и программу Statistica 10.0 (ru).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В первую группу вошли данные 23 мужчин и 1 женщины, во вторую группу — данные 19 мужчин и 1 женщины. Средний возраст пациентов первой группы составил $(40,8 \pm 14,4)$ лет, второй группы — $(39,0 \pm 12,3)$ лет, таким образом, группы были сопоставимы по половозрастному составу.

Средний исходный уровень гипергликемии в первой группе данных составил $(9,0 \pm 1,7)$ ммоль/л (учитывались показатели уровня глюкозы, полученные до назначения исследуемого препарата), во второй группе средний уровень начальной гликемии составил $(8,8 \pm 1,6)$ ммоль/л (учитывались показатели, ставшие основанием для включения данных пациента в анализ). Достоверных различий по показателю “исходный уровень гликемии” между группами не выявлено.

Пациенты обеих групп на протяжении выбранного периода наблюдения характеризовались умеренно повышенными среднесуточными показателями глюкозы капиллярной крови, не превышающими 6,6 ммоль/л, и не требовали назначения инсулинотерапии (рис. 1).

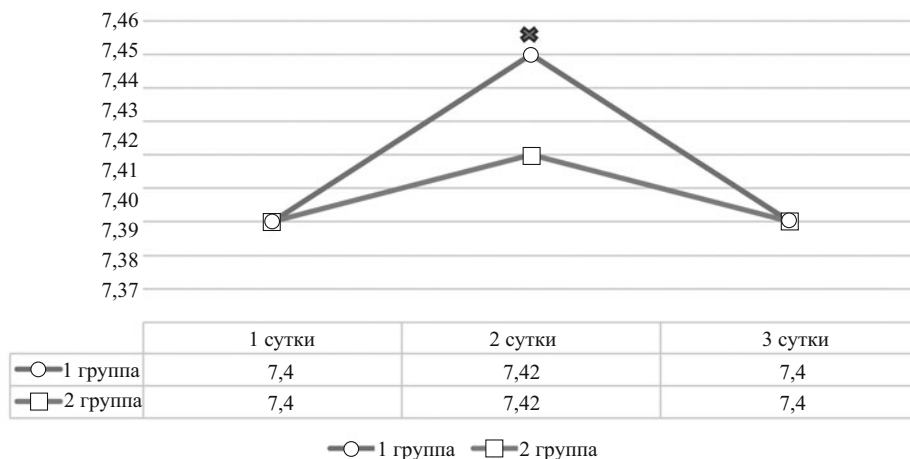


Рис. 1. Динамика pH артериальной крови у пациентов с острым повреждением головного мозга на фоне инфузий цитофлавина (1 группа) и без него (2 группа).

* Различие между группами достоверно при $p < 0,05$.

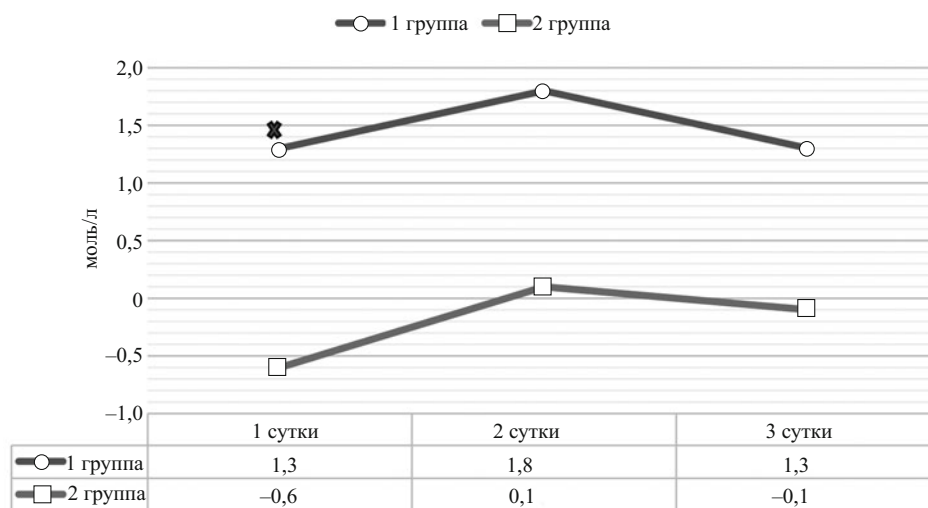


Рис. 2. Динамика VE артериальной крови у пациентов с острым повреждением головного мозга на фоне инфузии цитофлавина (1 группа) и без неё (2 группа).

* Различие между группами достоверно при $p < 0,05$.

Группа пациентов, получивших цитофлавин, характеризовалась более низкими среднесуточными показателями глюкозы крови на протяжении всего оцениваемого периода. Однако достоверных различий по данным показателям между группами не выявлено.

Корреляционный анализ данных первой группы выявил значительную прямую (положительную) зависимость ($r = +0,71$) между среднесуточным уровнем глюкозы в крови в первые сутки введения цитофлавина и абсолютным снижением данного показателя на вторые сутки. Во второй группе связь между аналогичными показателями являлась средней ($r = +0,44$). Таким образом, среди пациентов обеих групп наиболее очевидная положительная динамика уровня глюкозы крови отмечалась у пациентов первой группы с вы-

сокими цифрами суточного содержания глюкозы после первых суток использования цитофлавина.

Согласно результатам корреляционного анализа, в обеих группах в первые сутки имелась положительная связь показателей среднесуточной глюкозы и лактата артериальной крови, что, на наш взгляд, в очередной раз подтверждает участие лактат-ацидоза в патогенезе стресс-индуцированной гипергликемии. Во второй группе пациентов (не получавших цитофлавин) данная связь была сильной ($r = +0,82$), в первой группе – средней ($r = +0,52$).

Уровень лактата артериальной крови в первой группе пациентов в большинстве случаев измерен уже на фоне применения исследуемого препарата. На протяжении всех 3 сут средние значения лактата крови в первой группе не выходили за пределы нормы. Паци-

енты второй группы в первые сутки имели склонность к накоплению лактата в артериальной крови с последующей нормализацией данного показателя на вторые и третьи сутки. К сожалению, отсутствие статистически подтвержденных различий между группами, как и отсутствие данных о значении изучаемого показателя в первой группе до начала введения исследуемого препарата, не позволили в полной мере оценить влияние цитофлавина на уровень лактат-ацидоза у исследуемой категории пациентов.

Имеющиеся результаты анализа кислотно-основного состояния первой группы пациентов также в большинстве случаев получены после начала терапии цитофлавином. Однако собранные данные всё же позволяют сделать вывод о том, что цитофлавин оказывает антиацидотический эффект, приводя к увеличению рН на вторые сутки использования и поддерживая показатель буферных оснований (BE) в пределах нормальных положительных значений (рис. 1, 2). Данный результат косвенно подтверждает то, что цитофлавин способствует более полному внутриклеточному окислению энергетических субстратов.

Таким образом, согласно результатам ретроспективного анализа 44 историй болезни пациентов с острым повреждением головного мозга, осложнившимся развитием стресс-индуцированной гипергликемии, препарат цитофлавин может рассматриваться как потенциальное метаболическое средство, снижающее выраженность гипергликемии и метаболического ацидоза у данной категории пациентов. Полученные данные могут служить основанием для проведения проспектив-

ного, рандомизированного клинического исследования для более точной оценки эффективности препарата, так как поиск новых, эффективных методов метаболической терапии пациентов в критических состояниях продолжает оставаться актуальной задачей медицины.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный ретроспективный анализ показал, что цитофлавин снижает выраженность метаболического ацидоза у пациентов с острым повреждением головного мозга, осложнившимся развитием стресс-индуцированной гипергликемии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Анестезиология и реаниматология. Руководство для врачей*, Ю. С. Полушин (ред.), Санкт-Петербург (2004).
2. Е. А. Лебедева, А. А. Куртасов, М. Е. Белоусова и др., *Эксперим. и клин. мед.*, 77(4), 42 – 44 (2014).
3. Г. А. Ливанов, А. Н. Лодягин, А. Ю. Андрианов и др., *Эксперим. и клин. мед.*, 76(11), 40 – 43 (2013).
4. K. Asadollahi, N. Beeching, DrGeoffrey, *J. Royal Soc. Med.*, № 11, 503 – 507 (2016).
5. G. Van den Berghe, P. J. Wouters, R. Bouillon, *Crit. Care Med.*, № 31, 359 – 366 (2003).
6. G. Van den Berghe, P. J. Wouters, *F. Weekers. NEJM*, № 345, 1359 – 1367 (2001).
7. D. Brealey, M. Singer, *J. Diabetes. Sci. Technol.*, № 6, 1250 – 1260 (2009).
8. S. J. Finney, C. Zekveld, A. Elia, *JAMA*, № 290, 2041 – 2047 (2003).

Поступила 29.06.17

CYTOFLAVIN INFLUENCE ON METABOLIC ACIDOSIS EXPRESSION IN PATIENTS WITH ACUTE BRAIN INJURY COMPLICATED BY STRESS-INDUCED HYPERGLYCEMIA

M. I. Neimark¹, I. A. Zakharchenko², R. B. Abdrashitov², A. L. Kovalenko³, V. A. Zaplutanov⁴, and V. V. Valeev⁴

¹ Altai State Medical University, prosp. Lenina 40, Barnaul, Altai Krai, 656038 Russia

² Regional Clinical Emergency Hospital, Komsomolskii prosp. 73/2 Barnaul, Altai Krai, 656038Russia

³ Institute of Toxicology, Federal Medico-Biological Agency of the Russian Federation, ul. Bekhtereva 1, St. Petersburg, 19201 9Russia

⁴ I. M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences, prosp. M. Thorez 44, St. Petersburg, 194223 Russia

We conducted a retrospective analysis of 44 case histories of patients with acute brain injury (traumatic brain injury, polytrauma, acute violation of cerebral circulation), occurring in critical condition and receiving therapy in the department of anesthesiology and intensive care. The effect of cytoflavin on the severity of stress-induced hyperglycemia and metabolic acidosis has been evaluated. In patients treated with cytoflavin (40 mL/day for two days by infusion pump) had a lower level of hyperglycemia as compared to that in patients whose treatment did not include the drug ($p > 0.05$). Cytoflavin also contributed to increase in the pH of arterial blood on the second day of administration ($p < 0.05$) and retention of the buffer capacity of the blood, which indicated the drug ability to improve utilization and complete intracellular oxidation of nutrient substrates. The obtained results allow cytoflavin to be considered as potential medicine to reduce acute metabolic disturbances accompanying the development of the critical state.

Keywords: stress-induced hyperglycemia; metabolic acidosis; acute brain injury; traumatic brain injury; stroke; cytoflavin.