



УДК: 617.51-097

Е.А. Лебедева, А.А. Куртасов, З.А. Немкова

КОМПЛЕКСНОЕ ИНТЕНСИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ, ВКЛЮЧАЮЩЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЭПОЭТИНА АЛЬФА, ПРИ ТЯЖЕЛОЙ СОЧЕТАННОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

*Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом токсикологии ФПК и ППС
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: okulus@yandex.ru*

Цель: выявление клинических эффектов эпоэтина альфа в остром периоде тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмы.

Материалы и методы: Проведено проспективное контролируемое слепое рандомизированное исследование 77 пациентов в возрасте $38,6 \pm 15,2$ лет. Эпоэтин альфа вводился внутривенно струйно с первых суток посттравматического периода, в курсовой дозе не менее 50000 МЕ (по 10000 МЕ в течение 5 суток).

Результаты: Использование данного препарата в комплексе интенсивной терапии уменьшило в 1,7 раза число пациентов с регистрируемым синдромом полиорганной недостаточности, захватывающим нарушения функций трех и более органов. В группе пациентов с применением эпоэтина альфа снизилось число осложнений со стороны бронхо-легочной системы, в частности острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) (в 1,6 раза) и бронхопневмоний (в 2,1 раза), а также трофических нарушений (в 3,9 раз).

Выводы: Включение в интенсивную терапию тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмы эпоэтина альфа приводит к более благоприятному течению травматической болезни.

Ключевые слова: сочетанная черепно-мозговая травма, эритропоэтин, эпоэтин альфа.

Е.А. Lebedeva, A.A. Kurtasov, Z.A. Nemkova

THE COMPLEX INTENSIVE THERAPY INCLUDING APPLICATION EPOETIN ALFA AT THE SERIOUS CONCOMITANT BRAIN INJURY

*Rostov State Medical University,
Anesthesiology and Intensive Care Department with a Course of Toxicology
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: okulus@yandex.ru*

Purpose: To reveal clinical effects of epoetin alfa in the sharp period the serious concomitant brain injury.

Materials and Methods: Controllable blind randomized research at 77 patients at the age of $38,6 \pm 15,2$ years old was held. Epoetin alfa was entered intravenously. The given preparation was applied from first days of the posttraumatic period, in a course dose not less than 50000 ME (on 10000 ME within 5 days).

Results: The given preparation has reduced number of patients with a Multiple organ dysfunction syndrome, grasping infringements of functions of three and more bodies (in 1,7 times). In group of patients by which it was applied epoetin alfa, the number of complications has decreased from bronho-pulmonary system. The number of cases respiratory distress has decreased in 2,1 times, pneumonia - in 3 times, trophic infringements - in 5,5 times.

Summary: Inclusion in intensive therapy the serious concomitant brain injury epoetin alfa leads to more favorable current of traumatic illness.

Keywords: the serious concomitant brain injury, erythropoetin, epoetin alfa..



Введение

Согласно последним данным, эритропоэтин (ЭПО) определен как мультифункциональный трофический фактор, имеющий различные точки экспрессии, специфическую тканевую регуляцию и ряд иных механизмов воздействия [1].

В экспериментальных исследованиях было показано протективное действие ЭПО на ишемию - реперфузию в различных органах и тканях, включая сердце [2], почки [3], печень [4].

Терапевтическое воздействие ЭПО, по мнению Z.Z. Chong, F. Li и K. Maiese [5], связано с воздействием на окислительный стресс, апоптоз и продукцию провоспалительных цитокинов.

Несколько клинических исследований, посвященных применению ЭПО у травматологических пациентов, находятся в стадии разработки и характеризуются незавершенностью [6, 7].

В доступной литературе нами не обнаружено данных по применению ЭПО у пострадавших с сочетанной черепно-мозговой травмой (ЧМТ). Плеотропные же эффекты ЭПО (протективный, противовоспалительный, ангиогенез, антиапоптоз и др.) обосновывают перспективность клинического применения ЭПО и ЭПО-аналогов при тяжелых сочетанных повреждениях.

Цель исследования: оценить клиническую эффективность интенсивного лечения тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмы при включении в ее комплекс эпоэтина альфа.

Материалы и методы

Исследование представлено результатами проспективного контролируемого слепого рандомизированного исследования 77 пациентов с тяжелой сочетанной ЧМТ. Возраст пациентов составлял $38,6 \pm 15,2$ лет. Доля мужчин составляла 75,32% (58 человек), доля женщин – 24,67% (19 человек).

Критериями включения в исследование являлись:

- сочетанный характер травмы;
 - возраст – от 18 до 70 лет;
 - время поступления в стационар - первые 8 часов с момента получения травмы;
 - наличие тяжелого повреждения головного мозга с уровнем утраты сознания по Шкале комы Глазго (ШКГ) [8] не менее 12 баллов;
 - тяжесть полученных повреждений, оцениваемая по шкале Polytraumaschlüssel (PTS) [9] не менее 10 баллов;
- Критерии исключения из исследования:
- степень угнетения сознания в виде атонической комы (3 балла согласно ШКГ);
 - общая тяжесть состояния при поступлении, оцениваемая по шкале SAPS II – не более 90 баллов (терминальное состояние);
 - беременность;
 - наличие тяжелого сопутствующего заболевания в стадии суб- и декомпенсации, выявленного в период обследования и сбора анамнеза;
 - наличие в анамнезе тромбоза глубоких вен и тромбозов.

Исходя из цели исследования, в зависимости от вида проводимой интенсивной терапии (ИТ) все пострадав-

шие были разделены на две группы с помощью рандомизации методом конвертов. В I группу (41 человек) вошли пациенты, получавшие стандартную ИТ. Во II группе (36 человек) в комплекс ИТ был включен препарат эпоэтин альфа – международное непатентованное название (ЭПО-α). Лечение этим препаратом осуществлялось начиная с первых суток посттравматического периода, в курсовой дозе не менее 50000 МЕ (по 10000 МЕ в течение 5 суток). Препарат вводился внутривенно струйно. Начиная с шестых суток продолжали выполнять общепринятую терапию, корректируя схему лечения в зависимости от состояния больного. На проведение исследования было получено разрешение независимого локального этического комитета.

Группы сравнения были сопоставимы по полу и возрасту. В контрольной I группе возраст составлял $38,0 \pm 14,5$ лет, в исследуемой – $39,3 \pm 16,1$ лет, $p=0,73$. Количество женщин в контрольной группе было 10 (24,4%) человек, в исследуемой – 9 (25,0%), $p=0,95$.

Все пациенты получали сопоставимый по объему курс интенсивного лечения согласно отечественным рекомендациям по лечению сочетанной травмы. Интенсивное лечение включало в себя коррекцию центральной гемодинамики, обеспечение функции внешнего дыхания, коррекцию внутричерепной гипертензии, мероприятия по купированию судорог, коррекцию нарушений кислотно-щелочного состояния, защиту головного мозга от гипоксии и улучшение его метаболизма, профилактику гнойно-септических осложнений, нутритивную поддержку, мероприятия по уходу за больными.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием статистического пакета STATISTICA 6 (StatSoft Inc., США). Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения проводился с применением критерия Шапиро-Уилка. Качественные данные представлены как абсолютные и относительные частоты (проценты). Описательная статистика количественных признаков представлена в виде центральной тенденции - медианы (Me) и дисперсии - интерквартильного размаха (25 и 75 процентиля). В тексте представлено как Me (LQ;UQ). Выпадающие значения («выбросы») не исключались из анализа.

Для исследования связей качественных признаков использовался метод построения таблиц сопряженности, знаков и заголовков с применением критерия χ^2 и χ^2 с поправкой Йетса. Сравнение независимых переменных в двух группах осуществлялось непараметрическим методом с применением критерием Манна-Уитни.

По общепринятым в медико-биологических исследованиях правилам критерием значимости при статистических расчетах в данной работе являлось значение показателя вероятности ошибки, или вероятности принятия ошибочной гипотезы (p), не более 5%, то есть $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ данных показал однородность групп исследования по уровню угнетения сознания, определяемому по ШКГ ($p=0,74$), по тяжести повреждения - шкала PST ($p=0,27$) и по тяжести состояния - SAPS II на момент поступления в стационар (табл. 1).



Таблица 1

Исходная тяжесть состояния и повреждения в группах наблюдения

Показатели	I группа (n=41)	II группа (n=36)	Значимость различий (p)
ШКГ при поступлении (количество баллов)	8,0 (6,0; 10,0)	8,5 (6,0; 10,0)	0,74
Тяжесть повреждения по шкале PST (количество баллов)	20,0 (17,0; 28,0)	25,5 (6,5; 31,)	0,27
Тяжесть состояния по шкале SAPS II (количество баллов)	34,0 (31,0; 44,0)	35,5 (27,0; 49,0)	0,97

Обследование головного мозга методом компьютерной томографии не выявило разницы между группами сравнения по тяжести ЧМТ ($p=0,13$). Так, субарахноидальное кровоизлияние в I группе регистрировали в 51,22% случаев, во II – в 66,67% ($p=0,16$). Перелом костей черепа был выявлен в I группе в 53,1% случаев, во II-ой –

в 72,22% ($p=0,14$). Сдавление мозга гематомой в I группе фиксировались в 31,46%, во II – в 27,78% ($p=0,2$).

По локализации внечерепных повреждений статистически значимой разницы между группами наблюдения не зафиксировано (табл. 2).

Таблица 2

Распределение внечерепных повреждений в зависимости от локализации по группам наблюдения

Локализация повреждений	Группы наблюдений		Значимость различий (p)
	I	II	
Травма груди	43,9%	33,33%	0,34
Травма живота	39,02%	41,67%	0,81
Перелом костей таза	12,2%	16,67%	0,57
Травма органов мочеполовой системы	34,15%	30,56%	0,73
Травма позвоночника	4,88%	13,89%	0,16
Перелом костей верхних и нижних конечностей	67,54%	75,0%	0,44

Экстренные оперативные вмешательства проводили более чем в 80% случаев в обеих группах наблюдения ($p=0,22$).

Течение травматической болезни в группе с применением ЭПО-а было более благоприятным по сравнению с I-ой группой сравнения.

Во II группе синдром полиорганной недостаточности, захватывающий нарушение функций трех и более органов, наблюдали в 36,1% случаев (13 человек из 36). В I группе функциональная недостаточность трех и более органов регистрировали в 63,4% (26 человек из 41). Статистическая разница между группами по данному показателю была значима и составляла 0,017.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов I группы возникали в 1,8 раза чаще, нежели в группе с применением ЭПО-а ($p=0,024$). В I группе острая сердечно-сосудистая недостаточность регистрировалась у 23 больных из 41 (в 56,1%), во II – у 11 из 36 (в 30,6%). Дыхательная недостаточность в I группе регистрировалась в 68,3% случаев (28 из 41), во II – в 44,4% (16 из 36) при $p=0,034$. Статистически значимая разница ($p=0,04$) получена при сравнении процента возникновения острой печеночной недостаточности (в I группе данный процент составлял 21,95% (9 из 41), во II – 5,56% (2 из 36). Частота

возникновения острой почечной недостаточности и нарушений со стороны гемостаза в обеих группах не имела разницы.

На 7-е сутки посттравматического периода степень угнетения сознания, определяемая по ШКГ, в группе с применением ЭПО-а была меньшей по сравнению с группой без применения данного препарата. Так, в контрольной группе число баллов по ШКГ было 10,0 (6,0; 11,0), в исследуемой – 12,0 (9,0; 14,0), $p=0,018$. К 10-м суткам данная закономерность сохранялась. Так, в контрольной группе число баллов по ШКГ было 12,0 (7,0; 15,0), в исследуемой – 15,0 (10,0; 15,0), $p=0,039$.

Число случаев осложнений травматической болезни в группе с применением ЭПО-а на 48% ниже по сравнению со II группой ($p=0,001$). Статистически значимо снижалось число осложнений со стороны бронхо-легочной системы, в частности респираторного дистресс-синдрома ($p=0,031$) и бронхопневмоний ($p=0,037$) (табл. 3). Только в I группе был зарегистрирован случай развития эмпиемы плевры. Число случаев развития трофических нарушений в группе с применением ЭПО-а было в 3,9 раза ниже, по сравнению с группой сравнения ($p=0,04$). Во II группе не зарегистрировано ни одного случая развития тромбоэмболий.



Характер осложнений и частота их развития у пациентов исследуемых групп

Вид осложнения	Группы наблюдений*		Значимость различий (p)
	I (n=41)	II (n=36)	
Сепсис	11 (26,83%)	5 (13,89%)	0,16
Респираторный дистресс-синдром	26 (63,41%)	14 (38,89%)	0,031
Трахеобронхит	20 (48,78%)	13 (36,11%)	0,26
Бронхоневмония	17 (41,46%)	7 (19,44%)	0,037
Плеврит	1 (2,44%)	2 (5,56%)	0,48
Эмпиема плевры	1 (2,44%)	-	0,34
Уроинфекция	9 (21,95%)	3 (8,33%)	0,1
Тромбоэмболия	1 (2,44%)	-	0,34
Трофические нарушения	9 (21,95%)	2 (5,56%)	0,04
Жировая эмболия	3 (7,32%)	1 (2,78%)	0,37
Гастрит или стресс-язва	2 (4,88%)	1 (2,78%)	0,63

* данные приведены в виде количества пациентов и их доли от числа пострадавших в данной группе

Включение ЭПО-α в интенсивное лечение тяжелой сочетанной ЧМТ приводило к статистически значимому (в 2,8 раза; $p=0,003$) повышению доли пациентов с хорошим восстановлением социального статуса, позволяющим им возвратиться к прежнему стереотипу жизни (в контрольной группе у 20,8% из 24 выживших человек, в исследуемой – у 60,0% из 25 выживших человек).

В группе без применения ЭПО-α доля пациентов с разной степенью инвалидизации, требующих по состоянию здоровья после выписки наличия специализированного ухода, в том числе и в условиях стационара, в 2,5 раза больше ($p=0,039$) по сравнению с группой пациентов, которым в ИТ включали препарат, содержащий вещество ЭПО-α.

Ранее нами были опубликованы данные о влиянии ЭПО-α на факторы неспецифической защитно-приспособительной реакции организма [10], что, несомненно, повлияло на улучшение состояния пациентов в остром периоде травматической болезни, получавших данный препарат.

Выводы

1. Применение эпоэтина альфа позволило уменьшить в 1,7 раза число пациентов с регистрируемым синдромом полиорганной недостаточности, захватывающим нарушения функций трех и более органов;
2. Включение в комплекс интенсивного лечения эпоэтина альфа позволило снизить число осложнений со стороны бронхо-легочной системы, в частности острого респираторного дистресс-синдрома (в 1,6 раза) и бронхоневмоний (в 2,1 раза), а также трофических нарушений (в 3,9 раз).
3. Использование эпоэтина альфа в интенсивном лечении тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмы приводило к повышению в 2,8 раза ($p=0,003$) доли пациентов с хорошим восстановлением социального статуса, позволяющим им возвратиться к прежнему стереотипу жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бакшеев, В.И. Эритропоэтин в клинической практике: прошлое, настоящее и будущее (обзор литературы) / В.И. Бакшеев, Н.М. Коломеец // Клиническая медицина. – 2007. – № 9. – С. 30-37.
2. Xu, B. Recombinant human erythropoietin pretreatment attenuates myocardial infarct size: a possible mechanism involves heat shock Protein 70 and attenuation of nuclear factor-kappaB / B. Xu, G.H. Dong, H. Liu et al. // Ann. Clin. Lab. Sci. – 2005. – Vol. 35(2). – P. 161-168.
3. Fliser, D. Mechanisms of disease: erythropoietin-an old hormone with a new mission? / D. Fliser, F.H. Bahlmann, K. de Groot, H. Haller // Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med. – 2006. – Vol. 3(10). – P. 563-572.
4. Sepodes, B. Recombinant human erythropoietin protects the liver from hepatic ischemia-reperfusion injury in the rat / B. Sepodes, R. Maio, R. Pinto et al. // Transpl. Int. – 2006. – Vol. 19(11). – P. 919-926.
5. Chong, Z.Z. Oxidative stress in the brain: novel cellular targets that govern survival during neurodegenerative disease / Z.Z. Chong, F. Li, K. Maiese // Prog. Neurobiol. – 2005. – Vol. 75(3). – P. 207-246.
6. Corwin, H.L. Critical Care Trials Group. Efficacy and safety of epoetin alfa in critically ill patients / H.L. Corwin, A. Gettinger, T.C. Fabian et al. // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 357(10). – P. 1037-1039.
7. Moore, E.M. Erythropoietin as a novel brain and kidney protective agent / E.M. Moore, R. Bellomo, A.D. Nichol // Anaesth. Intensive Care. – 2011. – Vol. 39(3). – P. 356-372.
8. Teasdale, G. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale / G. Teasdale, B. Jennett // Lancet. – 1974. – Vol. 2. – P. 81-84.
9. Цыбуляк, Г.Н. Лечение тяжелых и сочетанных повреждений / Г.Н. Цыбуляк. – СПб.: Гиппократ, 1995. – 432 с.
10. Лебедева, Е.А. Пролонгированные эффекты эритропоэтина при использовании его в процессе интенсивной терапии сочетанной черепно-мозговой травмы / Е.А. Лебедева // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2012. – № 2. – С. 43-47.

ПОСТУПИЛА: 23.01.2013