

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВКЛЮЧЕНИЯ ЦИТОФЛАВИНА В КОМПЛЕКС ИНТЕНСИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАННОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ

Е. А. Лебедева, А. А. Куртасов, М. Е. Белоусова, З. А. Немкова,
М. Ю. Каминский, Р. В. Попов, С. Л. Трофимович¹

С целью определения клинической эффективности цитофлавина, включенного в интенсивное лечение тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмы проведено проспективное контролируемое слепое рандомизированное исследование, в которое было включено 101 человек. В I группу вошли 58 человек, которым проводили стандартное интенсивное лечение. Во II группе (43 человека) в комплекс интенсивного лечения был включен цитофлавин (10 мл препарата после разведения в 200 мл 10% раствора глюкозы вводили внутривенно капельно со скоростью 140 капель (7 мл) в минуту в течение 7 сут) со 2-х суток посттравматического периода. Применение цитофлавина в комплексном интенсивном лечении пациентов с тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмой в ранние сроки (2-е сутки после травмы) при условии коррекции гемодинамики и дыхания приводило к снижению случаев возникновения множественных органных дисфункций, сокращению случаев возникновения гнойно-септических осложнений, более раннему регрессу нарушений функционирования органов и систем и уменьшению сроков нахождения в отделении реанимации в среднем в 1,4 – 1,6 раз ($p < 0,005$).

Ключевые слова: сочетанная черепно-мозговая травма; цитофлавин.

ВВЕДЕНИЕ

Травма остаётся одной из ведущих причин смертности и инвалидизации населения [13]. Наиболее тяжелыми видами травм являются множественные и сочетанные повреждения [14]. Известно, что при сочетанных повреждениях заметно ограничены возможности адаптационных реакций [8]. Актуальной задачей реаниматологии является поиск эффективных препаратов, способствующих поддержанию адаптивных реакций в течении травматической болезни и улучшающих исходы травмы. Действие поликомпонентного препарата цитофлавин направлено на устранение тканевой гипоксии, нормализацию нарушенного метаболизма тканей, элиминацию токсических продуктов [11], что нашло применение в различных сферах медицины [1,6]. Однако вопрос об использовании цитофлавина в интенсивном лечении тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмы изучен недостаточно.

Цель исследования – определение клинической эффективности использования цитофлавина в интенсивном лечении тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмы.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено проспективное контролируемое слепое рандомизированное исследование, в которое включен 101 больной в возрасте 40 (28; 52) лет. I группу составили 58 пострадавших с тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмой, получавших стандартное интенсивное лечение. Во II группе (43 человека) комплекс интенсивного

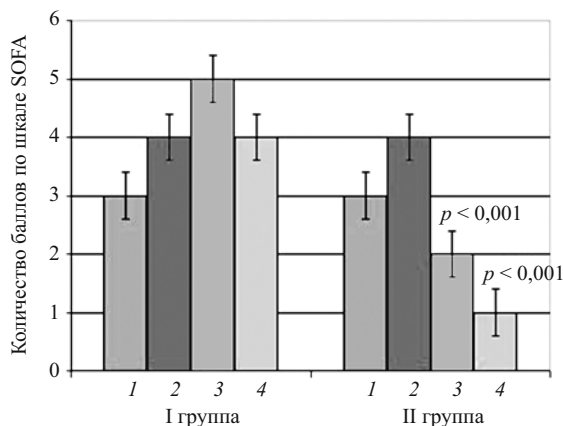
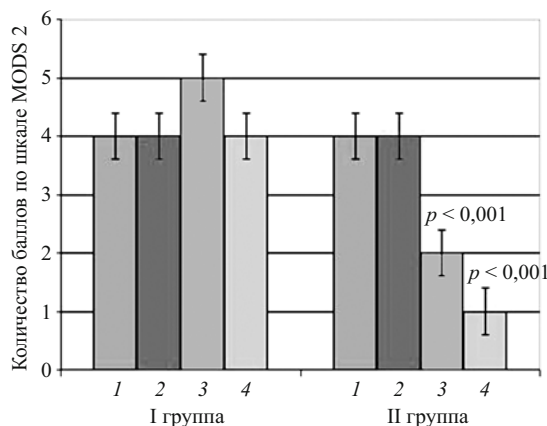
лечения дополнен введением цитофлавина (ООО “Научно-технологическая фармацевтическая фирма “Полисан”). Цитофлавин начинали вводить со 2-х суток посттравматического периода (при достижении коррекции показателей гемодинамики и дыхания). 10 мл препарата после разведения в 200 мл 10% раствора глюкозы вводили внутривенно капельно со скоростью 140 капель (7 мл) в минуту в течение 7 сут.

Критериями включения являлись сочетанный характер травмы; возраст от 18 до 70 лет; время поступления в стационар первые 8 ч с момента получения травмы; наличие повреждения головного мозга с уровнем утраты сознания по шкале комы Глазго (ШКГ) от 4 до 12 баллов; тяжесть полученных повреждений, оцениваемая по шкале Polytraumaschlüssel Scale (PTS) не менее 10 баллов, общая тяжесть состояния при поступлении, оцениваемая по шкале Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) в диапазоне 15 – 90 баллов. Оценку наличия и степени выраженности органной дисфункции в динамике проводили по шкале Multiple Organ Dysfunction Score (MODS 2). Оценку органной недостаточности, связанной с сепсисом, производили в динамике по шкале Sepsis-related Organ Failure Assessments Score (SOFA).

Критериями исключения являлись наличие беременности и тяжелых хронических заболеваний в стадии декомпенсации, а также сохранение ко 2-м суткам парциального давления кислорода в артериальной крови менее 60 мм рт. ст. на фоне проводимой искусственной вентиляции легких и/или стойкое снижение систолического артериального давления менее 70 мм рт. ст. [9].

Пациенты анализируемых групп контрольной (I) и исследуемой (II) сопоставимы по возрасту ($p = 0,93$) и полу ($p = 0,66$). Статистически значимой разницы между группами по тяжести повреждения и по тяжести состояния как при поступлении, так и на 2-е сутки посттравматического периода не было (табл. 1).

¹ Кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом токсикологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов (зав. -проф. В. М. Женило), ГБОУ ВПО “Ростовский государственный медицинский университет” Минздрава РФ, Россия, 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.



Динамика выраженности органных дисфункций у пациентов с тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмой по шкале MODS 2 и SOFA в зависимости от особенностей интенсивного лечения (Me (LQ; UQ)): I группа – контрольная; II группа – с включением цитофлавина. 1 – 2-е сутки; 2 – 3-и сутки; 3 – 7-е сутки; 4 – 10-е сутки.

Все пациенты получали сопоставимый по объему курс интенсивного лечения, согласно рекомендациям по лечению сочетанной черепно-мозговой травмы [3, 7, 10].

Статистическую обработку проводили с использованием пакета Statistica 6,0 (StatSoft Inc., США). Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения проводили с применением критерия Шапиро-Уилка. Описательная статистика количественных признаков при нормальном распределении представлена в виде среднего (M) и доверительного интервала для среднего (ДИ). При распределении признака, отличающегося от нормального – в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25 и 75 процентиля). Сравнение независимых переменных в двух группах осуществляли непараметрическим методом с применением критерия Манна-Уитни. Критерием значимости при статистических расчетах в данной работе являлось значение показателя вероятности ошибки не более 5 % ($p \leq 0,05$).

Таблица 1. Тяжесть состояния и повреждения у пациентов с тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмой в группах наблюдения на момент поступления и начала курса лечения цитофлавином

Показатель	Контрольная группа (n = 58)	Группа с применением цитофлавина (n = 43)	p
Шок (степень)*	1,26 (0,93; 1,59)	1,58 (1,16; 2,00)	0,26
Уровень кровопотери (мл)*	1213 (959; 1467)	1259 (987; 1531)	0,71
Количество баллов по ШКГ**	10,0 (8,0; 12,0)	10,0 (8,0; 10,0)	0,4
Количество баллов по шкале PST**	25,0 (20,0; 33,0)	24,0 (17,0; 33,0)	0,53
Количество баллов по шкале SAPS II**	34,5 (28,0; 43,0)	40,0 (28,0; 47,0)	0,17
Количество баллов по шкале MODS 2 на 2-е сутки**	4,0 (3,0; 5,0)	4,0 (3,0; 5,0)	0,69

Примечание. Данные приведены в виде * M (–95% ДИ; +95% ДИ) и ** Me (LQ; UQ).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Включение цитофлавина в комплекс интенсивного лечения пациентов с тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмой со 2-х суток посттравматического периода (при условиях коррекции гемодинамики и дыхания) привело к снижению случаев возникновения множественных органных дисфункций (с вовлеченностью трех и более систем) в 1,4 раза ($p = 0,04$): в группе с применением цитофлавина 48,8 % (21 из 43), по сравнению с группой контроля 68,9 % (40 из 58). В группе с использованием цитофлавина статистически значимо уменьшилось число случаев возникновения церебральных дисфункций (в 1,5 раза; $p = 0,028$), нарушений со стороны сердечно-сосудистой (в 1,6 раз; $p = 0,033$) и дыхательной (в 1,4 раза; $p = 0,04$) систем.

При использовании цитофлавина уменьшилось в 1,7 раза ($p = 0,021$) число случаев возникновения гнойно-септических осложнений, в 1,9 раза – развитие бронхопневмоний ($p = 0,025$) и на 11,5 % – трофических нарушений ($p = 0,045$) (табл. 2). Это свидетельствует об общем цитопротекторном действии препарата. Полученные

Таблица 2. Характер и частота развития гнойно-септических осложнений у пациентов с тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмой в зависимости от особенностей интенсивного лечения

Осложнение	Группы сравнения		p
	I группа (контрольная) (n = 58)	II группа (с применением цитофлавина) (n = 43)	
Тяжелый сепсис	16 (27,6 %)*	5 (11,6 %)	0,05
Трахеобронхит	28 (48,3 %)	16 (37,2 %)	0,26
Бронхопневмония	26 (44,9 %)	10 (23,3 %)	0,025
Плеврит	3 (5,2 %)	3 (6,9 %)	0,7
Уроинфекция	13 (22,4 %)	5 (11,6 %)	0,16
Трофические нарушения	8 (13,8 %)	1 (2,3 %)	0,045
Гастрит или стресс-язва	3 (5,2 %)	–	0,13

Примечание. * Данные приведены в виде числа и процентного содержания от общего количества больных в группе.

Таблица 3. Длительность пребывания пациентов с тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмой в отделении реанимации и длительность госпитализации в зависимости от особенностей интенсивного лечения (М (-95 % ДИ; +95 % ДИ))

Показатель	Группы сравнения		p
	I группа (контрольная) (n = 58)	II группа (с применением цитофлавина) (n = 43)	
Длительность интенсивного лечения в отделении реанимации, сут	12,84 (9,95; 15,69)	9,63 (6,09; 13,17)	0,009
Длительность госпитализации, сут	27,64 (21,85; 33,43)	30,6 (24,71; 36,49)	0,24

результаты соответствуют данным А. И. Карпищенко и соавт. [2] и Ю. В. Зобнина и соавт. [12].

При проведении исследования не получено убедительных данных по снижению развития гастритов или стресс-язв при включении в интенсивное лечение тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмы цитофлавина (в I группе – в 5,2 % случаев (3/58), во II – нет случаев/43, $p = 0,13$). Однако в ряде работ [4, 5] отмечено повышение эффективности лечения энтеральной недостаточности и кровотечений из острых язв желудка и двенадцатиперстной кишки при применении цитофлавина. Авторами показано, что данный гастропротекторный эффект достигается путем повышения регионарного кровотока желудка и тонкой кишки.

Число случаев развития респираторного дистресс-синдрома у пациентов с черепно-мозговой травмой при применении цитофлавина сократилось в 1,7 раза ($p = 0,003$). В I группе количество больных с респираторным дистресс-синдромом было равно 68,9 % (40/58), во II – 39,5 % (17/43), $p = 0,003$.

Включение цитофлавина в комплексное интенсивное лечение пострадавших с тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмой способствовало более раннему регрессу нарушений функционирования органов и систем, начиная с 7-х суток посттравматического периода (рисунок).

Раннее применение цитофлавина позволило снизить длительность пребывания больных в отделении реанимации в 1,3 раза, $p = 0,009$ (табл. 3), что согласуется с данными С. Ф. Багненко и соавт. [11]. Длительность госпитализации в группах сравнения не имела статистически значимых различий.

Побочных эффектов на введение препарата цитофлавин выявлено не было.

ВЫВОД

Включение цитофлавина в комплекс интенсивного лечения пациентов с тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмой в ранние сроки (2-е сутки после травмы) при условии коррекции гемодинамики и дыхания приводит к снижению случаев возникновения множественных органических дисфункций (с вовлеченностью трех и более систем) в 1,4 раза ($p = 0,04$), сокращению числа случаев возникновения гнойно-септических осложнений в 1,7 раза ($p = 0,021$), более раннему регрессу нарушений функционирования органов и систем, уменьшению сроков нахождения в отделении реанимации в 1,3 раза ($p = 0,009$).

ЛИТЕРАТУРА

1. А. Д. Беляевский, А. С. Согилян, З. А. Немкова и др., *Общая реаниматол.*, **4**(1), 46 – 49 (2008).
2. А. И. Карпищенко, С. Н. Жерегеля, С. И. Глушков, *Экспер. и клин. фармакол.*, **73**(10), 40 – 42 (2010).
3. А. Н. Кондратьев, *Неотложная нейротравматология*, ГЭОТАР-Медиа, Москва (2009).
4. В. А. Косинец, И. В. Самсонова, *Новости хирургии*, **15**(4), 33 – 41, (2007).
5. В. А. Ступин, С. В. Силуянов, Г. О. Смирнова и др., *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*, № 8, 48 – 53 (2010).
6. В. В. Афанасьев, И. Ю. Лукьянова, *Особенности применения цитофлавина в современной клинической практике*, Тактик Студио, Санкт-Петербург (2010).
7. В. Г. Пасько, *Новости анестезиологии и реаниматологии*, № 3, 3 – 30 (2008).
8. В. Е. Розанов, В. А. Шафалинов, А. И. Болотников и др., *Инфекции в хирургии*, **7**(4), 22 – 24 (2009).
9. Г. А. Ливанов, Б. В. Батоцыренов, С. И. Глушков и др., *Применение цитофлавина при токсической и посгипоксической энцефалопатии*, Тактик Студио, Санкт-Петербург (2004).
10. С. В. Царенко, *Нейрореаниматология. Интенсивная терапия черепно-мозговой травмы*, Медицина, Москва (2006).
11. С. Ф. Багненко, А. Т. Мирзабаев, Б. В. Батоцыренов и др., *Вестник хирургии им. И. И. Грекова*, **170**(5), 14 – 18 (2011).
12. Ю. В. Зобнин, А. Г. Петрова, И. П. Провадо и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **74**(10), 39 – 42 (2011).
13. M. Decuypere, P. J. Klimo, *Surg. Clin. North Am.*, **92**(4), 939 – 957 (2012).
14. R. P. Dutton, L. G. Stansbury, S. Leone, et al., *J. Trauma*, **69**(3), 620 – 626 (2010).

Поступила 05.02.14

CLINICAL EFFECTIVENESS OF CYTOFLAVIN INCLUSION IN INTENSIVE CARE OF PATIENTS WITH COMBINED TRAUMATIC BRAIN INJURY

E. A. Lebedeva, A. A. Kurtasov, M. E. Belousova, Z. A. Nemkova, M. Yu. Kaminsky, R. V. Popov, and S. L. Trofimovich

Rostov State Medical University, per. Nakhichevskii 29, Rostov-on-don, 344022 Russia

Authors determine the clinical effectiveness of including cytoflavin in intensive care of patients with severe combined traumatic brain injury. A prospective blind randomized controlled study was conducted on two groups involving 101 participants. In group I (58 patients), the intensive care was standard. In group II (43 patients), the intensive care included cytoflavin which was added beginning with the second day of the post-traumatic period. For this purpose, 10 ml of cytoflavin was dissolved in 200 ml of 10% aqueous solution of glucose and was administered intravenously at a speed of 140 drops (7 ml) per minute within 7 days. The use of cytoflavin in complex intensive care of severe combined traumatic brain injury within two days after injury (with the proper correction of blood circulation and respiration) reduced the number of multiple organ dysfunctions, the number is purulent-septic complications, the time of regress in multiple organ dysfunctions, and the reanimation period in intensive care department on the average by a factor of 1.4 – 1.6 ($p < 0.005$).

Keywords: combined traumatic brain injury; cytoflavin