

# Роль и место препарата Цитофлавин в комплексном лечении тяжелой черепно-мозговой травмы в остром периоде

В.И. Черний, И.А. Андропова, Г.А. Городник, К.В. Назаренко, Т.В. Черний\*

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

\*Государственное научное учреждение «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» Государственного управления делами, г. Киев

**Резюме.** Метою дослідження було вивчення ефективності препарату Цитофлавин, що використовувався на госпітальному етапі в пацієнтів із тяжкою ЧМТ для первинної нейропротекції за рахунок корекції гіпоксії та енергетичного гомеостазу. *Матеріал та методи дослідження.* Дослідження проведено в 2011-2014 рр. у ДОКТМО на базі кафедри анестезіології та інтенсивної терапії ФПО Донецького національного медичного університету ім. Горького. Обстежено 60 пацієнтів із діагнозом «важка черепно-мозкова травма». Дизайн дослідження: відкрите проспективне дослідження за типом «випадок-контроль», яке проводиться з групою пацієнтів із тяжкою ЧМТ. Рівень порушення свідомості при надходженні до стаціонару становив від 4 до 8 балів за шкалою ком Глазго, вік — від 20 до 70 років. 1-а група складалася з 30 пацієнтів, які отримували терапію за стандартним протоколом. 2-а група — з 30 хворих, які отримували, крім терапії за протоколом, препарат Цитофлавин із першої доби після отримання травми у вигляді інфузійного розчину: 5 мл у 100 мл фізіологічного розчину 1 раз на добу (в 1-й групі — плацебо) внутрішньовенно повільно крапельно протягом 7 діб. У хворих із тяжкою ЧМТ (із застосуванням транскраніальної доплерографії, КТ і методів кількісної електроенцефалографії) проводили дослідження функцій головного мозку, мозкового кровотоку, визначали активність нейронспецифічної ендолази, варіабельність серцевого ритму і, застосовуючи кросс-кореляційний аналіз, вивчали цереброкардіальні взаємини. *Висновки.* При обчисленні показника відношення шансів (OR — odds ratio) встановлено, що шанс відновлення свідомості до 11 і більше балів за ШКГ до 3-ї доби лікування вищий у 2-й групі, де застосовували додатково до стандартного протоколу лікування Цитофлавин [OR±95% ДІ=0,22 (0,054-0,914) при S=0,72]. Шанс збільшувався до 7-10-ї доби [OR±95% ДІ=0,24 (0,081-0,72) при S=0,24]. При обчисленні показника відношення ризиків (RR — risk ratio) встановлено, що вже на третю добу дослідження значуще знижувався ризик смерті [RR±95% ДІ=3 (1,09-8,2)] при стандартній помилці відношення шансів S=0,52) у 2-й групі пацієнтів, де застосовували додатково до стандартного протоколу лікування Цитофлавин.

**Ключові слова:** травматична хвороба головного мозку, спектрально-когерентний аналіз ЕЕГ, варіабельність серцевого ритму, мозковий кровотік, нейронспецифічна ендолаза, Цитофлавин.

При черепно-мозговій травмі (ЧМТ) травмирующий фактор вызывает первичные (обратимые и необратимые) повреждения, которые «запускают» каскад вторичных реакций на ультраструктурном, клеточном, тканевом, органном, системном и организменном уровнях [1].

Сосудистые изменения обнаруживаются сразу после травмы, наиболее выражены в прекапиллярах, капиллярах, венах, характеризуются длительным повышением или снижением тонуса и реактивности сосудов, их чередованием [2, 4].

© В.И. Черний, И.А. Андропова, Г.А. Городник, К.В. Назаренко, Т.В. Черний

Непосредственно после травмы обнаруживается усиление обменных процессов в нервной ткани, некоординированный выброс нейромедиаторов с истощением катехоламинергических нейромедиаторных систем и активацией серотонинергической и ГАМК-ергической систем. Дисрегуляция регуляторных нейромедиаторных систем приводит к нарушениям регуляторных систем мозга как органа (эпифиз, ретикулярная формация, супрахиазмальные ядра и др.), что сопровождается нарушением энергетического метаболизма нервной ткани с развитием разобщения

окислительного фосфорилирования, переходом на анаэробное дыхание и снижением соотношения АТФ/АДФ, истощением ресурсов нервной ткани. Нарушения при ЧМТ гематоэнцефалического барьера приводят к развитию нейроаутоиммунных реакций, к клеточной аутосенсibilизации и вторичной гибели нервных клеток. В крови накапливаются специфические мозговые белки — основной белок миелина, белок S-100, нейроспецифическая энлаза, что способствует, с одной стороны, развитию иммунодефицитного состояния, а с другой — развитию аутоиммунных реакций к антигенам мозговой ткани и осложняет течение травматической болезни мозга [3].

Таким образом, степень тяжести и прогноз течения ЧМТ определяются первичным фактором (воздействием травмирующего агента на головной мозг) и вторичными повреждающими факторами, ведущим из которых является гипоксия [1, 3, 5]. Наиболее быстрым альтернативным путем коррекции тканевой гипоксии является сукцинатоксидазное окисление, которое достигается через повышение активности сукцинатдегидрогеназы и улучшение проникновения экзогенного сукцината в митохондрии клетки [6, 7].

Антигипоксанты и антиоксиданты являются энергокорректорами метаболизма, которые выполняют задачи коррекции функций дыхательной цепи и других метаболических процессов, поставляющих энергетические субстраты [8, 9].

В последние годы для профилактики и лечения гипоксии мозга стал применяться комбинированный антигипоксант Цитофлавин — комплексный цитопротектор, состоящий из двух метаболитов (янтарная кислота, рибоксин) и двух коферментов витаминов (рибофлавин мононуклеотид — витамин В<sub>2</sub>, никотинамид — витамин РР). Препарат обладает антигипоксическим и антиоксидантным действием, оказывая положительный эффект на процессы энергообразования в клетке, уменьшая продукцию свободных радикалов и восстанавливая активность ферментов антиоксидантной защиты, снижая выброс нейротрансмиттеров в условиях ишемии [10].

В условиях гипоксии действие янтарной кислоты реализуется в цикле трикарбоновых кислот (ЦТК) и окислительном фосфорилировании. Она ускоряет оборот дикарбоновой части ЦТК (сукцинат — фумарат — малат)

и снижает концентрацию лактата, увеличивает потребление кислорода тканями и улучшает тканевое дыхание за счет усиления транспорта электронов в митохондриях, воссоздания протонного градиента на их мембранах, повышает антиоксидантную функцию системы глутатиона [11].

Рибоксин — производное пурина, рассматривается как предшественник АТФ, является агонистом пуринергических рецепторов, которые широко представлены в ЦНС. Один из путей коррекции глутаматной эксайтотоксичности — неконкурентная блокада этих рецепторов рибоксином [11].

Рибофлавин обеспечивает сохранение и поддержание окислительно-восстановительных реакций, регулируемых флавиновыми коферментами, среди которых особого внимания заслуживает глутатионредуктаза, восстанавливающая пул глутатиона — важнейшей антиоксидантной системы клеток [12].

Никотинамид — нейротектор, относится к группе ферментов, являющихся переносчиками водорода, обеспечивающих окислительно-восстановительные процессы — антигипоксант и антиоксидант [13].

Существует большое количество работ по применению Цитофлавина как энергопротектора при мозговом инсульте и ЧМТ [14].

Применение Цитофлавина при сотрясении и ушибе головного мозга увеличивает потребление кислорода тканями, стабилизирует гемодинамику, функции легких, оказывает репаративное действие, а при ушибах головного мозга способствует восстановлению когнитивных функций [15], снижению продолжительности комы, времени пребывания больных в ОРИТ (в 1,8 раза) [16].

Проведено рандомизированное проспективное обследование 191 больного с сочетанной ЧМТ различной степени тяжести. В основной группе пациенты получали Цитофлавин в дозе 20-40 мл в сутки внутривенно капельно в течение 10 дней. В ходе лечения был отмечен более быстрый регресс симптоматики (оценка по шкале АРАСНЕ II), сокращение сроков пребывания больных на ИВЛ и сроков лечения [17].

Доказана эффективность и безопасность применения Цитофлавина в режиме монотерапии у пациентов с отдаленными последствиями легкой черепно-мозговой травмы [18].

Установлено, что применение Цитофлавина в программе интенсивной терапии у больных

с ишемическим инсультом в каротидном бассейне в первые 6-12 часов от начала развития инсульта приводит к более быстрому регрессу очаговых неврологических расстройств, снижению сроков пребывания больных в неврологическом отделении, уменьшению летальности в 2,4 раза по сравнению с плацебо [19].

Было проведено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности включения Цитофлавина в комплекс интенсивной терапии больных с инфарктом головного мозга в период 24-48 часов от начала заболевания. Выявлена значительная активация состояния сознания на 2-е сутки после начала лечения, а также прослеживался более быстрый регресс очагового неврологического дефицита по шкале NIHSS [20].

По мнению Афанасьева В.В. [13, 21], при ишемическом инсульте Цитофлавин выполняет роль неконкурентного антагониста НМДА-рецепторов, усиливает функцию тропных систем головного мозга, стимулирует гликолиз, растормаживая его на «выходе», и обеспечивает протекание взаимосвязанных метаболических реакций в ЦТК, поставляя НАД<sup>+</sup>, ФАД и сукцинат, способствуя утилизации последнего в дикарбоновой части цикла Кребса.

Применение Цитофлавина в комплексной терапии внутримозговых кровоизлияний приводит к более быстрой активации сознания, регрессу неврологического дефицита, снижению летальности на 9,5%, уменьшению уровня постинсультной инвалидизации на 12% [13].

В биофармацевтических исследованиях [23] установлено, что Цитофлавин улучшает окислительный метаболизм в условиях ишемии, препятствуя резкому снижению уровня АТФ, стимулирует активность аденилатциклазы, что позволяет осуществлять анаэробный метаболизм глюкозы без образования лактата. Препарат активизирует внутриклеточный синтез нуклеиновых кислот, сохраняя аппарат рибосом, ферментативные процессы цикла Кребса, способствует утилизации глюкозы, синтезу и внутриклеточному накоплению аденозинтрифосфата (АТФ) и других макроэргов; обладает антигипоксическими свойствами, улучшает оксигенацию крови, ограничива-

ет зону ишемического повреждения и стимулирует репаративные процессы.

**Цель исследования** — изучение эффективности препарата Цитофлавин, используемого на госпитальном этапе у пациентов с тяжелой ЧМТ для первичной нейропротекции за счет коррекции гипоксии и энергетического гомеостаза.

## Материалы и методы

Исследование проводилось в 2011-2014 гг. в ДОКТМО на базе кафедры анестезиологии и интенсивной терапии ФПО Донецкого национального медицинского университета им. Горького. Всего в исследовании принимали участие 60 пациентов с диагнозом «тяжелая черепно-мозговая травма» (табл. 1). Дизайн исследования: открытое проспективное исследование по типу «случай-контроль», которое проводилось с группой пациентов с тяжелой ЧМТ.

Критериями включения в исследование являлись: пациенты с тяжелой черепно-мозговой травмой; уровень нарушения сознания при поступлении в стационар от 4 до 8 баллов по шкале ком Глазго; возраст от 20 до 70 лет; согласие родственников пациента на участие в исследовании.

К критериям исключения относились: пациенты с количеством баллов по шкале ком Глазго меньше 4 и больше 8; наличие двустороннего фиксированного мидриаза; среднее артериальное давление при поступлении менее 90 мм. рт.ст.; SaO<sub>2</sub> при поступлении менее 93%; известная гиперчувствительность

**Таблица 1** Характеристики групп пациентов с тяжелой ЧМТ

Характеристика пациентов	1-я группа	2-я группа	Всего	Критерий $\chi^2$
Данные	Кол-во; Ме% ( $\pm$ ДИ 95%)%	Кол-во; Ме% ( $\pm$ ДИ 95%)%	Кол-во; Ме% ( $\pm$ ДИ 95%)%	
Кол-во человек в группе	30; 100%	30; 100%	60; 100%	
Мужчины	18 60 (42,2-76,5)%*	16 53,3 (35,6-70,6)%*	34 56,7 (44-68,9)%*	p=0,574
Женщины	12 40,0 (23,5-57,8)%*	14 46,7 (29,4-64,4)%*	26 43,3 (31,1-56)%*	p=0,574
Возраст, годы Ме ( $\pm$ 95% ДИ)	42 (22-56)	48 (20-57)	45(21-58)	p=0,425
Умерло	12 40,0 (23,5-57,8)%*. <sup>2</sup>	4 13,3 (3,7-27,6)%*. <sup>1</sup>	16 26,7 (16,3-38,7)%*	p=0,041

Примечания: \* — определение доверительного интервала долей (ДИ%), угловое преобразование Фишера, интегральная оценка, процедура Мараскуило-Ляха-Гурьянова для множественного сравнения долей; <sup>1,2</sup> — статистически значимые различия ( $p \leq 0,05$ ) в группах 1 и 2-й по критерию Крускало-Уоллиса.

к препарату Цитофлавин; наличие сопутствующих некомпенсированных заболеваний или острых состояний, способных существенно повлиять на результаты исследования; участие в любом другом клиническом испытании.

Обследовано 60 пациентов (26 женщин и 34 мужчины в возрасте от 18 до 70 лет), которые с первых суток поступления в нейрореанимационное отделение ДОКТМО получали препарат Цитофлавин либо плацебо в дополнение к стандартному протоколу лечения [24].

1-я группа состояла из 30 пациентов, получавших терапию по стандартному протоколу [24]. Стандартная терапия включала: гемодинамическую (Tripple H Therapy), респираторную поддержку; обязательным являлось правило 4 катетеров и стабилизация шейного отдела позвоночника; использовали противосудорожную терапию, нормализовали температуру тела, поддерживали нормогликемию (инфузия инсулина). Проводили профилактику трофических расстройств, развития стрессовых язв в желудочно-кишечном тракте, гнойно-септических осложнений, защиту глаз. Обязательными были аналгоседация, дегидратационная терапия, антиоксидантная терапия, парентеральное и энтеральное питание.

2-я группа составила 30 больных, получавших, кроме терапии по протоколу, препарат Цитофлавин. Препарат применяли с первых суток после получения травмы в виде инфузионного раствора: 5 мл в 100 мл физиологического раствора внутривенно 1 раз в сутки (в 1-й группе — плацебо). Общая длительность лечения составляла 7-10 суток.

Оценивали клинические формы расстройств сознания, соматический и неврологический статус, глубину коматозного состояния пациентов с помощью шкалы ком Глазго (ШКГ) [24]. Проводилась КТ головного мозга.

Обследование пациентов проводили в специально оборудованном реанимационном зале (лаборатория по исследованию функции мозга). Исследовали электрическую активность мозга (ЭЭГ с топографическим картированием), вариабельность сердечного ритма (ВСР). Спектральный анализ биосигналов производили синхронно в ЭЭГ-отведениях и ЭКГ-канале с помощью математического аппарата быстрого преобразования Фурье (БПФ). Наложение ЭЭГ-электродов согласно международной системе «10-20». В качестве аппаратной составляющей диагностического комплек-

са применяется компьютерный цифровой энцефалограф NIHON KONDEN EEG-1200. Схема коммутации 8-канальная, монополярная, с общими ушными референтными электродными. ЭКГ-отведение регистрируется во II стандартном отведении, синхронно ЭЭГ-каналам. Регистрация биосигналов производилась с частотой квантования 500 Гц. Чувствительность ЭЭГ-каналов — 10 мкВ, ЭКГ — 100 мкВ. Фоновая запись ЭЭГ и ЭКГ производилась длительностью 300 секунд. Обработка биосигналов осуществлялась в программном обеспечении, разработанном в среде графического программирования National Instruments Lab VIEW [25]. Предобработка биосигналов включает в себя процесс программной фильтрации. С целью улучшения качества спектрального анализа использовали оконную функцию Ханнинга [26]. Разрешение метода составляет 0,1 Гц. Спектр нативного ЭЭГ-сигнала раскладывается на составляющие диапазоны: дельта — 0,5-3,9 Гц, тета — 4-7,9 Гц, альфа S — 8-12,9 Гц, альфа 1 — 9,5-11 Гц, бета1 — 13-20 Гц, бета2 — 20,5-35 Гц. Для интегрального количественного анализа ЭЭГ применяли 3 интегральных показателя:  $kfc_1 (\delta+\theta+\beta_1)/(\alpha+\beta_2)$ ,  $kfc_5 (\beta_1/\beta_2)$ ,  $kfc_{20} (\delta/\beta_2)$  [29]. Для исследования различных медиаторных систем ЦНС исследовали т.н. «узкие» диапазоны, отражающие их активность [30, 31].

Медленные биоэлектрические процессы мозга с частотой ниже 1 Гц отражают активность нейроглиальной популяции, церебральный энергетический обмен, процессы мозгового метаболизма. Полоса частоты ЭЭГ 6-7,5 Гц связана с холинергической системой, диапазон 5-6 Гц — с серотонинергической системой, диапазон 4-5 Гц — с адренергической системой, диапазон 11-12 Гц — с активацией дофаминергической системы, диапазон 24-25 Гц (бета2) — с серотонинергической системой [30-32].

Анализ ВСР позволяет судить о степени напряжения регуляторных систем, разобщении процессов центральной и периферической регуляции [33, 34] в соответствии с рекомендациями Североамериканского кардиологического сообщества. Из частотных показателей исследовали: TP ( $mc^2$ ) — total power — totalная мощность спектра. Характеризует только периодические процессы в ритме сердца и не содержит нелинейных и непериодических компонентов. VLF ( $mc^2$ ) — very low frequency — очень низкие частоты (ОНЧ), мощность частот в диапазоне 0,003-0,04 Гц, характеризует

надсегментарный уровень регуляции симпатического звена автономной нервной системы (АНС) и влияние высших вегетативных центров на сердечно-сосудистую систему. LF (мс<sup>2</sup>) — low frequency — низкие частоты (НЧ), мощность частот в диапазоне 0,04-0,15 Гц, характеризует влияние симпатического отдела АНС на сердечный ритм, в частности активность вазомоторного центра продолговатого мозга и барорефлекс. HF (мс<sup>2</sup>) — high frequency — высокие частоты (ВЧ), мощность частот в диапазоне 0,15-0,4 Гц, показатель вагусной активности. Коэффициент LF/HF характеризует симпато-вагусный баланс [33].

Исследовали мозговой кровоток с помощью транскраниальной доплерографии (ТКДГ) в бассейнах среднемозговых (СМА), переднемозговых (ПМА), позвоночных (ПА) артерий, основной (базальной) артерии (ОА) и вен. Для исследований применяли метод ультразвуковой транскраниальной доплерографии (УЗДГ) с использованием аппарата DWL EZ-Dop V2.1 (Germany) [35]. Определялась систолическая скорость (Vps) кровотока справа и слева, индекс пульсации (PI), систоло-диастолическое соотношение (Vps/Vpd).

Реактивность мозга оценивалась по изменению абсолютной спектр-мощности и интегральных коэффициентов на основании классификации типов реакций ЦНС на фармакологическое воздействие [29].

С целью определения степени тяжести поражения различных участков ткани головного мозга был определен в крови больных

уровень нейроспецифических белков (нейрон-специфическая энзолаза (NSE)) методом иммунохимического анализа в остром периоде ЧМТ (при поступлении, на 7-й день заболевания) [36]. NSE в группе здоровых добровольцев определялось на уровне  $M \pm m$  ( $Me (\pm 95\% ДИ)$ ) = 14,3 ± 0,2 нг/мл [14,5 (13,9-14,8)].

Все исследования проводили: при поступлении в отделение (1-й этап исследования), на 3-5-е сутки (2-й этап исследования), на 7-10-е сутки (3-й этап исследования).

В качестве контрольной группы (КГ) использовали результаты исследований ЭЭГ, ТКДГ, ВСР, NSE у 18 соматически и неврологически здоровых добровольцев. Все полученные данные обрабатывались с использованием методов математической статистики с применением корреляционного анализа [37].

## Результаты и их обсуждение

При поступлении в нейрохирургическое отделение ИТ уровень нарушения сознания у 11 (36,7%) пациентов в 1-й группе и 12 (40%) больных во 2-й группе зафиксирован на уровне 4-5 баллов по шкале ком Глазго (ШКГ), что соответствовало коме 2. У 12 (40%) пациентов в 1-й группе и 12 (40%) больных во 2-й группе — на уровне 6-7 баллов по ШКГ, что соответствовало коме 1. У 7 (26,7%) пациентов в 1-й группе и 6 (16,7%) больных во 2-й группе уровень неврологического дефицита зафиксирован на уровне 8-10 баллов ШКГ, что соответствовало сопору (табл. 2.). При сравнении

**Таблица 2** Уровень нарушения сознания в баллах по шкале ком Глазго в динамике обследования

ШКГ	1-я группа			2-я группа		
	1-е сут	3-5-е сут	7-10-е сут	1-е сут	3-5-е сут	7-10-е сут
	Кол-во больных; Ме% (±ДИ 95%)%	Кол-во больных; Ме% (±ДИ 95%)%	Кол-во больных; Ме% (±ДИ 95%)%	Кол-во больных; Ме% (±ДИ 95%)%	Кол-во больных; Ме% (±ДИ 95%)%	Кол-во больных; Ме% (±ДИ 95%)%
4-5 баллов	11; 36,7 (20,6-54,4)%* II, III	6; 20 (7,9-35,9)%*	1; 3,3 (0-12,8)%* <sup>1</sup>	12; 40,0 (23,5-57,8)%* <sup>II, III</sup>	0; 0 (0-6,2)%* <sup>1</sup>	0; 0 (0-6,2)%* <sup>1</sup>
6-7 баллов	12; 40 (23,5-57,8)%* <sup>II, III</sup>	7; 23,3 (10,2-39,8)%* <sup>1</sup>	2; 6,7 (0,7-18,1)%* <sup>1</sup>	12; 40 (23,5-57,8)%* <sup>III</sup>	1; 3,3 (0-12,8)%* <sup>III</sup>	0; 0 (0-6,2)%* <sup>1, II</sup>
8-10 баллов	7; 23,3 (10,2-39,8)%*	3; 10 (2-23)%* <sup>II, #</sup>	7; 23,3 (10,2-39,8)%*	6; 20 (7,9-35,9)%* <sup>II</sup>	15; 50 (32,5-67,5)%* <sup>1, II, III, #</sup>	8; 26,7 (12,7-43,6)%* <sup>II</sup>
11 и более баллов	0; 0 (0-6,2)%* <sup>III</sup>	3; 10 (2-23)%* <sup>II, #</sup>	8; 26,7 (12,7-43,6)%* <sup>1, #</sup>	0; 0 (0-6,2)%* <sup>II, III</sup>	10; 33,3 (17,9-50,9)%* <sup>1, #</sup>	18; 60 (42,2-76,5)%* <sup>1, #</sup>
ex.let.	0; 0 (0-6,2)%* <sup>II, III</sup>	11; 36,7 (20,6-54,4)%* <sup>1, #</sup>	12; 40,0 (23,5-57,8)%* <sup>1, #</sup>	0; 0 (0-6,2)%*	4; 13,3 (3,7-27,6)%* <sup>II, #</sup>	4; 13,3 (3,7-27,6)%* <sup>II, #</sup>
Всего	30; 100%	30; 100%	30; 100%	30; 100%	30; 100%	30; 100%

Примечания: \* — определение доверительного интервала долей (ДИ%), угловое преобразование Фишера, интегральная оценка, процедура Мараскуилло-Ляха-Гурьянова для множественного сравнения долей; # — статистически значимые различия ( $p \leq 0,05$ ) в группах 1 и 2-й по критерию  $\chi^2$ ; <sup>1, II, III</sup> — статистически значимые различия ( $p \leq 0,05$ ) на 3 этапах исследования по критерию  $\chi^2$ .

групп 1 и 2 [критерий  $\chi^2$ , критерий Вилкоксона-Уитни-Манна (W-W), ранговый критерий Крускала-Уоллиса (кКУ)  $p > 0,05$ ] было выявлено, что различия уровней нарушения сознания по ШКГ не являлись статистически значимыми в первые сутки — I этап исследования ( $p > 0,05$ ) — см. табл. 2. Уже на 3-5-е сутки — II этап исследования — во второй группе количество пациентов с уровнем сознания сопор, что соответствовало 8-10 баллам по ШКГ, количество пациентов с уровнем сознания оглушение, что соответствовало 11 и более баллам по ШКГ, было значимо выше ( $\chi^2$ , кКУ  $p \leq 0,05$ ), чем в 1-й группе. При вычислении показателя отношения шансов (OR — odds ratio) [37] выявлено, что шанс восстановления сознания до 11 и более баллов по ШКГ к 3-м суткам терапии у пациентов в 1 и 2-й группах исследования имеет значимые различия [OR $\pm$ 95% ДИ=0,22 (0,054-0,914) при стандартной ошибке отношения шансов S=0,72]. Этот шанс выше во 2-й группе, где применяли дополнительно к стандартному протоколу лечения Цитофлавин. Этот шанс увеличивался к 7-10-м суткам [OR $\pm$ 95% ДИ=0,24 (0,081-0,72) при стандартной ошибке отношения шансов S=0,24]. Также уже на 3-и сутки исследования значимо снижался риск смерти [Относительный риск (RR)  $\pm$ 95% ДИ=3 (1,09-8,2) при стандартной ошибке отношения шансов S=0,52] во 2-й группе пациентов.

При поступлении в отделение у больных с ЧМТ отмечался выраженный неврологический дефицит — 4-8 баллов по ШКГ, «кома I-II», что предопределяло резкую дезорганизацию ЭЭГ-паттерна. При визуальной оценке в обеих группах преобладали ЭЭГ-кривые IV-V типа (группы 15-20) по классификации Жирмунской-Лосева с преобладанием  $\delta$ - и  $\theta$ -активности [38].

По данным интегрального количественного анализа ЭЭГ-паттернов при исследова-

нии реактивности мозга в динамике терапии Цитофлавином во второй группе исследования, в отличие от 1-й, уже во втором периоде исследования (3-5-е сутки) отмечено статистически значимое ( $\chi^2$ , W-W, кКУ  $p \leq 0,05$ ) снижение  $kfc_1 (\delta + \theta + \beta_1) / (\alpha + \beta_2)$  в обеих гемисферах, свидетельствующее об уменьшении дезорганизации ЭЭГ-паттерна более чем на 30% (табл. 3).  $kfc_1 (\delta + \theta + \beta_1) / (\alpha + \beta_2)$  является универсальным [29] и отражает соотношение нижележащих подкорковых (лимбико-гиппокампальных, диэнцефальных и стволовых) неспецифических регуляторных систем и вышележащих (таламо-кортикальной системы, базальных отделов фронтальной коры и непосредственно корковых) генераторов ЭЭГ-активности в формировании целостного ЭЭГ-паттерна [29, 39]. Аналогичные значимые изменения были характерными для коэффициентов 5 и 20-го (табл. 3), что было обусловлено выраженной активацией высокочастотного бета2-ритма.

Существенное снижение  $kfc_1 (\delta + \theta + \beta_1) / (\alpha + \beta_2)$  в обеих гемисферах ( $\chi^2$ , W-W, кКУ  $p \leq 0,05$ ) во второй группе на фоне применения Цитофлавина, в отличие от первой группы, свидетельствует о восстановлении функционального взаимодействия между диэнцефальными, стволовыми, таламо-гипоталамическими структурами, базальными отделами фронтальной коры. При этом редуцируется полиморфная локальная дельта-активность, наиболее информативный признак очагового травматического поражения головного мозга, обусловленная воздействием очагового образования на «здоровые» соседние участки мозговой ткани [31]. Установлено, что снижение ( $\chi^2$ , W-W, кКУ  $p \leq 0,05$ )  $kfc_5 (\beta_1 / \beta_2)$  и  $kfc_{20} (\delta / \beta_2)$  в обеих гемисферах на фоне применения Цитофлавина обусловлено ростом активности высокочастотного бета2-ритма, что в сочетании с гамма-активностью расценивается

**Таблица 3** Изменения (%) интегральных коэффициентов в динамике интенсивной терапии в обеих обследуемых группах

Исследуемые группы	$kfc_1 (\delta + \theta + \beta_1) / (\alpha + \beta_2)$		$kfc_5 (\beta_1 / \beta_2)$		$kfc_{20} (\delta / \beta_2)$	
	3-5-е сутки	7-10-е сутки	3-5-е сутки	7-10-е сутки	3-5-е сутки	7-10-е сутки
	Me ( $\pm$ ДИ 95%)%	Me ( $\pm$ ДИ 95%)%	Me ( $\pm$ ДИ 95%)%	Me ( $\pm$ ДИ 95%)%	Me ( $\pm$ ДИ 95%)%	Me ( $\pm$ ДИ 95%)%
1-я группа (S)	-13,9 (-6,3-(-49,1)) <sup>#</sup>	-17,4 (-9,3-(-39,1)) <sup>#</sup>	-15,4 (-8,5-(-38,9)) <sup>#</sup>	-16,5 (-7,7-(-39,2)) <sup>#</sup>	-12,7 (-5,8-(-45,9))	-8,7 (-2,8-(-12,8)) <sup>#</sup>
1-я группа (D)	-7,4 (-2,3-(-17,2)) <sup>##,###</sup>	-22,9 (-9,6-(-72,7)) <sup>##,###</sup>	-17,2 (-9,8-(-32,8))	-11,8 (-5,4-(-26,5)) <sup>#</sup>	-13,8 (-9,6-(-23,2)) <sup>#</sup>	-12,8 (-4,4-(-16,5)) <sup>#</sup>
2-я группа (S)	-28,9 (-14,4-(-40,5)) <sup>##,###</sup>	-48,4 (-31,4-(-72,7)) <sup>##,###</sup>	-30,3 (-17,6-(-57,5)) <sup>##,###</sup>	-47,8 (-26,7-(-101,1)) <sup>##,###</sup>	-24,1 (-14,5-(-38,9))	-15,9 (-9,5-(-36,8)) <sup>#</sup>
2-я группа (D)	-35,1 (-17,2-(-38,4)) <sup>##,###</sup>	-51,4 (-34,5-(-77,3)) <sup>##,###</sup>	-15,5 (- 7,7-(-2,23,9)) <sup>###</sup>	-44,4 (- 20,7-82,3) <sup>##,###</sup>	-33,9 (-19,8-(-83,1)) <sup>#</sup>	-27,9 (-17,6-(-57,9)) <sup>#</sup>

Примечания: <sup>#</sup> — статистически значимые различия ( $p \leq 0,05$ ) в группах 1 и 2-й по критерию  $\chi^2$ , W-W, кКУ; <sup>##,###</sup> — статистически значимые различия ( $p \leq 0,05$ ) показателя в группе на этапах исследования по критерию  $\chi^2$ , T-W, кКУ.

в клинической электроэнцефалографии как проявление ирритации коры [40]. Снижение  $kfc_5$  ( $\beta_1/\beta_2$ ) отражает соотношение меры общей корковой ирритации к степени активации когнитивных процессов, а снижение  $kfc_{20}$  ( $\delta/\beta_2$ ) отражает уменьшение ретикуло-стволовых влияний на тонус коры с восстановлением нормального коркового тонуса [30, 41]. Следует отметить синхронность корковой ирритации практически во всех исследуемых отделах коры — высокие и средние прямые корреляционные связи между показателями роста АСМ высокочастотного бета2-диапазона в правой фронтальной области и во всех остальных исследуемых областях коры [коэффициент парной корреляции Кендалла ( $\rho=0,65-0,79$ ), ранговой корреляции Спирмена ( $\tau=0,6-0,8$ )] [28].

Ключевые изменения спектральной мощности в дельта- и бета2-диапазонах,  $kfc_5$  ( $\beta_1/\beta_2$ ),  $kfc_{20}$  ( $\delta/\beta_2$ ) определили доминирующий тип реакции ЦНС в ответ на фармакологическое воздействие — введение Цитофлавина [25]. В ответ на введение Цитофлавина преобладала реакция ЦНС, относящаяся к III зб подгруппе, которая встречалась в 35,7% наблюдений. Эта доминирующая «гипореактивная» реакция ЦНС III зб ПГ [20] характеризуется умеренным увеличением  $\beta_2$ -мощности за счет редукции  $\delta$ -ритма, отражает повышение верхней частотной границы и расширение эффективной частотной полосы ЭЭГ-паттерна. Подобные изменения указывали на десинхронизацию спонтанной корковой активности с усилением в ней ирритативных знаков, т.е. на неспецифический общеактивационный характер изменений ЭЭГ с чертами эраузальной реакции [28].

Изменение ВСП — универсальная оперативная реакция целостного организма в ответ на тяжелую ЧМТ. При анализе ВСП у больных с тяжелой ЧМТ при поступлении отмечалась высокая степень напряжения регуляторных систем, что выражалось повышением ТР (отображение суммарного воздействия нейрогуморальных факторов на сердечный ритм) до 15778,37 мс<sup>2</sup>, VLF (влияние надсегментарных отделов автономной нервной системы, эндокринных или гуморальных факторов на синусовый узел) до 55,03%, при стабильном показателе LF/HF до 1,14 (хотя абсолютные значения LF (5591,38 мс<sup>2</sup>) и HF (3647,2 мс<sup>2</sup>) были значительно повышенными). В процессе ин-

тенсивной терапии с применением Цитофлавина у больных 2-й группы позатель ТР в исследуемые периоды прогрессивно снижался ( $p \leq 0,05$ , T-W, кКУ) и составил 1017,44 мс<sup>2</sup> (3-5-е сутки), 5928,07 мс<sup>2</sup> (7-10-е сутки). Аналогично снижался показатель VLF — 43,7% (II этап), 27,3% (III этап). Соотношение LF/HF соответственно увеличивалось ( $p \leq 0,05$ , T-W, кКУ) и составило 1,79 и 2,94 за счет повышения LF и снижения HF.

У больных 2-й группы, уровень сознания которых по данным ШКГ повышался (18 больных на II этапе исследования и 26 пациентов на III этапе), была выявлена умеренная и сильная корреляционная связь ( $\rho=0,65-0,8$ ,  $\tau=0,47-0,81$ ) между статистически значимыми снижениями ( $p \leq 0,05$ , T-W, кКУ) интегральных показателей  $kfc_1$  ( $\delta+\theta+\beta_1$ )/( $\alpha+\beta_2$ ),  $kfc_5$  ( $\beta_1/\beta_2$ ),  $kfc_{20}$  ( $\delta/\beta_2$ ) и снижением показателей ВРС: уменьшением ( $p \leq 0,05$ , T-W, кКУ) показателя ТР и показателя VLF%, который связан с влиянием надсегментарных отделов автономной нервной системы, гипоталамических центров вегетативной регуляции, эндокринных или гуморальных факторов на синусовый узел [33]. При этом были зафиксированы высокие обратные корреляционные связи ( $\rho=0,66$ ,  $\tau=0,81$ ) между повышением уровня сознания по шкале ком Глазго-Питсбург и снижением уровня  $kfc_{20}$  ( $\delta/\beta_2$ ).

Проведенный когерентный анализ ЭЭГ позволил выявить особенности нарушений интегральных межполушарных (МП) и внутриполушарных (ВП) взаимодействий в мозге у больных с тяжелой ЧМТ. Большинство МП когерентных связей в основных частотных диапазонах ЭЭГ у больных обеих групп при поступлении на фоне угнетения сознания были снижены ( $p \leq 0,05$ , W-W, кКУ) по сравнению с нормой или имели тенденцию к снижению. Установлено резкое ослабление ( $p \leq 0,05$ , W-W, кКУ) МП-взаимодействия в альфа-частотном диапазоне ЭЭГ по сравнению с нормой: на 39% в симметричных лобных отделах ( $Fp_1-Fp_2$ ), на 11,5% — в симметричных височных областях ( $T_3-T_4$ ), на 13,2% — в центральных ( $C_3-C_4$ ) и на 28,1% — в окципитальных ( $O_1-O_2$ ) отведениях, что отражает тормозное состояние коры с развитием феномена функционального «разобщения полушарий» [30, 42]. Зафиксирован факт резкого ослабления МП-взаимодействия в  $Fp_1-Fp_2$  и  $C_3-C_4$  корковых областях, максимально в диапазонах низкочастотного бета1

(соответственно на 33,3 и 44,1%) и высокочастотного бета2 (соответственно на 13,9 и 51,9%) ритма, что свидетельствует о недостаточности активирующих влияний регуляторных структур разного уровня [45, 47].

Исследования МК, проведенные на 3-5-е сутки и на 7-10-е сутки, показали, что во второй группе больных, получавших Цитофлавин, в отличие от первой, уровень МК в С<sub>3</sub>-С<sub>4</sub>-отведениях вырос ( $\chi^2$ , T-W, кКУ  $p \leq 0,05$ ) в альфа-диапазоне (соответственно на 10,4 и 12,9%), в бета1-диапазоне (соответственно на 72,5 и 69,1%), в бета2-диапазоне (соответственно на 78,2 и 41%) — см. табл. 3, что являлось признаком повышения активности структур среднего мозга и диэнцефальных структур [43], когда при регрессирующем течении ЧМТ происходит постепенное усиление межполушарных когерентных связей фоновой ЭЭГ и восстановление характерного для нормы пространственного градиента [44]. В динамике терапии с применением Цитофлавина во второй группе исследования, в отличие от первой, также было зафиксировано усиление ( $\chi^2$ , T-W, кКУ  $p \leq 0,05$ ) межполушарных диагональных когерентных связей (С<sub>3</sub>-О<sub>2</sub>, С<sub>4</sub>-О<sub>1</sub>) фоновой ЭЭГ преимущественно в альфа-диапазоне на 3-5-е сутки и 7-10-е сутки (табл. 4), что являлось признаком активации верхнестволовых структур мозга и таламической системы, восстановления функции ствола мозга [30, 44].

В I периоде исследования установлена дисрегуляция регуляторных нейромедиаторных систем с разнонаправленными изменениями в различных зонах мозга (табл. 4). Анализ изменений АСМ «узких» диапазонов ЭЭГ, активность которых связывают с функционированием адренергической медиаторной системы ЦНС (4-5 Гц), показал ее увеличение ( $\chi^2$ , T-W, кКУ  $p \leq 0,05$ ) в лобных (F<sub>1</sub>, F<sub>2</sub>), окципитальных (О<sub>1</sub>, О<sub>2</sub>), темпоральных (Т<sub>3</sub>, Т<sub>4</sub>) и снижение ( $\chi^2$ , T-W, кКУ  $p \leq 0,05$ ) в центральных (С<sub>3</sub>, С<sub>4</sub>) отведениях. Активация холинергической системы (диапазон 6-7,5 Гц) отмечена в отведениях Т<sub>3</sub>, Т<sub>4</sub>, а угнетение — в отведениях С<sub>3</sub>, С<sub>4</sub>. Выраженное угнетение (снижение АСМ узких диапазонов) дофаминергической (11-12 Гц) и серотонинергической систем (5-6 Гц, 13-20 Гц) выявлено во всех изучаемых отведениях.

В ответ на введение Цитофлавина был установлен максимальный рост ( $\chi^2$ , T-W, кКУ  $p \leq 0,05$ ) АСМ в диапазоне 0,5-1 Гц (активность нейроглии) в «передних» лобно-височных отделах коры (табл. 5), что является признаком активации фронтальной коры, ускорения метаболизма в корковых структурах — предикторы восстановления когнитивных процессов [30, 31, 42].

Нами изучено влияние Цитофлавина на мозговой кровоток у пациентов с тяжелой ЧМТ. При поступлении для пациентов 1 и 2-й групп типичными были умеренные снижения ( $p \leq 0,05$ ,  $\chi^2$ , W-W), по сравнению с данны-

**Таблица 4** Изменения (%) межполушарной и внутриполушарной когерентности между центральными и окципитальными областями коры в динамике терапии с применением Цитофлавина

Динамика лечения	С <sub>3</sub> -С <sub>4</sub>		С <sub>4</sub> -О <sub>2</sub>		С <sub>3</sub> -О <sub>1</sub>		С <sub>3</sub> -О <sub>2</sub>		С <sub>4</sub> -О <sub>1</sub>	
	3-5-е сутки (II этап)	7-10-е сутки (III этап)	3-5-е сутки (II этап)	7-10-е сутки (III этап)	3-5-е сутки (II этап)	7-10-е сутки (III этап)	3-5-е сутки (II этап)	7-10-е сутки (III этап)	3-5-е сутки (II этап)	7-10-е сутки (III этап)
Показатели	Me (±ДИ 95%)	Me (±ДИ 95%)	Me (±ДИ 95%)	Me (±ДИ 95%)	Me (±ДИ 95%)	Me (±ДИ 95%)	Me (±ДИ 95%)	Me (±ДИ 95%)	Me (±ДИ 95%)	Me (±ДИ 95%)
D	0	1,02 (0,45-1,3)	121,4 (70,9-689,9) <sup>#,1</sup>	100 (50,5-410,3) <sup>#,1</sup>	-22,6 (-6,7-(-32,4)) <sup>#,1,III</sup>	-61,3 (-41,1-(-92,2)) <sup>#,1,II</sup>	64,7 (42,3-98,7) <sup>#,1</sup>	52,9 (24,4-83,2) <sup>#,1</sup>	-42,5 (-15,6-(-56,7)) <sup>1</sup>	-65 (-25,4-(-84,4)) <sup>#,1</sup>
T	2,6 (0,03-11,4)	2,62 (0,32-10,4)	170,5 (50,4-310,9) <sup>#,1,III</sup>	64,7 (34,5-87,5) <sup>#,1,II</sup>	-4,5 (-1,6-(-15,3)) <sup>III</sup>	27,3 (13,2-49,7) <sup>#,1,III</sup>	191,6 (60,0-411,2) <sup>#,1</sup>	50 (22,2-780,9) <sup>#,1</sup>	20 (6,9-32,4) <sup>III</sup>	120 (77,4-701,1) <sup>#,1,II</sup>
A1	9,3 (4,8-15,7)	11,1 (4,8-33,7)	92 (41-980) <sup>#,1,III</sup>	4 (1,1-9,1) <sup>II</sup>	-10 (-4,3-(-39,9)) <sup>III</sup>	110 (52,2-562,9) <sup>#,1,II</sup>	96,1 (44,5-390,7) <sup>#,1,III</sup>	-38,5 (-14,4-(-60,7)) <sup>#,1,II</sup>	-41 (-24,4-(-58,7)) <sup>#,1,III</sup>	50 (32,0-610,7) <sup>#,1,II</sup>
AS	10 (4,1-31,1)	12,9 (5,5-32,1)	-3,7 (-0,8-(-6,8))	-3,7 (-1,1-(-5,4))	3,1 (7,3-51,1)	-6,25 (-3,2-(-9,4))	146,2 (70,6-267,4) <sup>#,1</sup>	84,6 (32,4-109,7) <sup>#,1</sup>	35,3 (10,8-58,4) <sup>#,1</sup>	41,2 (15,7-55,9) <sup>#,1</sup>
B1	72,5 (46,5-85,3) <sup>#,1</sup>	69,1 (25,9-63,8) <sup>#,1</sup>	53,8 (25-830) <sup>#,III</sup>	-48 (-16,4-(-58,7)) <sup>#,II</sup>	33,3 (8,6-68,5) <sup>#,III</sup>	116,7 (67,7-599,8) <sup>#,1,II</sup>	11,8 (5,3-43,2) <sup>#,II</sup>	-29,4 (-6,5-(-45,3)) <sup>#,1,II</sup>	-20 (-6,7-(-49,8)) <sup>#,III</sup>	50 (19,9-670,5) <sup>#,1,II</sup>
B2	78,2 (40,6-91,2) <sup>#,1</sup>	41 (15,4-55,6) <sup>#,1</sup>	41,3 (24,3-580,2) <sup>#,1,III</sup>	-46 (-15,4-(-65,4)) <sup>#,II</sup>	20 (7,6-52,4) <sup>#,1,III</sup>	4 (1,3-7,9) <sup>II</sup>	-22,2 (-6,4-(-32,7)) <sup>#,1</sup>	-18,0 (-4,9-(-34,7)) <sup>#</sup>	12 (7,6-24,9) <sup>III</sup>	-5,8 (-1,3-(-91,1)) <sup>II</sup>
Среднее	10 (5,5-41,5)	11,8 (6,0-37,8)	52 (25,5-83,2) <sup>#,1</sup>	44 (15,3-66,5) <sup>#,1</sup>	0, III	47,8 (16,9-57,5) <sup>#,1,II</sup>	68,4 (38,8-96,5) <sup>#,1,III</sup>	15,70 (9,8-28,9) <sup>II</sup>	16,7 (4,5-39,5) <sup>III</sup>	0, II

Примечания: # — статистически значимые различия ( $p \leq 0,05$ ) в группах 1 и 2-й по критерию  $\chi^2$ , W-W, кКУ; <sup>1, II, III</sup> — статистически значимые различия ( $p \leq 0,05$ ) показателя в группе на этапах исследования по критерию  $\chi^2$ , T-W, кКУ.

**Таблица 5** Абсолютная спектральная мощность (мкВ/√Гц) ЭЭГ в диапазоне 0,5-1 Гц

Отведения	Fr <sub>1</sub>	Fr <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	O <sub>1</sub>	O <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>
Показатели	Me (±ДИ 95%)	Me (±ДИ 95%)	Me (±ДИ 95%)	Me (±ДИ 95%)	Me (±ДИ 95%)	Me (±ДИ 95%)	Me (±ДИ 95%)	Me (±ДИ 95%)
До введения	26,0 (7,9-52,2) <sup>и,и,и</sup>	20,4 (13,4-47,8) <sup>и,и,и</sup>	2,4 (0,7-11,4) <sup>и</sup>	1,9 (0,8-6,5) <sup>и,и,и</sup>	10,5 (4,3-16,7) <sup>и,и,и</sup>	10,0 (3,9-15,8) <sup>и,и,и</sup>	20,8 (14,3-51,1) <sup>и</sup>	15,3 (6,9-29,7) <sup>и,и,и</sup>
3-5-е сутки	42,8 (16,4-57,8) <sup>и,и,и</sup>	48,8 (16,8-76,4) <sup>и,и,и</sup>	4,62 (1,6-15,3) <sup>и</sup>	4,7 (3,1-8,2) <sup>и</sup>	19,4 (6,7-34,6) <sup>и,и,и</sup>	19,0 (7,1-54,3) <sup>и,и,и</sup>	22,0 (8,7-43,3) <sup>и</sup>	30,7 (8,6-68,8) <sup>и,и,и</sup>
7-10-е сутки	130,1 (70,7-580) <sup>и,и,и</sup>	145,4 (54,3-456,5) <sup>и,и,и</sup>	6,7 (3,3-9,8) <sup>и,и,и</sup>	7,0 (1,5-9,8) <sup>и,и,и</sup>	24,7 (6,9-32,1) <sup>и,и,и</sup>	38,7 (8,9-68,7) <sup>и,и,и</sup>	45,7 (17,9-86,5) <sup>и,и,и</sup>	22,5 (7,6-33,3) <sup>и</sup>

Примечания: # — статистически значимые различия ( $p \leq 0,05$ ) в группах 1 и 2-й по критерию  $\chi^2$  W-W, кКУ; <sup>и,и,и</sup> — статистически значимые различия ( $p \leq 0,05$ ) показателя в группе на этапах исследования по критерию  $\chi^2$  T-W, кКУ.

ми контрольной группы здоровых добровольцев, показателей Vps в вертебробазиллярном бассейне (ПА и ОА) и умеренный рост ( $p \leq 0,05$ ,  $\chi^2$ , W-W) циркуляторного сопротивления во всех лоцируемых артериях слева и справа, максимально выраженный в СМА, и тенденции к росту периферического сопротивления. В ВББ значения систоло-диастолического соотношения (Vps/Vpd) резко возрастали ( $p \leq 0,05$ ,  $\chi^2$ , W-W) по сравнению с соответствующими показателями КГ, а в бассейне правой внутренней сонной артерии (ПМА и СМА) были выявлены только умеренные увеличения ( $p \leq 0,05$ ,  $\chi^2$ , W-W) данных показателей.

На 7-10-е сутки интенсивной терапии у 2-й группы пациентов, получавших Цитофлавин, в отличие от 1-й группы, отмечались значимые ( $p \leq 0,05$ ,  $\chi^2$ , T-W) увеличения Vps в артериях, относящихся к бассейну правой и левой внутренних сонных артерий (ВСА) — в СМА и ПМА справа. Были зафиксированы значимые снижения ( $p \leq 0,05$ ,  $\chi^2$ , T-W) уровней PI и Vps/Vpd билатерально в ПМА и ПА, и в ОА, что свидетельствовало о снижении уровня циркуляторного сопротивления, наличии вазоспазма как в бассейнах ВСА билатерально, так и в вертебробазиллярном бассейне (ВББ).

На 7-10-е сутки интенсивной терапии у пациентов 2-й группы, в отличие от первой, отмечались более значимые снижения ( $p \leq 0,05$ ,  $\chi^2$ , T-W) уровней PI и Vps/Vpd преимущественно в ПМА больше слева, что свидетельствовало о снижении уровня циркуляторного сопротивления, выраженности вазоспазма в бассейнах ВСА.

Следует подчеркнуть, что на 10-е сутки ИТ отмечены значимые ( $p \leq 0,05$ ,  $\chi^2$ , W-W) различия показателей артериального кровотока у больных 1 и 2-й групп. Так, Vps билатерально в ПМА и левой ПА у пациентов 2-й группы была выше ( $p \leq 0,05$ ,  $\chi^2$ , W-W), чем у больных 1-й группы, и достигала уровня показателя в КГ.

Соотношение Vps/Vpd по СМА и ПА было выше ( $p \leq 0,05$ ,  $\chi^2$ , W-W) у пациентов 2-й группы, чем у больных 1-й группы, что свидетельствовало об эффективности включения Цитофлавина в комплекс ИТ.

Гуморальным фактором, позволившим нам судить о степени травматического поражения мозговой ткани и гематоэнцефалического барьера, был уровень NSE. В первые сутки исследования были зафиксированы значимые различия ( $\chi^2$ ,  $p \leq 0,05$ ; W-W  $p \leq 0,05$ ) уровней NSE в обеих группах больных с тяжелой ЧМТ по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе [14,32 (13,9-14,8) нг/мл] здоровых добровольцев и составили в 1-й группе 36,3 (32,1-38,9) нг/мл, во 2-й группе — 35,8 (27,4-56,9) нг/мл. На 7-10-е сутки во 2-й группе исследования было зафиксировано статистически значимое снижение ( $\chi^2$ , кКУ, T-W  $p \leq 0,05$ ) уровня NSE [16,2 (12,7-23,02) нг/мл], а в 1-й группе — только тенденция к снижению [26,6 (24,8-27,9)]. Полученные нами данные объясняются способностью Цитофлавина обеспечивать один из главных универсальных внутриклеточных адаптивных механизмов при повреждении — компенсацию нарушений энергетического обеспечения клеток.

При анализе ЭЭГ было установлено, что фармакологический ответ на введение Цитофлавина часто проявляется как неспецифическая общеактивационная реакция в виде корковой ирритации с ростом спектральной мощности в высокочастотном бета2-диапазоне. Выявленное у больных с тяжелой ЧМТ резкое ослабление межполушарного взаимодействия в альфа-частотном и бета-частотном диапазонах ЭЭГ хорошо корригировалось применением Цитофлавина.

Применение Цитофлавина у больных с тяжелой ЧМТ восстанавливает функцию центральных дофаминергических и серотони-

нергических структур, нормализует функционирование адренергической системы коры, что улучшает переносимость гипоксии головного мозга [48]. От сохранности сератонин-, дофамин- и глутаматергической нейротрансмиссии зависит характеристика бета-активности [40], а уровни дельта-, и особенно тета-активности, зависят от функционирования адренергической системы коры [31]. Активация данных нейромедиаторных систем в коре больших полушарий стала возможной благодаря энергетическому обеспечению работы синапсов с помощью Цитофлавина.

Изменения, зафиксированные нами в ответ на введение Цитофлавина в виде «мозаичного» роста уровня АСМ в диапазоне до 1 Гц, отражают процессы активации астроцитарной системы в зоне обратимого поражения тканей головного мозга. Доказано, что реактивный астроцит защищает зону пенумбры. Активные астроциты, благодаря мембранному каналу аквапорина-4, который локализуется на ножках астроцитов, удаляют избыток ионов калия из внеклеточной среды, ограничивая, таким образом, деполяризацию нейронов [50]. Кроме того, глиоциты делятся своей «избыточной» АТФ с нейронами [51] и при необходимости способны к миграции — их число то увеличивается, то уменьшается вокруг нейрона [52].

Происходит активация нейронов в зоне поражения, увеличение энергетических затрат нейронов в области их повышенной активности, что приводит к увеличению скорости локального кровотока в этой зоне («нейроваскулярное сцепление», «neurovascular coupling») [53].

В условиях выраженной гипоксии, а значит, и энергодиффицита, в остром периоде тяжелой ЧМТ способность Цитофлавина восстанавливать окислительные процессы в цикле Кребса с увеличением содержания АТФ и креатинфосфата и активировать энергосинтезирующие функции митохондрий проявляется, прежде всего, в нейроглии, наиболее тропной к действию препарата. Затем включаются стресслимитирующие процессы в самых молодых и высокодифференцированных, а значит, самых уязвимых нейронах корковых слоев.

### Выводы

1. У больных с тяжелой ЧМТ применение Цитофлавина приводит к восстановлению

функционального взаимодействия между диэнцефальными, стволовыми, таламо-гипоталамическими структурами, базальными отделами фронтальной коры, о чем свидетельствует существенное снижение показателя  $kfc_1 (\delta+\theta+\beta_1)/(\alpha+\beta_2)$  в обеих гемисферах.

2. У больных с тяжелой ЧМТ в ответ на применение Цитофлавина были установлены нейрофизиологические ЭЭГ-предикторы: снижение показателей  $kfc_5 (\beta_1/\beta_2)$ ,  $kfc_{20} (\delta/\beta_2)$ , что отражает уменьшение ретикуло-стволовых влияний на тонус коры с восстановлением нормального коркового тонуса с проявлениями синхронной корковой ирритации.
3. Применение Цитофлавина приводит к усилению межполушарных диагональных когерентных связей ( $C_3-O_2$ ,  $C_4-O_1$ ) фоновой ЭЭГ в альфа-диапазоне ( $\chi^2$ , W-W, кКУ  $p \leq 0,05$ ) на 3-5-е сутки и 7-10-е сутки, что связано с активацией верхнестволовых структур мозга и лимбической системы, признаками восстановления функции ствола мозга.
4. В ответ на применение Цитофлавина обнаружены высокие обратные корреляционные связи ( $\rho=0,66$ ,  $\tau=0,81$ ) между повышением уровня сознания по шкале ком Глазго (в баллах) и снижением уровня  $kfc_{20} (\delta/\beta_2)$ , связанного с редукцией спектральной мощности дельта-диапазона и повышением бета2-диапазона.
5. У больных с тяжелой ЧМТ в ответ на применение Цитофлавина уменьшение дезорганизации ЭЭГ-паттерна сопровождается снижением степени напряжения регуляторных систем, то есть восстановлением гипоталамических центров вегетативной регуляции, нейромедиаторного дисбаланса, о чем свидетельствуют высокие и средние прямые корреляционные связи ( $\rho=0,66-0,76$ ,  $\tau=0,81-0,88$ ) между изменением интегральных ЭЭГ и изменением показателей ВРС (ТР и VLF%).
6. При регрессиентном течении ЧМТ признаком восстановления активности структур среднего мозга и диэнцефальных структур является повышение сочетанности в альфа- и бета-диапазонах в симметричных центральных отделах ( $C_3-C_4$ ). Усиление межполушарных диагональных когерентных связей ( $C_3-O_2$ ,  $C_4-O_1$ ) фоновой ЭЭГ

в альфа-диапазоне отражает восстановление активности верхнестволовых структур мозга и лимбической системы.

7. Установлено, что нейропротекторный эффект Цитофлавина объясняется не только нейрометаболическим действием, но и циркуляторным, цереброваскулярным эффектом (уменьшение вазоконстрикции интракраниальных сосудов, ликвидация асимметрии кровотока, рост скорости венозного оттока, симметричное увеличение систолической скорости кровотока практически до «нормальных» значений).
8. У больных с тяжелой ЧМТ интенсивная терапия с применением Цитофлавина на протяжении недели восстанавливает нейромедиаторный баланс, моделируя активность адренергической, дофаминергической и серотонинергической систем. Применение Цитофлавина приводит к выраженной активации нейроглии (рост АСМ в диапазоне до 1 Гц) во всех отделах с экстремумом в «передних» лобно-височных отделах коры — признаки активации фронтальной коры, ускорения метаболизма в корковых структурах — предикторы восстановления когнитивных процессов.
9. При вычислении показателя отношения шансов (OR) установлено, что шанс восстановления сознания до 11 и более баллов по ШКГ к 3-м суткам терапии выше во 2-й группе, где применяли дополнительно к стандартному протоколу лечения Цитофлавин [OR±95% ДИ=0,22 (0,054-0,914) при S=0,72]. Шанс увеличивался к 7-10-м суткам [OR±95% ДИ=0,24 (0,081-0,72) при S=0,24].
10. При вычислении показателя отношения рисков (RR — risk ratio) установлено, что уже на 3-и сутки исследования значительно снижался риск смерти [RR±95% ДИ=3 (1,09-8,2) при стандартной ошибке отношения шансов S=0,52] во 2-й группе пациентов, где применяли дополнительно к стандартному протоколу лечения Цитофлавин.
11. Во 2-й группе больных с ЧМТ, получавших Цитофлавин, снижение ( $\chi^2$ , W-W, кКУ  $p \leq 0,05$ ) уровня NSE зафиксировано на 7-е сутки, что свидетельствует об улучшении состояния астроцитарного и нейронального комплекса, восстановлении функционирования ГЭБ в сравнении с 1-й группой.

## Список использованной литературы

1. Siesjo B.K. Basis mechanisms of traumatic brain damage (Review) — *Ann. Emerg. Med.* — 2007. — Vol. 22. — № 6. — P. 959-969.
2. Balestreri M., Czosnyka M., Steiner L.A. et al. Intracranial hypertension: what additional information can be derived from ICP waveform after head injury? // *Acta Neurochir.* (Wien). — 2004. — Vol. 146. — № 2. — P. 131-141.
3. Greve M.W., Zink B.J. Pathophysiology of traumatic brain injury // *Mt. Sinai J. Med.* — 2009. — Vol. 76. — № 2. — P. 97-104.
4. Engel D.C., Mies G., Terpolilli N.A. et al. Changes of cerebral blood flow during the secondary expansion of a cortical contusion assessed by  $^{14}\text{C}$  iodoantipyrine autoradiography in mice using a non-invasive protocol // *J. Neurotrauma.* — 2008. — Vol. 25. — № 7. — P. 739-753.
5. Park E., Bell J.D., Siddiq I.P., Baker A.J. An analysis of regional microvascular loss and recovery following two grades of fluid percussion trauma: a role for hypoxia inducible factors in traumatic brain injury // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 2009. — Vol. 29. — № 3. — P. 575-584.
6. Лукьянова Л.Д. Современные представления о биоэнергетических механизмах адаптации к гипоксии // *Нур. Мед. Ж.* — 2002. — Т. 10. — № 3-4. — С. 30-43.
7. Лукьянова Л.Д. Роль биоэнергетических нарушений в патогенезе гипоксии // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* — 2004. — № 2. — С. 2-11.
8. Rosamond W. et al. Heart Disease and Stroke Statistics — 2008 Update. A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee // *Circulation.* — 2008. — Vol. 117. — № 25. — P. 146-154.
9. Young A.R., Ali C., Duretete A., Vivien D. Neuroprotection and stroke: time for a compromise // *J. Neurochem.* — 2007. — Vol. 103. — P. 1302-1309.
10. Афанасьев В.В., Румянцева С.А., Лукьянова И.Ю., Климанцев С.А., Силина Е.В. Нейроцитопротекция на догоспитальном этапе при ишемическом инсульте: Материалы конф. «Скорая медицинская помощь». — СПб, 2009. — 122 с.
11. Афанасьев В.В. Клиническая фармакология реамберина (очерк). Пособие для врачей. — 2011. — С. 52.
12. Афанасьев В.В., Лукьянова И.Ю., Крензелок Э., Ерышев С.А. Побочные эффекты лекарственных веществ, возникающие при их взаимодействии. Часть 2. Правила фармакодинамики // *Скорая медицинская помощь.* — № 1. — 2004. — С. 8-17.
13. Афанасьев В.В. Цитофлавин в интенсивной терапии (реферат). Сборник статей по применению препарата Цитофлавин (2002-2006). — СПб, 2006. — 104 с.
14. Клочева Е.Г. Применение препарата Цитофлавин в неврологии. Пособие для врачей. — Санкт-Петербург, 2008.
15. Бульон В.В., Зарубина И.В., Коваленко А.Л. и соавт. Церебропротективный эффект Цитофлавина при закрытой черепно-мозговой травме // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* — 2003. — № 6. — С. 46-48.
16. Цивинский А.Д., Саватеева Т.Н., Коваленко А.Л. Применение сукцинатсодержащего препарата Цитофлавин в составе интенсивной терапии пострадавших с черепно-мозговой травмой // *Материалы Всероссийского форума «Здоровье нации — основа процветания России».* — СПб, 2006. — С. 19.

17. Никонов В.В., Павленко А.Ю., Белецкий А.В. Коррекция энергетического гомеостаза в остром периоде сочетанной черепно-мозговой травмы в условиях реанимации // Журнал неврологии и психиатрии. — 2013. — № 7. — С. 27-31.
18. Скоромец А.А., Пугачева Е.Л. Исследование эффективности комплексного препарата Цитофлавин для коррекции последствий легкой черепно-мозговой травмы // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова — 2010. — № 3. — С. 25-34.
19. Федин А.И., Румянцева С.А., Пирадов М.А., Скоромец А.А., Парфенов В.А., Клочева Е.Г., Шоломов И.И., Кухтеев И.И., Золкормяев И.Г., Белоногов М.А. Эффективность нейрометаболического протектора Цитофлавина при инфарктах мозга (многоцентровое рандомизированное исследование) // Вестник СПб ГМА им. И.И. Мечникова. — 2005. — № 1. — С. 13-19.
20. Румянцева С.А., Кузнецов О.Р., Евсеева В.Н. Энцефалографический мониторинг при терапии инсульта Цитофлавином // Вестник СПб ГМА им. И.И. Мечникова. — 2003. — № 3. — С. 129-132.
21. Афанасьев В.В. Цитофлавин в интенсивной терапии (реферат); Афанасьев В.В. Клиническая фармакология реамберина (очерк). Пособие для врачей. — 2011. — С. 52.
22. Силин Е.В. Коррекция оксидантного стресса при внутримозговых кровоизлияниях энергокорректором Цитофлавином. Сборник статей по применению препарата Цитофлавин (2002-2006). — СПб, 2006. — 104 с.
23. Бульон В.В., Хныченко Л.С., Сапронов Н.С. Коррекция последствий постишемического реперфузионного повреждения головного мозга Цитофлавином // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2000. — Т. 129. — № 2. — С. 149-151.
24. Бульон В.В., Хныченко Л.К., Сапронов Н.С., Коваленко А.Л., Алексеева А.Л., Романцов М.Г., Чеснокова Н.П. Оценка метаболических сдвигов при гипоксии на молекулярно-клеточном уровне и возможности их медикаментозной коррекции // Успехи современного естествознания. — 2006. — № 12. — С. 29-31.
25. Черний В.И., Ельский В.Н., Городник Г.А. Острая церебральная недостаточность (4-е изд., исправ. и доп.). — Донецк, 2010. — 434 с.
26. Кропотов Ю.Д. Количественная ЭЭГ, когнитивные вызванные потенциалы мозга человека и нейротерапия / Ю.Д. Кропотов. — Донецк: Издательство «Запорожский А.Ю.», 2010. — 512 с.
27. Дворкович В.П., Дворкович А.В. Оконные функции для гармонического анализа сигналов. — М.: Изд. Техносфера, 2014. — 112 с.
28. Черний В.И., Костенко В.С., Назаренко К.В., Сидоренко А.В. Метод исследования variability сердечного ритма. Новые перспективы волнового преобразования биомедицинских сигналов // Архив клинической и экспериментальной медицины. — 2011. — Т. 20, № 2. — С. 205-224.
29. Черний Т.В. Энергопротекция в лечении гипоксии, обусловленной острой церебральной недостаточностью / Т.В. Черний, Л.В. Натрус, В.И. Черний, И.А. Андропова // Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти. — 2012. — Т. 8, № 1. — С. 60-65.
30. Острова Т.В. Алгоритм діагностики реактивності ЦНС методами штучного інтелекту / Т.В. Острова, В.І. Черній, А.І. Шевченко. — Донецьк: ІПШ МОНУ і НАНУ «Наука і освіта», 2004. — 180 с.
31. Шарова Е.В. Современные возможности ЭЭГ в анализе функциональных нарушений при тяжелых повреждениях головного мозга / Е.В. Шарова // Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти. — 2009. — Т. 5, № 1-2. — С. 49-58.
32. Андропова И.А., Черний Т.В., Назаренко К.В., Черний В.И., Андропова М.А. Возможности количественной ЭЭГ в исследовании нейромедиаторных систем ЦНС при острой и хронической церебральной недостаточности // Материалы Всероссийской конференции с международным участием «Нейрохимические механизмы формирования адаптивных и патологических состояний мозга, 24-26 июня 2014 г., Санкт-Петербург — Колтуши. — С. 17.
33. Электроэнцефалографический анализ взаимодействия глутамат- и холинергической систем мозга: Дис. по ВАК 03.00.13 к.б. н. Ахметова Е.Р. — Пушкино, 2000. — 99 с.
34. Баевский Р.М. Физиология человека. — 2002. — Т. 28, № 2. — С. 69-82.
35. Михайлов В.Н. Вариабельность ритма сердца. Опыт практического применения метода. — Иваново, 2000. — С. 182.
36. Ультразвуковая доплерография в диагностике поражений магистральных артерий головы и основания мозга: Учебное пособие / Ю.М. Никитин. — Институт неврологии РАМН. — АО «Спектрмед», 1995. — 45 с.
37. Kim B.J. The second elevation of neuron-specific enolase peak after ischemic stroke is associated with hemorrhagic transformation / B.J. Kim, Y.J. Kim, S.H. Ahn // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. — 2014. — Vol. 23. — № 9. — P. 2437-2443.
38. Лях Ю.Е. Анализ результатов медико-биологических исследований и клинических испытаний в специализированном статистическом пакете MEDSTAT / Ю.Е. Лях, В.Г. Гурьянов // Вестник гигиены и эпидемиологии. — 2004. — Т. 8. — № 1. — С. 155-167.
39. Жирмунская Е.А., Лосев В.С. Системы описания и классификация электроэнцефалограмм человека. — М.: Наука, 1984. — 79 с.
40. Изнак А.Ф., Изнак Е.В. Количественные и топографические ЭЭГ-корреляты дисфункции некоторых мозговых систем при психических расстройствах / Всероссийская научно-практическая конференция «Количественная ЭЭГ и нейротерапия»: материалы. — СПб: Изд-во «Человек и здоровье», 2007. — С. 41.
41. Цыган В.Н., Богословский М.М., Миролубов А.В. Электроэнцефалография. — Санкт-Петербург, 2008. — 187 с.
42. Болдырева Г.Н., Жаворонкова Л.А., Шарова Е.В., Букина С.Б., Мигалев А.С., Пяшина Д.В., Пронин И.Н., Корниенко В.Н. фМРТ-ЭЭГ-исследование реакций мозга здорового человека на функциональные нагрузки // Физиология человека. — 2009. — Т. 35, № 3. — С. 20-30.
43. Гриндель О.М., Романова Н.В., Зайцев О.С. Математический анализ электроэнцефалограмм в процессе восстановления сознания после тяжелой черепно-мозговой травмы // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2006. — № 12. — С. 47-51.
44. Шарова Е.В. Современные возможности ЭЭГ в анализе функциональных нарушений при тяжелых повреждениях головного мозга / Е.В. Шарова // Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти. — 2009. — Т. 5, № 1-2. — С. 49-58.

45. Межцентральные отношения ЭЭГ как отражение системной организации мозга человека в норме и патологии / Г.Н. Болдырева, Л.А. Жаворонкова, Е.В. Шарова [и др.] // Журн. высшей нервной деятельности. — 2003. — Т. 53, № 6. — С. 1093-1099.
46. Шарова Е.В., Зайцев О.С., Щекутьев Г.А., Окнина Л.Б., Трошина Е.М. ЭЭГ и ВП в прогнозировании развития посттравматических бессознательных состояний после тяжелой травмы мозга // Нейронауки: теоретические и клинические аспекты (Украина). — 2008 (декабрь). — Т. 4, № 2. — С. 82-89.
47. Laureys S. Neurophysiology of minimal conscious and vegetative state/ unresponsive wakefulness syndrome // *Clinical Neurophysiology*. — 2011. — V. 122, Suppl.1. — S. 5.
48. Физиология человека / Под ред. Р. Шмидт, Г. Тевс. — М.: Мир, 1996. — Т. 1-4.
49. Simard M., Arcuino G., Takano T., Liu Q.S. and Nedergaard M. Signaling at the gliovascular interface // *J. Neurosci*. — 2003. — V. 23. — P. 9254-9262.
50. Giaume C., Kirchhoff F., Matute C., Reichenbach A., Verkhratsky A. Glia: the fulcrum of brain diseases // *Cell Death Differ*. — 2007 Jul. — V. 14 (7). — P. 1324-35.
51. Чайлахян Л.М., Свиридова-Чайлахян Т.А. Клеточная инженерия // Наука в России. — 2001. — № 2. — С. 10-15.
52. Schipke C.G., Kettenmann H. Astrocyte responses to neuronal activity // *Glia*. 2004 Aug. — V. 15. — 47 (3). — P. 226-32.
53. Черний Т.В. Использование методов количественной ЭЭГ для оценки эффективности нейропротективного воздействия на нейроглиальном уровне // Медицина неотложных состояний. — 2013. — № 5 (52). — С. 117-124.

Надійшла до редакції 08.09.2015 р.

## THE ROLE AND PLACE OF CYTOFLAVIN IN THE MANAGEMENT OF SEVERE TRAUMATIC BRAIN INJURY

V.I. Cherniy, I.A. Andronova, G.A. Gorodnik, V.K. Nazarenko, T.V. Cherniy

### Summary

The article presents the results of a study whose objective was to study the effectiveness of Cytoflavin in patients with severe head injury for early neuroprotection due to a correction of hypoxia and energy homeostasis. *Study design*: open prospective study. The study included 60 patients with severe traumatic brain injury: the level of impaired consciousness at admission to the hospital was 4 to 8 points by Glasgow coma scale, age from 20 to 70 years. 1st group consisted of 30 patients who received therapy according to standard protocol. 2nd group — 30 patients who additionally received Cytoflavin (5 ml in 100 ml saline solution per day) slow intravenously for 7 days.

*Results and discussion*. During research of the brain reactivity in the dynamics of therapy by Cytoflavin the 2nd group, in contrast to the 1st, it was noted statistically significant ( $\chi^2$ , WW, MCC  $p \leq 0,05$ ) reduction of  $kfc_1 (\delta + \theta + \beta_1) / (\alpha + \beta_2)$  on both sides of the brain, which indicates a reduction in the EEG pattern disruption for more than 30%.

After applying Cytoflavin it was found high and inverse correlation ( $\rho = 0,66$ ,  $\tau = 0,81$ ) between the increase of the consciousness level by GCS and declining  $kfc_{20} (\delta / \beta_2)$ , associated with the reduction of spectral power of delta-range and increase beta-2 range.

In patients with severe traumatic brain injury in response to the use of Cytoflavin it was found high and average direct correlation ( $\rho = 0,66$ - $0,76$ ,  $\tau = 0,81$ - $0,88$ ) between the change of integral indicators ( $kfc_1 (\delta + \theta + \beta_1) / (\alpha + \beta_2)$ ,  $kfc_5 (\beta_1 / \beta_2)$ ,  $kfc_{20} (\delta / \beta_2)$ ) and the change in HRV parameters (TP and VLF%), so, a decrease of EEG pattern disorganization accompanied by a decrease in the degree of tension of regulatory systems, restoration hypothalamic centers of autonomic regulation, neuro-mediator imbalance.

It was found a sharp weakening of hemispheric interaction in the main frequency bands of the EEG, which reflects the degree of inhibition of the cerebral cortex. In the dynamics of therapy with Cytoflavin there is a strengthening hemispheric relations coherent EEG, the output of the inhibitory state of the cortex.

Cytoflavin leads to strengthening hemispheric diagonal coherent communications ( $C_3 - D_2$ ,  $C - O_1$ ) EEG in the alpha range ( $\chi^2$ , WW, MCC  $p \leq 0,05$ ) after 3-5 days and signs of activation brain axis and limbic system, recovery functions of the brain stem after 7-10 days.

According to ultrasound dopplerography on the 7th day of intensive therapy in case of a favorable course of the disease it was shown a significant ( $p \leq 0,05$ ,  $\chi^2$ ; T-W) growth rate of venous outflow, symmetrical reduction in systolic blood flow, reducing vasoconstriction of intracranial vessels to near normal values in both groups patients without a clear difference.

The 2nd group patients with TBI who received Cytoflavin, decrease ( $\chi^2$ , WW, MCC,  $p \leq 0,05$ ) NSE level recorded on the 7th day, which indicates an improvement in the state of astrocytic and neuronal complex, restoring the functioning of the BBB, in comparison with 1 group.

*Conclusion*. After calculating the index of the odds ratio (OR — odds ratio) it was found that the chance of recovery of consciousness up to 11 points or more on the GCS to the 3rd day of therapy is higher in group 2, in which it was used Cytoflavin in addition to standard treatment protocol [OR $\pm$ 95% CI=0,22 (0,054-0,914) with S=0,72]. Chance increased to 7-10th day [OR $\pm$ 95% CI=0,24 (0,081-0,72) with S=0,24]. After calculation of hazard ratios (RR — risk ratio) it was established that is already on the 3rd day of the study the risk of death significantly reduced [RR $\pm$ 95% CI=3 (1,09-8,2) with standard error odds ratio S=0,52] in group 2 patients, in which it was used Cytoflavin in addition to standard treatment protocol.

**Keywords:** traumatic brain injury, quantitative EEG, heart rate variability, cerebral blood flow, neuron specific enolase, Cytoflavin.