

## Влияние этилметилгидроксипиридина сукцината на динамику паттернов мозгового кровотока у пострадавших в остром периоде сочетанной черепно-мозговой травмы

Е. А. Абрамова<sup>1</sup>, О. В. Военнов<sup>2</sup>, Г. А. Бояринов<sup>2</sup>, А. О. Трофимов<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup> Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России, Россия, 603950, ГСП-470, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

## The Effect of Ethylmethylhydroxypyridine Succinate on the Dynamics of Cerebral Blood Flow Patterns in Patients with Acute Concomitant Traumatic Brain Injury

Ekaterina A. Abramova<sup>1</sup>, Oleg V. Voennov<sup>2</sup>, Gennady A. Boyarinov<sup>2</sup>, Alexey O. Trofimov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> N. A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, 190 Rodionova Str., 603126 Nizhny Novgorod, Russia

<sup>2</sup> Nizhny Novgorod State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, 10/1 Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod GSP-470, 603950, Russia

**Цель исследования:** изучить влияние инфузии этилметилгидроксипиридина сукцината (ЭМГПС) на динамику паттернов мозгового кровотока у пострадавших в остром периоде тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмы.

**Материалы и методы исследования.** Обследовали 2 группы больных по 25 человек в каждой с тяжелой сочетанной ЧМТ. Средний возраст составил 41,5 (29; 51) лет. Больным в 1-й группе (контрольной) проводили стандартную интенсивную терапию, а во 2-й группе (исследуемой) дополнительно к стандартному лечению проводили инфузию ЭМГПС в дозе 100 мг/час через инфузомат на протяжении 10 суток. Методикой транскраниальной доплерографии (ТДГ) изучали показатели церебральной макроциркуляции (ПЦМ): систолическую скорость кровотока ( $V_{max}$ ), диастолическую скорость кровотока ( $V_{min}$ ), пульсационный индекс (PI) и индекс сопротивления (RI).

**Результаты исследования.** В обеих группах наиболее частым видом нарушения мозгового кровотока (МК) при первичном исследовании был паттерн затрудненной перфузии: 15 и 16 случаев в 1-й и 2-й группах, соответственно. В 1-й группе в 4, а во 2-й в 3 случаях отмечали наличие мягкого ангиоспазма, а в 2 случаях в каждой группе отмечали признаки грубого ангиоспазма. У 2 больных в каждой группе отмечали паттерны гипоперфузии и гиперперфузии. У пациентов в 1-й группе на 3-е сутки исследования нормализация ПЦМ наблюдалась в 6, на 5-е сутки — в 8, на 7-е сутки — в 12, на 10 сутки — в 18 случаев, в то время, как у пациентов во 2-й группе на 3-е сутки нормализация ПЦМ наблюдалась в 12, на 5-е сутки — в 15, на 7-е сутки — в 16, на 10-е сутки — в 20 случаях.

**Заключение.** Чаще всего при первичном обследовании выявлялись паттерны затрудненной перфузии и ангиоспазма, которые трансформировались в паттерн нормоперфузии через стадию гиперперфузии (реактивной гиперемии). Инфузия ЭМГПС в дозе 100 мг в час способствует нормализации параметров ПЦМ уже к 3–5 суткам.

**Ключевые слова:** черепно-мозговая травма; церебральная макроциркуляция; паттерны мозгового кровотока; этилметилгидроксипиридина сукцинат

**The purpose of the investigation** was to study the effect of the ethylmethylhydroxypyridine succinate (EMHPS) infusion on the dynamics of cerebral blood flow patterns in patients during the acute phase of severe concomitant traumatic brain injury.

**Materials and methods.** The study involved two groups of patients, each of 25 persons aged 41.5 (29; 51) years on average, with a severe concomitant traumatic brain injury. The patients of the 1<sup>st</sup> (control) group were cured with a standard intensive care while in the 2<sup>nd</sup> (study) group the EMHPS infusion was added to the said standard treatment in a dose of 100 mg per hour through an infusion pump within 10 days. By transcranial dopplerography (TDG) testing the following cerebral macrocirculation parameters (CMP) were studied: systolic blood flow velocity ( $V_{max}$ ), diastolic blood flow velocity ( $V_{min}$ ), pulsation index (PI) and resistance index (RI).

Адрес для корреспонденции:

Олег Военнов  
E-mail: ovoennov@yandex.ru

Correspondence to:

Oleg Voennov  
E-mail: ovoennov@yandex.ru

**Results.** The most frequent type of the cerebral blood flow (CBF) disorder noted in the both groups during the initial examination was a hindered perfusion pattern noticed in 15 and 16 patients from 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> groups, respectively. Mild vasospasm was recorded in four patients in the 1<sup>st</sup> group and in three cases in the 2<sup>nd</sup> group. Signs of gross vasospasm were noted in two patients from each group. In two patients of each group patterns of hypoperfusion and hyperperfusion were noted. In the patients of the 1st group the CMP normalization was observed in six cases on the third day, in eight cases on the fifth day, in 12 cases on the seventh day, in 18 cases on the 10<sup>th</sup> day, while in the patients of the 2<sup>nd</sup> group the CMP normalization was observed on the 3<sup>rd</sup> day in 12 cases, on the 5<sup>th</sup> day in 15 cases, on the 7<sup>th</sup> day in 16 cases and on the 10<sup>th</sup> day in 20 cases.

**Conclusion.** The most common patterns identified during the initial examination included hindered perfusion and vasospasm, which were transformed into a normoperfusion pattern through the hyperperfusion stage (reactive hyperemia). The EMHPS infusion in a dose of 100 mg per hour usually aids to normalize parameters within 3–5 days.

**Key words:** *traumatic brain injury; cerebral macrocirculation; cerebral blood flow patterns; ethylmethylhydroxypyridine succinate*

DOI:10.15360/1813-9779-2017-2-24-31

## Введение

Изучение механизмов защиты головного мозга при его повреждениях различного генеза является актуальной проблемой реаниматологии [1, 2]. Актуальность вопросов, связанных с лечением пострадавших с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) неоспорима [3, 4]. Одним из важнейших направлений интенсивной терапии пострадавших с ЧМТ является профилактика вторичного ишемического повреждения головного мозга [5, 6]. Мишенью для лечебного воздействия с целью профилактики и лечения является «penumbra» — ишемическая полутень, или зона обратимых нарушений функций мозга вокруг его первичного повреждения [7, 8].

При нормализации кровотока в этой зоне восстанавливается церебральный метаболизм с восстановлением утраченных церебральных функций. В противном случае происходит дальнейшее снижение мозгового кровотока, и возникают необратимые морфологические изменения мозговой ткани с развитием инфаркта мозга [9, 10].

Транскраниальная доплерография (ТДГ) является общепризнанной методикой оценки мозговой гемодинамики путем ультразвуковой локации магистральных артерий мозга. С помощью этой методики возможна оценка «церебральной макроциркуляции», под которой подразумевается кровоток в магистральных сосудах мозга. Определение линейной скорости кровотока (ЛСК) по магистральным артериям, пульсационного индекса и индекса сопротивления позволяет оценить нарушения сосудистого тонуса церебральных артерий. Наряду с нормоперфузией выделяют несколько типов нарушения церебральной перфузии: гипоперфузия, гиперперфузия, ангиоспазм, затрудненная перфузия [12–14].

Динамика паттернов мозгового кровотока у пострадавших с ЧМТ под влиянием инфузий ЭМГПС в зависимости от исходного паттерна мозгового кровотока не изучена [14–17].

В этой связи изучение влияния инфузий ЭМГПС в дозе 100 мг/час в течение 10 суток у по-

## Introduction

Studies of the mechanisms of brain damage protection of various genesis remains to be an urgent problem of reanimatology [1, 2]. The urgency of the issues related to the treatment of patients with traumatic brain injury (TBI) is beyond doubt [3, 4]. One of the most important aspects in the intensive care of TBI patients is the prevention of secondary ischemic brain injury [5, 6]. The target for therapeutic preventive and curative actions is the ischemic penumbra or the area of reversible disorders of brain functions around a primary cerebral damage [7, 8].

If the blood flow is normalized in this area, the cerebral metabolism and lost cerebral functions should be restored. Otherwise, further reduction of the cerebral blood flow occurs and irreversible morphological changes in brain tissue happen followed by the development of cerebral infarction [9, 10].

Transcranial Doppler (TDG) examination is a generally recognized method to assess cerebral hemodynamics by ultrasonic location of the main cerebral arteries. By using this method it is possible to assess the «cerebral macrocirculation», that implies the blood flow in major cerebral vessels. The determination of the linear blood flow rate (LBFR) in the main arteries, the pulsation index and resistance index enables the assessment of disorders in the vascular tone of cerebral arteries. Along with normoperfusion the following types of cerebral perfusion disorders are singled out: hypoperfusion, hyperperfusion, vasospasm, hindered perfusion [12–14].

The dynamics of cerebral blood flow patterns in TBI patients under effect of the EMHPS infusion depending on the initial cerebral blood flow pattern has not been studied yet [14–17].

In this connection, the study of the effect of EMHPS infusions at a dose of 100 mg per hour within 10 days on patterns of the linear blood flow rate in concomitant TBI patients is of practical interest.

The Purpose of the Study was to assess the efficiency of long-term EMHPS infusions on the

страдавших с сочетанной ЧМТ на показатели линейной скорости кровотока представляет практический интерес.

Цель исследования — изучить влияние инфузии этилетилгидроксипиридинасукцината (ЭМГПС) на динамику паттернов мозгового кровотока у пострадавших в остром периоде тяжелой сочетанной ЧМТ.

## Материал и методы

**1.1. Методика формирования контингента больных.** В исследование было включено 50 больных с тяжелой сочетанной ЧМТ с повреждениями головы, длинных трубчатых костей, органов брюшной полости. Больные были госпитализированы в стационар с места дорожно-транспортного происшествия (ДТП) или переведены из центральных районных больниц (ЦРБ) Нижегородской области. Давность с момента травмы не более 3 суток. При поступлении в стационар и отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) Нижегородского регионального травматологического центра (НРТЦ) больные обследовались согласно стандартам, и проводилась стандартная интенсивная терапия с целью стабилизации состояния больных. После выведения пациентов из травматического или геморрагического шока пациенты были разделены на 2 группы.

Больным 1-й группы (контрольная, 25 человек) проводили стандартное лечение, включающее в себя обезболивание и седацию, респираторную и циркуляторную поддержку по показаниям, антибактериальную терапию, инфузионно-трансфузионную терапию с целью коррекции водно-электролитного баланса, кислородной емкости крови, онкотического давления и профилактики синдрома ДВС, энтеральное и парентеральное питание, профилактику стресс-язв, коррекцию внутричерепного давления (ВЧД).

Больным 2-й группы (исследуемая, 25 человек) дополнительно к стандартному лечению начинали инфузию ЭМГПС в дозе 100 мг/час через инфузомат.

На 3, 5, 7, 10-е сутки оценивали динамику показателей мозгового кровотока методом транскраниальной доплерографии (ТДГ).

**1.2. Клиническая характеристика больных.** В исследование включили 50 пациентов в возрасте от 21 года до 60 лет. Средний возраст составил 41,5 (29; 51) лет. Из них — 19 женщин и 31 мужчин.

Критерии включения в исследование: возраст от 21 до 60 лет, ЧМТ средней и тяжелой степени (депрессия сознания 4–13 баллов по шкале ком Глазго — ШКГ), сочетанной с внечерепными повреждениями длинных трубчатых костей и/или органов грудной и брюшной полости, необходимость в проведении лечения в отделении реанимации, согласие пациента 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.

dynamics of cerebral blood flow patterns in patients with severe concomitant TBI.

## Materials and Methods

**1.1. Patient Population Formation Methods.** The study involved 50 patients with severe concomitant traumatic brain injury combined with head, long bones and abdominal organs injuries. The said patients were admitted to the Inpatient Department directly from road traffic accident (RTA) sites or transferred from central district hospitals (CDH) of the Nizhny Novgorod region. The time from their injury did not exceed 3 days. At the admission to the Inpatient Department and the Resuscitation and Intensive Care Unit (RICU) of the Nizhny Novgorod Regional Traumatology Center (NRTTS) the patients were examined under the standard procedure and the general intensive care was carried out to stabilize their condition. Upon the resuscitation of patients from a traumatic or hemorrhagic shock they were divided into 2 groups.

The patients of the 1<sup>st</sup> (control) group of 25 persons were under standard treatment including analgesia and sedation, respiratory and circulatory support as per indications, antibiotics, infusion-transfusion therapy to correct the water and electrolyte balance, arterial oxygen content, oncotic pressure and the prevention of disseminated intravascular coagulation syndrome, the enteral and parenteral nutrition, the prevention of stress ulcers and the correction of intracranial pressure (ICP).

For patients of the 2<sup>nd</sup> (study) group of 25 persons an EMHPS infusion was added to the said standard treatment in a dose of 100 mg per hour through an infusion pump.

The dynamics of the cerebral blood flow patterns were assessed on the 3rd, 5th, 7th, 10th days by using transcranial dopplerography (TDG) method.

**1.2. The Clinical Description of Patients.** The study involved 50 patients aged 21 to 60 years. The average age was 41.5 (29; 51) years. There were 19 female and 31 male patients.

The entry criteria were as follows: age between 21 and 60 years, a moderate and severe TBI combined with extracranial damage of long bones and/or thoracic and abdominal organs (with the consciousness depression to be 4–13 points according to the Glasgow Coma Scale — GCS), the need of treatment in the resuscitation unit, the consent of a patient or such a patient's legal representatives for a EMHPS prescription.

The criteria for exclusion were as follows: the terminal condition (lower 4 points of the GCS), the simultaneous use of other neurotropic agents affecting the cerebral vascular tone, diabetes mellitus, intolerance to the drug, the need for urgent neurosurgery intervention.

In the group 1 (control) on admission the severe condition was stated in 18 patients whereas 17 patients were classified as very grave. In the studied group 2 the grave condition was diagnosed in 16 patients and the very grave condition was stated in 9 patients. Patients at a very grave condition experienced consciousness depression, the clinical evidence of traumatic and hemorrhagic shock and possesses indications for the mechanical pulmonary ventilation (APV). On admission, the patients in both groups were comparable by age, gender and severity of the disease (Table 1).

**1.3. Transcranial Doppler Sonography Procedure.** Transcranial Doppler sonography was performed by using a

**Таблица 1. Характеристика больных в группах.**  
**Table 1. Characteristics of Patients in Groups.**

Indexes	Number of patients in groups	
	1 <sup>st</sup>	2 <sup>nd</sup>
Male	15	16
Female	10	9
Grave condition	18	19
Very grave condition	7	6
Isolated TBI	5	5
Concomitant TBI with skeletal trauma	3	2
Concomitant TBI with skeletal trauma and thoracic and/or abdominal injury	17	18
Consciousness level of 11–13 GCS points	14	15
Consciousness level of 8–10 GCS points	8	8
Consciousness level of 4–7 GCS points	3	2
Condition severity acc. to APACHE-2, Me (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> ).	22 (18; 24)	23 (19; 25)

**Примечание.** Indexes – показатели (также для табл. 2); Male – мужчин; Female – женщин; Grave condition – тяжелое состояние; Very grave condition – крайне-тяжелое состояние; Isolated TBI – изолированная ЧМТ; Concomitant TBI with skeletal trauma – сочетанная ЧМТ только со скелетной травмой; Concomitant TBI with skeletal trauma and thoracic and/or abdominal injury – сочетанная ЧМТ со скелетной травмой и повреждением органов грудной клетки и/или живота; Consciousness level of ... GCS points – уровень сознания ... баллов по ШКГ; Condition severity acc. to – тяжесть состояния по шкале.

**Для табл. 1, 2 и рис.:** Number of patients in groups – число больных в группах.

Среди больных контрольной (1-й) группы при поступлении в стационар у 18 пациентов состояние расценивалось как тяжелое, у 17 пациентов крайне-тяжелое. Среди пациентов исследуемой (2-й) группы тяжелое состояние было у 16 больных, крайне-тяжелое – у 9 больных. У пациентов в крайне-тяжелом состоянии отмечали депрессию сознания, клинику травматического или геморрагического шока, показания для проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ). По возрасту, половому составу, тяжести состояния при поступлении в стационар пациенты обеих групп были сопоставимы между собой (табл. 1).

**1.3. Методика проведения транскраниальной доплерографии.** Транскраниальную доплерографию выполняли отечественной ультразвуковой диагностической системой «Сономед 300В» производства фирмы «Спектрмед» (г. Москва) датчиком 2 мГц. Использовали общепринятую методику R. Aaslid et al. [14] зондирования СМА и других сосудов виллизиева круга через височное «окно». Изучали систолическую скорость кровотока ( $V_{max}$ ), диастолическую скорость кровотока ( $V_{min}$ ), PI и RI. При анализе ЛСК за норму брали следующие показатели:  $V_{max}$  80–100 см/сек,  $V_{min}$  30–50 см/сек, PI 0,7–1,0, RI 0,5 [13].

**1.4. Регистрция и статистическая обработка результатов.** Статистическую обработку материала осуществляли с помощью программы «Excel» после проверки гипотезы на нормальность распределения в выборках по общепринятым формулам (Лакина Г.Ф., 1990, Шимко П.Д., Власов М.П., 2003) [19, 20]. Средние значения представлены в виде  $M \pm \sigma$  или Me (P<sub>25</sub>; P<sub>75</sub>). Достоверность представленных данных непараметрических показателей определяли критерием Фишера. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

При первичном проведении доплерографического исследования МК были выявлены патологические отклонения параметров доплерограммы у всех больных в обеих группах. Распределения

domestic ultrasonic diagnostic system Sonomed 300V (Spectromed, Moscow) with a 2 MHz sensor. The standard method of R. Aaslid et al. [14] was used to probe the medial cerebral artery (MCA) and other vessels of the circle of Willis through the temporal «window». The systolic blood flow velocity ( $V_{max}$ ), diastolic blood flow velocity ( $V_{min}$ ), PI and RI were studied. When analyzing the LBFR the following parameters were considered as the norm:  $V_{max}$  of 80–100 cm/s,  $V_{min}$  30–50 cm/s, PI 0.7–1.0 and RI 0.5 [13].

**1.4. Recording and Statistical Processing of Findings.** The statistical analysis of the material was carried out by using Excel program after the hypothesis testing for normality of the distribution in samples by the standard formulas (Lakin G.F., 1990, Shimko P.D., Vlasov M.P., 2003) [19, 20]. Mean values were presented as  $M \pm \sigma$  or Me (P<sub>25</sub>; P<sub>75</sub>). A difference between groups was considered as significant at  $P \leq 0.05$  (Fisher test).

## Results and Discussion

During the primary CBF Doppler test some abnormalities of Dopplerogram parameters were found in all patients of both groups. The distribution of patients according to the initial BF pattern in patients is presented in Table 2.

The most frequent type of the CBF disorder noted in the both groups during the primary examination was a hindered perfusion pattern: in 15 and 16 cases, in the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> groups, respectively. In these patients, a decrease in  $V_{min}$  was recorded, the average value thereof in the 1<sup>st</sup> group was  $27.2 \pm 1.2$  cm/s, while in the 2<sup>nd</sup> group it was  $28.8 \pm 0.9$  cm/s. The  $V_{max}$  values were within the normal range, and the pulsation index came to  $0.94 \pm 0.02$  units in the 1<sup>st</sup> group and to  $0.93 \pm 0.02$  units in the 2<sup>nd</sup> group.

A vasospasm pattern ranked the second to be recorded: it was in 6 patients of the 1<sup>st</sup> group and in 7 patients of the 2<sup>nd</sup> group. Mild vasospasm was recorded in four cases in the 1<sup>st</sup> group and in three

**Таблица 2. Распределение больных в группах в зависимости от исходного паттерна мозгового кровотока.**  
**Table 2. Distribution of Patients in the Groups Based on the Initial Blood Flow Pattern.**

Indexes	Number of patients in groups	
	1 <sup>st</sup> (n=25)	2 <sup>nd</sup> (n=25)
Initial BF pattern		
Hindered perfusion pattern	15	16
Mild vasospasm pattern	4	3
Gross vasospasm pattern	2	2
Ниперфузия pattern	2	2
Ниперфузия pattern	2	2

**Примечание.** Initial BF pattern — исходный паттерн МК; Hindered perfusion pattern — паттерн затрудненной перфузии; Mild vasospasm pattern — паттерн мягкого ангиоспазма; Gross vasospasm pattern — паттерн грубого ангиоспазма; Ниперфузия pattern — паттерн гипоперфузии; Ниперфузия pattern — паттерн гиперперфузии.

больных в зависимости от исходного паттерна МК в группах представлены в табл. 2.

В обеих группах наиболее частым видом нарушения МК при первичном исследовании был паттерн затрудненной перфузии: у 15 и 16 пациентов, соответственно в 1-й и 2-й группах. У этих больных регистрировали снижение  $V_{\min}$ , среднее значение которого в 1-й группе составляло  $27,2 \pm 1,2$  см/с, а во 2-й группе  $28,8 \pm 0,9$  см/с. Значения  $V_{\max}$  были в пределах нормальных значений, а пульсационный индекс составлял в 1-й группе  $0,94 \pm 0,02$  ед, а во 2-й группе  $0,93 \pm 0,02$  ед.

Вторым по частоте регистрировали паттерн ангиоспазма — у 6 пациентов в 1-й группе и у 7 во 2-й группе. В 1-й группе в 4 случаях, а во 2-й в 3 случаях отмечали наличие мягкого ангиоспазма, для которого было характерно увеличение  $V_{\max}$  в среднем до  $141,3 \pm 2,4$  см/с в 1-й группе и до  $146,7 \pm 4,6$  см/с во 2-й группе. Значения пульсационного индекса составляли  $0,95 \pm 0,02$  ед в 1-й группе и  $0,93 \pm 0,02$  ед во 2-й группе. В 2 случаях в каждой группе отмечали признаки грубого ангиоспазма, для которого было характерно увеличение  $V_{\max}$  в среднем до  $176,3 \pm 3,4$  см/с в 1-й группе и до  $181,7 \pm 5,1$  см/с во 2-й группе. Значения пульсационного индекса составляли  $1,21 \pm 0,01$  ед в 1-й группе и  $1,23 \pm 0,01$  ед во 2-й группе. У 2 больных в каждой группе отмечали гипоперфузию — снижение  $V_{\max}$  менее 50 см/с и  $V_{\min}$  менее 20 см/с. Данный паттерн МК отмечали у больных с артериальной гипотензией. Также в 2 случаях в каждой группе отмечали гиперперфузию — повышение  $V_{\max}$  до  $117,8 \pm 3,7$  и  $123,1 \pm 4,1$  см/с, повышение  $V_{\min}$  до  $59,9 \pm 2,7$  и  $63,3 \pm 3,1$  см/с, пульсационный индекс составлял  $0,74 \pm 0,03$  и  $0,72 \pm 0,02$ , соответственно в 1-й и 2-й группах. Данный паттерн ассоциируют с разрешением ангиоспазма и затрудненной перфузии.

В динамике регресса нарушений линейных показателей МК были выявлены следующие особенности.

У больных с паттерном гипоперфузии (низкая систолическая скорость, низкая диастолическая скорость) при артериальной гипотензии быстро развивался паттерн затрудненной перфузии (с преобладанием низкой диастолической скорости).

cases in the 2<sup>nd</sup> group; it was characterized by the increasing  $V_{\max}$  on the average up to  $141.3 \pm 2.4$  cm/s in the 1<sup>st</sup> group and up to  $146.7 \pm 4.6$  cm/s in the 2<sup>nd</sup> group. The pulsation index values were  $0.95 \pm 0.02$  units in the 1<sup>st</sup> group and  $0.93 \pm 0.02$  units in the 2<sup>nd</sup> group. In 2 cases in each group there were signs of gross vasospasm with the  $V_{\max}$  increase up to  $176.3 \pm 3.4$  cm/s on the average in the 1<sup>st</sup> group and up to  $181.7 \pm 5.1$  cm/s in the 2<sup>nd</sup> group. The pulsation index values were  $1.21 \pm 0.01$  units in the 1<sup>st</sup> group and  $1.23 \pm 0.01$  units in the 2<sup>nd</sup> group. In 2 patients in each group hypoperfusion was noted with  $V_{\max}$  decreasing lower 50 cm/s and  $V_{\min}$  lower 20 cm/s. This CBF pattern was recorded in patients with arterial hypotension. In two cases in each group hyperperfusion was also noted with the increasing  $V_{\max}$  up to  $117.8 \pm 3.7$  and  $123.1 \pm 4.1$  cm/s, the increasing  $V_{\min}$  up to  $59.9 \pm 2.7$  and  $63.3 \pm 3.1$  cm/s, the pulsation index was  $0.74 \pm 0.03$  and  $0.72 \pm 0.02$ , in the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> groups, respectively. This pattern is associated with the resolution of vasospasm and hindered perfusion.

We have found the following peculiarities in the dynamics of regression changes in the linear BF parameters.

In patients with a hypoperfusion pattern (low systolic velocity, low diastolic velocity) under arterial hypotension a pattern of hindered perfusion rapidly developed (with low diastolic velocity prevailing).

Upon the reduction of signs of cerebral edema such a hindered perfusion pattern was transformed to a reactive hyperemia pattern with facilitated perfusion with a moderate increase of the vascular tone.  $V_{\max}$  thereat increased up to 100–120 cm/s,  $V_{\min}$  up to 60–70 cm/s, the pulsation index values were 0.55–0.7 units. Further normalization of cerebral macrocirculation indices occurred up to normative values ( $V_{\max}$  80–100 cm/s,  $V_{\min}$  50–60 cm/s, PI 0.7–1.0 units, RI 0.5 units).

In case of the cerebral edema progression the said hindered perfusion pattern was transformed to a severe hypoperfusion pattern with the critical reduction in linear velocities with growing shunting phenomena upon the CBF reduction ( $V_{\max}$  less

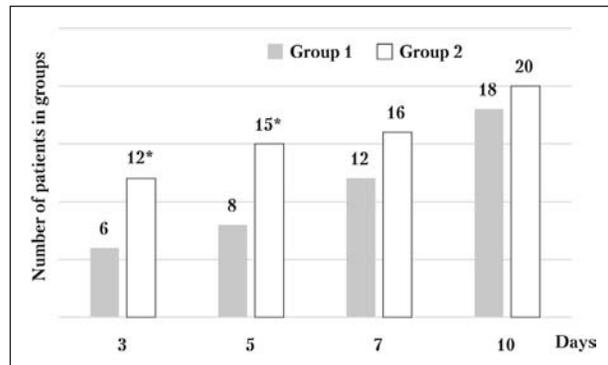
Паттерн затрудненной перфузии после уменьшения явлений отека головного мозга трансформировался в паттерн реактивной гиперемии с облегченной перфузией с умеренным повышением сосудистого тонуса. При этом  $V_{\max}$  возрасла до 100–120 см/с,  $V_{\min}$  — до 60–70 см/с, значения пульсационного индекса составляли 0,55–0,7 ед. Далее происходила нормализация показателей церебральной макроциркуляции до нормативных величин ( $V_{\max}$  80–100 см/с,  $V_{\min}$  50–60 см/с, PI 0,7–1,0 ед, RI 0,5 ед).

В случае прогрессирования отека головного мозга паттерн затрудненной перфузии трансформировался в паттерн выраженной гипоперфузии с критическим снижением линейных скоростей, с нарастанием явлений шунтирования на фоне редукции МК ( $V_{\max}$  менее 40 см/с,  $V_{\min}$  менее 20 см/с, PI 0,6–0,8, RI 0,7–0,8 ед).

Разрешение ангиоспазма (высокая систолическая и диастолическая скорости и значения PI) также происходило через стадию реактивной гиперемии на фоне облегчения перфузии со снижением сосудистого тонуса и показателей ЛСК. Прогрессирование ангиоспазма, напротив, приводило к развитию редукции МК. В этом случае несмотря на высокие значения показателей ЛСК ( $V_{\max}$  более 200 см/с,  $V_{\min}$  более 60 см/с, PI более 1 ед) значения RI всегда были очень высокими (выше 0,7 ед).

У пациентов в 1-й группе на 3-и сутки исследования нормализацию линейных показателей МК наблюдали в 6, на 5-е сутки — в 8, на 7-е сутки — в 12, на 10 сутки — в 18 случаев, в то время, как у пациентов во 2-й группе на 3-е сутки нормализовался мозговой кровоток в 12, на 5-е сутки — в 15, на 7-е сутки — в 16, на 10-е сутки — в 20 случаев (рисунок).

Паттерны затрудненной перфузии и ангиоспазма были наиболее частыми у обследованных больных. Паттерн затрудненной перфузии ассоциируют с развитием отека головного мозга (ГМ) и повышением внутричерепного давления (ВЧД), что приводит к замедлению церебрального кровотока в большей степени в диастолу, вследствие компрессии сосудистого русла. Паттерн ангиоспазма, по-видимому, является признаком травматического субарахноидального кровоизлияния (тСАК), обуславливающего спазм артериол. Чем более был выражен ангиоспазм, тем более было выражено угнетение сознания, обусловленное не только первичным повреждением — ушибом ГМ, но и вторичными повреждениями — ишемией ГМ. Таким образом, ЧМТ при развитии отека ГМ сопровождается развитием затрудненной перфузии, а в случае травматического субарахноидального кровоизлияния — ангиоспазмом и вторичной ишемией, обусловленной вазоконстрикцией, индуцированной сосудистыми и гемическими факторами.



Сроки нормализации параметров церебральной макроциркуляции в группах.

Time of cerebral macrocirculation parameter normalization in the groups.

Note. \* — value is significantly different from the value in the control group at this stage of the study ( $P < 0.05$ ).

Примечание. Group — группа, Days — дни. \* — значение достоверно отличается от значения в группе сравнения на данном этапе исследования ( $p < 0,05$ ).

than 40 cm/s,  $V_{\min}$  less than 20 cm/s, PI 0.6–0.8, RI 0.7–0.8 units).

The vasospasm resolution (high systolic and diastolic velocity and PI values) also occurred through the reactive hyperemia stage upon the perfusion facilitation with the decreasing vascular tone and LBFR indices. On the contrary, the vasospasm progression caused the development of the CBF reduction. In this case, despite the high values of the LBFR parameters ( $V_{\max}$  above 200 cm/s,  $V_{\min}$  above 60 cm/s, PI over 1 unit) the RI values were always very high (higher than 0.7 units).

The normalization of the CBF linear parameters was observed in the patients of the 1<sup>st</sup> group in six cases on the third day, in eight cases on the fifth day, in 12 cases on the seventh day, in 18 cases on the 10<sup>th</sup> day, while in the patients of the 2<sup>nd</sup> group the CMP was normalized on the 3<sup>rd</sup> day in 12 cases, on the 5<sup>th</sup> day in 15 cases, on the 7<sup>th</sup> day in 16 cases and on the 10<sup>th</sup> day in 20 cases (Fig.).

The most frequent patterns identified in the examined patients were hindered perfusion and vasospasm. The hindered perfusion pattern is associated with the development of cerebral edema (CE) and increased intracranial pressure (ICP) resulting in slower cerebral blood flow to a greater extent in diastole because of the vascular bed compression. The vasospasm pattern is apparently a sign of traumatic subarachnoid hemorrhage (iSAH) causing arteriolar spasm. The more pronounced was vasospasm, the more severe was the consciousness depression caused not only by the initial injury such as the brain contusion but also by secondary damages such as cerebral ischemia. Thus, in case of the cerebral edema development a TBI is accompanied with hindered perfusion and in case of traumatic subarachnoid hemorrhage with vasospasm and sec-

В остром периоде ЧМТ отмечалась трансформация одних паттернов в другие. У всех выживших больных в обеих группах патологические паттерны МК трансформировались через стадию реактивной гиперемии до нормальных значений показателей ЛСК. Следовательно, трансформация исходного патологического паттерна (гипоперфузия, затрудненная перфузия, ангиоспазм) в паттерн гиперперфузии является универсальным вне зависимости от исходного паттерна и прогностически благоприятным, что согласуется с общепринятыми представлениями о значении церебрального перфузионного давления для прогноза у пациентов с ЧМТ.

У пациентов во 2-й группе в половине случаев нормализация показателей развивалась уже к 3-м суткам, в то время, как у больных 1-й группы нормализация показателей у половины больных развивалась лишь к 7-м суткам. Следовательно, постоянная инфузия ЭМГПС позволяет быстрее нормализовать МК у большего количества пациентов вне зависимости от исходного паттерна МК. Механизм этого действия, вероятно, 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, имеет важное значение позитивный инотропный эффект ЭМГПС. Все это в совокупности с непосредственно цитопротективным субстратным действием ЭМГПС приводит к улучшению состояния перфузии зоны «полутени».

## Выводы

1. При первичном обследовании пострадавших с сочетанной ЧМТ выявлялись паттерны затрудненной перфузии в 62% и ангиоспазма в 22% случаев, что свидетельствовало о развитии отека и ишемии головного мозга.

2. Паттерны МК в остром периоде ЧМТ могут трансформироваться один в другой. Главным лечебным механизмом трансформации патологического паттерна с высоким сосудистым тонусом (ангиоспазм) является снижение сосудистого тонуса с развитием умеренной гиперперфузии, а с низким сосудистым тонусом (гипоперфузия, затрудненная перфузия) — повышение сосудистого тонуса с развитием умеренной гиперперфузии.

3. Постоянная длительная инфузия ЭМГПС в дозе 100 мг в час на протяжении 10 суток способствует нормализации параметров линейной скорости мозгового кровотока.

## Литература

1. Сергеев А.В., Степанов С.С., Акулинин В.А., Мыцки А.В. Естественные механизмы защиты головного мозга человека при хронической ишемии. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (1): 22–32. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-1-22-32>
2. Бояринов Г.А., Бояринова Л.В., Дерюгина А.В., Соловьева О.Д., Зайцев Р.Р., Военнов О.В., Мошина Е.В., Шумилова А.В. Роль вторич-

ondary ischemia caused by vasoconstriction induced by hemic and vascular factors.

In the acute TBI phase the transformation of one pattern to another was noted. In all surviving patients in both groups CBF pathological patterns were transformed through a reactive hyperemia stage to normal values of LBFR indices. Hence, the transformation of the initial pathological pattern (hypoperfusion, hindered perfusion, vasospasm) to the hyperperfusion pattern is universal irrespective of the initial pattern and is forecasted as favorable. It is consistent with the general notions on the importance of the cerebral perfusion pressure for the prediction in TBI patients.

The parameter normalization in a half of the patients of the 2<sup>nd</sup> group has already developed by the 3<sup>rd</sup> day, while the parameter normalization in a half of the patients of the 1<sup>st</sup> group has only developed by the 7<sup>th</sup> day. Hence, the continuous EMHPS infusion enables a faster normalization of the CBF in more patients regardless of the initial CBF pattern. The mechanism of this action is apparently associated with the EMHPS vasomodulating effect on the vascular wall. It enables either the elimination of any excess vascular tone in case of vasospasm or the increase in the low tone in cases of hypoperfusion and hindered perfusion. The positive inotropic effect of EMHPS may also be quite important. All that together with the directly cytoprotective substrate action of EMHPS shall result in the improvement of the penumbra area perfusion.

## Conclusion

1. During the initial examination of TBI patients the patterns of hindered perfusion were identified in 62% and vasospasm in 22% of cases proving the development of edema and cerebral ischemia.

2. CBF patterns in the acute TBI phase may be transformed one into another. The main therapeutic mechanisms include: (a) transformation of the pathological pattern with a high vascular tone (vasospasm) to reduced vascular tone accompanied by development of moderate hyperperfusion and (b) changing the low vascular tone (hypoperfusion, hindered perfusion) to increased vascular tone associated with the development of moderate hyperperfusion.

3. The continuous EMHPS infusion at a dose of 100 mg per hour during 10 days shall favour the normalization of parameters of linear cerebral blood flow velocity.

## References

1. Sergeev A.V., Stepanov S.S., Akulinin V.A., Mytsik A.V. Natural defense mechanisms of the human brain against chronic ischemia. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2015; 11 (1): 22–32. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-1-22-32>. [In Russ., In Engl.]
2. Boyarinov G.A., Boyarinova L.V., Deryugina A.V., Solov'eva O.D., Zaytsev R.R., Voyennov O.V., Moshina E.V., Shumilova A.V. Role of sec-

- ных факторов повреждения мозга в активации сосудистотромбоцитарного гемостаза при черепно-мозговой травме. *Общая реаниматология*. 2016; 12 (5): 42–51. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2016-5-42-51>
3. *Potapov A.A., Kononov A.N., Korniyenko V.N., Kravchuk A.D., Likhтерman L.B., Pronin I.N., Zakharova I.E., Gavrilova A.G., Okhlopkov V.A., Eoniyani S.A., Zaitsev O.S., Yakovlev S.B., Gorykov N.M., Oshorov A.B., Shurkhay V.A.* Целевая научно-техническая программа — стратегический путь решения социальных и медицинских проблем, связанных с черепно-мозговой травмой. *Рос. мед. вестн.* 2010; 15 (3): 92–96.
  4. *Мидори И.М., Берснев В.П., Рябуха Н.П.* Синдром сдавления головного мозга при черепно-мозговой травме. *Вестн. хирургии им. И.И. Грекова*. 2012; 171 (6): 66–68. PMID: 23488267
  5. *Рябов Г. А.* Синдромы критических состояний. М.: Медицина; 1994: 386.
  6. *Мороз В.В., Чурляев Ю.А.* Вторичные повреждения головного мозга при тяжелой черепно-мозговой травме. М.; 2006: 403.
  7. *Шмаков А.Н., Данченко С.В.* Исследования «золотого часа» при тяжелой черепно-мозговой травме. *Мед. алфавит*. 2011; 1 (3): 38–40.
  8. *Тальпов 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. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2011-127>
  9. *Косовских А.А., Чурляев Ю.А., Кан С.Л., Лызлова А.Н., Кирсанов Т.В., Вартанян А.Р.* Центральная гемодинамика и микроциркуляция при критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (1): 18. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-1-18>
  10. *Одинак М.М., Вознюк И.А., Янищевский С.Н.* Ишемия мозга. Нейропротективная терапия. Дифференцированный подход. СПб.: ВМА; 2002: 77.
  11. *Глазман Л.Ю., Потопов А.А., Томас Д.* Полушарный мозговой кровоток при различных видах травмы головного мозга. *Вопр. нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко*. 1988; 4: 39–43. PMID: 3218429
  12. *Гайдар Б.В., Семерья В.М., Вайнштейн Г.Б.* О взаимосвязи уровня кровотока и реактивности мозговых сосудов с функциональным состоянием ткани мозга. *Физиол. журн. СССР им. И.М.Сеченова*. 1986; 72 (5): 603–611. PMID: 3721004
  13. *Aaslid R., Markwalder T.M., Normes H.* Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recoding of flow velocities in basal cerebral arteries. *J. Neurosurg.* 1982; 57 (6): 769–774. <http://dx.doi.org/10.3171/jns.1982.57.6.0769>. PMID: 7143059
  14. *Оковитый С.В.* Клиническая фармакология антиоксидантов. *ФАРМиндекс- Практик*. 2003; 5: 85–111.
  15. *Скоромец А.А., Дьяконова М.М.* Нейропротекция острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения. СПб.: Наука; 2007: 200.
  16. *Суслина З.А., Максимова М.Ю., Федорова Т.Н.* Оксидантный стресс и основные направления нейропротекции при нарушениях мозгового кровообращения. *Неврологический журнал*. 2007; 12 (4): 3–7.
  17. *Marklund N., Bakshi A., Castelbuono D.J., Conte V., McIntosh T.K.* Evaluation of pharmacological treatment strategies in traumatic brain injury. *Curr. Pharm. Des.* 2006; 12 (13): 1645–1680. <http://dx.doi.org/10.2174/138161206776843340>. PMID: 16729876
  18. *Шимко П.Д., Власов М.П.* Статистика. М.: Феникс; 2003: 448.
  19. *Лакина Г.Ф.* Биометрия. М.: Высшая школа; 1990: 352.
  20. *ondary brain damage factors in activation of vascular platelet hemostasis in traumatic brain injury. Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2016; 12 (5): 42–51. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2016-5-42-51>. [In Russ., In Engl.]
  3. *Potapov A.A., Kononov A.N., Korniyenko V.N., Kravchuk A.D., Likhтерman L.B., Pronin I.N., Zakharova N.Ye., Gavrilov A.G., Okhlopkov V.A., Yeolchiyani 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. *Rossiiskie Meditsinskie Vesti*. 2010; 15 (3): 92–96. [In Russ.]
  4. *Midori I.M., Bersnev V.P., Ryabukha N.P.* Syndrome of brain compression in craniocerebral trauma. *Vestnik Khirurgii Imeni I.I.Grekova*. 2012; 171 (6): 66–68. PMID: 23488267. [In Russ.]
  5. *Ryabov G.A.* Syndromes of critical states. Moscow: Meditsina Publishers; 1994: 386. [In Russ.]
  6. *Moroz V.V., Churlyayev Yu.A.* Secondary brain damage in severe traumatic brain injury. Moscow; 2006: 403. [In Russ.]
  7. *Shmakov A.N., Danchenko S.V.* Investigation into 'golden hour' in severe craniocerebral injury. *Meditsinsky Alfavit*. 2011; 1 (3): 38–40. [In Russ.]
  8. *Talypov A.E., Petrikov S.S., Puras Yu.V., Solodov A.A., Titova Yu.V.* Current treatments for brain contusions. *Neurologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika*. 2011; 1: 8–15. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2011-127>. [In Russ.]
  9. *Kosovskikh A.A., Churlyayev Yu.A., Kan S.L., Lyzlov A.N., Kirsanov T.V., Vartanyan A.R.* Central hemodynamics and microcirculation in critical conditions. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2013; 9 (1): 18. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-1-18>. [In Russ., In Engl.]
  10. *Odinak M.M., Voznyuk I.A., Yanishchevsky S.N.* Ischemia of the brain. Neuroprotective therapy. Differentiated approach. Sankt-Peterburg: VMA; 2002: 77. [In Russ.]
  11. *Glazman L.Yu., Potapov A.A., Tomas D.* Hemispheric cerebral blood flow in various types of brain injuries. *Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N.Burdenko*. 1988; 4: 39–43. PMID: 3218429. [In Russ.]
  12. *Gaidar B.V., Semernya V.M., Vainshtein G.B.* Relation of the level of blood flow and reactivity of cerebral vessels to the functional state of brain tissue. *Fiziologicheskyy Zhurnal SSSR Imeni I.M.Sechenova*. 1986; 72 (5): 603–611. PMID: 3721004. [In Russ.]
  13. *Aaslid R., Markwalder T.M., Normes H.* Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recoding of flow velocities in basal cerebral arteries. *J. Neurosurg.* 1982; 57 (6): 769–774. <http://dx.doi.org/10.3171/jns.1982.57.6.0769>. PMID: 7143059
  14. *Okovityi S.V.* Clinical pharmacology of antioxidants. *FARMиндекс-Praktik*. 2003; 5: 85–111. [In Russ.]
  15. *Skoromets A.A., Dyakonova M.M.* Neuroprotection of acute and chronic cerebrovascular insufficiency. Sankt-Peterburg: Nauka; 2007: 200. [In Russ.]
  16. *Suslina Z.A., Maksimova M.Yu., Fedorova T.N.* Oxidative stress and the main directions of neuroprotection in cerebral circulatory disorders. *Neurologicheskyy Zhurnal*. 2007; 12 (4): 3–7. [In Russ.]
  17. *Marklund N., Bakshi A., Castelbuono D.J., Conte V., McIntosh T.K.* Evaluation of pharmacological treatment strategies in traumatic brain injury. *Curr. Pharm. Des.* 2006; 12 (13): 1645–1680. <http://dx.doi.org/10.2174/138161206776843340>. PMID: 16729876
  18. *Shimko P.D., Vlasov M.P.* Statistics. Moscow: Feniks; 2003: 448. [In Russ.]
  19. *Lakina G.F.* Biometrics. Moscow: Vysshaya Shkola; 1990: 352. [In Russ.]

Поступила 07.06.16

Received 07.06.16