

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦИТОФЛАВИНА В ОПТИМИЗАЦИИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

Кан Т.В.¹, Симонова Н.В.¹, Кан А.Ч.²

¹ФГБОУ ВО Амурская государственная медицинская академия Минздрава России, Благовещенск, Россия

²ГАУЗ АО Амурская областная клиническая больница, Благовещенск, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценка эффективности цитофлавина в оптимизации фармакотерапии черепно-мозговой травмы.

Материал и методы. Обследовали 45 пациентов с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) легкой и средней степени тяжести в возрасте от 25 до 54 лет. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от назначенного лечения. В первую основную группу включили 25 пациентов, которые получали комплексную терапию: цитофлавин в течение 7 сут на фоне стандартной терапии согласно клиническим рекомендациям по лечению ЧМТ. Во вторую контрольную группу включили 20 пациентов с ЧМТ, которые получали только стандартную терапию. Определяли лабораторные показатели крови и их взаимосвязь с параметрами антиоксидантного статуса, оценивали динамику клинического состояния больных.

Результаты. Применение цитофлавина способствовало более выраженной в сравнении с контролем положительной динамике лабораторных показателей. Оптимизация фармакотерапии ЧМТ введением цитофлавина позволила достичь более выраженного регресса клинической симптоматики и сократить сроки госпитализации в сравнении с контрольной группой пациентов.

Ключевые слова: цитофлавин; черепно-мозговая травма; гематологические параметры; корреляционные связи; антиоксидантный статус; неврологический статус; сроки госпитализации; пациенты

Для цитирования: Кан Т.В., Симонова Н.В., Кан А.Ч. Эффективность цитофлавина в оптимизации фармакотерапии черепно-мозговой травмы. *Российский неврологический журнал*. 2022;27(2):85–92. DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-2-85-92

Для корреспонденции: Кан Татьяна Владимировна — аспирант кафедры госпитальной терапии с курсом фармакологии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России; врач — анестезиолог-реаниматолог ГАУЗ АО Амурская областная детская клиническая больница; e-mail: tanechka_malik@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Кан Т.В., <https://orcid.org/0000-0001-9183-5705>; e-mail: tanechka_malik@mail.ru

Симонова Н.В., <https://orcid.org/0000-0001-6805-2577>; e-mail: simonova.agma@yandex.ru

Кан А.Ч., <https://orcid.org/0000-0001-7835-6486>; e-mail: tanechka_malik@mail.ru

EFFICACY OF CYTOFLAVIN IN OPTIMIZING THE PHARMACOTHERAPY OF TRAUMATIC BRAIN INJURY

Кан Т.В.¹, Симонова Н.В.¹, Кан А.Ч.²

¹Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk, Russia

²Amur Regional Clinical Hospital, Blagoveshchensk, Russia

Abstract

Objective. To study the efficacy of Cytoflavinum optimizing the pharmacotherapy of traumatic brain injury.

Material and methods. We examined 45 patients with mild to moderate traumatic brain injury aged 25 to 54 years. The patients were divided into two groups depending on the prescribed treatment. The first index group included 25 patients with traumatic brain injury who received complex therapy: Cytoflavinum against the background of standard therapy in accordance with clinical guidelines for the treatment of traumatic brain injury. Cytoflavinum was injected intravenously, once a day, 10 ml in 200 ml of 0.9% sodium chloride solution at a rate of 60–80 drops/min (3–4 ml/min) daily for 7 days. The second control group included 20 patients with traumatic brain injury who received only standard therapy. In accordance with the purpose of the study, laboratory blood parameters and their correlation with the parameters of the antioxidant status were determined, and the dynamics of the clinical condition of patients was assessed.

Results and conclusion. The administration of Cytoflavinum to patients contributed to a more pronounced positive dynamics of laboratory blood parameters in comparison with the control. Optimization of the pharmacotherapy of traumatic brain injury by the administration of Cytoflavinum made it possible to achieve a more pronounced regression of clinical symptoms and reduce the duration of hospitalization in comparison with the control group of patients.

Key words: Cytoflavinum; traumatic brain injury; hematological parameters; correlations; antioxidant status; neurological status; hospital stay; patients

For citation: Kan T.V., Simonova N.V., Kan A.Ch. Efficacy of cytoflavin in optimizing the pharmacotherapy of traumatic brain injury. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2022;27(2):85–92. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-2-85-92

For correspondence: Kan T.V. — e-mail: tanechka_malik@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Kan T.V., <https://orcid.org/0000-0001-9183-5705>; e-mail: tanechka_malik@mail.ru

Simonova N.V., <https://orcid.org/0000-0001-6805-2577>; e-mail: simonova.agma@yandex.ru

Kan A.Ch., <https://orcid.org/0000-0001-7835-6486>; e-mail: tanechka_malik@mail.ru

Received 15.03.2022

Accepted 22.03.2022

Сокращения: АЛАТ — аланинаминотрансфераза; АОС — антиоксидантная система; АсАТ — аспаратаминотрансфераза; АФК — активные формы кислорода; ГЛ — гидроперекиси липидов; ДК — диеновые конъюгаты; МДА — малоновый диальдегид; ПОЛ — перекисное окисление липидов; ФМН — флавиномононуклеотид; ЦП — церулоплазмин; ЧМТ — черепно-мозговая травма; ШКГ — шкала комы Глазго; ЩФ — щелочная фосфатаза; NAD^+ — никотинамидадениндинуклеотид окисленный.

Введение

Известно, что ЧМТ сопровождается определенной последовательностью биохимических реакций, обусловленных клеточным повреждением с формированием тканевой гипоксии в условиях активации анаэробного гликолиза, потенцирующего энергетический дефицит [1]. Гипоксия приводит к нарушению процессов биологического окисления и энергетического обмена [2], в связи с чем развивается дисфункция Na^+/K^+ -АТФазы и нарушается процесс формирования мембранных потенциалов с последующим повреждением элементов цитоскелета и транспортных систем клетки [3]. Увеличение цитоплазматического pH приводит к повышению проницаемости мембран лизосом и разрушению клеточных структур под действием лизосомальных гидролаз. Важнейшим звеном патогенеза гипоксии являются активация процессов ПОЛ, увеличение продукции АФК и развитие оксидативного стресса [4, 5]. В связи с этим проведение патогенетически обоснованной фармакокоррекции с использованием лекарственных препаратов, обладающих антигипоксическим и антиоксидантным действием, является перспективным у пациентов с ЧМТ и создает предпосылки для изучения клинической эффективности сукцинатсодержащих препаратов, в частности цитофлавина (НТФФ «ПОЛИСАН», Санкт-Петербург, Россия), нивелирующих за счет янтарной кислоты как гипоксию, так и оксидативный стресс. Увеличение при гипоксии уровня сукцината, являющегося субстратом комплекса II электронтранспортной цепи, позволяет поддерживать интенсивную работу сукцинатдегидрогеназы и дыхательной цепи, предотвращая истощение запасов энергии и гибель клетки [6]. В тканевом метаболизме начинают преобладать аэробные процессы, что способствует нормализации

pH биологических сред и замедляет ПОЛ [7]. Результаты исследований показали, что введение пациентам с ЧМТ натрия сукцината путем церебрального микродиализа стимулировало процессы биологического окисления, повышало продукцию пирувата и утилизацию глюкозы; одновременно с этим в пораженных нейронах уменьшался уровень глутамата, что снижало вероятность иксайтотоксических реакций [8]. Помимо янтарной кислоты в рецептуру препарата цитофлавин входит никотинамид — предшественник биосинтеза NAD^+ . Доклиническими исследованиями показана эффективность никотинамида при ЧМТ, подтвердившая наличие антигипоксического эффекта [9]. В свою очередь рибофлавин, входящий в состав цитофлавина, является предшественником синтеза ФМН и способен в условиях гипоксии поддержать активность комплекса I электронтранспортной цепи, что способствует редукции церебральной ишемии и выраженности неврологического дефицита, подтвержденной результатами эксперимента [10]. Следовательно, изучение возможности оптимизации фармакотерапии ЧМТ введением цитофлавина позволит обосновать необходимость включения сукцинатсодержащего препарата в протоколы лечения пациентов с ЧМТ.

Цель работы — оценка эффективности препарата цитофлавин в оптимизации фармакотерапии черепно-мозговой травмы.

Материал и методы

Обследовали 45 пациентов с ЧМТ легкой и средней степени тяжести в возрасте от 25 до 54 лет, находящихся на стационарном лечении в нейрохирургическом отделении ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница» (Благовещенск).

Критерии включения больных в исследование: верифицированный диагноз ЧМТ (S06 по МКБ-10); наличие клинических и нейровизуализационных признаков ушиба головного мозга; уровень сознания по ШКГ 11–14 баллов; адекватные показатели деятельности сердечно-сосудистой, дыхательной и мочевыделительной систем; возраст от 18 до 60 лет; добровольное информированное согласие.

Критерии исключения: состояние после ЧМТ, сопровождающееся отеком головного мозга (согласно данным клинической картины и КТ головного мозга); уровень сознания по ШКГ меньше 11 баллов;

тяжелые сопутствующие заболевания внутренних органов; выраженные нарушения функции почек; гипернатриемия; невозможность внутривенного введения препаратов (связанное с психическим состоянием пациентов); гиперчувствительность к препарату цитофлавин в анамнезе.

Пациенты были разделены на две группы: больные контрольной группы (20 человек) получали стандартное лечение согласно клиническим рекомендациям по лечению ЧМТ; в основной группе (25 человек) комплекс стандартной терапии дополнен введением цитофлавина внутривенно капельно 1 раз в день 10 мл в 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида со скоростью 60–80 капель/мин (3–4 мл/мин) ежедневно в течение 7 дней.

Пациенты контрольной и основной групп сопоставимы по возрасту, статистически значимой разницы между группами по тяжести повреждения и по тяжести состояния при поступлении не было. Клиническая картина и данные инструментальных методов исследования свидетельствовали о наличии закрытой изолированной первичной ЧМТ. Тяжесть травмы соответствовала легкой и среднетяжелой ЧМТ (ушибу мозга легкой и средней степени тяжести), что подтверждено данными КТ головного мозга (наличие очагов в виде зон пониженной плотности, субарахноидальных кровоизлияний).

Взятие венозной крови осуществляли в 1-е сутки (при поступлении в стационар до лечения) и на 8-е сутки госпитализации. Оценивали концентрацию общего белка, альбумина, глюкозы, уровень общего билирубина, мочевины, креатинина, АсАТ, АлАТ,

ЩФ на биохимическом анализаторе Humastar 600 (Германия). Гематологические параметры определяли на гематологическом анализаторе Micros-60 b Pentra-60 abhvs ABX Diagnostix (Horiba, Франция). Содержание продуктов ПОЛ и основных компонентов АОС в плазме крови пациентов определяли в динамике на 1-е и 8-е сутки госпитализации. Кровь для приготовления плазмы получали путем пункции кубитальной вены. Плазму отделяли от форменных элементов крови центрифугированием при 3000 об/мин в течение 10 мин в первые 2 ч после взятия крови, консервировали и хранили до момента исследования при температуре -18°C . Интенсивность процессов ПОЛ оценивали, исследуя содержание ГЛ по методике Л.А. Романовой, И.Д. Стальной [11], ДК по методике И.Д. Стальной [12], МДА по методике И.Д. Стальной, Т.Г. Гаришвили [13], основных компонентов АОС — ЦП по методике В.Г. Колба, В.С. Камышникова [14], активность каталазы по методике в модификации Е.А. Бородина [15]. В работе использовали приборы: спектрофотометр КФК-2МП (Загорский оптико-механический завод, производственное объединение «ЗОМЗ», Россия), спектрофотометр UNICO (UNITED PRODUCTS & INSTRUMENTS, США), фотоэлектроколориметр Solar PV 1251 С (ЗАО «СОЛАР», Беларусь). Уровень сознания оценивался согласно ШКГ при поступлении в стационар, на 5-й и 8-й день терапии. Статистическую обработку результатов проводили с использованием критерия Стьюдента (t) с помощью программы Statistica v.6.0. Исследование связи между количественными признаками осуществляли

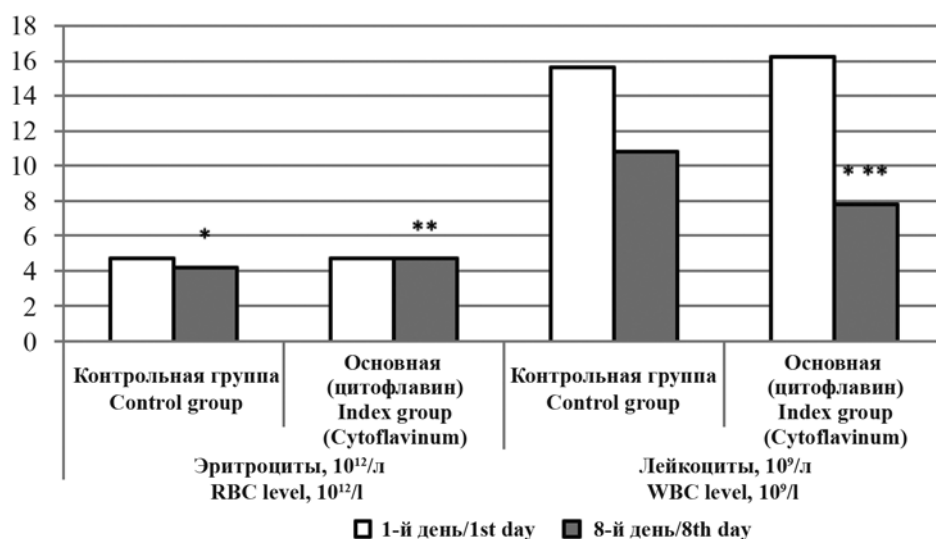


Рис. 1. Динамика лабораторных показателей крови до и после проведения стандартного лечения и терапии с включением цитофлавина (8-й день наблюдения)

Примечание. Здесь и на рис. 2, 3: * — достоверность различия показателей по сравнению с пациентами до лечения (1-й день наблюдения) ($p < 0,05$); ** — достоверность различия показателей по сравнению с пациентами контрольной группы (стандартная терапия) ($p < 0,05$)

Fig. 1. Laboratory shift of blood values before and after standard medical treatment and therapy including Cytosine (the 8th day of observation)

Note. Hereinafter (in fig. 2, 3): * — significance of differences in values compared to those in patients before treatment (the 1st day of observation) ($p < 0.05$); ** — significance of differences in values compared to those in patients of the control group (standard medical therapy) ($p < 0.05$)

при помощи парного коэффициента линейной корреляции Пирсона (r), где $r = 0,7-1,0$ — сильная зависимость; $r = 0,69-0,3$ — умеренная зависимость; $r < 0,29$ — слабая зависимость. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости принимался равным 0,05.

Результаты

Проведенными ранее исследованиями было показано, что в остром периоде ЧМТ оксидативный стресс, усугубляемый гипоксией, предопределяет целесообразность назначения фармакокорректоров, устраняющих гиперинтенсивность процессов липопероксидации [16], нивелирующих расстройства метаболизма, более выраженные в тканях с низкой резистентностью к гипоксии (нервная система,

система крови и кровообращения, дыхания) [17]. Оценка клинико-биохимического статуса показала, что инфузии цитофлавина в составе стандартной терапии ЧМТ приводят к увеличению количества эритроцитов относительно контроля на 12% ($p < 0,05$) и снижению содержания лейкоцитов на 28% ($p < 0,05$), что позволило зарегистрировать положительную динамику от 1-го к 8-му дню наблюдения, составившую 52% ($p < 0,05$) в отношении лейкоцитов (рис. 1), 20% — сегментоядерных нейтрофилов ($p < 0,05$), 29% — моноцитов на фоне увеличения лимфоцитов на 43% ($p < 0,05$). Тенденция к положительной динамике гематологических показателей была зарегистрирована и в процессе стандартной терапии (контрольная группа), однако

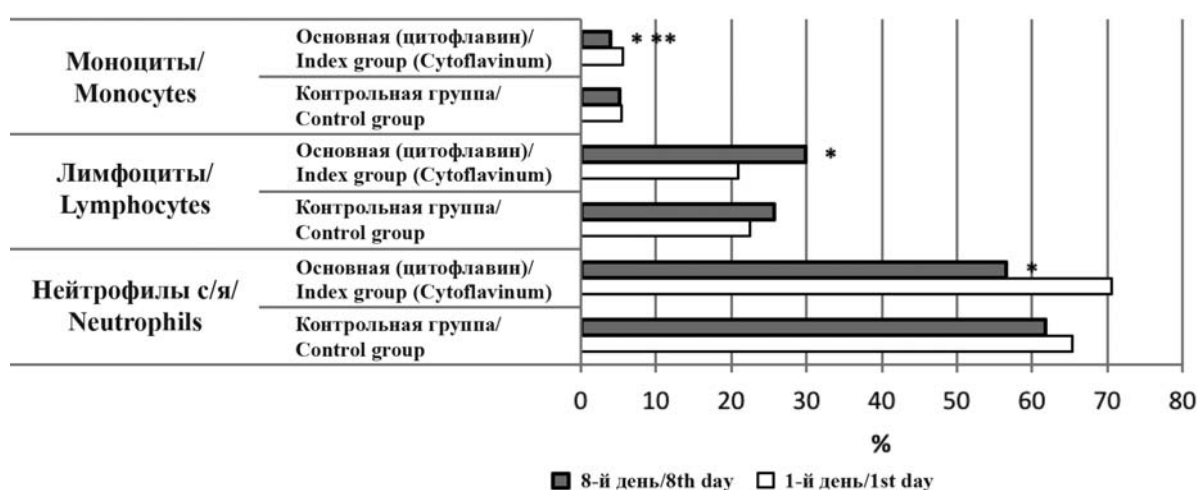


Рис. 2. Динамика лабораторных показателей крови до и после проведения стандартного лечения и терапии с включением цитофлавина (8-й день наблюдения)

Fig. 2. Laboratory shift of blood values before and after standard medical treatment and therapy including Cytoflavinum (the 8th day of observation)

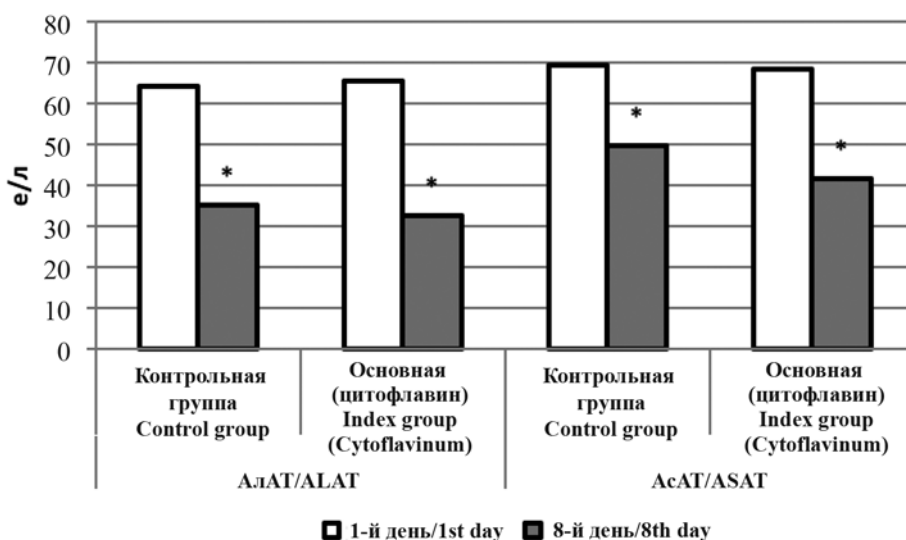


Рис. 3. Динамика активности аминотрансфераз до и после проведения стандартного лечения и терапии с включением цитофлавина (8-й день наблюдения)

Fig. 3. Dynamics of aminotransferase activity before and after standard medical treatment and therapy including Cytoflavinum (the 8th day of observation)

Таблица 1

Корреляционная матрица лабораторных показателей крови и параметров системы ПОЛ/АОС у пациентов с черепно-мозговой травмой на фоне стандартного лечения и терапии с включением цитофлавина

Группы пациентов	Показатели	ГЛ	ДК	МДА	ЦП	Каталаза
Контрольная группа (стандартная терапия), $n = 20$	Эритроциты	-0,72*	-0,34	-0,46	0,54	0,46
	Лейкоциты	0,52	0,66*	0,49	-0,29	0,68*
	Лимфоциты	-0,56*	-0,22	-0,50	0,48	0,44
	Моноциты	0,69*	0,58	0,34	-0,45	0,18
	Глюкоза	0,48	0,33	0,52	-0,39	-0,62*
	Общий белок	-0,01	-0,20	-0,39	0,52	0,49
	Общий билирубин	0,20	0,06	0,42	-0,54*	-0,50
	АлАТ	0,65*	0,44	0,72*	-0,35	-0,68*
	АсАТ	0,32	0,28	0,59*	-0,26	-0,59*
Основная группа (стандартная терапия + цитофлавин), $n = 25$	Эритроциты	-0,35	-0,54*	-0,72*	0,42	0,78*
	Лейкоциты	0,50	0,48	0,75*	-0,48	-0,59*
	Лимфоциты	-0,33	-0,49	-0,63*	0,56*	0,34
	Моноциты	0,24	0,35	0,56*	-0,25	-0,49
	Глюкоза	0,46	0,58	0,62	-0,33	0,59*
	Общий белок	-0,32	-0,25	-0,40	0,56*	-0,40
	Общий билирубин	0,35	-0,24	0,38	-0,54*	-0,52
	АлАТ	0,48	0,39	0,59*	-0,38	-0,60*
	АсАТ	0,29	0,44	0,61*	-0,32	-0,58*

Примечание: статистическая корреляционная связь при $p < 0,05$.

Table 1

Complete correlation matrix of laboratory blood values and parameters of the lipid peroxidation/antioxidant system in patients with craniocerebral injury against the background of standard medical treatment and therapy including Cytoflavinum

Groups of patients	Values	Hydroperoxide of lipids	Diene conjugates	Malondialdehyde	Ceruloplasmin	Catalase
Control group (standard medical therapy), $n = 20$	Absolute RBC level	-0.72*	-0.34	-0.46	0.54	0.46
	Absolute WBC level	0.52	0.66*	0.49	-0.29	0.68*
	Lymphocytes	-0.56*	-0.22	-0.50	0.48	0.44
	Absolute monocyte level	0.69*	0.58	0.34	-0.45	0.18
	Glucose	0.48	0.33	0.52	-0.39	-0.62*
	TP	-0.01	-0.20	-0.39	0.52	0.49
	TB	0.20	0.06	0.42	-0.54*	-0.50
	ALAT	0.65*	0.44	0.72*	-0.35	-0.68*
	ASAT	0.32	0.28	0.59*	-0.26	-0.59*
Index group (standard medical therapy + Cytoflavinum), $n = 25$	Absolute RBC level	-0.35	-0.54*	-0.72*	0.42	0.78*
	Absolute WBC level	0.50	0.48	0.75*	-0.48	-0.59*
	Lymphocytes	-0.33	-0.49	-0.63*	0.56*	0.34
	Absolute monocyte level	0.24	0.35	0.56*	-0.25	-0.49
	Glucose	0.46	0.58	0.62	-0.33	0.59*
	TP	-0.32	-0.25	-0.40	0.56*	-0.40
	TB	0.35	-0.24	0.38	-0.54*	-0.52
	ALAT	0.48	0.39	0.59*	-0.38	-0.60*
	ASAT	0.29	0.44	0.61*	-0.32	-0.58*

Note: statistic correlation at $p < 0.05$.

различия были недостоверны, количество лейкоцитов на 8-е сутки наблюдения у больных ЧМТ было выше верхней границы физиологической нормы (рис. 2).

Оценивая биохимические параметры крови у пациентов, получавших цитофлавин в дополнение к стандартной терапии, необходимо отметить положительную динамику печеночных трансаминаз в процессе лечения: активность АлАТ уменьшилась в 2 раза ($p < 0,05$), АсАТ — в 1,6 раза ($p < 0,05$), что позволило констатировать более выраженное стабилизирующее влияние оптимизированной терапии

в сравнении со стандартной на функциональную активность печени (рис. 3).

Таким образом, положительное влияние оптимизированной сукцинатсодержащим фармакокорректором терапии ЧМТ на лабораторные показатели крови связано, на наш взгляд, с антигипоксическим и антиоксидантным действием препарата цитофлавин, обладающим способностью стабилизировать клеточные мембраны, препятствуя накоплению продуктов радикального характера и повышая активность антиоксидантной защиты, что было подтверждено определением корреляционных взаимосвязей между

Таблица 2

Динамика клинической картины у пациентов с черепно-мозговой травмой на фоне стандартного лечения и терапии с включением цитофлавина

Сроки госпитализации, сутки	Группы пациентов	
	Контрольная группа (стандартная терапия), $n = 20$	Основная группа (стандартная терапия + цитофлавин), $n = 25$
1-е сутки	Выраженная головная боль, головокружение, тошнота, рвота (редко, более 2 раз), мелкоамблиопический горизонтальный нистагм, асимметрия сухожильных и кожных рефлексов, тахипноэ (до 24 в минуту), тахикардия (до 100 ударов в минуту)	Выраженная головная боль, головокружение, тошнота, рвота (редко, более 2 раз), мелкоамблиопический горизонтальный нистагм, асимметрия сухожильных и кожных рефлексов, тахипноэ (до 24 в минуту), тахикардия (до 100 ударов в минуту)
3-е сутки	Клиническая картина сохраняется	Клиническая картина менее выражена, рвота отсутствует
5-е сутки	Сохраняется постконтузионный синдром (часто более 7 дней)	Жалобы на незначительную головную боль, головокружение при смене положения тела, рефлексы симметричны

Table 2

Dynamics of the disease pattern in patients with craniocerebral injury against the background of standard medical treatment and therapy including Cytoflavinum

Hospitalization time, days	Groups of patients	
	Control group (standard medical therapy), $n = 20$	Index group (standard medical therapy + Cytoflavinum), $n = 25$
The 1 st day	Pronounced headache, dizziness, nausea, vomiting (rarely, more than twice), small-swinging horizontal nystagmus, asymmetry of tendon and skin reflexes, tachypnea (up to 24 breaths per minute), tachycardia (up to 100 beats per minute)	Pronounced headache, dizziness, nausea, vomiting (rarely, more than twice), small-swinging horizontal nystagmus, asymmetry of tendon and skin reflexes, tachypnea (up to 24 breaths per minute), tachycardia (up to 100 beats per minute)
The 3 rd day	The disease pattern remains unchanged	The disease pattern is less pronounced, no vomiting
The 5 th day	Postconcussional syndrome is preserved (often for 7 days and more)	Complaints of a slight headache, dizziness when changing body position, reflexes are symmetrical

гематологическими параметрами и активностью системы ПОЛ/АОС у пациентов с ЧМТ (табл. 1).

В результате корреляционного анализа было установлено, что у пациентов с ЧМТ (контрольная группа) регистрируется сильная обратная связь между концентрацией ГЛ и количеством эритроцитов ($r = -0,72$), умеренная обратная связь между

ГЛ и лимфоцитами ($r = -0,56$), что свидетельствует о снижении данных гематологических показателей в ответ на увеличение содержания первичного продукта липопероксидации. В свою очередь, с накоплением ГЛ увеличивается количество моноцитов ($r = 0,69$) и активность АЛАТ ($r = 0,65$), что подтверждается прямой зависимостью в обозначенных

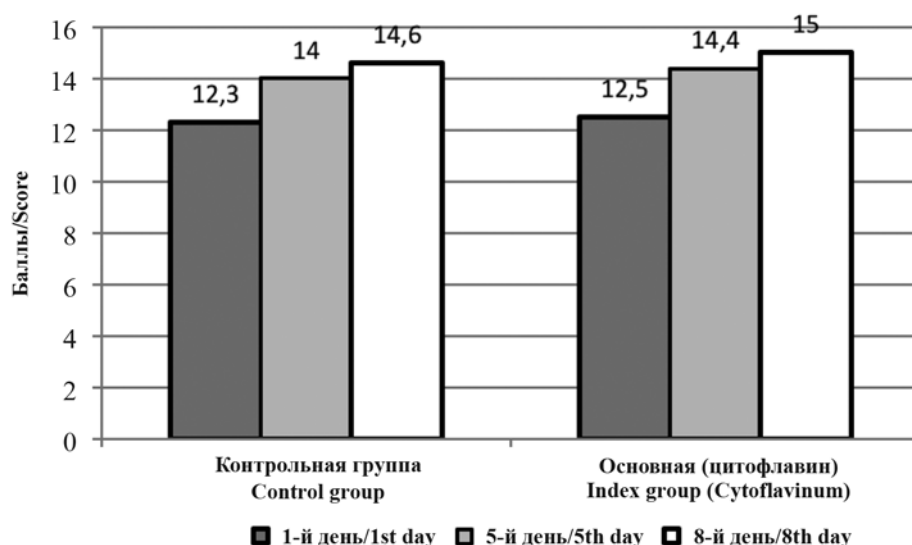


Рис. 4. Динамика уровня сознания по шкале комы Глазго у пациентов с черепно-мозговой травмой до и после проведения стандартного лечения и терапии с включением цитофлавина

Fig. 4. Dynamics of the level of consciousness according to the Glasgow Coma Scale in patients with craniocerebral injury before and after standard medical treatment and therapy including Cytoflavinum

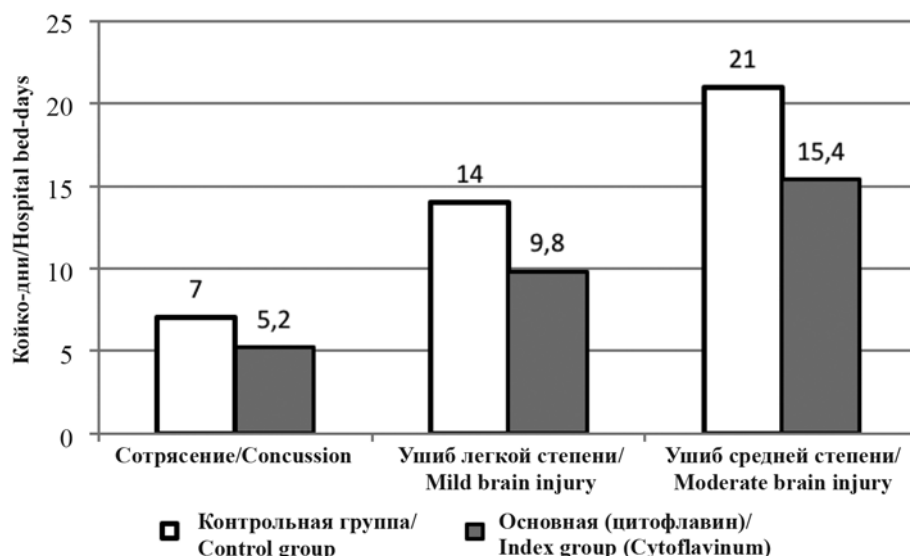


Рис. 5. Сроки госпитализации у пациентов с черепно-мозговой травмой после проведения стандартного лечения и терапии с включением цитофлавина

Fig. 5. Hospitalization time for patients with craniocerebral injury after standard medical treatment and therapy including Cytoflavinum

парах. Аналогичной по силе (умеренная) и направлению (прямая) зарегистрирована взаимозависимость в парах ДК и лейкоциты ($r = 0,66$), каталаза и лейкоциты ($r = 0,68$). Активность печеночных трансаминаз зависит от степени накопления МДА, что выражается формированием прямых взаимосвязей между МДА и активностью АсАТ ($r = 0,72$), МДА и АлАТ ($r = 0,59$), причем в первой паре по силовой характеристике связь является сильной, во второй — умеренной. Обратной умеренной достоверной связью характеризуется активность ЦП и содержание общего билирубина ($r = -0,54$), что свидетельствует об увеличении уровня биохимического маркера при снижении активности одного из ключевых компонентов АОС.

Оценка корреляционных связей в основной группе пациентов (цитофлавин) позволила установить наличие сильных взаимосвязей в парах МДА и эритроциты, МДА и лейкоциты ($r = 0,75$), каталаза и эритроциты ($r = 0,78$), причем в последних двух парах связь была прямой. Обратная по направлению и умеренная по силе взаимозависимость зарегистрирована между ДК и эритроцитами ($r = -0,54$), МДА и лимфоцитами ($r = -0,63$), каталазой и лейкоцитами ($r = -0,59$). В парах ЦП и лимфоциты, МДА и моноциты зафиксированы одинаковые по направлению, силе и значению взаимосвязи ($r = 0,56$). Аналогичные по направлению и силе установлены взаимосвязи в парах МДА и АлАТ ($r = 0,59$), МДА и АсАТ ($r = 0,61$), ЦП и общий белок ($r = 0,56$). Кроме того, было отмечено, что с ростом активности каталазы увеличивается уровень глюкозы ($r = 0,59$) и активность печеночных трансаминаз АлАТ и АсАТ ($r = 0,60$ и $r = 0,58$ соответственно). Снижением концентрации реагирует общий билирубин на рост уровня ЦП ($r = -0,54$), что подтверждается наличием умеренной по силе и обратной по направлению корреляционной взаимосвязи.

Преобладание числа и силы межсистемных взаимосвязей при использовании цитофлавина свидетельствует о компенсации окислительных процессов вводимым сукцинатсодержащим фармакокорректором, обеспечивающим повышение активности эндогенной АОС организма за счет прежде всего наличия янтарной кислоты в рецептуре препарата, устраняющей митохондриальную дисфункцию в остром периоде травмы.

Полученные лабораторные данные были подтверждены результатами клинической оценки состояния больных в зависимости от проводимой терапии (табл. 2). Фармакотерапия ЧМТ с введением цитофлавина позволила достичь более выраженной положительной динамики клинической картины по сравнению с пациентами группы контроля, что выражалось отсутствием рвоты и менее выраженными клиническими неврологическими симптомами, регрессировавшими к 5-му дню наблюдения; уровень сознания ШКГ к 8-му дню наблюдения составил 15 баллов против 14,6 баллов в группе пациентов, получавших стандартную терапию (рис. 4).

Положительная динамика и регресс клинической симптоматики при оптимизированной терапии позволили сократить сроки госпитализации в сравнении с контрольной группой пациентов (рис. 5): использование препарата цитофлавин в составе стандартной терапии способствовало уменьшению койко-дней, проведенных в стационаре, на 1,8 при сотрясении головного мозга, 4,2 — при ушибе головного мозга легкой степени и 5,6 — при ушибе головного мозга средней степени тяжести.

Заключение. Таким образом, оценка анализируемых параметров при стандартной и оптимизированной терапии ЧМТ демонстрирует положительное влияние цитофлавина на динамику и регресс клинической симптоматики и обосновывает

целесообразность его применения для оптимизации терапии пациентов с черепно-мозговой травмой.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Орлов Ю.П., Афанасьев В.В. Гипоксия и гипероксия в практике анестезиолога-реаниматолога. Роль сукцинатов при критических состояниях. *Новости хирургии*. 2018;26(2):226–237. [Orlov Yu.P., Afanas'ev V.V. Hypoxia and hyperoxia in anesthesiologist-reanimatologist practice. The role of succinates in critical conditions. *Surgery News*. 2018;26(2):226–237. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2018.2.226>
2. Лукьянова Л.Д., Кирова Ю.И., Германова Э.Л. Роль сукцината в регуляции срочной экспрессии HIF-1A при гипоксии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2017;164(9):273–279. [Lukyanova L.D., Kirova Yu.I., Germanova E.L. The role of succinate in the regulation of HIF-1A urgent expression during hypoxia. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2017;164(9):273–279. (In Russ.)].
3. Приходько В.А., Селизарова Н.О., Оковитый С.В. Молекулярные механизмы развития гипоксии и адаптации к ней. Часть I. *Архив патологии*. 2021;83(2):52–61. [Prikhodko V.A., Selizarova N.O., Okovityi S.V. Molecular mechanisms for hypoxia development and adaptation to it. Part I. *Archive of Pathology*. 2021;83(2):52–61. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/patol20218302152>
4. Симонова Н.В. Фитопрепараты в коррекции процессов перекисного окисления липидов, индуцированных ультрафиолетовым облучением: автореферат дис. ... д-ра биол. наук. Благовещенск. 2012. [Simonova N.V. Phytopreparations in the correction of processes of lipid peroxidation induced by ultraviolet irradiation. abstract dis. ... Dr. Biol. Sciences. Blagoveshchensk. 2012. (In Russ.)].
5. Бондаренко Д.А., Смирнов Д.В., Симонова Н.В., Доровских В.А., Штарберг М.А. Эффективность реамберина в коррекции процессов перекисного окисления липидов в плазме крови больных раком яичников. *Онкология. Журнал имени П.А. Герцена*. 2018;7(6):40–44. [Bondarenko D.A., Smirnov D.V., Simonova N.V., Dorovskikh V.A., Shtarberg M.A. Efficacy of reamberin in the correction of lipid peroxidation processes in the plasma of patients with ovarian cancer. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2018;7(6):40–44. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/onkolog2018706140>
6. Приходько В.А., Селизарова Н.О., Оковитый С.В. Молекулярные механизмы развития гипоксии и адаптации к ней. Часть II. *Архив патологии*. 2021;83(3):62–69. [Prikhodko V.A., Selizarova N.O., Okovityi S.V. Molecular mechanisms of hypoxia and adaptation to it. Part II. *Archive of Pathology*. 2021;83(3):62–69. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/patol20218303162>
7. Grimolizzi F., Arranz L. Multiple faces of succinate beyond metabolism in blood. *Haematologica*. 2018;103(10):1586–1592. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.196097>
8. Jalloh I., Helmy A., Howe D.J., Shannon R.J., Grice P., Mason A., Gallagher C.N., Stovell M.G., van der Heide S., Murphy M.P., Pickard J.D., Menon D.K., Carpenter T.A., Hutchinson P.J., Carpenter K.L. Focally perfused succinate potentiates brain metabolism in head injury patients. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2017;37(7):2626–2638. <https://doi.org/10.1177/0271678X16672665>
9. Shear D.A., Dixon C.E., Bramlett H.M., Mondello S., Dietrich W.D., Deng-Bryant Y., Schmid K.E., Wang K.K., Hayes R.L., Povlishock J.T., Kochanek P.M., Tortella F.C. Nicotinamide treatment in traumatic brain injury: operation brain trauma therapy. *J. Neurotrauma*. 2016;33(6):523–537. <https://doi.org/10.1089/neu.2015.4115>
10. Stepanova A., Sosunov S., Niatetskaya Z., Konrad C., Starkov A.A., Manfredi G., Wittig I., Ten V., Galkin A. Redox-dependent loss of flavin by mitochondrial complex I in brain ischemia/reperfusion injury. *Antioxid Redox Signal.* 2019;31(9):608–622. <https://doi.org/10.1089/ars.2018.7693>
11. Романова Л.А., Стальная И.Д. Метод определения гидроперекисей липидов с помощью тиоцианата аммония. *Современные методы в биохимии*. М.: Медицина, 1977:64–65. [Romanova L.A., Stalnaya I.D. Method for the determination of lipid hydroperoxides using ammonium thiocyanate. *Modern methods in biochemistry*. M.: Medicine, 1977:64–65. (In Russ.)].
12. Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот. *Современные методы в биохимии*. М.: Медицина, 1977:63–64. [Stalnaya I.D. Method for determination of diene conjugation of unsaturated higher fatty acids. *Modern methods in biochemistry*. M.: Medicine, 1977:63–64. (In Russ.)].
13. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. *Современные методы в биохимии*. М.: Медицина, 1977:66–68. [Stalnaya I.D., Garishvili T.G. Method for the determination of malonic dialdehyde using thiobarbituric acid. *Modern methods in biochemistry*. M.: Medicine, 1977:66–68. (In Russ.)].
14. Колб В.Г., Камышников В.С. Клиническая биохимия. Минск. 2000. [Kolb V.G., Kamysnikov V.S. Clinical biochemistry. Minsk. 2000. (In Russ.)].
15. Королук Н.Д., Иванова Л.И., Майорова И.Г. Метод определения активности каталазы. *Лабораторное дело*. 2000;1:16–19. [Korolyuk N.D., Ivanova L.I., Maiorova I.G. Method for determining catalase activity. *Laboratory work*. 2000;1:16–19. (In Russ.)].
16. Кан Т.В., Доровских В.А., Симонова Н.В., Кан А.Ч., Штарберг М.А. Исследование влияния цитофлавина на показатели антиоксидантной системы у пациентов с черепно-мозговой травмой средней степени тяжести. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2021;84(6):16–20. [Kan T.V., Dorovskikh V.A., Simonova N.V., Kan A.Ch., Shtarberg M.A. Studying the effect of cytoflavin on antioxidant system indicators in patients with moderate traumatic brain injury. *Rus. Journal of Experimental and Clinical Pharmacology*. 2021;84(6):16–20. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2021-84-6-16-20>
17. Литвицкий П.Ф. Гипоксия. *Вопросы современной педиатрии*. 2016;15(1):45–58. [Litvitsky P.F. Hypoxia. *Current Pediatrics*. 2016;15(1):45–58. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15690/vsp.v15i1.1499>



Жизнь продолжается!

Цитофлавин®



- обеспечивает усиление аэробного гликолиза и утилизации глюкозы в нейронах ¹
- способствует увеличению устойчивости мембран нервных и глиальных клеток к ишемии ¹
- высокая эффективность при лечении инсульта, доказана в многоцентровом РКИ* ²
- высокий уровень доказательности подтвержден результатами мета-анализа ³

РЕКЛАМА. Регистрационный номер 003135/01 от 29.06.2016

¹ Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Цитофлавин;

² С.А. Румянцева с соавторами//Журнал Неврологии и Психиатрии, 8, 2015;

³ П.В. Мазин с соавторами//Журнал Неврологии и Психиатрии, 3, 2017.

*РКИ-рандомизированное клиническое исследование

www.polysan.ru