

П. Р. КАМЧАТНОВ¹, Б. А. АБУСУЕВА², М. А. ЕВЗЕЛЬМАН³, З. Х. ОСМАЕВА⁴, Е. В. МИТЯЕВА³

¹ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

² ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Махачкала

³ ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И. С. Тургенева», Орел

⁴ ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет», Грозный

Течение острого ишемического инсульта у больных, получавших Цитофлавин

Камчатнов Павел Рудольфович

д. м. н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

E-mail: pavkam7@gmail.com

Резюме.

Цель исследования: изучение влияния препарата «Цитофлавин» на частоту развития пневмонии в остром периоде ишемического инсульта (ИИ).

Дизайн: мультицентровое проспективное сравнительное рандомизированное клиническое исследование.

Материалы и методы. Наблюдали 101 больного с ИИ: 48 человек, помимо унифицированной терапии, получали цитофлавин по 20 мл внутривенно (первая группа), у 53 человек применяли только унифицированную терапию (вторая группа). Оценивали частоту случаев развития пневмонии, функциональный исход ИИ, изменения лейкоцитарной формулы крови исходно, на 5-е и 9-е сутки наблюдения.

Результаты. Клинико-лабораторные показатели обеих групп на момент госпитализации не различались. На 9-е сутки у пациентов первой группы в сравнении со второй группой отмечены менее выраженный очаговый неврологический дефицит ($9,4 \pm 1,9$ против $12,8 \pm 2,0$ балла по шкале оценки тяжести инсульта Национального института здоровья США, NIHSS) и большая способность к самообслуживанию ($78,3 \pm 9,2$ против $65,3 \pm 5,3$ по индексу Бартел), различия статистически значимы: $p < 0,05$. Впервые установлено, что у больных с ИИ, получающих цитофлавин, реже развивается инсульт-ассоциированная пневмония.

Заключение. Полученные данные дают основания предполагать, что у цитофлавина имеются свойства, позволяющие снизить риск развития пневмонии. Конкретные механизмы такого действия препарата требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: ишемический инсульт, атеротромботический инсульт, кардиоэмболический инсульт, пневмония, инсульт-ассоциированная пневмония, цитофлавин, лечение.

P. R. KAMCHATNOV¹, B. A. ABUSUEVA², M. A. EVZELMAN³, Z. KH. OSMAEVA⁴, E. V. MITYAEVA³

¹ FSBEI HE «Pirogov Russian national research medical university», Ministry of health of the Russian Federation, Moscow

² FSBEI HE «Dagestan state medical university», Ministry of health of the Russian Federation, Makhachkala

³ FSBEI HE «Oryol state university named after I. S. Turgenev», Orel

⁴ FSBEI HE «Chechen state university», Grozny

The course of acute ischemic stroke in patients receiving Cytoflavin

Pavel R. Kamchatnov

doctor of medical sciences, professor of the department of neurology, neurosurgery and medical genetics of the faculty of medicine of the FSBEI HE «Pirogov Russian national research medical university», Ministry of health of the Russian Federation

E-mail: pavkam7@gmail.com

Summary. Objective: to study the effect of Cytoflavin on the incidence of pneumonia in the acute period of ischemic stroke (IS).

Design: multicenter, prospective, comparative, randomized clinical trial.

Materials and methods. 101 patients with IS were observed: 48 people, in addition to unified therapy, received Cytoflavin 20 ml intravenously (first group), 53 people used only unified therapy (second group). The incidence of pneumonia, the functional outcome of IS, changes in the leukocyte blood count at baseline, on the 5th and 9th days of observation were assessed.

Results. Clinical and laboratory parameters of both groups at the time of hospitalization did not differ. On the 9th day, patients of the first group compared with the second group showed less pronounced focal neurological deficit ($9,4 \pm 1,9$ vs. $12,8 \pm 2,0$ points on the National Institutes of Health Stroke Severity Scale, NIHSS) and greater ability to self-service ($78,3 \pm 9,2$ versus $65,3 \pm 5,3$ according to the Bartel index), the differences are statistically significant: $p < 0,05$. It was established for the first time that stroke-associated pneumonia develops in patients with IS receiving Cytoflavin less often.

Conclusion. The data obtained suggest that Cytoflavin has properties that reduce the risk of pneumonia. The specific mechanisms of this action of the drug require further study.

Key words: ischemic stroke, atherothrombotic stroke, cardioembolic stroke, pneumonia, stroke-associated pneumonia, Cytoflavin, treatment.



Ишемический инсульт (ИИ) представляет исключительно серьезную медико-социальную проблему вследствие широкой распространенности, высокой летальности и значительной частоты стойкой инвалидизации [1; 2]. Наиболее частыми причинами летального исхода при ИИ являются нарастающий отек головного мозга и его дислокация, приводящие к вклинению в большое затылочное отверстие или вырезку намета мозжечка, а также соматические осложнения, в первую очередь воспалительные заболевания и тромбоэмболия легочной артерии.

Среди воспалительных заболеваний, осложняющих течение острого периода ИИ, чаще всего отмечаются инфекции нижних дыхательных путей, которые ассоциированы с более высокой летальностью, формированием стойкого неврологического дефицита, увеличением сроков пребывания на больничной койке, в частности в условиях отделения интенсивной терапии, повышением риска развития повторного ИИ [3]. Развитие пневмонии у больного с ИИ, кроме того, сопряжено со значительными материальными затратами, которые складываются из стоимости лекарственных препаратов (прежде всего противомикробных), необходимости более длительного пребывания в условиях стационара, большей степени инвалидизации [4].

В зависимости от ряда факторов, в частности от ведущего механизма развития, пневмония у пациента с инсультом может рассматриваться как внутрибольничная, вентилятор-ассоциированная, аспирационная и пр. Для описания пневмонии, развивающейся на протяжении первых 7 суток от момента развития инсульта, в настоящее время предложен термин «инсульт-ассоциированная пневмония» (ИАП) [5]. К ключевым механизмам развития бронхолегочных воспалительных осложнений при инсульте относятся аспирация материала из ротовой полости, расстройства глотания (дисфагия), нарушения иммунитета, обусловленные непосредственно поражением мозгового вещества, а также системной реакцией организма на возникновение очага некроза ткани [6].

Основными направлениями предупреждения воспалительных бронхолегочных осложнений острого инсульта являются немедикаментозные мероприятия, включающие туалет ротовой полости, правильный режим питания, в том числе установку назогастрального зонда, дыхательную гимнастику и раннюю активизацию больного. Сохраняет свою актуальность вопрос о целесообразности превентивного назначения антибиотиков у пациентов с острым инсультом. В частности, результаты исследования PASS (англ. Preventive Antibiotics in Stroke Study) показали, что раннее назначение антибиотиков снижает частоту развития различных инфекционных осложнений инсульта, однако не оказывает существенного влияния на функциональный исход заболевания [3]. Вместе с тем указанные направления терапии не в состоянии обеспечить коррекцию иммунного статуса, нарушенного вследствие острого нарушения мозгового кровообращения [7].

Для лечения больных с острым ИИ в ряде стран, в том числе в Российской Федерации, применяются препараты, оказывающие разнообразные воздействия на обмен веществ в головном мозге, повышающие его устойчивость к гипоксии и ишемии, активизирующие репаративно-восстановительные процессы, которые развиваются в нем после повреждения.

Одним из таких препаратов является цитофлавин, эффективность которого достаточно подробно изучена у больных с острым инсультом. Так, имеются данные о том, что применение препарата способствует нормализации энергетического метаболизма головного мозга в условиях ишемии, устраняет избыточное образование свободных радикалов, препятствуя развитию оксидантного стресса [8; 9]. Результаты серии клинических исследований показали, что применение цитофлавина у больных

с острым ИИ обеспечивает уменьшение зоны инфаркта, сопровождается более полным восстановлением двигательных и когнитивных функций, нормализацией эмоционального состояния пациентов [10; 11]. Работ по изучению влияния препарата на частоту развития воспалительных осложнений ранее не проводилось.

Материалы и методы

Наблюдался 101 пациент, госпитализированный в нейрореанимационные отделения и отделения для лечения больных с острым нарушением мозгового кровообращения ГБУЗ ГКБ им. Н. И. Пирогова ДЗ Москвы, ГБУЗ ГКБ им. В. М. Буянова ДЗ Москвы, ГБУЗ БСМП им. Н. А. Семашко (г. Орел), ГБУЗ КБ (г. Махачкала) по поводу острого ИИ.

Критерии включения: острый нелакунарный ИИ; госпитализация в первые 24 часа от момента развития заболевания; первичный или повторный ИИ; диагноз ИИ, подтвержденный методами нейровизуализации (КТ или МРТ головного мозга).

Критерии невключения: геморрагический или смешанный инсульт; ИИ в вертебрально-базиллярной системе; лакунарный инфаркт головного мозга; острое воспалительное или инфекционное заболевание, предшествовавшее развитию настоящего инсульта; системные заболевания, сопровождающиеся воспалительной реакцией организма; органические заболевания ЦНС (травматические, воспалительные, опухолевые), предшествовавшие настоящему ИИ.

Из числа обследованных 48 больных получали препарат «Цитофлавин» в соответствии с инструкцией по медицинскому применению – по 20 мл на 200 мл изотонического раствора внутривенно (первая группа), у 53 больных с острым ИИ цитофлавин не применяли (вторая группа). Всем пациентам проводили унифицированную терапию по поводу ИИ в соответствии с клиническими рекомендациями.

Основные клинико-демографические характеристики участников исследования приведены в табл. 1.

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики больных

Показатели	1-я группа (n = 48)	2-я группа (n = 53)	P
Возраст, годы, M ± m	62,7 ± 9,3	68,4 ± 10,2	> 0,05
Количество мужчин, n (%)	26 (54,2)	25 (47,2)	> 0,05
Летальность, n (%)	4 (8,3)	8 (15,1)	< 0,05
Шкала комы Глазго, баллы, M ± m	13,5 ± 2,1	14,7 ± 1,1	> 0,05
Пневмония, n (%)	1 (2,1)	4 (7,5)	< 0,05
Тромболитическая терапия, n (%)	3 (6,3)	4 (7,5)	> 0,05
Длительность госпитализации, сутки, M ± m	9,3 ± 1,2	14,5 ± 2,1	< 0,05

Обследование проводилось на 1-е, 5-е и 9-е сутки заболевания. У всех пациентов оценивали выраженность неврологического дефицита: уровень бодрствования на момент госпитализации по шкале комы Глазго, состояние по шкале оценки тяжести инсульта Национального института здоровья США (англ. National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS), степень независимости на момент выписки из стационара по индексу Бартел. Диагноз ИАП устанавливали на основании клинико-лабораторных критериев: по формуле крови, уровню С-реактивного белка (СРБ), рентгенограмме/КТ легких [12].



Исследовали лейкоцитарную формулу периферической крови, концентрации фибриногена и СРБ. Рассчитывали индекс сдвигов лейкоцитов крови (ИСЛК) по формуле: (эозинофилы + базофилы + нейтрофилы) / (моноциты + лимфоциты).

Увеличение ИСЛК является маркером воспаления и прогностическим критерием неблагоприятного исхода ИИ, нормальные значения показателя составляют 1,96 ± 0,56 [13].

Данные статистически обработаны с использованием параметрических критериев при помощи программы SPSS 17.0. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

По основным клинико-демографическим показателям группы больных были сопоставимы (табл. 1). За период наблюдения в первой группе умерли 4 пациента (8,3%), во второй – 8 (15,1%, $p < 0,05$). Причинами летальных исходов в обеих группах оказались нарастающий отек головного мозга, тромбоз глубоких вен голени с последовавшей тромбоэмболией легочной артерии (различия между группами выявлены не были). Пневмония развилась у одного больного в первой группе и у четверых – во второй ($p < 0,05$). Тромболитическую терапию прошли по два пациента каждой группы.

На фоне лечения в обеих группах имела место положительная динамика в виде уменьшения выраженности неврологического дефицита (шкала NIHSS), при этом на 9-е сутки различия между группами приобретали статистически значимый характер ($p < 0,05$). На 9-е сутки наблюдения у больных первой группы были констатированы также статистически значимо более высокие значения индекса Бартел ($p < 0,05$), что свидетельствовало о более полном восстановлении нарушенных неврологических функций и о более высоком уровне адаптации к повседневной жизни (табл. 2).

У больных обеих групп диагноз пневмонии был подтвержден результатами рентгенологического обследования. Данные исследования клеточного состава периферической крови, а также СРБ (работа проведена у части больных) свидетельствуют о том, что исходные значения в группах не различались. К 5-м суткам наблюдения имело место нарастание показателей, более выраженное у больных второй группы (различия между группами на этот момент носили статистически значимый характер: $p < 0,05$). К 9-м суткам показатели лейкоцитоза, количества нейтрофилов, ИСЛК, СОЭ и СРБ у больных первой группы возвращались к исходным уровням. У больных второй группы имела место тенденция к уменьшению значений рассматриваемых показателей, однако они превышали исходные уровни и статистически значимо отличались от соответствующих показателей в первой группе.

Нежелательных эффектов, которые могли бы быть связаны с применением цитофлавина, отмечено не было.

Обсуждение

Воспалительные заболевания, развивающиеся у больного с острым ИИ, значительно осложняют течение инсульта, их наличие ассоциировано с более высокой летальностью, стойкой инвалидизацией, потребностью в более длительном лечении. Кроме того, показано, что наличие очага воспаления в организме достоверно повышает риск развития последующих атеротромботических событий [14; 15].

Данные проведенного исследования свидетельствуют о том, что включение цитофлавина в комплексную терапию больных с нелакунарным ИИ приводит к более полному восстановлению нарушенных неврологических функций. Эти наблюдения соответствуют результатам ранее проведенных исследований и подтверждают метабо-

Таблица 2. Результаты наблюдения больных, $M \pm m$

Показатели		1-е сутки	5-е сутки	9-е сутки
NIHSS, баллы	1-я группа	15,2 ± 2,4 (n = 48)	13,5 ± 2,1 (n = 46)	9,4 ± 1,9* (n = 44)
	2-я группа	14,6 ± 1,8 (n = 53)	14,1 ± 2,0 (n = 48)	12,8 ± 2,0 (n = 45)
Индекс Бартел, баллы	1-я группа	–	–	78,3 ± 9,2* (n = 44)
	2-я группа	–	–	65,3 ± 5,3 (n = 45)
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л	1-я группа	7,59 ± 1,43 (n = 48)	9,88 ± 0,86* (n = 46)	6,23 ± 0,78* (n = 44)
	2-я группа	8,11 ± 1,05 (n = 53)	12,42 ± 1,57 (n = 48)	10,81 ± 0,89 (n = 45)
Нейтрофилы, %	1-я группа	67,2 ± 6,8 (n = 48)	72,8 ± 7,1* (n = 46)	69,0 ± 7,3* (n = 44)
	2-я группа	66,9 ± 8,5 (n = 53)	84,7 ± 6,9 (n = 48)	81,5 ± 8,3 (n = 45)
СОЭ, мм/ч	1-я группа	7,7 ± 1,2 (n = 48)	9,3 ± 2,4* (n = 46)	6,1 ± 0,9* (n = 44)
	2-я группа	6,3 ± 1,1 (n = 53)	15,7 ± 2,0 (n = 48)	12,2 ± 2,1 (n = 45)
СРБ, мг/л	1-я группа	1,4 ± 0,3 (n = 24)	5,3 ± 0,6* (n = 23)	2,1 ± 0,4* (n = 23)
	2-я группа	1,7 ± 0,6 (n = 22)	7,4 ± 0,8 (n = 21)	6,8 ± 0,5 (n = 20)

Примечания: 1. СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; NIHSS – шкала оценки тяжести инсульта Национального института здоровья США (англ. National Institutes of Health Stroke Scale). 2. Знаком (*) отмечены статистически значимые различия со второй группой в соответствующий день обследования: $p < 0,05$.

лические эффекты препарата в головном мозге в условиях острой ишемии [10; 11]. Соответственно, более полное восстановление нарушенных функций и связанная с этим большая возможность социальной адаптации, подтвержденная нарастанием индекса Бартел на момент выписки из стационара, были ожидаемыми результатами.

Важным и исключительно интересным итогом исследования явилось установление статистически значимо меньшей частоты развития пневмонии у больных, получавших цитофлавин. Прежде подобный эффект препарата не отмечался. Можно предположить, что раннее и более полное восстановление двигательных функций, нарушенных вследствие перенесенного ИИ, у больных, получавших цитофлавин, приводило к снижению риска развития застойных явлений в легких, устраняло влияние гипоксии, а это способствовало предупреждению развития ИАП. Возможно, в данной ситуации положительный эффект препарата реализовывался за счет активного воздействия на метаболические процессы не только в тканях головного мозга, но и в других органах. Это предположение в определенной степени подтверждается сведениями о широком спектре фармакологических эффектов янтарной кислоты, в частности о ее гормоноподобном действии [16].

Заключение

Ограничениями настоящего исследования являются относительно небольшое число включенных в него пациентов и неприменение дизайна двойного слепого исследования. Полученные результаты являются основанием для дальнейшего изучения механизмов влияния препарата «Цитофлавин» на частоту развития пневмонии у больных с ишемическим инсультом, а также для детальной оценки эффективности такого рода терапии.

Доктор.Ру. 2019. № 6 (161). С. 23–26.

Литература

1. Гусев Е. И., Мартынов М. Ю., Камчатнов П. Р. Ишемический инсульт. Современное состояние проблемы // Доктор.Ру. 2013. № 5 (83). С. 7–12.
2. Tong X., Yang Q., Ritchey M., George M., Jackson S., Gillespie C. et al. The burden of cerebrovascular disease in the United States. *Prev. Chronic Dis.* 2019. Vol. 16 (4). e52.
3. Westendorp W. F., Vermeij J. D., Zock E., Hooijenga I. J., Kruijt N. D., Bosboom H. J. et al. PASS investigators. The Preventive Antibiotics in Stroke Study (PASS): a pragmatic randomised open-label masked endpoint clinical trial. *Lancet.* 2015. Vol. 385 (9977). Pp. 1519–1526.
4. Bustamante A., García-Berrocso T., Rodriguez N., Lombart V., Ribó M., Molina C. et al. Ischemic stroke outcome: A review of the influence of post-stroke complications within the different scenarios of stroke care. *Eur. J. Intern. Med.* 2016. Vol. 29. Pp. 9–21.
5. Kishore A. K., Vail A., Chamorro A., Garau J., Hopkins S. J., Di Napoli M. et al. How is pneumonia diagnosed in clinical stroke research? A systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2015. Vol. 46 (5). Pp. 1202–1209.
6. Anrather J., Iadecola C. Inflammation and Stroke: An Overview. *Neurotherapeutics.* 2016. Vol. 13 (4). Pp. 661–670.
7. Suda S., Aoki J., Shimoyama T., Suzuki K., Sakamoto Y., Katano T. et al. Stroke-associated infection independently predicts 3-month poor functional outcome and mortality. *J. Neurol.* 2018. Vol. 265 (2). Pp. 370–375.
8. Румянцева С. А., Федин А. И., Болевич С. Б., Силина Е. В., Васильев Ю. Д., Меньшова Н. И. и др. Влияние ранней коррекции энергетического и свободнорадикального гомеостаза на клиническую и морфологическую картину инфаркта мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2010. № 110 (8). С. 16–21.
9. Румянцева С. А., Силина Е. В., Чичановская Л. В. и др. Эффективность антиоксидантной энергокоррекции при инфаркте головного мозга (результаты многоцентрового рандомизированного исследования) // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2014. № 114 (10). С. 49–55.
10. Ковальчук В. В. Медикаментозные факторы улучшения когнитивных функций, психоэмоционального состояния и качества жизни пациентов после инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2015. № 115 (12). С. 92–97.
11. Одинак М. М., Скворцова В. И., Вознюк И. А. и др. Оценка эффективности цитофлавина у больных в остром периоде ишемического инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2010. № 110 (12). С. 29–36.
12. Smith C. J., Kishore A. K., Vail A., Chamorro A., Garau J., Hopkins S. J. et al. Diagnosis of Stroke-Associated Pneumonia: Recommendations from the Pneumonia in Stroke Consensus Group. *Stroke.* 2015. Vol. 46 (8). Pp. 2335–2340.
13. Евзельман М. А., Орлова А. Д., Лашхия Я. Б. и др. Прогностические маркеры исхода ишемического инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2018. № 12 (2). С. 49–53.
14. Violi F., Cangemi R., Calvieri C. Pneumonia, thrombosis and vascular disease. *J. Thromb. Haemost.* 2014. Vol. 12 (9). Pp. 1391–1400.
15. Consoli D., Vidale S., Aguglia U., Bassi P., Cavallini A., Galati F. et al. Previous infection and the risk of ischaemic stroke in Italy: the IN2 study. *Eur. J. Neurol.* 2015. Vol. 22 (3). Pp. 514–519.
16. Кондрашова М. Н. Гормоноподобное действие янтарной кислоты // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2002. № 1. С. 7–11.