

# КЛИНИКО-ДОПЛЕРОГРАФИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯТЫ ПОСТОЯННОЙ ДЛИТЕЛЬНОЙ ИНФУЗИИ ЭТИЛМЕТИЛГИДРОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ СОЧЕТАННОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

DOI: 10.17691/stm2016.8.4.12

УДК 616.714/716-001-036.11:616.13/.14:615.2

Поступила 19.06.2016 г.



**Е.А. Абрамова**, врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии Нижегородского регионального травматологического центра<sup>1</sup>;

**А.О. Трофимов**, к.м.н., ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики<sup>2</sup>;

**Г.А. Бояринов**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФПКВ<sup>2</sup>;

**О.В. Военнов**, д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФПКВ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Нижегородская областная клиническая больница им Н.А. Семашко, Н. Новгород, 603126, ул. Родионова, 190;

<sup>2</sup>Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород, 603005, пл. Минина и Пожарского, 10/1

**Цель исследования** — оценить эффективность длительной инфузии этилметилгидроксипиридина сукцината (ЭМГПС) у пострадавших с тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмой (ЧМТ) по динамике показателей церебральной макроциркуляции, уровня сознания и индекса тяжести состояния.

**Материалы и методы.** Обследованы две группы больных по 25 человек с тяжелой сочетанной ЧМТ. Больным 1-й группы (контрольная) проводили стандартную интенсивную терапию. Больным 2-й группы к стандартному лечению добавляли инфузию ЭМГПС в дозах 100 мг/ч через инфузомат на протяжении 10 сут. Методом транскраниальной доплерографии изучали показатели линейной скорости кровотока (ЛСК): систолическую скорость кровотока, диастолическую скорость кровотока, среднюю скорость кровотока, пульсационный индекс и индекс сопротивления, оценивали динамику уровня сознания по Шкале ком Глазго и тяжесть состояния пациентов по шкале APACHE II.

**Результаты.** У пациентов 1-й группы нормализация показателей ЛСК наблюдалась в 24, 32, 48 и 72% случаев на 3, 5, 7 и 10-е сутки соответственно, в то время как у пациентов 2-й группы в эти же сроки нормализация показателей ЛСК произошла в 48, 60, 64 и 80% случаев. При использовании ЭМГПС отмечено более быстрое восстановление сознания: у 60 и 24% больных во 2-й и 1-й группе соответственно — к 5-м суткам, у 80 и 60% — к 10-м суткам. У пациентов 2-й группы к 10-м суткам значения индекса тяжести состояния по шкале APACHE II были в 2 раза меньше, чем в 1-й группе.

**Заключение.** Длительная (в течение 10 сут) инфузия ЭМГПС в дозе 100 мг/ч у пострадавших с тяжелой ЧМТ способствует более быстрой нормализации параметров ЛСК, восстановлению сознания и снижению тяжести состояния по шкале APACHE II.

**Ключевые слова:** черепно-мозговая травма; этилметилгидроксипиридина сукцинат; мозговой кровоток; уровень сознания; APACHE II.

**Как цитировать:** Abramova E.A., Trofimov A.O., Boyarinov G.A., Voennov O.V. Clinical dopplerographic correlates of a continuous long-term ethylmethylhydroxypyridine succinate infusion in acute concomitant traumatic brain injury. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2016; 8(4): 92–98, <https://doi.org/10.17691/stm2016.8.4.12>

## English

## Clinical Dopplerographic Correlates of a Continuous Long-Term Ethylmethylhydroxypyridine Succinate Infusion in Acute Concomitant Traumatic Brain Injury

**E.A. Abramova**, Anesthesiologist, Resuscitator, Resuscitation and Intensive Care Unit, Nizhny Novgorod Regional Traumatology Center<sup>1</sup>;

**Для контактов:** Военнов Олег Вячеславович, e-mail: ovoennov@yandex.ru

**A.O. Trofimov**, MD, PhD, Assistant, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics<sup>2</sup>;

**G.A. Boyarinov**, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Faculty of Doctors' Advanced Training<sup>2</sup>;

**O.V. Voennov**, MD, DSc, Professor, Department of Anesthesiology and Resuscitation, Faculty of Doctors' Advanced Training<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko, 190 Rodionova St., Nizhny Novgorod, 603126, Russian Federation;

<sup>2</sup>Nizhny Novgorod State Medical Academy, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation

**The aim of the investigation** was to assess the efficiency of a long-term ethylmethylhydroxypyridine succinate (EMHPS) infusion in patients with severe concomitant traumatic brain injury (TBI) by the dynamics of cerebral macrocirculation, consciousness level and state severity index.

**Materials and Methods.** We examined two groups of patients, 25 patients in each group, with severe concomitant TBI. The 1<sup>st</sup> group (control) patients underwent standard intensive therapy. The 2<sup>nd</sup> group patients, in addition to standard treatment, had EMHPS infusion in a dose 100 mg/h through an infusion pump for 10 days. Using transcranial dopplerography we studied linear blood flow rate (LBFR): systolic blood velocity, diastolic blood velocity, mean blood velocity, pulsation index and resistance index, and assessed the consciousness level dynamics using Glasgow coma scale and the severity of patients' state according to APACHE II.

**Results.** In the 1<sup>st</sup> group patients LBFR normalized in 24, 32, 48 and 72% cases on day 3, 5, 7 and 10, respectively, while in the 2<sup>nd</sup> group patients, LBFR values normalized in 48, 60, 64 and 80% cases within the same period. When using EMHPS, the quicker consciousness recovery was reported: in 60 and 24% patients, respectively, in groups 2 and 1 by day 5; in 80 and 60% patients by day 10. In the 2<sup>nd</sup> group patients by day 10 the severity index values according to APACHE II were 2 times less than in group 1.

**Conclusion.** Long-term (within 10 days) EMHPS infusion in a dose of 100 mg/h in patients with severe TBI contributes to more rapid normalization of LBFR parameters, consciousness recovery and the decrease of severity according to APACHE II.

**Key words:** traumatic brain injury; ethylmethylhydroxypyridine succinate; cerebral blood flow; consciousness level; APACHE II.

Применение лечебных технологий, направленных на выведение пострадавших с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) из шока и обеспечение гомеостаза: респираторная поддержка; циркуляторная поддержка; коррекция гемостаза, кислородной емкости крови, водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния, метаболизма; обезболивание и седация; антибактериальная терапия; профилактика стресс-язв и тромбоемболических осложнений; энтеральное и парентеральное питание; коррекция внутричерепной гипертензии, — является неотъемлемой частью стандартной интенсивной терапии [1–4]. Однако сохраняющиеся стабильно высокими показатели летальности у данной категории больных побуждают к поиску новых методов лечения [5, 6].

Одним из таких направлений может быть применение средств антигипоксической и антиоксидантной направленности с целью минимизации развития вторичного ишемического повреждения головного мозга. При нормализации кровотока в зоне «ишемической полутени» восстанавливаются церебральный метаболизм и функции мозга. Кроме того, антигипоксическое и антиоксидантное действие, как правило, не являются органоспецифичными, а значит, не только оказывают положительное действие на нейроны, но и благоприятно влияют на кардиомиоциты, клетки печени, почек, кишечника, легких [7–9].

Одним из лекарственных средств, обладающих доказанным универсальным цитопротективным дей-

ствием, в том числе и на головном мозге, является этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС) [10–12]. Однако в литературе не освещены результаты применения ЭМГПС в виде длительных постоянных инфузий.

**Цель исследования** — оценить эффективность длительной инфузии этилметилгидроксипиридина сукцината у пострадавших с тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмой по динамике клинко-доплерографических показателей: линейной скорости мозгового кровотока, уровня сознания и индекса тяжести состояния.

#### **Материалы и методы**

**Формирование контингента больных.** В исследование включено 50 больных с тяжелой сочетанной ЧМТ с повреждениями длинных трубчатых костей, грудной клетки, живота; их возраст составлял 21–60 лет, средний возраст — 41,5 [29; 51] лет. Женщин было 19, мужчин — 31. Все больные доставлены и госпитализированы в стационар и отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) Нижегородского регионального травматологического центра непосредственно с места дорожно-транспортного происшествия или переведены из центральных районных больниц Нижегородской области. Давность травмы не превышала 3 сут. При поступлении проводили обследование согласно стандартам и назначали стандартную интенсивную терапию с целью стабилизации состояния больных. После выведения пациен-

Таблица 1

Характеристика больных в группах, абс. число

Показатель	1-я, контрольная, группа (n=25)	2-я, исследуемая, группа (n=25)
Мужчины	15	16
Женщины	10	9
Состояние:		
тяжелое	18	19
крайне тяжелое	7	6
Изолированная ЧМТ	5	5
Сочетанная ЧМТ:		
только со скелетной травмой	3	2
со скелетной травмой и повреждением органов грудной клетки и/или живота	17	18
Уровень сознания по ШКГ, баллов:		
11–13		
8–10	14	15
4–7	8	8
	3	2
Тяжесть состояния по шкале APACHE II (Me [25; 75])	22 [18; 24]	23 [19; 25]

тов из травматического или геморрагического шока с учетом наличия критериев исключения и включения в исследование их разделили на две группы по 25 человек.

Критерии включения в исследование: возраст от 21 до 60 лет; ЧМТ средней и тяжелой степени тяжести, сочетанная с внечерепными повреждениями длинных трубчатых костей и/или грудной клетки и/или живота (депрессия сознания — 4–13 баллов по Шкале ком Глазго — ШКГ); необходимость проведения лечения в отделении реанимации; согласие пациента и/или его законных представителей на назначение ЭМГПС.

Критерии исключения: наличие терминального состояния (менее 4 баллов по ШКГ); одновременное использование других нейротропных препаратов, влияющих на тонус сосудов головного мозга; сахарный диабет; индивидуальная непереносимость препарата; необходимость в проведении экстренного нейрохирургического вмешательства.

Среди больных 1-й (контрольной) группы (n=25) при поступлении в стационар у 18 пациентов состояние расценивалось как тяжелое, у 7 — как крайне тяжелое. Среди пациентов 2-й (исследуемой) группы (n=25) тяжелое состояние отмечено у 19 больных, крайне тяжелое — у 6. У пациентов в крайне тяжелом состоянии наблюдались явления травматического или геморрагического шока, нарушения сознания, имелась необходимость в искусственной вентиляции легких. По возрасту, половому составу, тяжести состояния при поступлении в стационар пациенты обеих групп были сопоставимы между собой (табл. 1).

Исследование проведено в соответствии с Хель-

синской декларацией, принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия), и одобрено Этическим комитетом НижГМА. От каждого пациента получено информированное согласие.

Больным 1-й группы проводили стандартное лечение, включающее в себя обезболивание и седацию; респираторную поддержку по показаниям; антибактериальную терапию; инфузионно-трансфузионную терапию с целью коррекции водно-электролитного баланса, кислородной емкости крови, онкотического давления и профилактики синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови; энтеральное и парентеральное питание; профилактику стресс-язв; коррекцию внутричерепной гипертензии.

Больным 2-й группы дополнительно к стандартному лечению применяли инфузию ЭМГПС (Мексикора)

в дозе 100 мг/ч через инфузомат в течение 10 сут. Одновременно (на 3, 5, 7 и 10-е сутки) на фоне инфузии препарата анализировали динамику состояния пациентов: неврологический статус, уровень сознания по ШКГ, мозговой кровоток методом транскраниальной доплерографии, тяжесть состояния по шкале APACHE II. В дальнейшем оценивали исходы лечения, длительность госпитализации в ОРИТ и стационаре.

**Методика проведения транскраниальной доплерографии.** Исследование выполняли на отечественной ультразвуковой диагностической системе «Сономед 300В» («Спектрмед», Россия) датчиком 2 МГц. Использовали общепринятую методику R. Aaslid с соавт. [13] зондирования средней мозговой артерии и других сосудов виллизиева круга через височное «окно». Для более полной картины изменений церебральной гемодинамики проводили комплексный анализ данных линейной скорости кровотока (ЛСК) в средних мозговых и базиллярной артериях. Изучали систолическую скорость кровотока (Vmax), диастолическую скорость кровотока (Vmin), среднюю скорость кровотока (Vm), пульсационный индекс (PI) и индекс сопротивления (RI). При анализе полученных данных ЛСК за норму брались принятые показатели: Vmax — 80–100 см/с; Vm — 50–60 см/с; Vmin 30–50 см/с; PI — 0,7–1,0; RI — 0,5 [14].

**Статистическую обработку результатов** проводили с помощью программы Biostat, после проверки гипотезы на нормальность использовали распределение в выборках по общепринятым формулам [15, 16]. Средние значения представлены в виде Me [25; 75]. Статистическую значимость различий показателей определяли критерием Вилкоксона–

Манна–Уитни, различие считалось достоверным при  $p \leq 0,05$ .

**Результаты.** В ходе проведения доплерографического исследования мозгового кровообращения были выявлены патологические отклонения параметров доплерограммы (нарушения ЛСК) у всех больных в обеих группах. Затрудненная перфузия отмечалась в 60 и 64% случаев в 1-й и 2-й группах соответственно. Вторым по частоте регистрировали паттерн ангиоспазма — 24 и 20% соответственно. У 2 больных в каждой группе отмечали паттерн гипоперфузии, также в 2 случаях в каждой группе — явления гиперперфузии. В динамике регресса нарушений линейных показателей кровотока выявлено следующее. У пациентов 1-й группы на 3-и сутки исследования нормализация данных показателей наблюдалась в 24% случаев, на 5-е сутки — в 32%, на 7-е сутки — в 48%, на 10-е сутки — в 72%, в то время как у пациентов 2-й группы на 3-и сутки мозговой кровотока нормализовался в 48% случаев, на 5-е сутки — в 60%, на 7-е сутки — в 64%, на 10-е сутки — в 80% (рис. 1).

Следовательно, длительная (10 сут) инфузия ЭМГПС в дозе 100 мг/ч у пострадавших с ЧМТ способствует более быстрой нормализации параметров мозгового кровотока.

Анализ динамики уровня сознания по ШКГ во 2-й группе показал благоприятное течение посттравматического острого периода у 20 больных (80%) (табл. 2). К 5-м суткам лечения сознание восстанавливалось до 15 баллов по ШКГ у всех больных, поступавших в ОРИТ с уровнем депрессии сознания 11–13 баллов (15 человек, или 60% от больных всей группы). К 10-м суткам лечения сознание восстанавливалось до ясного еще у 5 пациентов, поступавших в ОРИТ с уровнем депрессии сознания 8–10 баллов.

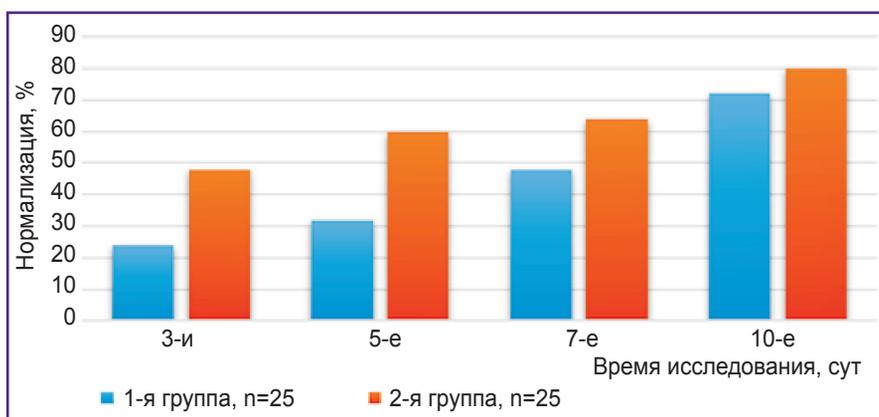
Таким образом, к 10-м суткам исследования ясное сознание восстанавливалось у 20 пациентов (в 80% случаев). Лишь у 5 пациентов к концу проведения исследования сохранялись нарушения сознания. Из них у 3 пациентов с исходным уровнем депрессии сознания 8–10 баллов к 10-м суткам отмечалось повышение уровня сознания до 11–13 баллов с последующим полным восстановлением сознания до ясного и выпиской из стационара, а у 2 больных с

исходным уровнем депрессии сознания 5 и 7 баллов отмечалось к 10-м суткам повышение уровня сознания до 9 и 10 баллов соответственно. В дальнейшем эти пациенты после длительного лечения в ОРИТ (43 и 38 сут) были выписаны из стационара с уровнем сознания 13 и 14 баллов.

В 1-й группе к 5-м суткам лечения сознание полностью восстановилось лишь у 6 пациентов, а к 10-м суткам — у 15 пациентов (60% больных от всей группы). У 7 из 8 больных с исходным уровнем сознания 8–10 баллов не отмечено полного восстановления сознания, уровень депрессии сознания у них колебался от 11 до 13 баллов. У 1 из 3 больных, поступивших с уровнем депрессии сознания 4, 5 и 7 баллов, отмечалось к 10-м суткам повышение уровня сознания до 10 баллов. Два других пациента умерли на 3-и и 9-е сутки исследования на фоне прогрессирующего отека головного мозга (летальность — 8%) (см. табл. 2).

Следовательно, длительная (10 сут) инфузия ЭМГПС в дозе 100 мг/ч у пострадавших с ЧМТ способствует также более быстрому и полному восстановлению сознания у большего числа пациентов.

В ходе оценки тяжести состояния было отмечено следующее. При включении пациентов в исследова-



**Рис. 1.** Нормализация линейных показателей кровотока у пациентов с черепно-мозговой травмой после длительной инфузии ЭМГПС на разных этапах исследования

Таблица 2

**Восстановление уровня сознания у больных с черепно-мозговой травмой (в баллах Шкалы ком Глазго)**

Этапы исследования	1-я группа (n=25)		2-я группа (n=25)	
	абс. число	%	абс. число	%
5-е сутки — полное восстановление сознания	6	24	15	60
10-е сутки — полное восстановление сознания	15	60	20	80
10-е сутки — уровень сознания 11–13 баллов	7	28	3	12
10-е сутки — уровень сознания 8–10 баллов	1 (2 летальных исхода)	4 (8%)	2	8

ние тяжесть состояния по шкале APACHE II составляла от 16 до 28 баллов с риском смерти от 23,5 до 63,9%. В дальнейшем у всех выживших пациентов в группах отмечался регресс тяжести состояния и риска смерти. К 10-м суткам тяжесть состояния у большинства больных составляла от 7 до 11 баллов с риском смерти 7,6–12,9%.

В 1-й группе отмечали снижение индекса тяжести состояния по шкале APACHE II до уровня менее 7 баллов у 4 больных (17,4% от числа выживших больных), до уровня от 7 до 11 баллов — у 12 больных (52,2%), более 11 баллов — у 7 больных (30,4%) (табл. 3). Индекс тяжести состояния по APACHE II снижался к 10-м суткам с 22 [18; 24] до 14 [11; 16] баллов, т.е. в 1,5 раза (рис. 2).

Во 2-й группе отмечали снижение индекса тяжести по шкале APACHE II до уровня менее 7 баллов у 9 человек (36% от числа выживших больных), до уровня от 7 до 11 баллов — у 14 больных (56%), более 11 баллов — у 2 больных (8%) (см. табл. 3). Индекс тяжести по шкале APACHE II к 10-м суткам снижался с 23 [19; 25] до 7 [5; 10] баллов, то есть в 3,1 раза (см. рис. 2). Исключение составили двое больных с индексом тяжести 15 и 23 балла, у которых данный индекс снизился в среднем лишь в 1,35 раза.

Таким образом, длительная (10 сут) инфузия ЭМГПС в дозе 100 мг/ч у пострадавших с ЧМТ способствует более быстрой нормализации параметров

мозгового кровотока, восстановлению сознания и снижению индекса тяжести состояния у большинства больных.

**Обсуждение.** У обследованных больных с ЧМТ наиболее часто отмечались паттерны «затрудненной» перфузии и ангиоспазма. Паттерн «затрудненной» перфузии ассоциируют с развитием отека головного мозга и повышением внутричерепного давления, что приводит к замедлению церебрального кровотока в большей степени в фазу диастолы вследствие компрессии сосудистого русла. Паттерн ангиоспазма служит признаком травматического субарахноидального кровоизлияния, вызывающего спазм артериол. Паттерн гипоперфузии обусловлен низким системным артериальным давлением и наблюдается у пациентов с артериальной гипотензией. Паттерн гиперперфузии регистрировали у больных после устранения гипоперфузии, ангиоспазма или затрудненной перфузии. Состояние церебральной перфузии (показатели ЛСК) обуславливает уровень депрессии сознания и влияет на общую тяжесть состояния больных. Чем более выражены отек головного мозга, ангиоспазм и ишемия, тем более выражена депрессия сознания и тем хуже значения индекса тяжести состояния по шкале APACHE II.

В остром периоде ЧМТ отмечается трансформация одних паттернов в другие. У всех выживших больных в обеих группах патологические паттерны мозгового кровотока трансформировались через стадию реактивной гиперемии до нормальных значений показателей макроциркуляции, что предшествовало нормализации церебральной функции. Следовательно, паттерн гиперперфузии является проявлением саногенеза вне зависимости от исходного патологического паттерна (гипоперфузия, «затрудненная» перфузия, ангиоспазм), что согласуется с общепринятыми представлениями о значении церебрального перфузионного давления для прогноза у пациентов с ЧМТ.

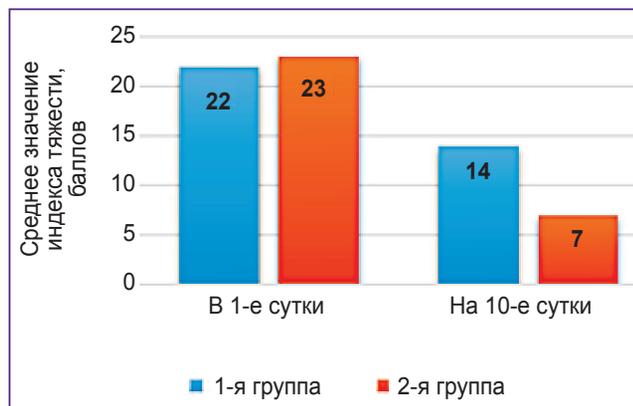
У пациентов 2-й группы в половине случаев нормализация показателей ЛСК развивалась уже к 3-м суткам лечения, в то время как у половины больных 1-й группы — лишь к 7-м суткам. Следовательно, постоянная инфузия ЭМГПС позволяет быстрее нормализовать мозговой кровоток у большего количества пациентов вне зависимости от исходного паттерна. Механизм этого действия, по всей вероятности, связан с вазомодулирующим эффектом ЭМГПС на сосудистую стенку, что позволяет либо устранять избыточный тонус сосудов при ангиоспазме, либо увеличивать низкий тонус при гипоперфузии и «затрудненной» перфузии. Также, возможно, играет важную роль позитивный инотропный эффект ЭМГПС. Все это в совокупности с непосредственно цитопротективным субстратным действием ЭМГПС приводит к улучшению состояния зоны ишемии.

Улучшение церебрального кровотока (по данным показателей транскраниальной доплерографии) при-

Таблица 3

**Динамика тяжести состояния у пациентов с черепно-мозговой травмой (по шкале APACHE II) к 10-м суткам**

Индекс тяжести по APACHE II	1-я группа (n=23)		2-я группа (n=25)	
	абс. число	%	абс. число	%
Менее 7 баллов	4	17,4	9	36
7–11 баллов	12	52,2	14	56
Более 11 баллов	7	30,4	2	8



**Рис. 2.** Динамика индекса тяжести состояния по шкале APACHE II у пациентов с черепно-мозговой травмой после длительной инфузии ЭМГПС

водит к восстановлению и повышению уровня сознания (согласно ШКГ) — особенно ярко у пациентов с исходным сопором-оглушением, что объясняется нормализацией перфузионно-метаболических взаимодействий под влиянием ЭМГПС. У больных, поступающих в коме, положительное влияние ЭМГПС не столь ярко и убедительно выражено, но тем не менее результат лучше, чем в контрольной группе. В свою очередь повышение уровня сознания, бодрствования, физической активности, восстановление рефлексов с верхних дыхательных путей служит проявлением регресса церебральной дисфункции и сопровождается снижением индекса тяжести состояния (по шкале АРАСНЕ II). Этому могло способствовать универсальное цитопротективное действие ЭМГПС на другие органы и системы. Также важное значение имел тот факт, что инфузия ЭМГПС была постоянной, длительной, в терапевтических дозировках, что обеспечивало лечебный эффект не эпизодически, а постоянно на протяжении 10 сут.

**Заключение.** Длительная инфузия этилметилгидроксипиридина сукцината в дозе 100 мг/ч у пострадавших с черепно-мозговой травмой способствует более быстрой нормализации параметров линейной скорости мозгового кровотока, восстановлению сознания и снижению индекса тяжести состояния.

**Финансирование исследования и конфликт интересов.** Исследование не финансировалось какими-либо источниками, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

## Литература/References

1. Потапов А.А., Коновалов А.Н., Корниенко В.Н., Кравчук А.Д., Лихтерман Л.Б., Пронин И.Н., Захарова Н.Е., Гаврилов А.Г., Охлопков В.А., Еолчиан С.А., Зайцев О.С., Яковлев С.Б., Горьков К.М., Ошоров А.В., Шурхай В.А. Целевая научно-техническая программа — стратегический путь решения проблем, связанных с черепно-мозговой травмой. *Российские медицинские вести* 2010; 15(3): 92–96. Potapov A.A., Kononov A.N., Korniyenko V.N., Kravchuk A.D., Likhberman L.B., Pronin I.N., Zakharova N.Ye., Gavrilov A.G., Okhlopov V.A., Yeolchiyan S.A., Zaytsev O.S., Yakovlev S.B., Gorkov K.M., Oshorov A.V., Shurkhay V.A. The target scientific and technical program — strategic way of solution of social and medical problems related to craniocerebral trauma. *Rossiyskie meditsinskie vesti* 2010; 15(3): 92–96.
2. Langlois J.A., Rutland-Brown W., Wald M.M. The epidemiology and impact of traumatic brain injury: a brief overview. *J Head Trauma Rehabil* 2006; 21(5): 375–378, <https://doi.org/10.1097/00001199-200609000-00001>.
3. Мидори И.М., Берснев В.П., Рябуха Н.П. Синдром сдавления головного мозга при черепно-мозговой травме. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова* 2012; 171(6): 66–68. Midori I.M., Bersnev V.P., Ryabukha N.P. Syndrome of brain compression in cranio-cerebral trauma. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova* 2012; 171(6): 66–68.
4. Мороз В.В., Кармен Н.Б., Маевский Е.И. Механизмы вторичного повреждения нейронов при тяжелой черепно-мозговой травме (часть 2). *Общая реаниматология* 2011; 7(5): 44–47. Moroz V.V., Karmen N.B., Mayevsky E.I. Mechanisms of secondary neuronal damage in severe brain injury (part 2). *Obshchaya reanimatologiya* 2011; 7(5): 44–47.
5. Шмаков А.Н., Данченко С.В. Исследования «золотого часа» при тяжелой черепно-мозговой травме. *Медицинский алфавит* 2011; 1(3): 38–40. Shmakov A.N., Danchenko S.V. The study of “a golden hour” in severe traumatic brain injury. *Meditsinskiy alfavit* 2011; 1(3): 38–40.
6. Талыпов А.Э., Петриков С.С., Пурас Ю.В., Солодов А.А., Титова Ю.В. Современные методы лечения ушибов головного мозга. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2011; 1: 8–15. Talypov A.E., Petrikov S.S., Puras Yu.V., Solodov A.A., Titova Yu.V. Current treatments for brain contusions. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* 2011; 1: 8–15.
7. Marklund N., Bakshi A., Castelbuono D., Conte V., McIntosh T. Evaluation of pharmacological treatment strategies in traumatic brain injury. *Curr Pharm Des* 2006; 12(13): 1645–1680, <https://doi.org/10.2174/138161206776843340>.
8. Maas A.I. Neuroprotective agents in traumatic brain injury. *Expert Opin Investig Drugs* 2001; 10(4): 753–767, <https://doi.org/10.1517/13543784.10.4.753>.
9. Faden A.I. Neuroprotection and traumatic brain injury: theoretical option or realistic proposition. *Curr Opin Neurol* 2002; 15(6): 707–712, <https://doi.org/10.1097/00019052-200212000-00008>.
10. Шокин М.Н., Власов А.П., Ховряков А.В. Клинико-лабораторные эффекты мексидола при черепно-мозговой травме. *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание* 2011; 1. Shokin M.N., Vlasov A.P., Khovryakov A.V. Clinical laboratory effect of mexidol at craniocerebral injury. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie* 2011; 1. URL: <https://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2011-1/3529.pdf>.
11. Голубев С.С., Ховряков А.В. Изменение биохимических показателей гипоксии в спинномозговой жидкости при черепно-мозговой травме у выживших пациентов на фоне применения стандартной терапии и на фоне терапии с применением цитиколина и мексидола. *Молодой ученый* 2013; 6: 755–757. Golubev S.S., Khovryakov A.V. The change of biochemical hypoxic indices in cerebrospinal fluid in traumatic brain injury in survived patients against the background of standard therapy and against the background of therapy with Citicoline and Mexidol. *Molodoy uchenyy* 2013; 6: 755–757.
12. Сернов Л.Н., Смирнов Л.Д., Шапошникова Г.И., Гуранова Н.Н. Клинико-экспериментальное исследование противоишемической и гиполлипидемической активности мексикора. *Клинические исследования лекарственных средств в России* 2004; 1: 24–28. Sernov L.N., Smirnov L.D., Shaposhnikova G.I., Guranova N.N. Clinical experimental study of anti-ischemic and hypolipidemic activity of Mexicor. *Klinicheskie issledovaniya lekarstvennykh sredstv v Rossii* 2004; 1: 24–28.
13. Aaslid R., Markwalder T.-M., Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 1982; 57(6): 769–774, <https://doi.org/10.3171/jns.1982.57.6.0769>.
14. Гайдар Б.В., Семерня В.М., Вайнштейн Г.Б. О взаимосвязи уровня кровотока и реактивности мозговых сосудов с функциональным состоянием ткани мозга. *Физиологический журнал СССР им. И.М. Сеченова* 1986; 72(5): 603–611.

Gaydar B.V., Semernya V.M., Vaynshteyn G.B. Concerning the interaction of blood flow level and reactivity of cerebral vessels with functional condition of cerebral tissue. *Fiziologicheskiy zhurnal SSSR im. I.M. Sechenova* 1986; 72(5): 603–611.

15. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. Л: Медицина; 1973; 144 с. Gubler E.V.,

Genkin A.A. *Primenenie neparametricheskikh kriteriev statistiki v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh* [The use of nonparametric statistic criteria in biomedical studies]. Leningrad: Meditsina; 1973; 144 p.

16. Лакина Г.Ф. Биометрия. М: Высшая школа; 1990; 352 с. Lakina G.F. *Biometriya* [Biometrics]. Moscow: Vysshaya shkola; 1990; 352 p.