

## АНТИОКСИДАНТНАЯ ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ОСТРОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

*Ибрагимов Н.К., Джалилов У.А.,  
Рамазанова З.Ф., Муралимова Р.С.  
Ташкентская Медицинская Академия*

**Резюме:** не может быть критического состояния, при котором не возникла бы острая церебральная недостаточность различной степени. Это происходит потому, что при всех критических состояниях наблюдаются гипоксия, гиповолемия, нарушение метаболизма и другие расстройства, к которым мозг очень чувствителен, даже если нейроны не были непосредственно травмированы, агрессивным фактором. Нейроны требуют жесткого поддержания гомеостаза ... Мозг - чрезвычайно сложная интеграция различных по модальности нейронных констелляций. Это сложное кибернетическое «устройство» может не только «работать» или «не работать», т.е. демонстрировать синдромы «выключения» или «ирритации», но может «работать неправильно». (Белкин А.А., Лейдерман И.Н. 2018 стр 4).

Одной из распространенных патологий, которая приводит к развитию ОЦН, является острая черепно-мозговая травма.

Проблема травм черепа и головного мозга является одной из наиболее актуальных в современной нейрохирургии и нейрореаниматологии [ Peng W, (2017) 8; Dekmak A, Mantash S, et al. (2018) стр 340]. По данным ВОЗ, частота черепно-мозговой травмы (ЧМТ) во многих странах мира, имеет тенденцию к росту и, в среднем, ежегодно увеличивается на 2%. Мировая статистика последних лет также подтверждает данные ВОЗ и свидетельствует о непрерывном росте острых травм мозга и их последствий [Федорова Т.Н. 2018, стр. 746-750]. Данные зарубежных авторов указывают, что распространенность ЧМТ колеблется в пределах 1,80-7,2 на 1000 населения [Pischiutta F, Micotti E, 2018 стр 67-78].

**Ключевые слова:** Эдаравон, черепно-мозговая травма, захват свободных радикалов, антиоксидант, нейропротекция, внутричерепное давление, центральное перфузионное давление, центральное венозное давление, ишемический каскад.

Своевременное и грамотное лечение черепно-мозговой травмы (ЧМТ) является одной из наиболее важных и сложных проблем здравоохранения в

любой стране мира, поскольку указанная травма выступает основной причиной смертности и инвалидизации людей трудоспособного возраста [1].

По оценкам ВОЗ, в европейском регионе ежегодно происходит около 80 млн. несчастных случаев. Частота ЧМТ в мире в среднем составляет почти 2200 травм в день, или 90 случаев в час. На каждый случай смерти от травм приходится примерно 30 госпитализаций и 300 обращений за получением амбулаторного лечения. По данным эпидемиологического анализа, проведенного в 2018-2019 гг., самый высокий травматизм с ЧМТ отмечался в США и Канаде по 1299 случаев на 100 тыс. человек населения, в Европе - 1012 случаев на 100 тыс. человек населения [17]. Ежегодно в США и Канаде проходят лечение по поводу ЧМТ около 4,6 млн человек. Легкие ЧМТ встречались в 10 раз чаще умеренных и тяжелых. Более 80 тыс. американцев с ЧМТ выписываются из стационаров с нарушениями, требующими помощи в повседневной жизни. Наиболее частой причиной ЧМТ в США являются дорожно-транспортный травматизм и кататравма. Нейротравма - основная причина смерти и инвалидизации в возрасте от 5 до 44 лет.

В Республике Узбекистан в среднем за год обращаются более 120 тысяч пострадавших с ЧМТ; 15% из которых - с тяжелой формой травмы ГМ. Продолжает наблюдаться неуклонный рост ЧМТ в среднем на 1,5% в год (А.М.Мамадалиев (2004), М.Д.Мирзабаев(2005), Ахмедиев М.М.(2006).

Несмотря на значительные достижения медицинской науки и улучшение качества оказания медицинской помощи, черепно-мозговая травма (ЧМТ) сопровождается высокой смертностью и инвалидностью, причем в общей структуре травматизма частота повреждений центральной нервной системы не имеет тенденции к снижению.

В многочисленных исследованиях, посвященных проблеме ЧМТ, показана роль вторичных механизмов повреждения головного мозга, запуск которых приводит к расширению очагов первичного травматического поражения и формированию новых патологических процессов, резко ухудшающих клиническое течение и исход травмы [2,5].

Это прежде всего артериальная гипоксемия[3], гипо- и гиперкапния, гипо- или гипергликемия, снижение церебрального перфузионного давления, нарушения электролитного баланса и кислотно-основного равновесия. К факторам вторичного повреждения мозга относятся в том числе биохимические каскады, приводящие к энергетическому дефициту и церебральной ишемии [14,22,23]. Ишемические каскады при тяжелой ЧМТ, обуславливающие гибель нейронов, имеют универсальную природу: это цитотоксический, свободно радикальный и кальциевый механизмы, характерные для отсроченного нейронального повреждения любого генеза [3,4,11,12,13,19].

Одним из важнейших факторов негативного воздействия на мозг при его вторичном повреждении является окислительный стресс.

Окислительный стресс- это дисбаланс между свободными радикалами и антиоксидантами, который запускает патологические реакции, необратимо повреждающие клетку и приводящие к запуску апоптоза. Имеется прямая зависимость между накоплением продуктов свободно-радикального окисления и тяжестью патологического процесса. Для защиты от активных форм кислорода и других радикалов клетки и ткани содержат антиоксиданты: малоновый диальдегид, альфа-токоферол и аскорбиновая кислота, убихинон, кофермент Q, церулоплазмин, восстановленный глутатион (ВГ) и т.д. [6,9,21].

В современном лечении больных с тяжелой черепно-мозговой травмой основным принципом является - предотвратить возникновение вторичных повреждений головного мозга, защитить и максимально восстановить те нейроны, которые находятся в зоне пенумбры, а также создать необходимые условия для восстановления функции уже поврежденного мозга. [7,15,16] Исходя из выше сказанного, предупреждение возникновения активации свободно-радикального окисления при ЧМТ должна быть максимально ранней и максимально эффективной. Со времен создания теории окислительного стресса в различных областях клинической медицины широко используются лекарственные препараты, действие которых направлено на устранение дисбаланса между прооксидантным и антиоксидантным звеньями регуляции свободно-радикального окисления. [10,18,20].

Все указанное выше послужило поводом выполнения данного исследования, направленного на изучение эффективности препарата Эдаравон, относящегося к фармакологической группе «Нейропротекторы, антиоксиданты».

Эдаравон является низкомолекулярным антиоксидантным средством, которое среди многих видов активных форм кислорода целенаправленно взаимодействует с пероксильными радикалами. Благодаря своей амфифильности он поглощает как жиро-, так и водорастворимые пероксильные радикалы, передавая радикалу электрон.

Таким образом, он ингибирует окисление липидов путем поглощения водорастворимых пероксильных радикалов, инициирующих цепные химические реакции, а также жирорастворимых пероксильных радикалов, поддерживающих данную цепь.

Алгоритм базовой нейропротекции применяемой в нашей клинике включал в себя:

- краниоцеребральная гипотермия;
- блокаторы  $\text{Na}^+$  каналов;

- блокаторы Ca<sup>2+</sup> каналов;
- блокаторы АМПА и каинатных рецепторов;
- реперфузионная терапия (препараты ГЭК);
- противоотечная терапия;
- антиоксиданты;

Эдаравон обладает следующими свойствами:

- его рКа (7,0) близка к физиологическому рН (7,4), и Эдаравон существует в организме в виде как нейтральной молекулы, так и аниона;
- анион эдаравона проявляет сильную радикалопоглощающую активность посредством механизма донации электронов;
- эдаравон может вступать в реакцию с целым спектром свободных радикалов;
- эдаравон может легко проникать в биологические мембраны методом пассивной диффузии (проницаемость в клетки Сасо-2 идентична таковой для пропранолола (неопубликованные данные)).

Следовательно, Эдаравон распределяется в обе составляющие человеческого организма, как гидрофильную, так и гидрофобную, такие как биологические мембраны, иными словами, он эффективен как в плазме, так и в тканях.

**Таблица 1. Механизмы действия эдаравона и различных антиоксидантов**

Анти-оксидант	Способность связывать свободные радикалы и	Механизм антиоксидантных действий
Дисуфентон	Реагирует с гидроксильными радикалами, а также с радикалами, являющимися производными спиртов и/или	Слабо проникает через ГЭБ, не мигрирует в клетку и поглощает свободные радикалы, образуемые внеклеточно из сосудистого эндотелия
Эбселен	Реагирует супероксид-анионом и пероксинитритом, но не реагирует с пероксильными или другими	Уменьшает уровень предшественников радикалов посредством снижения уровня липидных пероксидов до соответствующих спиртов путем
Никаравен	Поглощает гидроксильные и подобные им радикалы посредством передачи им	Исходя из его молекулярной структуры и липофильности, предполагается, что он слабо проникает через ГЭБ, однако более
Тирилазад	Слабо реагирует со свободными радикалами	— Мигрирует в клеточную мембрану сосудистого эндотелия, подавляет взаимодействие между липидными молекулами за счет снижения подвижности клеточных мембран и подавляет распространение перекисного окисления липидов посредством

<p>Эдаравон</p>	<p>— Поглощает широкий спектр свободных радикалов и пероксинитрит, но не реагирует с супероксид-анионами и гидропероксидами</p> <p>— Его анионная форма обладает высокой способностью связывать и выводить из организма свободные радикалы</p>	<p>— Легко проникает в биологическую мембрану и распределяется как через плазму, так и в тканях</p> <p>— Подавляет перекисное окисление мембран в синергизме с эффектом а-токоферола и аскорбиновой кислотой</p>
-----------------	--	--

### Клинические материалы и методы исследования

В отделениях реанимации клиник ТМА нами обследовано 48 больных с ЧМТ (34-мужчин и 14-женщины), средний возраст которых составил  $45,6 \pm 1,7$  лет. Указанные пациенты перенесли ДТП, высотную травму или хирургическую травму головного мозга.

Все больные были разделены нами на 2 группы: первая - контрольная группа, в которую вошли 22 пациентов, изученная ретроспективно, получали стандартную дифференцированную терапию, указанную выше.

Вторая – это исследуемая группа, в состав которой вошли наши 26 пациентов. Помимо указанной терапии они получали Эдаравон в дозировке 30 мг 2 раза в сутки в/в капельно в течение 5 дней.

С целью выявления эффективности Эдаравона из данного исследования были исключены умершие.

Обе группы были нами рандомизированы по гендерному и возрастному признакам, характеру стандартного обследования и оперативного лечения.

Всем пациентам проводили клиничко-биохимические исследования, рентгенографию, магнитно-резонансную томографию (МРТ), компьютерную томографию (КТ), в процессе терапии осуществляли мониторинг показателей артериального давления (АД), среднего артериального давления СрАД, центрального венозного давления (ЦВД), внутричерепного давления (ВЧД), центрального перфузионного давления (ЦПД), глюкозы крови, газов крови, кислотно-основного баланса, термометрии и сатурации венозной (югулярной) крови, у 15% больных осуществляли люмбальную пункцию с последующем пломбированием аутокровью.

Самыми точными методами измерения ВЧД являются методы прямого инвазивного измерения ликворного давления. Это достигалось путем его измерения с помощью манометров прямого действия, что требовало проникновения в полость черепа или позвоночный канал.

Кроме того, мы использовали неинвазивные методы исследования: нейросонография, эхоэнцефалография. Эти методы хорошо регистрируют границы полостей мозга, отражают выраженность гидроцефалии и дают основание косвенно на основании увеличения объема полостей мозга высказывать предположение о повышении ВЧД [24,25].

Больные оценивались по прогностическим шкалам: ISS, TRISS, ASCOT, RISK II.

Изучались сроки выхода больных из комы по шкале Глазго, шкале FOUR, индексу Бартеля, модифицированной шкале Рэнкина, восстановление ментальных функций, пребывание больных в ОРИТ.

### Результаты и обсуждения

При поступлении больные были оценены по Шкале Глазго, и средний показатель составил 5-7 баллов, тогда как при переводе в отделение 12-14 баллов. При оценке по шкале FOUR средний показатель при поступлении составил 5-7 баллов. По шкале Бартеля у всех отмечалась выраженная зависимость от посторонней помощи, то есть с тяжелой степенью нарушения способности к самообслуживанию. При поступлении оценивалась прогностическая выживаемость пациентов по шкалам ISS, TRISS, ASCOT, RISK II средний показатель которых варьировал от 40% до 70%.

В обеих группах пострадавших нами удавалось поддерживать уровни систолического давления с использованием кристаллоидных растворов, вазопрессора-норадреналина и стероидов (преднизолона) при осуществлении базисной терапии при поступлении. Однако, используя сбалансированный изотонический раствор электролитов с Эдаравоном (Ксаврон, Радиксоба) на максимально ранних этапах лечения (2-группа), мы получили более укороченные сроки стабилизации системной гемодинамики, водно-электролитного баланса и КЩС, нарушенных в результате травмы, кровопотери, болевой реакции, что отражено в нижеследующей таблице № 2.

**Таблица №2. Динамика АД и СрАД в процессе осуществления базисной и дифференцированной терапии больных с ЧМТ по группам.**

Группы:	АД и СрАД (мм рт.ст.)	Сроки исследования:		
		1-день	3-день	5-день
1-группа	САД	112,7 ± 2,3	121,9 ± 3,1	125,4 ± 2,7
	ДАД	71,0 ± 1,9	82,4 ± 2,7	81,9 ± 1,9
	СрАД	84,2 ± 2,1	95,5 ± 2,9	96,4 ± 2,3
2 - группа	САД	128,2 ± 2,4	132,2 ± 2,3	134,9 ± 2,7
	ДАД	78,9 ± 2,0	81,1 ± 1,9	82,7 ± 2,0

	СрАД	95,3 ± 2,2	98,1 ± 2,1	100,1 ± 2,3
--	------	------------	------------	-------------

Достоверность: p- <0,05;

Из приведенных в таблице данных не трудно заметить, что уже в первые сутки, при максимально раннем применении Эдаравоном (Ксаврон, Радиксоба), мы получили более лучшие показатели СрАД, учитывая коматозное состояние больных.

У наших больных была выявлена клиническая эффективность антиоксиданта Эдаравон по сравнению с базисной терапией, которая проявлялась прежде всего в более быстром регрессе очаговой неврологической симптоматики. Данный более отчетливый регресс удавалось фиксировать практически с первых суток терапии, особенно в случаях начала терапии в период терапевтического окна, т.е. в первые 2-6 ч заболевания. Динамика прослеживалась как по данным оценки состояния сознания, так и по данным исследования очаговых неврологических симптомов в соответствии со шкалой А.И. Федина (табл.3,4).

**Таблица 3. Распределение больных по срокам поступления в стационар и времени начала терапии**

Время от получения травмы до поступления в стационар и начала терапии	II группа* (n=26)	I группа** (n=22)
2 ч	7	9
До 6 ч	9	10
До 12 ч	8	6
До 24 ч	9	9
Более 24 ч	7	6

\* Эдаравон

\*\* Группа сравнения.

**Таблица 4. Динамика неврологических расстройств в зависимости от сроков начала терапии**

Время начала терапии от начала заболевания	Данные неврологической шкалы по дням наблюдения (в баллах по шкале А.И. Федина)		
	1-е сутки	10-е сутки	21-е сутки
	II группа		
До 6 ч	43,9±6,2	21,0±1,9*	10,1±2,3*
До 24 ч	66,8±5,1	42,1±7,5	21,8±4,4*

Более 24 ч	118,25±13,7	61,5±9,1	40,2±5,2*
I группа			
До 6 ч	43,8±7,2	31,2±4,3	21,0±3,2*
До 24 ч	66,8±8,1	52,1±7,2	38,4±5,1*
Более 24 ч	117,8±12,2	82,6±8,1	60,2±7,1*

\* Существенное ( $p < 0,05$ ) различие показателей по сравнению с фоновым исследованием.

**Таблица 5. Динамика показателей шкалы комы Глазго, шкалы NIH-NINDS, индекса социальной адаптации Barthel и летальности у больных обеих групп**

Время наблюдения	II группа (n = 26)	I группа (n = 22)
Шкала комы Глазго		
1-е сутки	12,8±1,82	12,31±1,29
3-и сутки	13,7±1,47	12,82±1,53
7-е сутки	14,61±0,18*	13,29±0,02*
14-е сутки	15,09±0,02*	14,12±0,16*
21-е сутки	15,07±0,20	15,00±0,11
Шкала NIH-NINDS		
1-е сутки	11,84±1,96	11,73±1,88
3-и сутки	11,17±1,63	11,48±1,74
7-е сутки	10,12±1,54	10,69±1,69
14-е сутки	9,57±0,08*	10,23±0,25*
21-е сутки	9,03±0,15*	9,78±0,11*
Индекс социальной адаптации Barthel		
1-е сутки	11,59±3,06	11,52±3,74
7-е сутки	22,89±4,83	21,84±4,56
14-е сутки	43,65±1,17*	35,72±1,09*
21-е сутки	66,72±2,28*	42,33±1,49*
Летальность		
К 21-м суткам	9,7%	15,1%

\*  $p < 0,05$  - достоверное межгрупповое различие в одноименных точках исследования.

Та же динамика параметров неврологического статуса была выявлена при исследовании больных и по другим шкалам, что представлено в табл. 5.

Показательны данные нейропсихологического тестирования по шкале MMSE (Mini mental scale examination), характеризующие данные динамики состояния когнитивной сферы и интеллектуально-мнестических функций на фоне активной антиоксидантной терапии, приведенные в табл. 6. Число больных, которым проводилось исследование нейропсихологического статуса, было меньшим в связи с исключением из этого исследования пациентов с афатическими нарушениями и угнетением сознания при фоновом исследовании.

**Таблица 6. Результаты нейропсихологического тестирования (M±m) по шкале MMSE в двух группах больных на 10-й день**

Показатели	Оценка, баллы	II группа (n=20)	I группа (n=18)
Ориентировка во времени	0-5	2,95±0,30	1,00±0,37
Ориентировка в местоположении	0-5	2,95±0,30	1,00±0,37
Восприятие повтора 3 слов	0-3	1,45±0,21	0,26±0,18
Концентрация внимания			
серийный счет - 5 раз и произнести слово "земля" наоборот	0-5	1,80±0,30	0,15±0,10
память - вспомнить три слова, которые назывались ранее	0-3	1,26±0,80	0,11±0,07
чтение и выполнение письменной инструкции	0-3	1,81±0,21	0,18±0,13

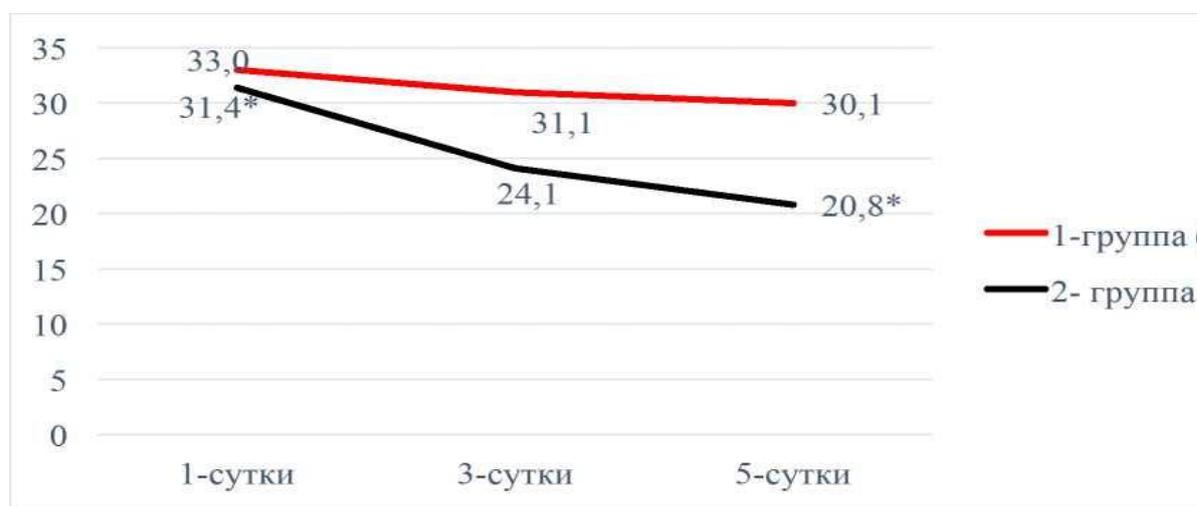
У больных, получавших Эдаравон, уже к 10-му дню заболевания отмечено более быстрое восстановление ориентации во времени и пространстве. Суммарная величина показателя составила 2,95±0,30 (p<0,05). Достоверные отличия к этому сроку заболевания были выявлены в показателях восприятия слов, концентрации внимания и памяти (p<0,05). Наиболее демонстративным являлся общий балл состояния когнитивных и интеллектуально-мнестических функций, который был существенно выше (p<0,05) в группе с применением Эдаравона. На 21-й день при нейропсихологическом исследовании выявлена более выраженная динамика восстановления когнитивных функций в группе с включением в интенсивную терапию Эдаравона, что проявлялось в увеличении суммарного показателя восстановления когнитивных функций, составившего 19,7±2,0 по сравнению с 7,1±1,8 в группе сравнения (p<0,05).

Среднее пребывание больных в отделение ОРИТ составило 25±3,1 койко-дня, а среднее пребывание этих больных в стационаре составило 36±1,6 дней.

Что касается показателей ВЭБ и КЩС у больных обеих групп, то лучшие результаты, приближенные к физиологической норме, были нами получены уже в первые сутки поступления в стационар у больных 2-группы. Если у пострадавших 1-группы к концу первых суток имела место гипокалиемия ( $2,6 \pm 0,3$  ммоль/л) с тахикардией ( $114,4 \pm 1,6$  ударов в минуту), то у больных 2- группы эти значения составили  $4,6 \pm 0,5$  ммоль/л и  $95,1 \pm 1,8$  ударов в минуту соответственно. У больных 2-группы к концу первых суток имела место умеренная гипернатриемия, которая не требовала особой коррекции.

Показатели ВЧД уже с третьих суток после оперативного периода у больных 2-группы было значительно ниже, чем у больных 1- группы. Динамика изменения ВЧД по группам представлена в нижеследующем графике.

**График №1. Динамика изменения ВЧД (мм рт.ст.)**

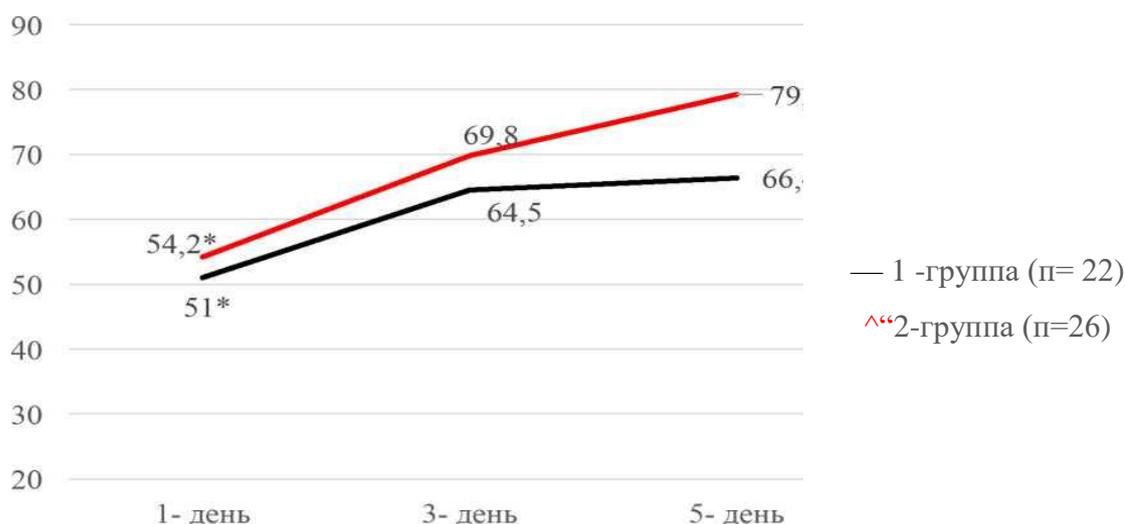


Приведенные данные наглядно свидетельствуют о том, что уже к концу первых суток ВЧД у больных 2-группы, составив  $31,4 \pm 0,3$  мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ) было на  $1,6 \pm 0,2$  мм рт.ст. ниже таковых значений больных 1-группы.

Уже на 3-сутки ВЧД у больных 2-группы, составив  $24,1 \pm 0,2$  мм рт.ст. было статистически значимо ( $p^* < 0,05$ ) ниже ВЧД пациентов 1-группы ( $31,1 \pm 0,4$  мм рт.ст.).

Динамика пороговых значений ЦПД по группам в процессе проводимой дифференцированной терапии представлена на графике №2.

**График №2. Динамика значений ЦПД по группам**

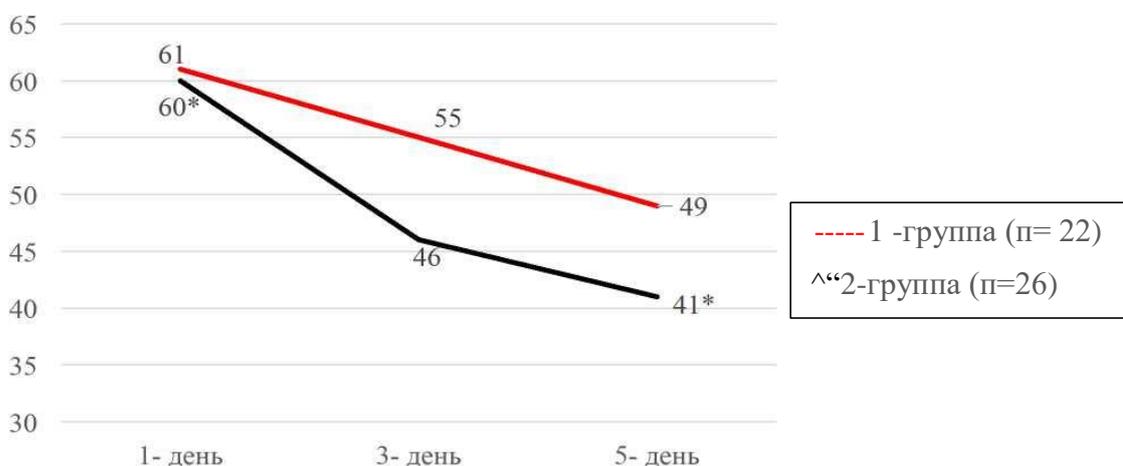


Достоверность: p\*- <0,05; p\*\*- <0,05.

Представленный график демонстрирует несколько лучшие результаты ЦПД у больных 2-группы, учитывая нарушение уровня сознания к указанным срокам по шкале Глазго.

Порог сатурации югулярной венозной крови согласно данным газоанализатора представлен на нижеследующем графике №3.

**График № 3. Динамика пороговых значений сатурации югулярной венозной крови по группам**



Достоверность:  $p^* < 0,05$ .

Представленные данные свидетельствуют о лучшей утилизации кислорода мозгом у пострадавших 2-группы, нежели таковой у 1- группы и очевидно характеризует у них функциональные способности сохранённых нейронов.

У всех больных при поступлении отмечались повышенные показатели лактатдегидрогеназы и лактата крови, после применения нашей терапии во второй группе эти показатели снизились на 5%-15%.

**Таблица 7. Показатели 1 и 2 групп на 5 день от начала исследования**

Показатель	1 группа	2 группа
ВЧД (мм рт. ст)	30,1±0,3	20,8±0,2
СрАД (мм рт. ст)	99,5±0,2	100±0,3
ЦПД (мм рт. ст)	66,4±0,3	79,2±0,2
Сатурация венозной крови (%)	49±1,2	41±1,4
ЛДГ (Ед/л)	721± 3,8	580 ±2,9
Лактат	3,4±0,6	2,9±0,2
Койко-дни в ОРИТ	27±2,1	20,8±2,5

### Выводы

Для снижения роли вторичных механизмов повреждения головного мозга при острой ЧМТ, приводящих к расширению очагов первичного травматического поражения, формированию новых патологических процессов и резко ухудшающих клиническое течение и исход травмы на базе Ташкентской Медицинской Академии на ряду со стандартной терапией был применен препарат Эдаравон (Радиксоба Цоммер) в дозировке 30 мг 2 раза в сутки в/в капельно в течение 5 дней.

В процессе лечения нами отмечено, что у больных обеих групп лучшие показатели ВЭБ и КЦР, приближенные к физиологической норме, были получены уже в первые сутки поступления в стационар у больных 2- группы.

Так, гипокалиемия с тахикардией у больных 2- группы эти значения составили  $4,6 \pm 0,5$  ммоль/л и  $95,1 \pm 1,8$  ударов в минуту соответственно. К концу первых суток имела место умеренная гипернатриемия, которая не требовала особой коррекции.

Вместе с тем, ВЧД уже с третьих суток после оперативного периода у больных второй группы было значительно ниже, и этот показатель равнялся  $24,1 \pm 0,2$  мм рт.ст., а ВЧД пациентов 1-группы составил  $31,1 \pm 0,4$  мм рт.ст.

Результаты ЦПД у больных 2-группы также были лучше на  $12,8$  мм рт.ст., учитывая нарушение уровня сознания к указанным срокам по шкале Глазго.

Более оптимальная утилизация кислорода мозгом у пострадавших 2-группы, характеризовала у них функциональные способности сохраненных нейронов.

У изучаемой группы больных показатели ЛДГ и лактата крови после применения нашей терапии снизились на 5%-15%.

Сравнение пребывания койко-дней пациентов 2-группы в стационаре в среднем составил на **6,2** меньше чем в 1-группы.

Таким образом, применение с первых суток препарата Эдаравон в ходе комплексной терапии при ЧМТ различного генеза, значимо отражает позитивные сдвиги в гемодинамических показателях и общего состояния пациентов по шкалам ISS, TRISS, ASCOT, RISK II, а также сокращения сроков пребывания на койке.

### Список литературы:

1. В.Г. Амчславский, В.О. Генералов, Е.В. Амчславская Нейропротективная терапия при травматическом повреждении головного мозга 2010
2. Wiegert J.S., Bading H. Activity-dependent calcium signaling and ERK-MAP kinases in neurons: a link to structural plasticity of the nucleus and gene transcription regulation // *Cell Calcium*. 2011 May; 49(5): 296-305.
3. Ivanov A., Pellegrino C., Rama S., Dumalska I., Salyha Y., Ben-Ari Y., Medina I. Opposing role of synaptic NMDA receptors in regulation of the extracellular signal-regulated kinases (ERK) activity in cultured rat hippocampal neurons // *J. Physiol*. 2006, May 1; 572 (Pt 3): 789-89.
4. Krapivinsky G., Krapivinsky L., Manasian Y., Ivanov A., Tyzio R., Pellegrino C., Ben-Ari Y., Clapham D.E., Medina I. The NMDA receptor is coupled to the ERK pathway by a direct interaction between NR2B and RasGRF1 // *Neuron*. 2003, Nov 13; 40(4): 775-84.
5. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. - М: Медицина, 2001. - 328 с.
6. Скворцова, В.И. Ишемический инсульт / Под ред. Скворцовой В.И., Евзельман М.А. - Орел, 2006. - 404 с.
7. Ваизова О.Н., Заутнер Н.А. и др. Применение нейропротекторов при тяжёлых поражениях головного мозга // *Бюллетень сибирской медицины*. 2011. No 5. С. 36-40.
8. Зубарев К., Байдауз И. и др. Клиническая эффективность цитиколина в комплексном лечении постреанимационного синдрома // *Международный неврологический журнал*. 2011. No3 (41). С. 60-62.
9. Ortega G., Jacas C., Quintana M., Ribo M., Santamarina E., Maisterra O., Molina C., Montaner J., Roman G., Alvarez-Sabin J. Citicoline treatment prevents neurocognitive decline after a first ischemic stroke // *Cerebrovasc Dis*. 2010. Vol. 29 (Suppl. 2). P. 268-288.
10. Saver J.L. Citicoline: update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair // *Rev. Neurol. Dis*. 2008. Vol. 5. P. 167-177.
11. Secades J.J. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2010 update // *Rev. Neurol*. 2011. Vol. 52 (Suppl. 2). P. S1-S62.

12. Новиков В.Е. Возможности фармакологической нейропротекции при черепно-мозговой травме //Психофармакол. биол. наркол. — 2007. — Т. 7, № 2. — С. 1500-1509.
13. Кобец С.Ф. «Результаты открытого контролируемого рандомизированного параллельного клинического исследования эффективности и переносимости препарата Нейроцитин у пациентов с острым ишемическим инсультом». Международный неврологический журнал 2016, №5 (83) стр.118-122
14. Гусев Е.Н., Скворцова В.И. «Ишемия головного мозга» 2001.
15. Adibhatla R.M., Hatcher J.F. “Citicoline mechanisms and clinical efficacy in cerebral ischemia” *JournalNeurosciRes.* 2002, 70, 133-139.
16. Secades J.J. et al. «Citicoline in intracerebral haemorrhage: a double-blind, randomized, placebo - controlled, multi-centre pilot study» *Cerebrovascular Dis.*, 2006, 21, 380-385
17. Dewan M.C., Rattani A., Gupta S. [et al.]. Estimating the global incidence of traumatic brain injury. *Journal of Neurosurgery.* 2019. Vol. 130, N 4. Pp. 1309-1408. DOI: 10.3171/2017.10.JNS17352.
18. Hurtado O., Maro M.A. et al. «Neuroprotection afforded by prior Citicoline administration in experimental brain ischemia: effects on glutamate transport» *Neurobiol. Dis.* 2005, 118, 336-345.
19. Henkey G. J. «How effective is Citicoline for acute ischemic stroke?» *Zoncit*, 2012, 380, 318320.
20. Hurtado O. et al. «A chronic treatment with CDP - choline improves functional recovery and increases neuronal plasticity after experimental stroke» *Neurobiol. Dis.* 2007, 26, 105-111.
21. В. Лисица «Комплексная нейропротекция: оптимизация лечения ишемического инсульта» *Практично ангиологія* 2017, 2, 22-25.
22. Е. Н. Клигуненко «Применение комплексной нейропротекции при ишемических инсультах и других неврологических нарушениях» *Здоров’я Украт* 2018, 1, 47-52.
23. Aleksanin S.S., Evdokimov V.I., Rybnikov V.Yu., Chernov K.A. *Meditsina katastrof: metaanaliz nauchnykh statei i dissertatsii po spetsial’nosti 05.26.02 «Bezopasnost’ v chrezvychnykh situatsiyakh» (2005-2017 gg.) : monografiya [Disaster medicine: meta analysis of research articles and dissertations in the speciality 05.26.02 “Safety in emergency situations” (2005-2017) : monograph].* Sankt Peterburg. 2019. 293p. (In Russ.)
24. НУРПЕИСОВ А.З. и др. Мониторинг внутричерепного давления. *Жуонал гнйрохирургия и неврология Казахстана.* 2011, 2 (23), с. 48-52. CHEN W. et al. Predictability of intracranial pressure level in traumatic brain injury: features extraction, statistical analysis and machine learning-based evaluation. *Int J Data Min Bioinform.* 2013;8(4):480-94.
25. CHEN W. et al. Predictability of intracranial pressure level in traumatic brain injury: features extraction, statistical analysis and machine learning-based evaluation. *Int J Data Min Bioinform.* 2013;8(4):480-94.