

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦЕЛЕВОГО ИНТЕНСИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛОЙ СОЧЕТАННОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЭПОЭТИНА АЛЬФА, ЦИТОФЛАВИНА И ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ ОКСИГЕНАЦИИ

Лебедева Е.А.<sup>1</sup>, Маркарян Э.Г.<sup>2</sup>, Каминский М.Ю.<sup>1</sup>, Беляевский С.А.<sup>2</sup>

1. ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет МЗ», Ростов-на-Дону, Россия (344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29), e-mail: [okt@rostgmu.ru](mailto:okt@rostgmu.ru)

2. МБУЗ «Городская больница скорой медицинской помощи», Ростов-на-Дону, Россия (344068, г. Ростов-на-Дону, ул. Бодрая, 88/35)

С целью определения клинической эффективности лечения тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмы (ЧМТ) путем целевого применения эпоэтина альфа (ЭПО-α), цитофлавина и гипербарической оксигенации (ГБО) под невысоким избыточным давлением в барокамере проведено проспективное контролируемое слепое рандомизированное исследование 210 больных. Лечение ЭПО-α (36 человек) осуществлялось, начиная с 1-х суток посттравматического периода, в курсовой дозе не менее 50000 МЕ. Цитофлавин начинали вводить (43 человека) со 2-х суток посттравматического периода по 10 мл препарата в течение 7 дней. Курс ГБО (32 человека) начинался с 7-10 суток и состоял из 7 ежедневных сеансов в режиме (1,2-1,5 АТА). Контрольная группа в количестве 99 человек получала стандартный комплекс интенсивного лечения. Группы сравнения были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести повреждения и состоянию на момент поступления в стационар. При применении комплексного интенсивного лечения с целевым включением ЭПО-α, цитофлавина и ГБО регистрировалось снижение случаев развития множественной органной дисфункции (с вовлеченностью трех и более органов) в 1,3 раза ( $p=0,012$ ) и сокращение сроков купирования органной дисфункции в 1,3 раз сутки ( $p=0,019$ ), увеличение количества выживших больных в 1,4 раза ( $p<0,001$ ). Количество больных с хорошим восстановлением социального статуса, позволяющего им возвратиться к прежнему стереотипу жизни, увеличивалось при применении целевого интенсивного лечения (ЭПО-α, цитофлавин и ГБО) в 1,9 раза ( $p=0,037$ ).

Ключевые слова: сочетанная черепно-мозговая травма, эпоэтин альфа, цитофлавин, гипербарическая оксигенация, клиническая эффективность.

## CLINICAL EFFICIENCY OF TARGET INTENSIVE TREATMENT OF THE CONCOMITANT BRAIN INJURY WITH EPOETIN ALFA, CYTOFLAVIN, HYPERBARIC OXYGENATION

Lebedeva E.A.<sup>1</sup>, Markaryan E.G.<sup>2</sup>, Kaminsky M.Yu.<sup>1</sup>, Belyaevsky S.A.<sup>2</sup>

1. Rostov state medical university, Rostov-on-Don, Russia (344022, Rostov-on-Don, Nakhichevansky Lane, 29), e-mail: [okt@rostgmu.ru](mailto:okt@rostgmu.ru)

2. City hospital first help, Rostov-on-Don, Russia (344068, Rostov-on-Don, Bodraya St. 88/35)

Research objective: determination of clinical efficiency of treatment of the concomitant brain injury (TBI) by target application epoetin alfa (EPO-α), cytoflavin and hyperbaric oxygenation (GBO) under low excessive pressure in a pressure chamber. Prospektivny controlled blind randomized research of 210 patients is conducted. Treatment EPO-α (36 people) was carried out, since 1 days of the post-traumatic period, in a course dose not less than 50000 ME. Cytoflavin started entering (43 people) since 2 days of the post-traumatic period on 10 ml of a preparation within 7 days. Course GBO (32 persons) began with 7-10 days and consisted of 7 daily sessions in a mode (1,2 1,5 ATA). The control group consisted of 99 people and received a standard complex of intensive treatment. Groups of comparison were comparable on a sex, age, weight of damage and a condition at the time of receipt in a hospital. At application of complex intensive treatment with target inclusion of EPO-α, cytoflavin and GBO was registered decrease in cases of development of a multiple organ dysfunction (with an involvement of three and more bodies) into 1,3 times ( $p=0,012$ ); reduction of terms of knocking over of a organ dysfunction by 1,3 times days ( $p=0,019$ ); increase in number of the survived patients by 1,4 times ( $p<0,001$ ); growth number of patients with good restoration of the social status allowing them to come back to a former stereotipe of life by 1,9 times ( $p=0,037$ ).

Keywords: the concomitant brain injury, epoetin alfa, cytoflavin, hyperbaric oxygenation, clinical efficiency.

Степень выраженности нарушений гомеостаза после сочетанной черепно-мозговой травмы (ЧМТ) определяется различными факторами: тяжестью травмы, состоянием реактивности, особенностями метаболизма и нейроэндокринной регуляции и т.п. [5]. Травматическая болезнь – это комплексный ответ организма на тяжелую травму. Развитие у больных травматической болезни – дизадаптивное, но в большом ряде случаев является обратимым процессом. В случаях критических нарушений гомеостаза или длительном их течении формируются полиорганные дисфункции, прогрессирование которых неизбежно ведет к фатальному исходу [7]. Актуальной задачей реаниматологии является поиск путей эффективных протекторов, способствующих поддержанию течения данного процесса на адаптивном уровне. Современный подход к интенсивному лечению пострадавших с сочетанной ЧМТ сопряжен с необходимостью проведения достаточно больших манипуляций и введения широкого спектра лекарственных препаратов, что требует четкого понимания конечной цели проводимого метода лечения. Включение в интенсивную терапию эпоэтина альфа (ЭПО- $\alpha$ ), цитофлавина, гипербарической оксигенации (ГБО) преследует ряд целей. По данным наших исследований и литературы [6; 9], ЭПО- $\alpha$  обладает антиоксидантными, цитокинрегуляторными, цито- и органопротекторными эффектами. Цитофлавин, как сбалансированный поликомпонентный препарат, улучшает тканевое дыхание и обладает нейропротекторными, антигипоксантами и антиоксидантными эффектами [2; 4]. Среди средств и методов лечебного воздействия, позволяющих напрямую повысить кислородонасыщение тканей, ГБО стоит на первом месте из-за способности метода обеспечивать проникновение кислорода в слабоваскуляризованные ткани организма и тем самым профилактировать вторичное повреждение [3; 10].

Актуальным представляется определение клинической эффективности интенсивного лечения с целевым использованием ЭПО- $\alpha$ , цитофлавина, ГБО под невысоким избыточным давлением в барокамере при тяжелой сочетанной ЧМТ.

**Цель исследования:** определить клиническую эффективность лечения тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмы путем целевого применения ЭПО- $\alpha$ , цитофлавина, ГБО под невысоким избыточным давлением в барокамере.

#### **Материал и методы исследования**

Для исследования эффективности методов лечения проводилось проспективное контролируемое слепое рандомизированное исследование (по изучению действия ЭПО- $\alpha$ , цитофлавина или ГБО), в которые были включены 210 больных с тяжелой сочетанной ЧМТ. Критериями включения 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 ШКГ (шкала комы Глазго, 1974) от 4 до 12 баллов; тяжесть полученных повреждений, оцениваемая по шкале PTS (Polytraumaschlüssel Scale, Ганновер, ФРГ, 1982) не менее 10 баллов; общая тяжесть состояния при поступлении, оцениваемая по шкале SAPS II (Simplified Acute Physiology Score, 1993) в диапазоне 15 – 90 баллов. Критериями исключения являлись наличие беременности и тяжелых хронических заболеваний в стадии декомпенсации, выявляемых в период обследования пациента при поступлении или в процессе сбора анамнеза.

В связи с особенностями проводимого интенсивного лечения (с включением ЭПО- $\alpha$ , цитофлавина или ГБО) требовалось включение дополнительных исключающих критериев для каждой из групп, учитывая некоторые противопоказания для применения препаратов или метода лечения.

При изучении влияния ЭПО- $\alpha$  в исследование не включались пациенты, имеющие в анамнезе тромбоз глубоких вен и тромбоэмболии. В исследование с применением цитофлавина не включались больные с наличием ко 2-м суткам после травмы рефрактерности гемодинамики к введению вазопрессоров и/или острого респираторного дистресс синдрома 4-й степени. При проведении исследования по изучению влияния ГБО дополнительно применялись следующие критерии исключения: на момент начала курса ГБО отсутствие признаков кровотечения и/или повышенного внутричерепного давления, сохранность или восстановление адекватного спонтанного дыхания (обусловлено отсутствием технической возможности проведения искусственной вентиляции легких внутри барокамеры). Несмотря на наличие дополнительных исключающих критериев, группы, участвующие в указанных выше исследованиях, были сопоставимы по полу, возрасту, степени угнетения уровня сознания – шкала ШКГ, тяжести повреждения – шкала PTS и состояния – шкала SAPS II на момент поступления в стационар. Оценка наличия и степени выраженности органной дисфункции в динамике проводилась по шкале оценки множественной органной дисфункции – MODS 2 (Multiple organ dysfunction score, 1995). Анализ исходов тяжелой сочетанной ЧМТ на момент выписки пациентов из стационара проводился по расширенной шкале исходов Глазго – ШИГ (Extended Glasgow Outcome Scale, 1981).

Контрольная группа была определена с помощью рандомизации методом конвертов. Все пациенты получали сопоставимый по объему курс интенсивного лечения согласно отечественным рекомендациям по лечению сочетанной ЧМТ [8].

В группу, в комплекс интенсивного лечения которой был включен ЭПО- $\alpha$  (международное непатентованное название), было введено 36 человек. Лечение этим препаратом осуществлялось начиная с 1-х суток посттравматического периода в курсовой

дозе не менее 50000 МЕ (по 10000 МЕ в течение 5 суток). Препарат вводился внутривенно струйно. Начиная с 6-х суток продолжали выполнять общепринятую терапию, корректируя схему лечения в зависимости от состояния больного.

В группу с использованием цитофлавина (производитель ООО «Научно-технологическая фармацевтическая фирма «Полисан», Р № 003135/01 от 21.01.2004) было включено 43 человека. Цитофлавин начинали вводить со 2-х суток посттравматического периода (при достижения коррекции показателей гемодинамики и дыхания). До начала введения цитофлавина пациенты получали комплекс стандартного интенсивного лечения. 10 мл препарата цитофлавин в разведении на 200 мл 10%-ного раствора глюкозы вводились внутривенно капельно со скоростью 140 капель (7 мл) в минуту в течение 7 дней. На 9 день посттравматического периода продолжали выполнять общепринятую терапию, корректируя схему лечения в зависимости от состояния больного.

В группу, комплекс интенсивного лечения которой был дополнен курсом ГБО (1,2-1,5 АТА), было введено 32 человека. Гипербарическая оксигенация проводилась чистым медицинским кислородом, соответствующим стандартам (в нашем случае изготавливаемым ООО «Оксиген»), в барокамерах типа ОКА-МТ и БЛКС-303 МК при «рабочем» давлении 0,2-0,5 АТИ. Продолжительность ежедневных сеансов – 45 минут, время компрессии и декомпрессии – по 15 минут. Курс кислородотерапии под повышенным давлением начинался с 7-10 суток и состоял из 7 ежедневных сеансов. Начало курса ГБО-терапии (7-10 сутки) и режим (1,2-1,5 АТА) определялись врачом-баротерапевтом. До начала курса кислородотерапии под повышенным давлением пациенты получали комплекс стандартного интенсивного лечения. После окончания курса ГБО продолжали выполнять общепринятую терапию, корректируя схему лечения в зависимости от состояния больного.

Контрольная группа в количестве 99 человек получала стандартный комплекс интенсивного лечения.

Группы сравнения были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести повреждения и состояния на момент поступления в стационар (табл. 1).

*Таблица 1*

Исходная тяжесть состояния и повреждения в группах наблюдения

Показатели	Контрольная группа (n=99)	Исследуемая группа (n=111)			p
		Группа с применением эпоэтина альфа (n=36)	Группа с применением цитофлавина (n=43)	Группа с применением ГБО (n=32)	
Возраст в годах (Me (LQ; UQ))	40,0 (25,0; 52,0)	34,5 (23,5; 56,0)	40,0 (28,0; 52,0)	33,5 (25,0; 48,0)	0,63
Число женщин и их доля от числа человек в данной группе	24 (24,2%)	9 (25,0%)	12 (27,9%)	11 (34,4%)	0,71

Количество баллов по ШКГ при поступлении (Me (LQ; UQ))	9,0 (7,0; 12,0)	8,5 (6,0; 10,0)	10,0 (8,0; 10,0)	10,0 (8,0; 10,0)	0,37
Количество баллов по шкале PST (Me (LQ; UQ))	24,0 (18,0; 31,0)	25,5 (16,5; 31,0)	24,0 (17,0; 33,0)	19,5 (16,5; 26,0)	0,2
Количество баллов по шкале SAPS II (Me (LQ; UQ))	34,0 (29,0; 44,0)	35,5 (27,0; 49,0)	40,0 (28,0; 47,0)	29,0 (25,5; 36,0)	0,08

Для оценки клинической эффективности дифференцированного применения указанных видов интенсивного лечения группы с применением ЭПО-а, цитофлавина или ГБО были объединены в одну – исследуемую (n=111). В качестве критериев исхода болезни фиксировались: частота возникновения гнойно-септических осложнений, частота возникновения и сроки регресса органических дисфункций, выживаемость больных, степень медицинской реабилитации на момент выписки из стационара.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием статистического пакета STATISTICA 6 (StatSoft Inc., США). Интерпретация результатов осуществлялась согласно руководствам В.П. Боровикова [1].

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 медианы (Me) и дисперсии - интерквартильного размаха (25 и 75 процентиля). В тексте представлено как Me (LQ; UQ). Сравнение независимых переменных в двух группах осуществлялось непараметрическим методом с применением Манна-Уитни. Сравнение независимых переменных в трех и более группах оценивали с помощью дисперсионного анализа методом Краскел-Уоллиса и медианного теста (модуль ANOVA). По общепринятым в медико-биологических исследованиях правилам критерием значимости при статистических расчётах в данной работе являлось значение показателя вероятности ошибки или вероятности принятия ошибочной гипотезы (p), - не более 5%, то есть  $p \leq 0,05$  [4; 6].

### **Результаты исследования и их обсуждение**

При применении комплексного интенсивного лечения с целевым включением ЭПО-а, цитофлавина и ГБО регистрировалось снижение случаев развития множественных органических дисфункций (с вовлеченностью трех и более органов) в 1,3 раза (49,5% в исследуемой группе и 66,7% в группе контроля,  $p=0,012$ ) и сокращение сроков купирования органических дисфункций в 1,3 раза (на 14,0 (12,0; 19,0) сутки в исследуемой группе и на 20,0 (13,0; 22,0) – в группе контроля;  $p=0,019$ ).

Статистически значимо сокращалось число случаев развития органических дисфункций со стороны центральной нервной, сердечно-сосудистой и дыхательной систем (табл. 2).

Таблица 2

Частота развития органических дисфункций у пациентов контрольной и исследуемой групп с дифференцированным применением ЭПО- $\alpha$ , цитофлавина и ГБО

Дисфункция	Группы наблюдений*		Значимость различий
	Контрольная группа (n=99)	Исследуемая группа (n=111)	
Сердечно-сосудистая	57,58%	38,74%	0,006
Дыхательная	68,69%	52,25%	0,015
Почечная	33,33%	21,62%	0,056
Печеночная	21,21%	13,51%	0,14
Центральной нервной системы	63,64%	48,65%	0,029
Гематологическая	22,22%	17,12%	0,35

\* данные приведены в виде процентного содержания от числа пострадавших в данной группе

В группе с целевым применением ЭПО- $\alpha$ , цитофлавина и ГБО снижалось число случаев развития синдрома системного воспалительного ответа и тяжелого сепсиса, что приводило к снижению развития воспаления трахеобронхиального дерева, ткани легкого и мочевыводящих путей (табл. 3).

Таблица 3

Частота развития гнойно-септических осложнений у пациентов контрольной и исследуемой групп с дифференцированным применением эпоэтина альфа, цитофлавина и гипербарической оксигенации

Вид осложнения	Группы наблюдений*		Значимость различий
	Контрольная группа (n=99)	Исследуемая группа (n=111)	
Синдром системного воспалительного ответа	81,82%	66,67%	0,013
Тяжелый сепсис	28,28%	16,22%	0,034
Трахеобронхит	48,48%	34,23%	0,036
Бронхопневмония	44,44%	22,52%	<0,001
Трофические нарушения	20,20%	4,50%	<0,001
Уроинфекция	23,23%	9,91%	0,009

\* данные приведены в виде процентного содержания от числа пострадавших в данной группе

Целевое включение ЭПО-а, цитофлавина и ГБО в режиме умеренной гипербарии в комплексное лечение тяжелой сочетанной ЧМТ увеличивало количество выживших больных в 1,4 раза (81,1% из 111 больных в группе с указанным интенсивным лечением и 57,6% из 99 – в группе контроля, при  $p < 0,001$ ), количество больных с хорошим восстановлением социального статуса, позволяющего им возвратиться к прежнему стереотипу жизни, в 1,9 раза (31,1% из 90 в исследуемой группе и 15,8% из 57 в группе контроля,  $p = 0,037$ ).

### **Заключение**

Включение в интенсивное лечение тяжелой сочетанной ЧМТ ЭПО-а с 1-х суток после травмы в курсовой дозе 50000 ед., цитофлавина со 2-х суток после травмы в течение 7-и суток и ГБО-терапии в режиме умеренной гипербарии (1,2-1,5АТА) с 7-10-х суток посттравматического процесса позволило улучшить течение острого периода травматической болезни.

### **Список литературы**

1. Боровиков В.П. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере: для профессионалов. – СПб. : Питер, 2003. – 688 с.
2. Гордюшина И.В. [и др.] Антиоксидантная и мембранопротекторная терапия хронического пиелонефрита // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2011. – Т. 74, № 4. – С. 27-30.
3. Гюльназарова С.В. [и др.] Новый метод коррекции посттравматического остеопороза – гипербарическая оксигенация // Вестник травматологии и ортопедии Урала. – 2010. – Т. 2, № 2. – С. 24-26.
4. Конькова-Рейдман А.Б., Ратникова Л.И. Нейроиммунные аспекты патогенеза и нитроксиднегативная модификация патогенетической терапии клещевых нейроинфекций // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, № 2. – С. 40-45.
5. Кудлай Д.А. Иммунометаболические аспекты патогенеза политравмы : автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Новосибирск, 2007. – 48 с.
6. Лебедева Е.А. Влияние эритропоэтина на цитокиновый статус при сочетанной черепно-мозговой травме // Владикавказский медико-биологический вестник. – 2011. – Т. 13, № 20-21. – С. 164-168.
7. Мороз В.В., В.Н. Лукач, Е.М. Шифман и соавт. Сепсис: клинко-патофизиологические аспекты интенсивной терапии : рук. для врачей. – Петрозаводск : ИнтелТек, 2004. – 291 с.
8. Пасько В.Г. Лечение полиорганной недостаточности у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой // Новости анестезиологии и реаниматологии. – 2008. – № 3. – С. 3-30.

9. Jia Y., Suzuki N., Yamamoto M., Gassmann M., Noguchi C.T. Endogenous erythropoietin signaling facilitates skeletal muscle repair and recovery following pharmacologically induced damage // *FASEB J.* – 2012. – Vol. 26, № 7. – P. 2847-2858.
10. Liu R.D., Jia C.Q., Fu Q., Liang F., Yang J. Preventive strategies of secondary spinal cord injury caused by subaxial cervical trauma // *Zhongguo Gu Shang.* – 2010. – Vol. 23, № 11. – P. 860-863.

**Рецензенты:**

Шаршов Федор Геннадьевич, д.м.н., заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии ГБУ РО «Областная детская больница», г. Ростов-на-Дону.

Женило Владимир Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии № 1 ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет МЗ РФ», г. Ростов-на-Дону.