

КОНДРАТЬЕВА
ЕКАТЕРИНА АНАТОЛЬЕВНА

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ,
НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ И ПРОГНОЗ
ПРИ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ПАТТЕРНАХ
ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ СОЗНАНИЯ

14.01.11 – нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Санкт-Петербург
2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор Иванова Наталия Евгеньевна

Официальные оппоненты: Лихтерман Леонид Болеславович
доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ

Скоромец Тарас Александрович
доктор медицинских наук, профессор кафедры нейрохирургии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ

Прокопенко Семен Владимирович
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нервных болезней с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого» МЗ РФ

Ведущая организация: ФГБНУ «Научный центр неврологии»

Защита состоится «___» 2020 года в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.054.02 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (191014, г. Санкт-Петербург, ул. Маяковского, 12)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» и на сайте <http://almazovcentre.ru>

Автореферат разослан «___» 2020 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор Иванова Наталия Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Нарушение сознания относят к хроническому, если в течение более 4 недель (28 дней) после повреждения головного мозга на фоне восстановления реакции бодрствования (открывания глаз) не отмечают признаков восстановления сознания, или поведенческие реакции неустойчивы и крайне ограничены в своих проявлениях [Пирадов М.А. и соавт., 2019; Пирадов М.А. и соавт., 2020; Giacino J.T. et al., 2018; Kondziella D. et al., 2020; Royal College of Physicians, 2020]. К основным формам хронических нарушений сознания (ХС) относят вегетативное состояние (ВС) и состояние минимального сознания (СМС) [Пирадов М.А. и соавт., 2020; Giacino J.T. et al., 2018]. Последние десятилетия благодаря совершенствованию современных методов интенсивной терапии все больше пациентов с тяжелым поражением центральной нервной системы (ЦНС) переходит из состояния комы в ХС, эта тенденция характерна для всего мира [Пирадов М.А. и соавт., 2019; Пирадов М.А. и соавт., 2020; Крылов В.В. и соавт., 2019, Van Erp W.S. et al., 2015; Schnakers C., Laureys S., 2018]. По данным статистики, в США число пациентов в ВС составляет в среднем 46 пациентов на 1 млн. популяции, в Великобритании – 14 [Jennett B., 2005], в Бельгии – 36 [Demotte R., 2004].

Лечение и реабилитация пациентов с ХС затрагивает не только медицинские, но и социальные, и этические аспекты [Зайцев О.С., 2011; Лихтерман Л.Б. и соавт., 2018; Зайцев О.С. и соавт., 2018; Иванова Г.Е. и соавт., 2018; Rohaut B. et al., 2019]. Большой интерес вызывает поиск путей прогнозирования возможности восстановления сознания, определения реабилитационного потенциала у этой группы больных [Schnakers C. et al., 2009; Chennu S. et al., 2017; Hammond F.M. et al., 2019]. Фундаментальных работ, обобщающих большой клинический материал с неврологической, функциональной, нейромультипозицией, недостаточно [Пирадов М.А. и соавт., 2018]. До настоящего времени нет общепринятых стандартов как для диагностики, так и для прогнозирования исхода и лечения данной категории больных [Gosseries O. et al., 2014; Chennu S. et al., 2017; Edlow B.L. et al., 2017]. Продолжается дискуссия о необходимости включения современных нейрофизиологических и нейровизуализационных методик в алгоритм диагностики ХС [Braiman C. et al., 2018; Kondziella D. et al., 2020].

Анализ литературы показал, что научно-клинические исследования пациентов в ВС находятся в начале своего пути [Пирадов М.А. и соавт., 2016; Schnakers C., Laureys S., 2018; Giacino J.T. et al., 2014]. Методики исследования головного мозга у людей дорогостоящи, нередко уникальны, и ни одна из них не дает возможности судить о головном мозге как о целостной структуре [Лихтерман Л.Б., Лихтерман Б.Л., 2017]. Все это, вместе взятое, препятствует систематизации весьма разрозненных сведений об этой группе пациентов. Неизбежным практическим следствием вышесказанного является отсутствие обоснованного общепринятого подхода к лечению пациентов с ХС, до настоящего времени доминирует симптоматическая терапия [Thibaut A. et al., 2019].

Степень разработанности темы исследования

Основной объем исследований для поиска необходимого для восстановления сознания функционального резерва направлен на анализ результатов, полученных

при применении различных методов нейровизуализации – фМРТ, ^{18}F -ФДГ ПЭТ, реже – нейрофизиологических методов обследования [Demertzi A. et al., 2014; Koch C. et al., 2016; Kondziella D. et al., 2016]. В то же время, исследований, направленных на поиск устойчивых неврологических паттернов, свидетельствующих об особом варианте структурно-функциональных нарушений головного мозга у пациентов с ХНС, немного [Александрова Е.В. и соавт., 2015].

Современные нейровизуализационные исследования позволили по-новому взглянуть на патофизиологические основы нарушения сознания и прогнозирование исхода ХНС [Пирадов М.А. и соавт., 2018]. В настоящее время большое внимание уделяют изучению BOLD – сигнала от различных структур мозга, формирующих сеть пассивного режима работы мозга (СПРРМ), включающую прекунеус, медиальную фронтальную кору, височно-теменную кору и другие отделы [Gosseries O. et al., 2014]. Изучение спонтанной активности СПРРМ и других структур мозга у пациентов с ХНС позволило приблизиться к пониманию механизмов, лежащих в основе нарушения сознания и прогнозированию его восстановления [Marino S. et al., 2016]. Предложен термин «скрытое сознание», или «когнитивно-моторная диссоциация», для ситуаций, когда выявлена диссоциация между результатами нейровизуализационных и нейрофизиологических методов с одной стороны и уровнем сознания пациента, определяемом при неврологическом осмотре, с другой [Schiff N.D. et al., 2015; Boly M., Laureys S., 2018]. Остается до конца невыясненным, является ли регистрируемая при нейровизуализации активация структур мозга отражением постепенно формирующегося процесса восстановления сознания, признаки которого пока не могут быть выявлены при неврологическом осмотре больного, или же это проявление активности разрушенного модуля, который никогда не восстановит свои функции [Monti M.M. et al., 2015].

Сохраняется интерес к изучению структуры сна у пациентов в ВС методом полисомнографии [Malinowska U. et al., 2016; Arnaldi D. et al., 2016; Bedini G. et al., 2017]. Однако удалось обнаружить лишь несколько работ, посвященных изучению динамики секреции «гормона сна» мелатонина у пациентов с ХНС [Белкин А.А. и соавт., 2017; Isono M., 2002]. Практически не исследованы нейрогуморальные нарушения у пациентов с ХНС. Между тем, данные об особенностях проявлений системной воспалительной реакции (СВР) необходимы для ежедневной практической работы с данной категорией пациентов. Основной причиной летальных исходов у них остаются воспалительные осложнения [Whyte J. et al., 2013]. Анализ данных литературы показывает, что у больных с ХНС возникает множество соматических осложнений – от сепсиса до селективных нарушений водно-электролитного обмена [Ganesh S. et al., 2013]. Основной подход к лечению таких осложнений – симптоматическая терапия [Seel R.T. et al., 2013]. Взаимосвязи между функциональным состоянием, особенностями жизнедеятельности пострадавшего мозга и соматическими осложнениями не проводили, единственным исключением является более пристальное внимание к симпатической гиперактивности – СГ [Зайцев О.С., 2016; Александрова Е.В. и соавт., 2016; Baguley I.J. et al., 2014]. Особый интерес представляет состояние вегетативной нервной системы и ее взаимосвязь с ЦНС у больных с ХНС. Механизмы, поддерживающие хронизацию стресс-реакций у пациентов с ХНС, также остаются практически не изученными.

Цель исследования

Разработать новые методологические подходы к диагностике и лечению, прогнозированию течения и исходов у пациентов с хроническим нарушением сознания на основании комплексной оценки и сопоставления структурно-функциональных нарушений головного мозга с неврологическими паттернами.

Задачи исследования

1. Выявить паттерны клинического течения у пациентов в вегетативном состоянии и определить их взаимосвязь с этиологией поражения головного мозга, данными электроэнцефалографии и исходами (восстановлением сознания).

2. Изучить структурно-функциональные нарушения головного мозга у пациентов в вегетативном состоянии различной этиологии с помощью различных методик магнитно-резонансной томографии и определить их прогностическую значимость для восстановления сознания.

3. Исследовать научно-практическую ценность позитронно-эмиссионной томографии при диагностике структурно-функциональных нарушений при вегетативном состоянии и уточнить их прогностическую значимость.

4. Изучить особенности изменений биоэлектрической активности головного мозга у пациентов в вегетативном состоянии и установить их прогностическую ценность для благоприятного исхода.

5. Проанализировать соматический и нейрогуморальный статус у пациентов в вегетативном состоянии в рамках алlostаза, сопоставить с течением вегетативного состояния и исходом.

6. Исследовать гормональный профиль у пациентов с вегетативным состоянием, определить закономерности эндокринных нарушений в зависимости от структурно-функциональных изменений головного мозга.

7. Изучить состояние клеточного и гуморального иммунитета при вегетативном состоянии для определения эффективных методов коррекции инфекционных и неинфекционных осложнений.

8. Определить принципы дифференцированного подхода выбора лечебных методик у пациентов в вегетативном состоянии в зависимости от паттерна клинического течения и оценить их эффективность для восстановления сознания.

Научная новизна исследования

Впервые на основании системного анализа неврологических, нейровизуализационных, нейрофизиологических и нейрогуморальных взаимосвязей большой группы пациентов с ХНС выделены паттерны течения ВС с устойчивыми клиническими признаками. Показано, что значение коэффициента фракционной анизотропии в колене и валике мозолистого тела имеет прогностическое значение у пациентов с ХНС. Установлена важность определенного «порога» сохранности супратенториальных трактов белого вещества головного мозга, который определяет возможность восстановления сознания.

Впервые представлены различия прогностического значения метода магнитно-резонансной спектроскопии (МРС) в зависимости от этиологии ВС: у пациентов с последствием гипоксии прогностическое значение имело снижение соотношений NAA/Cr и NAA/NAA+Cho+Cr в медиальных отделах подушки таламусов, передних ядрах таламусов, правом бледном шаре и скорлупе, внутренней капсule и

среднем мозге. У пациентов с последствием травматического повреждения прогностическое значение имело только снижение соотношения NAA/Cr в медиальных отделах подушек таламусов, своде мозга, коре левой височной доли, внутренней капсуле (больше левой).

Впервые изучена чувствительность и специфичность оригинальной пассивной парадигмы функционального режима МРТ у пациентов в ВС в зависимости от этиологии и паттерна ВС: наибольшая чувствительность в выявлении «скрытого сознания» получена у пациентов с последствиями гипоксии. Доказано, что при сопоставлении результатов фМРТ с исходом у пациентов с I паттерном ВС чаще регистрировали ложноотрицательные, а при II и III паттернах – ложноположительные результаты. Среди пациентов с последствием травматического поражения наибольшая чувствительность и специфичность наблюдалась при IV паттерне ВС.

Впервые на большом клиническом материале показана прогностическая значимость методики ^{18}F -ФДГ ПЭТ у пациентов с ХНС: наибольшее значение имели сохранность метаболизма в коре лобных, теменных, височных долей, мосте мозга. Впервые сопоставлены данные об изменении метаболизма ^{18}F -ФДГ в различных областях мозга с доминирующей неврологической симптоматикой: наибольшая корреляция при разделении на паттерны ВС получена при изменении метаболизма в латеральных отделах префронтальной коры левого полушария большого мозга и мозжечке. У пациентов со II паттерном ВС чаще отмечали повышение метаболизма ^{18}F -ФДГ в подкорковых ядрах, а для пациентов с III паттерном ВС была характерна сохранность метаболизма преимущественно в височных, а также лобных долях.

Впервые в представительной выборке пациентов с ВС установлено, что содержание исследованных гормонов, натрийуретического пептида (НП) не имело взаимосвязи с исходом ВС. Показана тенденция к инверсии ритма секреции кортизола у пациентов с ХНС.

Впервые выполнено подробное исследование ритма секреции мелатонина, кортизола, АКТГ, пролактина, СТГ у пациентов с ХНС. Полученные данные свидетельствуют о сохранности секреции мелатонина в соответствии с циркадианным ритмом как у пациентов в хроническом ВС, так и у пациентов в СМС «плюс».

Впервые изучены параметры клеточного и гуморального иммунитета у пациентов в ВС, эти данные сопоставлены с результатами, полученными у пациентов в состоянии комы. Показано, что у пациентов в ВС признаками «хронизации» критического состояния было увеличение в периферической крови клеток с иммуносупрессивным действием (DN), клеток с маркером апоптоза (готовых к данному варианту клеточной гибели) и Ig G.

Впервые показано что применение суперселективной внутриартериальной инфузии у пациентов в ВС наиболее эффективно у пациентов с I паттерном течения. Обосновано, что для повышения эффективности лечебных мероприятий следует минимизировать проявления симпатической гиперактивности, болевого синдрома, спастичности и гиперкинезов. Предложен оригинальный алгоритм дифференцированного выбора лечебных методик в зависимости от выраженности гиперкинетического синдрома и симпатической гиперактивности.

Теоретическая и практическая значимость исследования

На основании результатов клинико-инструментальных и лабораторных исследований определены и детально описаны основные паттерны ВС. Показано, что прогностическая значимость методик нейровизуализации зависит от этиологии ВС и паттерна течения ВС.

Впервые показано, что при регистрации ЭЭГ существует линейная зависимость наличия неполной реакции десинхронизации на ритмическую фотостимуляцию (РФС) от наблюдаемого исхода ВС и оценки балла по шкале CRS-R. Впервые показано, что прогностическая значимость перестройки паттерна ЭЭГ на введение бензодиазепинов выше при использовании пробы у пациентов в первые 3 месяца нахождения в ВС. Наибольшая чувствительность и специфичность пробы с бензодиазепинами получена у пациентов с гипоксической этиологией ВС. Показано, что прогностически значимую перестройку паттерна ЭЭГ на введение бензодиазепинов и РФС чаще наблюдали у пациентов с исходным баллом по шкале CRS-R >6.

Впервые показана прогностическая значимость перестроек исходной ЭЭГ на введение 10 мг золпидема у пациентов с ХНС нетравматической этиологии (патент РФ № 2697230 от 19.11.2018). Впервые показано, что у пациенток репродуктивного возраста с ХНС наблюдается нормо- или гипогонадотропная недостаточность. Впервые показано, что некоторые методики лечения данной категории больных являются одновременно методиками прогнозирования (применение бензодиазепинов, золпидема). Показано, что комплексное воздействие на все звенья патологической системы является условием успешной терапии. Предложены оригинальные методики лечения гиперкинезов у пациентов в ВС с применением клофелина (патент РФ № 2613187 от 11.12.2015) и ингаляционного анестетика севорана (патент РФ № 2641163 от 15.09.2016). Установлено, что ХНС характеризуется сочетанием СГ, признаков системной воспалительной реакции и инверсии ритма секреции кортизола, то есть является аллостатическим состоянием. Предложены новые методики прогнозирования исхода ВС нетравматической этиологии на основе применения регистрации ЭЭГ и введения золпидема, уточнена возможность прогнозирования ВС с применением бензодиазепиновой пробы при регистрации ЭЭГ.

Методология и методы исследования

Методология исследования основана на системном структурно-функциональном подходе, направленном на определение взаимосвязи наблюдаемой неврологической симптоматики с инструментальными и лабораторными методами, подходами к терапии, наблюдаемыми исходами. Исследование выполняли в несколько этапов. На начальном этапе проводили анализ данных литературы, посвященной теме исследования. На втором этапе производили отбор пациентов с учетом критерии включения в общее и частные исследования. На третьем этапе выполняли клинико-неврологическое обследование пациентов с выявлением сохранного уровня функционирования ЦНС при применении различных парадигм во время осмотра. На четвертом этапе проведено обследование пациентов с помощью лабораторно-инструментальных методов диагностики для уточнения сохранности структурно-функциональной коннективности при различных вариантах поражения головного мозга у исследуемой категории больных. На пятом этапе пациенты получали лечение с последующей оценкой его эффективности. На шестом этапе полученные результаты анализировали, устанавливали основные клинические и инструментальные паттерны

различных структурно-функциональных и патогенетических форм течения ВС, производили анализ эффективности терапии.

Положения, выносимые на защиту

1. При оценке доминирующей неврологической симптоматики у пациентов в вегетативном состоянии следует выделять четыре основных паттерна клинического течения, определяющие лечебно-диагностические подходы, направленные на восстановление сознания.

2. Выбор методов нейровизуализации структурно-функциональных нарушений с помощью различных методик магнитно-резонансной и позитронно-эмиссионной томографии определяется этиологией и установленным паттерном клинического течения, что повышает достоверность прогноза восстановления сознания по отдельным критериям, включая использование пассивной и активной парадигм.

3. Перестройку электроэнцефалограммы при фармакологической пробе (с бензодиазепинами и золпидемом) и/или при ритмической фотостимуляции у пациентов в вегетативном состоянии следует считать благоприятным признаком для восстановления сознания при патогенетически обусловленной фармакокоррекции.

4. Сочетание симпатической гиперактивности, системной воспалительной реакции, нейрогуморального статуса укладывается в концепцию аллостаза, применимую к этой категории пациентов, и требует коррекции только клинически значимых проявлений для повышения вероятности восстановления сознания.

5. Дифференцированная тактика интенсивной терапии, построенная на индивидуальных структурно-функциональных нарушениях головного мозга в рамках установленных паттернов течения, позволяет улучшить неврологические исходы (частоту восстановления сознания) на фоне коррекции состояния аллостаза.

Личный вклад автора в исследование

Тема и план диссертации, программа работы, ее основные идеи и содержание разработаны самостоятельно на основе изучения современного состояния проблематики исследования. Автор самостоятельно сформулировал и обосновал актуальность темы диссертации, цель и задачи работы. Автором лично проведено клиническое обследование всех пациентов. Нейровизуализационные и нейрофизиологические исследования, постпроцессинговую обработку полученных данных нейровизуализации автор проводил совместно со специалистами соответствующего профиля. Соискателем лично выполнен сбор и анализ медицинской информации, полученной в ходе исследования. Личный вклад автора в исследование составляет более 95%. Автором самостоятельно написан текст диссертации и автореферата, подготовлены слайды для предварительной экспертизы работы и ее защиты.

Апробация исследования

Основные положения работы доложены на Балтийском форуме «Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии» (Светлогорск 2014, 2018), Международной конференции «Фундаментальные и прикладные аспекты восстановления сознания после травмы мозга: междисциплинарный подход» (Санкт-Петербург, 2014), II Международной научно-практической конференции по нейрореабилитации в нейрохирургии (Казань, 2014), конгрессах «РУНЕЙРО» – мультидисциплинарный подход (Москва 2014, 2018, 2019), IX научном конгрессе с международным участием «Рациональная фармакотерапия» (Санкт-Петербург, 2014), VII Международном конгрессе «Нейрореабилитация» (Москва, 2015), VII Всероссийском съезде

нейрохирургов (Казань, 2015), Учредительном съезде регионального Северо-Западного отделения ФАР «Сообщество анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада» (Санкт-Петербург, 2015), III Международной научно-практической конференции по нейрореабилитации в нейрохирургии (Казань, 2017), Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 2017, 2018), Юбилейной научно-образовательной конференции «Современные проблемы и инновационные технологии в анестезиологии и реаниматологии» (Санкт-Петербург, 2017), 601-м заседании НПОАР (Санкт-Петербург, 2017), Международных конгрессах «Нейрореабилитация» (Москва, 2017, 2018), научно-образовательной конференции «Актуальные вопросы и инновационные технологии в анестезиологии и реаниматологии» (Санкт-Петербург, 2018), I научно-практической конференции с международным участием «Интенсивная терапия и реабилитация после церебральных катастроф» (Санкт-Петербург, 2018), Всероссийском конгрессе с международным участием «Актуальные вопросы медицины критических состояний» (Санкт-Петербург, 2018), научно-практической конференции «Неотложные состояния в неврологии, современные методы терапии и реабилитации» (Санкт-Петербург, 2019), конгрессе с международным участием «Давиденковские чтения» (Санкт-Петербург, 2019), XI Всероссийском съезде неврологов (Санкт-Петербург, 2019), Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Санкт-Петербургский септический форум – 2019» (Санкт-Петербург, 2019), научно-практической конференции для специалистов мультидисциплинарных бригад РСЦ и ПСО (Екатеринбург, 2019), на совещании экспертов «Хронические нарушения сознания: клинические рекомендации Европейской академии неврологии, мультимодальная оценка, сопровождение и терапевтические вмешательства» (Санкт-Петербург, 2020).

Основные положения работы доложены также на международных конференциях: 38th ISICEM International Symposium of Intensive Care and Emergency Medicine (Брюссель, 2014, 2018, 2019, 2020), конгрессе Европейской ассоциации анестезиологов (Лондон, 2016), Всемирном конгрессе нейрохирургов (Стамбул, 2017), конгрессах Европейской академии неврологии (Осло, 2019; Париж, 2020), Всемирном конгрессе неврологов (Дубай, 2019). Апробация диссертационной работы проведена на проблемной комиссии по неврологии, нейрохирургии, анестезиологии и реаниматологии от 5 февраля 2020 г.

Публикации

По материалам диссертационного исследования опубликовано 43 научных работы, из них журнальных статей, рекомендованных перечнем ВАК Минобрнауки РФ - 22, 4 методических пособия, 6 монографий, 2 новых медицинских технологии, 9 статей – в журналах, индексируемых в международных базах данных.

Получены патенты на 8 изобретений: патент № 2330659 от 23.10.2006 г., патент № 2438132 от 02.07.2010 г., патент № 2464976 13.10.2011 г., патент № 2613187 от 11.12.2015 г., патент № 2612264 от 11.12.2015, патент № 2641163 от 15.09.2016 г., патент № 2666121 от 18.09.2017 г., патент № 2697230 от 19.11.2018 г.

Достоверность и обоснованность результатов исследования

Результаты диссертационного исследования являются достоверными и обоснованными, что обеспечивается большим объемом клинического материала, использованием комплекса валидных методов обследования больных, соответствующих

поставленной цели и задачам исследования, корректным применением современных математико-статистических методов обработки данных.

Внедрение результатов работы

Результаты исследования внедрены в лечебно-диагностическую работу Российского нейрохирургического института им. А.Л. Поленова (РНХИ им. А.Л. Поленова) - филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (НМИЦ им. В.А. Алмазова) Минздрава России, СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района», СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», ГБУ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения Москвы», ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, ФГБУ «НМИЦ травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 379 страницах машинописного текста, состоит из введения, 8 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 69 отечественных и 272 иностранных источников, и одного приложения. Работа иллюстрирована рисунками и таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика больных и методов исследования

Исследование выполнено в отделении анестезиологии и реанимации (далее - отделение) РНХИ им. А.Л. Поленова – филиале НМИЦ им. В.А. Алмазова в период с 2005 по 2019 гг. и было одобрено этическим комитетом (протокол №1 от 11 апреля 2011 г.). В основу работы легли результаты обследования и лечения 324 пациентов с ХНС – 291 пациент в ВС (184 мужчины) и 33 пациента в СМС «плюс» (20 мужчин). Возраст пациентов варьировал от 16 до 71 года (средний возраст 31 год). Средняя продолжительность нарушения сознания к моменту поступления в отделение составила $4,4 \pm 0,7$ месяцев. Минимальная продолжительность нарушения сознания к моменту включения в исследование составила 4 недели, максимальная (для пациентов с травматической этиологией) – 11 месяцев, с нетравматической этиологией – 2 месяца. Средний период госпитализации составил 51 ± 42 дня. Всем пациентам для подтверждения отсутствия поведенческих реакций или выявления первых признаков сознания проведена трехкратная оценка неврологического статуса двумя неврологами по шкале CRS-R [Giacino J.T. et al., 2004]. В результате неврологических осмотров 291 пациенту был поставлен диагноз ВС (средняя оценка по шкале CRS-R составила 3,6 балла), 33 пациентам – СМС «плюс» (средняя оценка по шкале CRS-R – 14,9 баллов). Распределение пациентов в ВС в зависимости от этиологии нарушения сознания: ЧМТ – 159 (54,6%), гипоксия – 89 (30,6%), церебросубарахноидальное кровоизлияние (ЦСАК) – 16 (5,5%), менингоэнцефалит 21 – (7,2%), ишемический инсульт – 6 (2,1%). Распределение пациентов в СМС «плюс» в зависимости от этиологии нарушения сознания: ЧМТ – 22 (66,6%), гипоксия – 8 (24,2%), последствие других вариантов поражения головного мозга (ЦСАК, менингоэнцефалит и др.) – 3 (9,2%).

Первоначально были выявлены клинические паттерны, характеризующиеся схожей по своим характеристикам неврологической симптоматикой, при этом этиология поражения мозга у пациентов была различной. Главными критериями при выделении паттернов были: продолжительность периодов спонтанного бодрствования в дневное время суток; оценка спонтанной непроизвольной (рефлекторной) активности; оценка мышечного тонуса по шкале Ашвортса. В зависимости от преобладания неврологической симптоматики пациенты с диагнозом ВС были разделены на 4 основные паттерна течения. Исход ВС проведен при осмотре и/или госпитализации пациентов не менее чем через 12 месяцев после травматического варианта поражения мозга и не менее чем через 6 месяцев после нетравматического. Выделены три основных варианта исхода вегетативного состояния: 1-й вариант – ХВС и/или СМС «минус», 2-й вариант исхода – СМС «плюс», 3-й вариант – ВСМС.

МРТ выполняли на сверхвысокопольных магнитно-резонансных томографах 1,5 и 3 Т. Использовали стандартный набор импульсных последовательностей (T1-ВИ, T2-ВИ, ИП-FLAIR), а также градиентного эха (ИП-GRE или T2*). Оценку диффузно-тензорного режима проводили с помощью расчета КФА. Многовоксельную МРС выполняли с помощью двухмерной последовательности создания изображений химического сдвига (2D-CSI – 2D Chemical Shift Imaging). В реконструированных спектрах получали данные о содержании следующих основных метаболитов головного мозга: холин (Cho), креатин (Cr), NAA (N-ацетиласпартат), лактат (Lac). Измеряли соотношение NAA/Cr, которое в норме выше или равно 1,50, а также NAA/NAA+Cho+Cr (в норме около 0,40). При выполнении фМРТ использовали пассивную и активную парадигмы.

Для оценки церебрального метаболизма в качестве РФП использовали ¹⁸F-ФДГ. ¹⁸F-ФДГ ПЭТ выполнена 173 пациентам, 30 пациентам ПЭТ дважды.

Всем пациентам для подтверждения стабильности регистрируемого варианта ЭЭГ и оценки динамики выполняли ЭЭГ не менее 5 раз за весь период госпитализации. После регистрации ЭЭГ пациентам была проведена фармакологическая проба с бензодиазепинами. Диазепам вводили дробно из расчета 0,08 мг/кг. Пробу считали положительной, если на фоне внутривенного введения бензодиазепинов наблюдали перестройку исходного варианта ЭЭГ в виде появления активности альфа- и/или бета-диапазона. Также части пациентов выполняли пробу с золпидемом.

Полисомнографическое исследование включало одномоментную запись множественных физиологических параметров: ЭЭГ, электроокулографии (ЭОГ), электромиографии, а также дополнительных параметров – регистрации подбородочной миограммы, кожно-гальванической реакции, ЭКГ, пульсоксиметрии, регистрации воздушного потока, дыхательных усилий

Оценку болевого синдрома проводили по шкале оценки боли у пациентов в коме – Nociception Coma Scale. Для оценки боли был применен монитор «ANI» (Франция, Mdoloris Medical Systems).

Для оценки соматического статуса и СВР пациентам выполняли клинический и биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, глюкоза, мочевина, креатинин, АЛТ, АСТ, амилаза, щелочная фосфатаза, общий билирубин, электролиты, С-реактивный белок (СРБ)), коагулограмма (АПТВ, протромбиновый индекс и МНО, тромбиновое время, фибриноген, антитромбин, D-димеры) и общий анализ

мочи 1 раз в 7 суток. Для изучения цитокинового профиля и баланса противовоспалительных цитокинов всем больным в ВС однократно выполнено определение ИЛ 6,8,10 и ФНО.

Для оценки иммунного ответа выполняли фенотипирование лимфоцитов по поверхностным маркерам на проточном цитофлуориметре FACS Calibur фирмы Becton Dickenson (BD, США). Гуморальное звено иммунитета оценивали турбодиаметрическим методом с помощью спектрофотометра Clima MC-15 (определение иммуноглобулинов Ig G, Ig A, Ig M) и Tecan Sunrise (определение циркулирующих иммунных комплексов - ЦИК). Реакцию торможения миграции лимфоцитов (РТМЛ) проводили капиллярным методом на цельной крови в спонтанном и фитогемагглютинин (ФГА)-стимулированном варианте.

Определение концентрации селена выполняли методом селективного атомно-абсорбционного анализа. Витамин Д (25-ОН) определяли электрохемилюминесцентным методом на анализаторе Cobase 601 с помощью тест-системы Vitamin D total Roche Diagnostics (Германия).

У всех пациентов в течение первой недели от момента поступления проводили забор крови для исследования уровня гормонов: АКТГ, кортизола, ТТГ, свободного Т3, свободного Т4, СТГ, пролактина и НП. Учитывая наличие суточных колебаний, кровь для определения АКТГ и кортизола брали дважды в сутки: в 21 ч и в 7 ч утра следующего дня. Забор крови для измерения остальных гормонов осуществляли только в 7 ч. Исследование половых гормонов у женщин в ВС включало определение эстрадиола, прогестерона, общего тестостерона, лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Забор крови проводили трехкратно в период госпитализации. У мужчин однократно определяли уровни общего тестостерона, ЛГ и ФСГ. Концентрацию 6-сульфатоксимелатонина в моче определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов 6-Sulfatoxymelatonin ELISA производства фирмы Buhlmann Laboratories AG (Швейцария). Кровь на мелатонин брали 6 раз в сутки: в 8 ч, 15 ч, 18 ч, 21 ч, 24 ч и 3 ч, параллельно с исследованием мелатонина в эти часы проводили исследование гормонов (АКТГ, кортизол, СТГ, пролактин). Концентрацию мелатонина в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов Melatonin ELISA.

Общие методики лечения

Коррекцию проявлений СГ проводили по следующей схеме: при легкой степени СГ (1–5 баллов по шкале пароксизмальной СГ) использовали сочетание бета-блокатора (бисопролол 5–10 мг в сут) с дифенином (100–200 мг в сутки), при умеренной степени СГ (6–7 баллов) – клофелин (0,2–1 мкг/кг/ч), бензодиазепины (при наличии перестроек паттерна ЭЭГ) или клоназепам (2–6 мг/сут), при тяжелой степени СГ (8 и более баллов) использовали методику создания «лечебной доминанты» – сочетанное использование опиоидного анальгетика (фентанил 0,2–1,4 мкг/кг/ч) с клофелином (0,3–1 мкг/кг/ч).

Микрокатетер для длительной суперселективной внутриартериальной инфузии устанавливали врач-нейрохирург в рентгеноперационной под внутривенной седацией-аналгезией. Пункцию бедренной артерии проводили иглой Сельдингера, ангиографический катетер устанавливали под контролем электронно-оптического преобразователя: на уровне кавернозного отдела внутренней сонной артерии (ВСА) или

V2 сегмента в позвоночной артерии (ПА). Микрокатетер соединяли с инфузоматом и начинали продленную внутриартериальную инфузию, которую осуществляли непрерывно в течение 7 суток. В инфузии использовали препараты, которые вводили поочередно, один за другим: фосфокреатин – 1 г в разведении NaCl 0,9% 50,0 мл со скоростью 25 мл/ч, затем цитиколин 5 г в разведении NaCl 0,9% 50,0 мл со скоростью 10 мл/ч, а затем нимодипин 50 мл со скоростью 5 мл/ч. Параллельно с введением перечисленных препаратов проводили инфузию гепарина 12 000 ЕД+NaCl 0,9% 50,0 мл со скоростью 2 мл/ч. Противопоказаниями к проведению внутриартериальной инфузии были нарушения свертывающей системы крови, проявившиеся в анамнезе тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА), кровоизлияниями; выраженные проявления системной воспалительной реакции, сепсиса, СГ более 8 баллов по шкале, пароксизмальный синдром или пароксизмальная активность на ЭЭГ.

С целью купирования устойчивых гиперкинезов применяли методику с использованием ингаляционного анестетика севофлюрана, а также кетамина. После вводной анестезии проводили ингаляционное введение севофлурана (2,0–3,0 об%, МАК 0,8–0,9). Дополнительно в течение 5-го часа анестезии проводили непрерывную внутривенную инфузию кетамина в дозе 1–2 мг/кг в час. Длительность анестезии в зависимости от выраженности гиперкинезов составила от 6 до 24 ч.

Препарат амантадин сульфат использовали в внутривенной форме по 500 мл 1 раз в день в течение 7 суток, а затем назначали таблетированную форму по 100 мг в зонд или гастростому 2 раза в сутки в первой половине дня не менее 3 недель.

Показаниями к проведению инъекций ботулинического токсина А (БТА) были фокальная и мультифокальная спастичность, выраженная мышечная гиперактивность (спастическая кривошея, тризм, гиперкинез).

Статистические методы обработки данных

Для анализа исследуемых факторов применяли дескриптивную (описательную) статистику – предоставление сжатой и концентрированной характеристики изучаемого явления в числовом и графическом виде. Показателями описательной статистики являлись: максимальный и минимальный элементы выборки, среднее значение, медиана, мода и др.; показатели разброса, описывающие степень разброса данных относительно центральной тенденции. К ним относятся: выборочная дисперсия, разность между минимальным и максимальным элементами (размах, интервал выборки) и др.; показатели асимметрии: положение медианы относительно среднего и др.; графические представления результатов (гистограмма, частотная диаграмма и др.).

В работе для определения 95% доверительного интервала применяется метод Уилсона, используемый при любом объёме выборки. Значимость представленных параметров при различных исследованиях оценивалась с помощью проверки сравнения двух разных выборок на предмет принадлежности к общей генеральной совокупности. Принадлежность двух выборок к одной генеральной совокупности свидетельствует об отсутствии различия между ними.

Для расчёта р-значения использовались статистические критерии, то есть, на основании информации о результатах наблюдений определялось эмпирическое значение критерия, которое сравнивалось с известным критическим значением критерия. Для количественных данных при распределениях, близких к нормальным, ис-

пользовались параметрические методы, основанные на таких показателях, как среднее значение и стандартное отклонение. Для сравнения двух независимых выборок использовался непарный t -критерий, для двух зависимых выборок – парный t -критерий. Для сравнения неколичественных данных при обработке результатов использовались непараметрические методы — U -тест Манна – Уитни для двух независимых выборок, критерий Вилкоксона для сравнения двух зависимых выборок, критерий X^2 для проверки статистической гипотезы о наличии связи между двумя качественными признаками. Характер зависимости между исследуемыми факторами был выполнен с помощью корреляционного анализа. При этом корреляционная зависимость различается по направлению, силе и форме связи.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Неврологические паттерны течения у пациентов с хроническим нарушением сознания

Проведена комплексная оценка координированности деятельности подкорковых, стволовых и сегментарных структур на фоне устойчивого разобщения реакции бодрствования и сознания. Наблюданная неврологическая симптоматика была интерпретирована с точки зрения сохранности взаимодействия различных систем мозга – двигательных рефлексов зрительной системы, соматосенсорной системы ствола, признаков поражения пирамидных и экстрапирамидных трактов и т. д. Данный подход позволил судить о структурных и функциональных нарушениях взаимосвязей ретикулярной формации ствола мозга, таламусов, коры головного мозга и выделить доминирующую неврологическую симптоматику. Разделение пациентов на четыре основных паттерна течения было основано на выделении наиболее устойчивой комбинации неврологической симптоматики, наблюдавшейся у обследованных пациентов в ВС. Основными критериями, лежащими в основе выделения клинических паттернов ВС, были устойчивость реакции бодрствования, наличие и/или выраженность спонтанных рефлекторных реакций, наличие стереотипных (возникающих как спонтанно, так и в ответ на внешние стимулы) примитивных эмоциональных реакций, гиперкинезов, изменение мышечного тонуса. Помимо классического неврологического осмотра, а также применения шкалы CRS-R, была разработана методика неврологического осмотра с применением трех парадигм, позволившая оценить как спонтанную активность восходящей активирующей формации и таламо-кортикалных связей, так и интегрированность ответных реакций пациента с возможностью их реализации на стволовом, подкорковом или корковом уровнях. Осмотр в рамках парадигмы «состояние покоя» позволил оценить устойчивость функции восходящей активирующей формации, реализующей реакцию пробуждения, а также выявить спонтанные рефлекторные и эмоциональные реакции пациента, провести дифференциальный диагноз рефлекторных реакций с произвольными, оценить степень вегетативных нарушений. Осмотр с применением пассивной парадигмы был направлен на выявление примитивных ориентировочных реакций, реализующихся через структуры ствола головного мозга: слуховые и зрительные стартл-рефлексы, примитивные варианты генерализованного ответа на болевой стимул и т. д. Осмотр в рамках активной парадигмы позволял выявить первые признаки восстановления сознания, а также дальнейшего расширения сознания – переход из СМС в ВСМС.

В зависимости от наблюдавшейся неврологической симптоматики все пациенты были разделены на четыре основных паттерна течения ВС, представленных в таблицах 1-2.

Таблица 1 – Распределение пациентов по клиническим паттернам течения ВС

Паттерн ВС	Число пациентов, n	Мужчин, n
паттерн I (ареактивный)	103	67
паттерн II (гиперкинетический)	51	30
паттерн III (лимбических реакций)	65	42
паттерн IV (преобладание экстрапирамидной симптоматики)	72	45

Таблица 2 – Распределение больных по этиологии при различных паттернах течения ВС

Этиология	Женский пол	паттерн I, n=103	паттерн II, n=51	паттерн III, n=65	паттерн IV, n=72
ЧМТ	39 (13,4%)	64	21	19	55
Гипоксия	4 (16,5%)	17	23	39	10
ЦСАК	10 (3,4%)	10	1	1	4
Менингоэн-цефалит	7 (2,4%)	8	6	6	1
Ишемиче-ский инсульт	3 (1%)	4	0	0	2

Основными характеристиками I паттерна считали: продолжительность периодов спонтанного бодрствования менее 1/3 дневного времени суток или открывание глаз только на стимуляцию; снижение или отсутствие спонтанной непроизвольной (рефлекторной) активности; снижение мышечного тонуса. II паттерн отличало наличие гиперкинезов: единичных или множественных миоклоний, дистонии, геми-баллизма. Для III паттерна были характерны стереотипные реакции в виде появления гримасы боли, недовольства, плача на любую внешнюю стимуляцию (прикосновение, вербальная команда); пациенты без трахеостомической канюли издавали громкие «мычкающие» звуки, стоны, без отчетливой вербализации. IV паттерн течения ВС был представлен повышением мышечного тонуса по экстрапирамидному типу, а также кататонией, tremором, гипомимией и т.д. Формирование каждого паттерна неврологической симптоматики ВС было обусловлено не только морфологическими нарушениями, но и функциональным подавлением или, наоборот, растормаживанием определенных структур при их функциональной сохранности, что было отражено в предложенных теоретических моделях. Следующим этапом работы было со-поставление предложенных структурно-функциональных моделей поражения мозга при каждом паттерне течения с результатами применения методик нейровизуализации.

Результаты применения диффузионно-тензорного режима магнитно-резонансной томографии головного мозга

ДТР МРТ выполнен 75 пациентам в ВС. С целью получения более достоверных результатов исследование выполняли пациентам с двумя вариантами этиологии ВС: ЧМТ и гипоксия. Проведен анализ КФА в мозолистом теле, внутренних капсулах, стволе головного мозга в зависимости от этиологии поражения головного мозга – последствие ЧМТ или гипоксии. Различия значений КФА у пациентов, перешедших в ХВС, и пациентов, у которых восстановилось сознание, были статистически значимыми (уровень значимости $p < 0,05$).

Независимо от этиологии поражения мозга наиболее прогностически значимыми были снижение КФА в колене и валике мозолистого тела. У пациентов, достигших уровня ВСМС, тракты, проходящие через колено и валик мозолистого тела, были более сохранны, характеризовались более высокими значениями КФА. При разделении пациентов в зависимости от этиологии поражения мозга было выявлено, что наиболее значимые различия КФА в мозолистом теле – корпусе, колене, а в меньшей степени – в валике регистрировали в наблюдениях с последствием ЧМТ. У пациентов с последствием гипоксии наиболее выраженные различия КФА обнаружены также в мозолистом теле, однако различия КФА между пациентами в ХВС и теми, у кого восстановилось сознание, были менее очевидны, чем у пациентов с последствием ЧМТ. У пациентов с гипоксическим поражением мозга получены также статистически значимые изменения КФА в правом переднем бедре внутренней капсулы. При изучении соотношения паттерна ВС и изменения КФА в различных отделах мозолистого тела, внутренних капсулах и ножках мозга корреляций не выявлено.

Данные магнитно-резонансной спектроскопии

МРС была выполнена 34 пациентам общей выборки: 22 пациентам с последствием ЧМТ и 12 – с последствием гипоксии. По данным корреляционного анализа, у пациентов с травматическим характером поражения мозга выявлена прямая значимая связь между восстановлением сознания и значением отношения NAA/Cr в передних ядрах таламуса (левых) (по критерию Спирмена $r = 0,53$, $p < 0,05$), своде мозга (справа) ($r = 0,86$), а также достоверная обратная связь между восстановлением сознания и значением отношения NAA/Cr в латеральных отделах подушки таламуса (правые) ($r = -0,61$), внутренней капсуле (справа) ($r = -0,83$), префронтальной коре слева ($r = -0,5$). Корреляционный анализ выявил наличие прямой значимой связи у пациентов с гипоксическим поражением мозга между дальнейшим восстановлением сознания и значением уровня отношения NAA/Cr в медиальных отделах подушки таламуса (левые) (по критерию Спирмена $r = 0,73$, $p < 0,05$), бледном шаре и скорлупе (справа) ($r = 0,99$, $p < 0,05$), а также достоверную обратную связь между восстановлением сознания и значением уровня отношения NAA/Cr во внутренней капсуле (слева) ($r = -0,65$). Получены более низкие средние значения NAA/(NAA+Cho+Cr) во всех исследованных структурах мозга у пациентов с гипоксической этиологией ВС, по сравнению с травматической. Выявлена зависимость исхода ВС от степени снижения значения NAA/(NAA+Cho+Cr) в таламусах, правых подкорковых ядрах, внутренней капсуле и среднем мозге при гипоксическом варианте поражения. У пациентов с последствием ЧМТ значение NAA/(NAA+Cho+Cr) было не значимо для

прогнозирования исхода ВС. Полученные данные позволяли сделать предположение о том, что методика МРС может быть эффективной при прогнозировании восстановления сознания у пациентов в ВС как травматической, так и гипоксической этиологии. В наблюдениях с последствием ЧМТ достовернее прогнозировали восстановление сознания до уровня ВСМС, чем до СМС «плюс».

Результаты обследования при функциональном режиме магнитно-резонансной томографии

фМРТ выполнена 75 пациентам в ВС (48 пациентам с последствием ЧМТ, 27 – с последствием гипоксии). При проведении функционального режима применяли пассивную и активную парадигмы. Достоверной активацией зон Вернике и Брука считали получение значимого BOLD ответа при предъявлении пассивной и активной парадигм. фМРТ выполнена приблизительно у одинакового числа пациентов с каждым паттерном течения ВС. Наибольшее число достоверных положительных результатов получено у пациентов с IV паттерном течения. У пациентов со II паттерном течения чаще, чем при других паттернах, наблюдали ложноположительный результат. Значительное число ложноотрицательных результатов у пациентов с III паттерном течения ВС также расценивали как следствие применение седации для купирования насильтственных эмоций и рефлекторных движений пациента, мешавших получению качественного изображения МРТ. Наибольшее количество достоверных отрицательных результатов отмечено у пациентов с I паттерном. Однако процент достоверных положительных результатов у пациентов с I паттерном был наименьшим. По-видимому, причиной этого могло быть наличие сенсомоторной афазии в структуре ВС или недостаточная функциональная активность восходящей ретикулярной формации со снижением уровня бодрствования, не позволяющая реализовать активацию зон коры в ответ на сенсорный стимул.

При проведении фМРТ с различными парадигмами наибольшая чувствительность в выявлении возможности восстановления сознания получена при выполнении пассивной парадигмы №2 у пациентов с последствием гипоксии. У пациентов с травматическом поражением мозга чаще, чем у пациентов с последствием гипоксии, наблюдали ложноотрицательные результаты, что, возможно, обусловлено формированием сенсомоторной афазии в результате первичного или вторичного поражения данных зон мозга при ЧМТ. По-видимому, возможность наличия скрытой афазии надо учитывать при выполнении фМРТ с пассивной и активной парадигмами у пациентов с последствием ЧМТ.

Результаты позитронно-эмиссионной томографии головного мозга с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой

Анализ метаболических изменений в различных структурах мозга при ¹⁸F-ФДГ ПЭТ был наиболее показательным, как в прогнозировании исхода, так и определения паттернов ВС. Наиболее сохранный уровень метаболизма ¹⁸F-ФДГ получен у пациентов с IV паттерном течения, а у пациентов с I паттерном течения, наоборот, выявлен самый низкий уровень метаболизма ¹⁸F-ФДГ в коре больших полушарий и мозжечке. Самая сильная корреляция с разделением на паттерны ВС получена по значениям метаболизма ¹⁸F-ФДГ в корковых отделах левого полушария (латеральными отделами префронтальной коры слева) и изменением метаболизма мозжечка. У пациентов с I и III паттернами течения чаще наблюдали снижение метаболизма в

структурах ствола мозга, у пациентов с I паттерном – также в мозжечке и префронтальной коре левого полушария большого мозга. В наблюдениях с IV паттерном регистрировали наиболее высокие показатели метаболизма ^{18}F -ФДГ в перечисленных структурах. У пациентов со II паттерном течения чаще регистрировали сохранность или повышение метаболизма ^{18}F -ФДГ в коре височных долей, а также повышение метаболизма в подкорковых ядрах больших полушарий. Сохранность метаболизма в височных и лобных долях (но в меньшей степени, чем при II паттерне течения) соотносилась с определением пациента к III паттерну. Корреляционный анализ показал, что в прогнозировании исхода ВС наибольшее значение имели сохранность уровня метаболизма ^{18}F -ФДГ выше 50% (от уровня метаболизма мозжечка) в корковых отделах правой и левой височных долей и левой лобной доле, уровня метаболизма в мосте мозга ($r = 0,503$). Все исследования проводили на уровне значимости $\alpha=0,05$.

Анализ электроэнцефалограммы в зависимости от этиологии и паттерна вегетативного состояния

Анализ ЭЭГ проведен 291 пациенту в ВС. При неоднократных записях регистрируемая кривая значимо не менялась у каждого пациента, что позволило выделить 4 основных варианта ЭЭГ: 1) преобладание диффузного тета – дельта – ритмов низкой амплитуды (не выше 20 мк Вт) во всех регионах головы; 2) преобладание диффузного тета – или тета/дельта ритма без передне – заднего градиента; 3) преобладание тета – ритма (как симметричное, так и асимметричное) с редкими эпизодами или единичными эпизодами альфа-активности в передних или задних отделах (передне – задний градиент не выражен); 4) пароксизмальная активность на фоне низкоамплитудной тета–дельта активности.

Патогномоничного варианта ЭЭГ, который бы сопровождал определенный паттерн клинического течения, не выявлено. У пациентов с III и II паттернами ВС активность на ЭЭГ характеризовалась более выраженным снижением амплитуды (вариант 1), чем при других паттернах. Статистический анализ показал, что существует прогностическая зависимость исхода ВС от варианта ЭЭГ, которая была возрастающей, то есть, чем лучше был исход, тем больше значение варианта ЭЭГ. Наиболее прогностически благоприятными был 4-й вариант ЭЭГ, при котором регистрировали пароксизмальную активность. Можно предположить, что формирование пароксизмальной активности в наших наблюдениях являлось отражением сохранности функциональных связей, достаточных для дальнейшего восстановления сознания. Наибольшее прогностическое значение имел не исходный вариант ЭЭГ, а возможность его изменений в виде возникновения реакций, свидетельствующих о возможности «переключения» на новый, более высокоорганизованный функциональный уровень. Так, сохранность реакции на РФС, фармакологическую пробу с бензодиазепинами коррелировала с дальнейшим восстановлением сознания. Можно предположить, что пациенты, у которых не происходило перестройки исходной ЭЭГ на введение бензодиазепинов, имели более низкий функциональный резерв для восстановления сознания ввиду более значимого структурного поражения головного мозга. По результатам приведенных исследований также получены данные о том, что шкала CRS-R позволяла определить уровень функциональной организации мозга, который может быть достаточным для реализации прогностически значимых

функциональных перестроек биоэлектрической активности головного мозга как на РФС, так и на фармакологические пробы.

Наблюдение за пациентами, у которых регистрировали положительную бензодиазепиновую пробу, позволило определить ее чувствительность и специфичность в прогнозировании восстановления сознания. Проба с бензодиазепинами независимо от этиологии поражения мозга имела наибольшее количество достоверно положительных результатов при продолжительности ВС до 3 месяцев. У пациентов с травматическим генезом ВС был больший, чем при нетравматическом варианте поражения мозга, процент ложноотрицательных результатов (42,1% и 26,5% соответственно). У пациентов с нетравматическим характером поражения мозга был больший процент достоверноотрицательных результатов (48,48%). В целом, лучшая чувствительность и специфичность пробы получена у пациентов с нетравматическим характером поражения мозга.

Результаты изучения гормонального статуса, натрийуретического пептида, а также уровня мелатонина и полисомнографии у пациентов с хроническим нарушением сознания

Проведено обследование 275 больных в ВС: 152 с последствием ЧМТ (мужчин – 115) и 123 – с последствием нетравматического поражения мозга (мужчин – 63). Полученные результаты сопоставлены с исходом ВС. Исход у пациентов с последствиями ЧМТ (n=152): 53 пациентов остались в ХВС, 55 пациентов перешли в СМС «плюс», а 44 пациента соответствовали ВСМС. Исход у пациентов с нетравматическим поражением мозга (n=123): 60 остались в ХВС, 40 перешли в СМС «плюс», 23 пациента соответствовали критериям ВСМС.

Исходя из полученных данных, у 49% пациентов в ВС с последствием ЧМТ и у 41% с последствием нетравматического поражения наблюдали изменение ритма секреции кортизола с преимущественным повышением уровня кортизола в вечерние часы. Взаимосвязи изменения ритма секреции кортизола и АКТГ с исходом не выявлено.

Устойчивая недостаточность содержания в крови исследованных гормонов (АКТГ, кортизола, ТТГ, Т3, Т4, СТГ, пролактина и НП, тестостерона, ЛГ, ФСГ) была выявлена только в единичных наблюдениях. Снижение содержания какого-либо из исследованных гормонов не имело взаимосвязи с дальнейшим исходом ВС. Ни один из исследованных гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси не стал надежным критерием прогнозирования исхода ВС. Независимо от исхода и этиологии поражения мозга наблюдали преимущественное повышение фракции мозгового НП, что можно считать одним из компонентов компенсаторной реакции, направленной на поддержание нейропластичности

Также проведен анализ изменения секреции кортизола, АКТГ, СТГ, пролактина и мелатонина у 25 пациентов в ХВС и 33 – в СМС «плюс». Этиология ХНС: последствия ЧМТ – 31 пациент (9 – в ХВС и 22 – в СМС «плюс»), последствие гипоксии – 23 пациента (15 – в ХВС и 8 – в СМС «плюс»), последствие других вариантов поражения головного мозга (ЦСАК, менингоэнцефалит) – 4 пациента (1 – в ХВС и 3 – в СМС «плюс»). Для пациентов в ХВС были характерны более высокие показатели кортизола в 3 ч, 21 ч и 24 ч в отличие от пациентов в СМС «плюс».

При травматической этиологии поражения мозга уровень секреции кортизола у пациентов в СМС «плюс» отличался от пациентов с ХВС – у пациентов с ХВС в 3

ч отмечены более высокие цифры кортизола, чем у пациентов в СМС «плюс». Значения кортизола снижались в период с 18 ч до 21 ч у пациентов в ХВС и СМС «плюс», а наибольший уровень кортизола был в дневные часы (15 ч). Уровень кортизола у пациентов с ХВС снижался к 18 ч, но затем вновь повышался к 24 ч (рисунок 1).

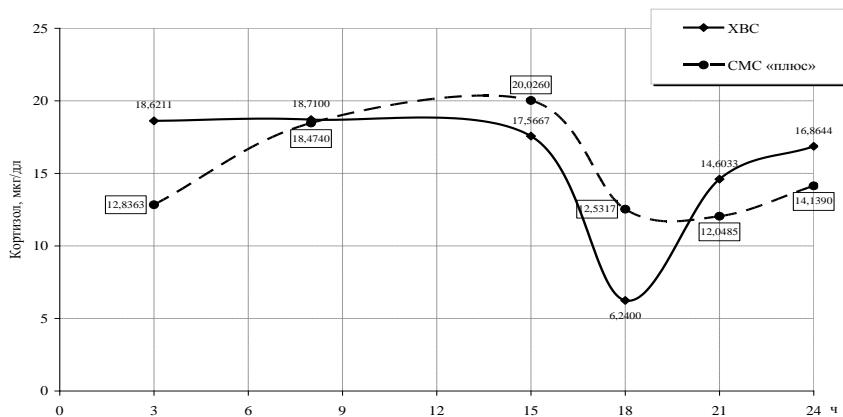


Рисунок 1 – Среднее значение кортизола у пациентов ХВС и СМС «плюс» с последствием ЧМТ в различное время забора образцов

У пациентов с последствием гипоксии в ХВС кортизол повышался в 18 ч до максимальных цифр и снижался к 24 ч. У пациентов в СМС «плюс» динамика секреции кортизола была сходна с пациентами в СМС «плюс» после ЧМТ – максимальный уровень был в первой половине дня со снижением к 21 ч и небольшим повышением к 24 ч (рисунок 2). Независимо от этиологии и уровня сознания отмечена инверсия секреции кортизола и АКТГ.

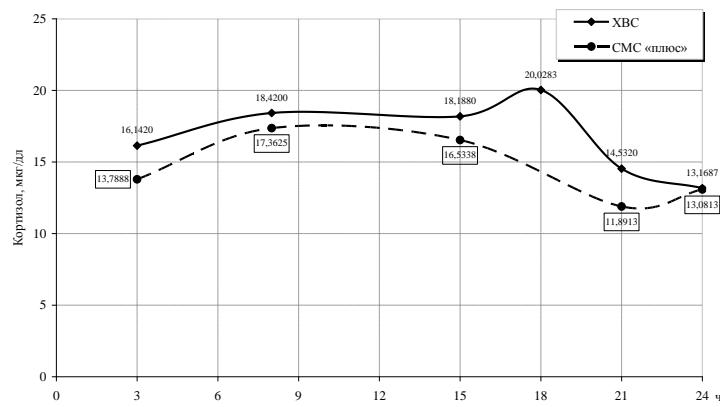


Рисунок 2 – Среднее значение кортизола у пациентов в ХВС и СМС «плюс» с последствием гипоксии в различное время забора образцов

У большинства пациентов, независимо от уровня сознания и этиологии, уровень 6-сульфатоксимелатонина в моче был в 3–10 раза выше в ночной время по сравнению с дневным. Наиболее отчетливые различия в уровне 6-сульфатоксимелатонина в дневной и ночной порциях мочи получены у пациентов с ХВС и СМС «плюс»

с последствием гипоксии, у которых разница между уровнем 6-сульфатоксимелатонина в дневной и ночной порциях составила в 6,7 и 10,5 раз, соответственно. У пациентов в ХВС и СМС «плюс» травматической этиологии наблюдали динамику секреции мелатонина с повышением в 3 ч ночи и 24 ч и минимальными значениями в дневные часы. У пациентов в СМС «плюс» различия в уровне секреции мелатонина в 3 ч и в 15 ч были более отчетливы, чем у пациентов с ХВС. Динамика секреции мелатонина у пациентов с нетравматическим поражением мозга была схожа у пациентов в ХВС и СМС «плюс». В отличие от пациентов с травматическим генезом поражения мозга, средний уровень мелатонина был выше у пациентов в ХВС. Результаты анализа полисомнографии показали, что число ЭЭГ-активаций и суммарная длительность поверхностного сна (N1) была выше у пациентов в ВС, а у пациентов в СМС «плюс» отмечено увеличение длительности фазы глубокого сна (N3).

Результаты исследования гормонального статуса и витамина Д 25(ОН) у женщин с хроническим нарушением сознания

У всех женщин детородного возраста в период нахождения в ВС наблюдали аменорею. Было проведено обследование 34 пациенток в ВС в возрасте от 18 до 42 лет с продолжительностью нарушения сознания в среднем 3,6 месяцев. У всех пациенток был изучен уровень эстрадиола, ЛГ, ФСГ, прогестерона и общего тестостерона 3 раза за период госпитализации (один раз в неделю).

У обследованных пациенток в ВС в зависимости от уровня ФСГ и ЛГ можно было выделить два типа гонадотропной недостаточности: гипо- и нормогонадотропную. Гипогонадотропная недостаточность была выявлена в 14 наблюдениях, нормогонадотропная – в 19. Наблюдений с гипергонадотропной недостаточностью не было. Уровень эстрадиола был снижен у 8 из 19 пациенток с нормогонадотропной недостаточностью и у 9 из 14 пациенток с гипогонадотропной недостаточностью. Клинические признаки гирсутизма (избыточный рост волос на руках, ногах, верхней губе и подбородке) отмечены в 18 наблюдениях.

Исследование уровня витамина Д 25(ОН) выполнено 13 пациенткам в ВС. Средний период нахождения в ВС – 8,2 месяцев. Уровень Д 25(ОН) у всех пациенток был ниже нормы и варьировал от 6,55 до 24,44 нг/мл, средний уровень составил $17,42 \pm 5,31$ нг/мл. У 33,34% пациенток с ХНС была диагностирована недостаточность витамина Д 25(ОН), у 66,67% пациенток выявлен дефицит витамина Д 25(ОН), среди которых у 8,33% был абсолютный дефицит. Всем пациенткам был назначен холекальциферол для коррекции дефицита Д 25(ОН). Дальнейшее изучение роли недостаточности Д 25(ОН) в генезе у пациенток с ХНС возможно, будет иметь важное значение как при изучении генеза аменореи, так как для разработки патогенетической терапии, так как известна роль данного прогормона в регуляции гормональных процессов.

Системная воспалительная реакция, симпатическая гиперактивность у пациентов с хроническим нарушением сознания.

У всех 291 пациентов наблюдали признаки трахеобронхита (аускультативные изменения, повышение секреции слизисто-гнойной мокроты), 139 пациентов (47,8%) перенесли пневмонию (диагноз подтверждали при выполнении СКТ легких). Признаки инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) обнаружены у 113 пациентов (38,8%). У 15 больных развился менинговентрикулит (5,1%).

При посевах крови во время поступления в отделение бактериемия выявлена у 35 пациентов (12%), развитие сепсиса наблюдали у 46 пациентов (15,8%). Антибактериальную терапию проводили с учетом чувствительности высеиваемой микрофлоры к антибиотику. При средней продолжительности пребывания больного в отделении 51 ± 42 дня (от 12 до 278 дней) продолжительность антибактериальной терапии составила 37 ± 41 дней (от 3 до 268 дней). Однокомпонентную терапию проводили в 54% случаев, в 43,2% наблюдений лечение состояло из двух антибактериальных препаратов, в 2,7% наблюдений назначали три антибактериальных препарата.

Сложность диагностики бактериальных осложнений у обследованных больных подчеркивал тот факт, что и в отсутствии выявленного очага инфекции ректальная и периферическая температура были повышенны, а лабораторные маркеры воспаления в крови были выше референсных показателей (таблица 3).

Таблица 3 – Клинико–лабораторные показатели у больных с ХНС с бактериальными осложнениями и без бактериальных осложнений

Показатель	T, °C	L, x109/л	СОЭ, мм/ч	СРБ, мг/л	ПКТ, % «+» результатов
Без бактериальных осложнений	$37,4\pm0,6$	$9,6\pm4,0$	38 ± 16	$30,0\pm33,8$	–
ИМВП	$37,4\pm0,5$	$10,2\pm3,6$	41 ± 15	$51,4\pm60,8$ *	24,6
Пневмония	$37,8\pm0,8$ *	$12,0\pm6,2$ *	$46,4\pm13,5$ *	$69,6\pm63,8$ *	50,4
Менинговентрикулит	$38,3\pm0,7$ *	$9,1\pm3,7$	$50,8\pm12,3$ *	$98,8\pm69,6$ *	43,0

Примечание: * $p<0,05$ при сравнении с группой без бактериальных осложнений

При наличии бактериальных осложнений статистически значимо увеличивался только уровень СРБ. Количество лейкоцитов достоверно не менялось ни при ИМВП, ни при менинговентрикулите и повышалось только с развитием пневмонии. ПКТ (выполнен полуколичественным методом, результаты представлены в виде процента положительных результатов) был положительным при развитии пневмонии и менинговентрикулита. Положительные результаты посевов содержимого трахеобронхиального дерева наблюдали при поступлении у 185 (63,6%) из 291 пациентов. ПКТ был отрицательным в течение всего периода менинговентрикулита у 5 пациентов, а у 3 пациентов значения поднимались до 0,5–2 нг/мл в период с 9-го по 22-й дни течения менинговентрикулита.

Таким образом, наиболее информативным провоспалительным маркером при диагностике бактериальных осложнений у обследованных больных оказался СРБ. Ограниченнная ценность ПКТ могла быть обусловлена недостаточной чувствительностью полуколичественного варианта с пороговым уровнем ПКТ $<0,5$ нг/м.

Уровень провоспалительных цитокинов в крови существенно не выходил за допустимые пределы, но даже при асептическом варианте СВР имелся тренд к их концентрации, близкой к верхней границе нормы. У пациентов в ВС отмечена тенденция к повышению ИЛ 6, ИЛ 8, ФНО и СРБ при увеличении выраженности СВР,

но уровень в крови противовоспалительного цитокина ИЛ 10 был довольно монотонен независимо от выраженности СВР.

Учитывая полученные данные о постоянном повышении референсных значений СВР – повышенное количество лейкоцитов, СОЭ, температуры тела даже вне воспалительного процесса, а также динамику реализации СВР с отсроченными положительными значениями ПКТ, был проведен анализ клеточного и гуморального звеньев иммунитета у больных с ХНС. Полученные данные были сопоставлены с результатами пациентов с острым нарушением сознания в состоянии комы. В обследование были включены 26 больных, находящихся первую неделю в состоянии комы, развившейся в результате различных причин (ЦСАК, осложнения нейрохирургических операций) и 68 пациентов в ВС. Из исследования были исключены пациенты в состоянии комы 3 (атоническая кома). У пациентов в состоянии комы средний балл по шкале Four Score Scale составил 4,5. Средняя продолжительность ВС составила $4,68 \pm 0,89$ мес. Средняя оценка по шкале CRS-R у пациентов в ВС – $6,01 \pm 0,41$ баллов.

При анализе клеточного звена иммунитета в крови пациентов в состоянии комы выявлено сниженное относительное содержание DNT-лимфоцитов – 1,9 (0,9–3,3) % по сравнению с пациентами в ВС – 2,7 (1,7–4,5) %, ($p < 0,05$). Также у пациентов в коме обнаружено относительное снижение содержания CD95+- лимфоцитов – 48,2 (38,3–49,3) % по сравнению с 54,9 (47,5–66,4) % у пациентов в ВС, ($p < 0,001$).

При исследовании гуморального звена иммунитета в сыворотке больных, находящихся в коме, концентрация Ig G была достоверно ниже – 7,9 [6,6–9,1] г/л у пациентов в коме, по сравнению с 9,6 (7,9–11,2) г/л у пациентов в ВС ($p < 0,05$). При этом содержание суммарных Ig G сыворотке у пациентов в коме и ВС находилось в пределах возрастных референсных значений.

Результаты оценки РТМЛ выявили, что у пациентов в состоянии комы по сравнению с пациентами в ВС достоверно выше были показатели в спонтанном варианте теста – 8,1 (5,2–11,7) мм у пациентов в коме по сравнению с 5,0 (3,4–8,1) мм у пациентов в ВС ($p < 0,05$), что в обоих случаях превышало значения, принятые для нормы (2–4 мм). В ФГА-стимулированном варианте теста РТМЛ у пациентов в состоянии комы и ВС значения были снижены: 58,0 (44,8–81,5) % в состоянии комы и 68,5 (50,0–84,8) % у пациентов в ВС.

Полученные данные свидетельствовали о различиях в параметрах клеточного и гуморального иммунитета у пациентов в коме и ВС. Так, у пациентов в ВС наблюдалось увеличение в периферической крови клеток с иммуносупрессивным действием (DN) и числа клеток с маркером апоптоза (готовых к данному варианту клеточной гибели). В сыворотке крови пациентов в ВС наблюдали увеличение суммарного Ig G, что, возможно, связано с большим количеством инфекционных осложнений. В целом, когорта пациентов в состоянии комы и ВС характеризуется угнетением миграции лейкоцитов, что наиболее ярко выражено у пациентов в коме.

Степень выраженности СГ у пациентов в ВС не оказывала существенного влияния на уровень секреции АКТГ, кортизола, НП, СТГ, пролактина, ТТГ, Т3, Т4. Анализ результатов показал, что колебания концентрации в крови исследованных «информационных молекул» в подавляющем большинстве случаев не выходили за пределы допустимых значений. Содержание в крови провоспалительных цитокинов, белков острой фазы воспаления, различных гормонов не оказывало прямого влияния

на исход ВС. Для пациентов в ВС были характерны устойчивые воспалительные и симпатические реакции, которые являются проявлениями и компонентами хронической стресс реакции. Примерно у 75 % пациентов в ВС наблюдали постоянную форму СГ. Периодически регистрировали усиление СГ, что клинически выглядело как динэнцефально-кatabолический криз, или симпатический штурм, или пароксизм симпатикотонии. Проведенные исследования показали, что отсутствует прямая связь между изменениями параметров активности симпатической нервной системы и содержанием в крови так называемых гормонов стресса: кортизола и АКТГ. Симпатическая нервная система и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось функционировали в напряженном режиме, но, в значительной степени, независимо. Проявления инфекционной и асептической СВР имели характер персистирующих процессов, динамично сменявших и акцентирующих течение друг друга, а их сочетание затрудняло выявление воспалительных осложнений.

Все эти данные подтверждают формирование особого варианта клеточного и гуморального ответов у данной категории больных, представляющего собой сочетание как саногенетических адаптационных реакций, так и патологических процессов – состояние алlostаза, которое заключалось в устойчивый проявлениях симпатикотонии, разобщенности реакций вегетативной и эндокринной систем, инверсии ритма секреции кортизола, устойчивых проявлениях СВР. У обследованных нами пациентов не было разобщения между нейроэндокринной и эндокринной регуляцией, субстратами и сигнальными молекулами.

Терапия, направленная на коррекцию симпатической гиперактивности

Спастичность, боль, гиперкинезы создают патологическую афферентацию, увеличивают проявления СГ и, следовательно, косвенно препятствуют расширению функциональной активности головного мозга, в том числе восстановлению сознания. Основываясь на наших наблюдениях, можно сделать вывод о том, что чем выше уровень интегрированности жизнедеятельности ЦНС, тем с большей вероятностью восстанавливается сознание. Эти данные полностью укладываются в концепцию об устойчивых патологических состояниях как важнейшего фактора ограничения жизнедеятельности головного мозга.

Фармакологическая коррекция избыточных проявлений СГ применением бета-блокаторов, микроструйным внутривенным медленным введением клофелина, а также созданием «лечебной доминанты» при сочетанном использовании фентанила и клофелина была эффективной. Сводные данные применения методик коррекции СГ у пациентов с различными паттернами течения ВС представлены в таблице 4.

Наибольшая продолжительность введения клофелина отмечена у пациентов со II паттерном ВС, так как клофелин в данном случае оказывал не только вегетостабилизирующий эффект, но и способствовал уменьшению выраженности гиперкинезов (патент РФ № 2613187 от 11.12.2015 г.). Лечение причин патологической афферентации – болевого синдрома, спастичности, гиперкинезов – также приводило к снижению выраженности СГ.

Спастичность наблюдали у 186 (63,9%) из 291 пациентов в ВС, средний балл по шкале Ашвортса составил 3,8. С целью лечения патологического изменения мышечного тонуса инъекции БТА делали 129 (44,3%) из 291 пациента (таблица 5).

Таблица 4 – Терапия, направленная на снижение проявлений СГ у пациентов с различными паттернами ВС

Вариант терапии	паттерн ВС			
	паттерн I n=98	паттерн II n=51	паттерн III n=60	паттерн IV n=55
Монотерапия бета – блокаторами	36 (34,9%)	17 (33,3%)	23 (35,4%)	15 (21,4%)
Бета – блокаторы и клофелин микроструйно в/в	28 (27,2%)	26 (50,9%)	17 (26,2%)	17 (24,3%)
Создание «лечебной доминанты» (фентанил и клофелин)	34 (33%)	8 (15,6%)	20 (30,8%)	23 (32,9%)
Средняя продолжительность терапии клофелином (сутки)	16	18	6	9
Средняя продолжительность методики «лечебной доми- нанты» (сутки)	8	6	8	7

Таблица 5 – Варианты патологических изменений мышечного тонуса, при которых
вводили БТА у пациентов с различными паттернами ВС

Вариант патологического из- менения мышечного тонуса	паттерн I	паттерн II	паттерн III	паттерн IV
Спастичность	31	43	52	54
Спастическая кривошея	3	5	3	6
Тризм				
Гиперкинез	0	26	0	0

Для сравнения исходов ВС у пациентов с признаками спастичности в зависимости от применения методики ботулиновтерапии было выполнено разделение пациентов на две группы. Пациенты, у которых был применен метод ботулиновтерапии, составили основную группу – 99 человек. В контрольную группу отнесены пациенты, которые проходили лечение до применения данного метода в отделении – 81 больной. В таблицах 6 и 7 представлены исходы ВС основной и контрольной групп в зависимости от паттерна ВС.

Коэффициенты корреляции показали, что в основной и контрольной группах как при декортикационном, так и при десеребрационном вариантах спастичности наблюдали взаимосвязь с исходом ВС. В основной группе десеребрационный вариант преимущественно наблюдали у пациентов с IV паттерном ВС, среди пациентов контрольной группы десеребрационный вариант преобладал при I паттерне ВС ($p=0,95$).

Таблица 6 – Исходы у пациентов в ВС со спастичностью основной группы

паттерн ВС	Исход ВС, n=99		
	XBC	СМС «плюс»	ВСМС
паттерн I, n=14	5	6	3
паттерн II, n=28	8	16	4
паттерн III, n=27	13	13	1
паттерн IV, n=30	5	15	10
Итого	31 (31,3%)	50 (50,5%)	18 (18,2%)

Таблица 7 – Исходы у пациентов в ВС со спастичностью контрольной группы

паттерн ВС	Исход ВС, n=81		
	XBC	СМС «плюс»	ВСМС
паттерн I, n=17	10	5	2
паттерн II, n=15	8	6	1
паттерн III, n=25	16	7	2
паттерн IV, n=24	6	7	11
Итого	40 (49,4%)	25 (30,9%)	14 (19,7%)

Шкалу оценки боли у пациентов в коме применили к 134 пациентам в ВС при осмотре в состоянии покоя и «пассивной парадигмы». Средний балл по шкале оценки боли у пациентов в коме составил $3,75 \pm 1,25$. Признаки болевого синдрома при осмотре в рамках парадигмы «состояние покоя» выявлены у 10 пациентов в ВС, у которых средний показатель по шкале оценки боли превышал 3 балла. Наличие болевого синдрома сопровождали признаки СГ. Причины болевого синдрома: вывих протеза тазобедренного сустава – 1 пациент, перитонит – 2, флегмона – 2, пульпит – 2. Генез болевого синдрома остался невыясненным у 3 больных. Купирование боли в некоторых наблюдениях достигали применением нестероидных противовоспалительных препаратов (кетропрофен внутримышечно). Но у 5 пациентов достигнуть эффекта в виде уменьшения СГ и снижения выраженности боли у пациента в коме удалось только после применения опиоидного анальгетика – фентанила. Купирование болевого синдрома приводило не только к регрессу проявлений СГ, но и к расширению сознания у 2 из 10 пациентов.

Дополнительно к шкале по оценки боли у пациентов в коме для более объективной оценки болевого синдрома у 29 пациентам с XHC (9 пациентов в ВС и 20 пациентов с СМС «плюс») был применен монитор «ANI». Возраст пациентов составил от 22 до 56 лет (средний возраст – $34,8 \pm 11,5$). Средний балл по шкале CRS-R у пациентов в ВС составил $5 \pm 1,4$, у пациентов в СМС «плюс» – $10,5 \pm 4,5$. До и после нанесения болевого стимула (БС) измеряли уровень пролактина в крови. Среднее значение индекса ANI у пациентов в ВС: до БС – $67,44 \pm 10,73$, во время БС – $49,55 \pm 14,49$, через 30 минут после БС – $73,66 \pm 10,48$. Средний балл по шкале оценки боли у пациентов в ВС во время нанесения БС – $1,44 \pm 1,07$. Средние значения индекса ANI у пациентов в СМС «плюс»: до БС – $66,25 \pm 14,11$, во время БС – $45 \pm 16,12$, через 30 минут после БС – $66,55 \pm 18,1$. Средний балл по шкале боли у пациентов в СМС «плюс» во время нанесения БС – $3,6 \pm 1,83$. Сравнение средних значений индекса ANI

между пациентами в ВС и СМС «плюс» до БС, во время БС и через 30 мин после БС не выявило статистически значимых отличий ($p>0,05$). Среднее значение пролактина у пациентов в ВС до БС – $10,79\pm7,2$ нг/мл, после БС – $14,93\pm8,88$, нг/мл ($p>0,05$). Среднее значение пролактина у пациентов в СМС «плюс» до БС составило $13,01\pm9,06$ нг/мл, после БС – $13,75\pm8,33$ нг/мл ($p>0,05$).

Таким образом, у пациентов в ВС и в СМС «плюс» отмечена одинаковая динамика изменения индекса ANI как исходного, так и в ответ на БС. У всех пациентов значение исходного индекса ANI было выше 66, что, по-видимому, свидетельствовало об отсутствии выраженных вегетативных реакций в парадигме «состояние покоя». В ответ на БС, наносимый в рамках пассивной парадигмы, отмечено снижение индекса ANI у пациентов в ВС до $49,55\pm14,49$, у пациентов в СМС «плюс» – до $45\pm16,12$, разница была статистически не значимой. Отсутствие динамики уровня пролактина не позволило рассматривать данный показатель в качестве маркера боли у пациентов с ХНС. Наиболее чувствительной шкалой для оценки реакции на БС оказалась шкала по оценки боли у пациентов в коме.

Комплексное лечение гиперкинезов при II паттерне вегетативного состояния

Подход к терапии зависел от варианта гиперкинеза и степени его выраженности. Наблюдали следующие варианты гиперкинезов: фокальные, локализованные в одной мышце; мульфокальные, локализованные в нескольких мышцах; сегментарные, локализованные в мышечном сегменте; генерализованные. При локализованных формах гиперкинеза хороший и длительный эффект достигали при сочетании системной терапии (применение клоназепама и/или клофелина) и локальной коррекции гиперкинеза с введением БТА в мышцы, максимально вовлеченные в патологическое движение. При генерализованных формах гиперкинеза, резистентных к различным вариантам терапии, применяли методику анестезии с севофлюраном и кетамином. Подходы к терапии в зависимости от характеристики гиперкинезов у пациентов со II паттерном ВС представлены в таблице 8.

Отчетливым эффектом в виде снижения выраженности гиперкинезов обладал клофелин в виде внутривенного микроструйного введения в дозе $0,2\text{--}1$ мкг/кг/ч. Параллельно вводили клоназепам энтерально в дозе 2–6 мг в сутки.

Инъекции БТА выполнены 26 пациентам с фокальными и мультифокальными гиперкинезами, повторные инъекции для купирования гиперкинеза потребовались 4 пациентам. При наблюдении в течение более 6 месяцев во всех наблюдениях отмечен стойкий эффект терапии в виде регресса гиперкинеза.

У 7 пациентов с последствием гипоксического поражения мозга гиперкинез соответствовал критериям синдрома Ланса – Адамса: миоклонии появлялись после выхода из комы (в течение первой недели), усиливались во время инициации движения и сопровождались достаточно быстрым (в течение первых 1–2 месяцев) восстановлением сознания до уровня СМС «плюс». У пациентов с подобной динамикой развития гиперкинезов отчетливый эффект получен на терапию пирацетамом во внутривенной форме. Стартовая доза пирацетама составила 7 г в сутки в разведении на 200 мл 0,9% NaCl, с постепенным повышением дозы на 1–2 г ежедневно до максимальной дозы 15 г в сутки. Продолжительность курса терапии пирацетамом составила 14 суток. Применение пирацетама в больших дозах оказалось эффективным у всех 7 пациентов – наблюдали уменьшение выраженности миоклоний.

Таблица 8 – Подходы к терапии пациентов со II паттерном ВС в зависимости от вида гиперкинеза

Вид гиперкинеза	Этиология ВС			Подходы к терапии
	Гипоксия, n=27	ЧМТ, n=15	Другие варианты нетравматического поражения, n=9	
Фокальный, n=5	1	2	2	Ботулинотерапия
Мультифокальный, n=21	9	10	2	Ботулинотерапия
Сегментарный, n=11	7	3	1	Клоназепам и/или клофелин
Генерализованный, n =14	10	0	4	1 ступень: клоназепам и клофелин; 2 ступень: пирацетам до 15 г/сут; 3 ступень: севофлюран и кетамин
Эпилептическая активность на ЭЭГ, n=13	10	2	1	Дополнительно к терапии препараты вальпроевой кислоты и/или леветирацетам

У пациентов с генерализованными миоклониями, резистентными к перечисленным выше способам терапии, использовали методику анестезии с применением севофлюрана и кетамина. По данной методике проведено лечение у 12 пациентов в ВС. Средняя продолжительность нарушения сознания у данных пациентов составила 5 ± 2 месяца, возраст пациентов от 16 до 56 лет. Причинами ВС были последствия остановки кровообращения – 9 пациентов, последствия менингоэнцефалита – 2, последствия ЧМТ – 1. Все пациенты до лечения по данной методике проходили курсы лечения в отделениях реанимации других стационаров с применением пероральных и внутривенных форм седативных и противосудорожных препаратов без значимого клинического эффекта.

У 6 пациентов значительное уменьшение выраженности или полное исчезновение гиперкинезов сопровождалось расширением сознания. Но у 3 пациентов без снижения интенсивности гиперкинезов положительной динамики в изменении сознания также не отмечено, а у 3 пациентов регресс гиперкинезов, наоборот, не привел к повышению уровня сознания.

Терапия с использованием суперселективной катетеризации церебральных сосудов для внутриартериального введения препаратов

С целью создания повышенной концентрации нейромедиаторных препаратов, непосредственно в зонах мозга с максимальным угнетением метаболизма была применена методика суперселективной катетеризации церебральных сосудов для последующей инфузии. Во всех наблюдениях с применением данной методики использована одинаковая комбинация препаратов для внутриартериального введения (в/а). В

связи с наличием противопоказаний для проведения в/а инфузии у некоторых пациентов ту же комбинацию препаратов вводили в виде в/в инфузии. Внутриартериальные инфузии проведены 110 больным в ВС, внутривенные инфузии – 15 пациентам. Динамику неврологического статуса оценивали через 1 месяц после лечения. Выбор сосудистого бассейна для в/а инфузии определяли по зонам максимальных структурных нарушений по данным стандартных режимов МРТ и зонам снижения метаболизма, выявленным на ^{18}F -ФДГ ПЭТ.

У большинства обследованных пациентов в ВС отмечено выраженное снижение метаболизма ^{18}F -ФДГ в коре левого полушария головного мозга, поэтому в большинстве случаев катетер устанавливали в бассейн левой ВСА.

У 18 пациентов со II паттерном ВС в/а инфузию проводили после терапии, направленной на купирование гиперкинезов. Динамику неврологического статуса оценивали по шкале CRS-R через месяц после проведения в/а инфузии. Сосудистый бассейн, выбранный для установки катетера при каждом паттерне ВС, исходный средний балл и результат лечения через месяц по шкале CRS-R представлены в таблице 9. В таблице 10 представлены результаты по шкале CRS-R до и после проведения в/в инфузии тех же препаратов у пациентов с различными паттернами ВС.

Повторный ^{18}F -ФДГ ПЭТ через 7–14 сут после в/а инфузии выполнен 30 пациентам. Результаты исследования показали, что положительная динамика в виде увеличения метаболизма получена у 16 из 30 пациентов (53,3%) – статистически значимо по критерию Фишера ($p<0,01$). У 13 пациентов улучшение метаболизма ^{18}F -ФДГ получено преимущественно в зоне, соответствовавшей катетеризированному бассейну. Среди 16 пациентов с положительной динамикой уровня метаболизма улучшение по шкале CRS-R через месяц, по данным ^{18}F -ФДГ ПЭТ, получено у 11 пациентов: у 3 больных признаки сознания появились спустя 3 месяца, 2 пациента остались в ХВС. В случаях, когда метод ^{18}F -ФДГ ПЭТ при повторном исследовании не показал значимого увеличения метаболизма, мы не наблюдали и увеличения баллов по шкале CRS-R. Таким образом, увеличение метаболизма ^{18}F -ФДГ по данным ПЭТ в большинстве случаев сопровождалось положительной динамикой в виде появления признаков сознания.

Результаты применения в/а суперселективной инфузии были оценены через месяц. Более высокий балл по шкале CRS-R получен у пациентов с I и IV паттернами ВС. Использование той же схемы терапии в виде в/в введения также оказывало положительный эффект в виде увеличения балла по шкале CRS-R, преимущественно у пациентов с IV паттерном течения ВС. Однако для в/в пути введения были изначально отобраны пациенты с более высоким исходным баллом по шкале CRS-R (особенно среди пациентов с III и IV паттернами ВС) – возможно, поэтому у пациентов с данными паттернами ВС результат при в/в инфузии был лучше, чем при в/а инфузии. Несмотря на более низкий исходный балл по шкале CRS-R, более отчетливые результаты при в/а введении получены у пациентов с I и II паттернами ВС.

Можно сделать вывод о том, что независимо от исходной оценки по шкале CRS-R у пациентов с I и II паттернами ВС в/а инфузия была более эффективной, чем в/в. Для пациентов с IV паттерном при среднем балле по шкале CRS-R > 7, а также для пациентов с III паттерном при среднем балле по шкале CRS-R > 6, получен лучший результат при в/в введении той же комбинации препаратов.

Таблица 9 – Результаты по шкале CRS-R до и после проведения внутриартериальной инфузии у пациентов с различными паттернами ВС

Паттерн ВС	Сосудистый бассейн			Результат		
	левая ВСА, n=71	правая ВСА, n=22	ПА, n=17	CRS-R до в/а инфузии	CRS-R через месяц после в/а инфузии	разница баллов
паттерн I, n=38	21	7	10	4,66±0,83	9,03±1,30	4,37
паттерн II, n=18	14	3	1	6,83±1,56	9,35±1,95	2,52
паттерн III, n=31	20	7	4	4,63±0,55	6,17±0,97	1,53
паттерн IV, n=23	16	5	2	5,83±1,09	9,65±1,83	3,82

Таблица 10 – Результаты по шкале CRS-R до и после проведения внутривенной инфузии нейромедиаторных препаратов у пациентов с различными паттернами ВС

Паттерн ВС	Оценка результатов по шкале CRS-R		
	до в/в инфузии	через месяц после в/в инфузии	разница баллов
паттерн I, n=4	2,75±2,17	4,00±4,49	1,25
паттерн II, n=2	4,50±0,98	10,00±13,72	5,50
паттерн III, n=4	5,75±1,23	9,50±4,83	3,75
паттерн IV, n=5	9,80±4,03	14,60±6,03	4,80

Амантадин сульфат использовали в лечении 142 пациентов в ВС с I, III и IV паттернами. Данный препарат применяли в случаях, когда не проводили ни в/а, ни в/в инфузий комбинации нейромедиаторных препаратов. Введение амантадина сульфата у пациентов со II паттерном приводило к увеличению гиперкинезов, поэтому в лечении данной категории пациентов его не использовали. Наиболее частым побочным эффектом в/в введения амантадина сульфата было увеличение проявлений СГ: отмечено у 12 пациентов с I паттерном, у 9 пациентов со III паттерном и у 19 пациентов с IV паттерном ВС. При появлении признаков симпатикотонии введение препарата не отменяли, а использовали методику сочетанного введения амантадина сульфата и клофелина в дозе 0,2–0,8 мкг/кг/ч. Критериями эффективности считали: уменьшение проявлений симпатикотонии на фоне увеличения бодрствования; появления признаков целенаправленной спонтанной активности; регресс экстрапирамидной симптоматики у пациентов с IV паттерном лечения.

Полученные данные демонстрировали необходимость комплексного подхода к лечению пациентов с ХНС. Лечение избыточных проявлений СГ, а также состояний, создающих дополнительную патологическую афферентацию – болевого синдрома, спастичности, гиперкинезов пароксизмальных проявлений – приводило к

уменьшению признаков СГ и улучшению исходов у пациентов в ВС независимо от этиологии поражения мозга. Необходимы дальнейшие исследования в этом направлении. Применение севофлюрана и кетамина у некоторых пациентов способствовало снижению выраженности гиперкинезов или их полному купированию. Положительный эффект лечения, по-видимому, свидетельствовал о подавлении или снижении активности ГПУВ и распаде патологической системы. Возможно, проявлением активности ГПУВ было повышение метаболизма в подкорковых ядрах по данным ¹⁸F-ФДГ ПЭТ. Можно предположить, что в тех случаях, когда не была получена положительная динамика в ответ на проведенную методику лечения, в основе формирования гиперкинезов лежали более выраженные структурные изменения мозга, а также гиперкинезы наблюдали более длительный период времени, и патологическая система была более устойчивой. Необходим поиск других методик терапии для данной категории больных. Влияние ингаляционных анестетиков на патологическую организацию функций мозга у пациентов с ХНС и поиск прогностических критериев эффективности данного метода терапии требуют дальнейшего изучения.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ РАБОТЫ

В результате проведенных исследований предложена оригинальная методика неврологического осмотра с применением трех парадигм: состояния покоя, пассивной и активной парадигм. Модифицированный осмотр в рамках парадигм в сочетании с классическим неврологическим осмотром позволили выделить и описать четыре устойчивых клинических паттерна течения ВС. Предложены теоретические структурно-функциональные модели для каждого паттерна ВС. Однако последующий анализ структурных изменений мозга с помощью стандартных режимов МРТ достоверных совпадений с предполагаемыми моделями не показал при I и IV паттернах. Максимальное совпадение расчетных и фактических показателей получено у пациентов со II, а наибольшее число совпадений с предполагаемой моделью получено при III паттерне ВС. Отсутствие совпадений с предполагаемыми теоретическими моделями при I и IV паттернах, по-видимому, было обусловлено выраженной неоднородностью как по этиологии, так и объему поражения головного мозга в данных наблюдениях.

Современные методики нейровизуализации - ДТР МРТ, МРС, фМРТ, а также ¹⁸F-ФДГ ПЭТ показали, что независимо от этиологии поражения мозга наиболее прогностически значимыми были снижение КФА в колене и валике мозолистого тела. Так, у пациентов, достигших уровня ВСМС, тракты, проходящие через колено и валик мозолистого тела, характеризовались более высокими значениями КФА, что отражало их большую структурную целостность. Для прогнозирования восстановления сознания важен был «порог» сохранности трактов, измеряемых в мозолистом теле, который определял возможность самого факта восстановления сознания, но не позволял предсказать вариант исхода.

При разделении пациентов в зависимости от этиологии поражения мозга обнаружено, что наиболее значимые различия КФА в мозолистом теле (корпусе и колене), в меньшей степени в валике регистрировали в наблюдениях с последствием ЧМТ. У пациентов с последствием гипоксии различия КФА в зависимости от исхода обнаружены также в мозолистом теле, однако они были менее выражены, чем у пациентов с последствием ЧМТ.

Полученные данные подтвердили выводы других исследователей о том, что у пациентов в ВС даже в структурах, не имеющих изменений МР-сигнала на стандартных режимах МРТ, при проведении протонной МРС наблюдали изменение соотношения метаболитов «большой тройки» – NAA, Cho, Cr. У пациентов в ВС выявлены различные изменения значений соотношения NAA/Cr в изученных структурах мозга в зависимости от этиологии поражения. Полученные значения имели значение в прогнозировании исхода ВС. Показатели соотношения NAA/NAA+Cho+Cr во всех структурах были наиболее низкими у пациентов с последствием гипоксии, причем прогностическое значение имело именно снижение обоих соотношений (NAA/Cr и NAA/NAA+Cho+Cr) с наилучшей корреляцией с прогнозом при измерении этих соотношений в медиальных отделах подушки таламусов, передних ядрах таламусов, правом бледном шаре и скорлупе, внутренней капсule и среднем мозге.

При проведении фМРТ с различными парадигмами наибольшая чувствительность в выявлении возможности восстановления сознания получена при выполнении пассивной парадигмы у пациентов с последствием гипоксии. У пациентов с травматическом поражением мозга чаще, чем у пациентов с последствием гипоксии, наблюдали ложноотрицательные результаты, что, возможно, обусловлено формированием сенсомоторной афазии в результате первичного или вторичного поражения данных зон мозга при ЧМТ. По-видимому, возможность наличия скрытой афазии надо учитывать при выполнении фМРТ с пассивной и активной парадигмами у пациентов с последствием ЧМТ. У пациентов с II и III паттернами из-за артефактов от насилиственных движений чаще регистрировали ложноположительные результаты при применении активной и пассивной парадигм фМРТ. Наибольшая чувствительность фМРТ с активной и пассивной парадигмами в выявлении признаков сознания получена пациентов с IV паттерном ВС. На наш взгляд, для пациентов с II и III паттернами, а также при наличии структурных изменений лобной и височной долей доминантного полушария, предполагающие наличие афазии у пациентов с I паттерном, более информативным будет изучение активности СПРРМ при парадигме фМРТ «состояния покоя».

Анализ метаболических изменений в различных структурах мозга при ¹⁸F-ФДГ ПЭТ был наиболее чувствительным методом как при прогнозировании исхода, так и при определении паттернов ВС. Корреляционный анализ показал, что в прогнозировании исхода ВС наибольшее значение имели сохранность метаболизма в коре височных долей, левой лобной доли и мосте мозга.

Таким образом, предложенные модели структурно-функциональных нарушений для каждого паттерна ВС были наиболее сопоставимы с результатами изменения метаболизма ¹⁸F-ФДГ в различных структурах головного мозга при проведении ПЭТ. Гипотеза о деафферентации подкорковых ядер у пациентов с II паттерном и коры височных долей у пациентов с III паттерном была подтверждена результатами ¹⁸F-ФДГ ПЭТ, свидетельствующими о сохранности или повышении метаболизма в этих зонах. У пациентов с I паттерном, как и предполагали, чаще наблюдали снижение метаболизма в стволе (мосте) мозга и коре полушарий большого мозга (больше в левом полушарии). Как показали наши результаты, существуют особенности поражения правого и левого полушарий, имеющие клиническое и прогностическое значения.

В нашем исследовании выделено четыре варианта ЭЭГ и показана прогностическая зависимость исхода ВС от варианта ЭЭГ. Наиболее прогностически благоприятным был 4-й вариант ЭЭГ, при котором регистрировали пароксизмальную активность. Можно предположить, что формирование пароксизмальной активности являлось отражением сохранности функциональных связей, достаточных для дальнейшего восстановления сознания. В работе показано прогностическое значение изменений исходного варианта ЭЭГ в виде возникновения реакций, свидетельствующих о возможности «переключения» на новый, более высокоорганизованный функциональный уровень. Например, сохранность реакции на РФС, фармакологическую пробу с бензодиазепинами коррелировала с дальнейшим восстановлением сознания. Более того, шкала CRS-R позволяла определить уровень функциональной организации мозга, который может быть достаточным для реализации прогностически значимых функциональных перестроек биоэлектрической активности головного мозга как на РФС, так и на фармакологические пробы. При значении по шкале CRS > 6 баллов чаще наблюдали положительную бензодиазепиновую пробу.

При прогнозировании исхода у пациентов в ВС различной этиологии целесообразно придерживаться следующей схемы, представленной на рисунке 3.

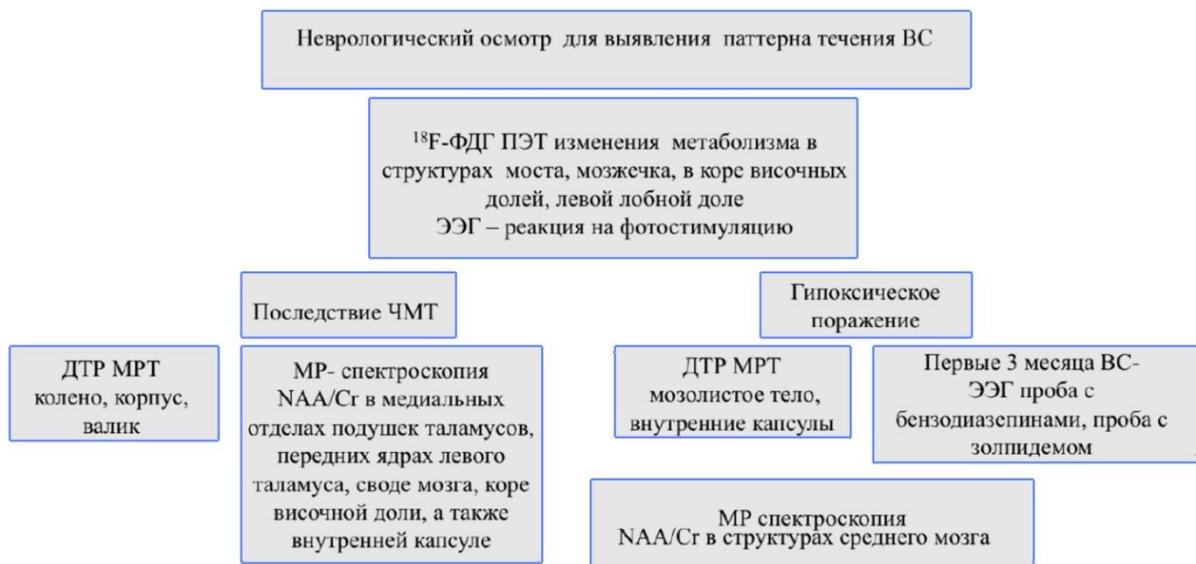


Рисунок 3 – Алгоритм прогнозирования исхода у пациента в ВС с применением нейрофизиологических и нейровизуализационных методик

Грубых значимых изменений содержания в крови гормонов у пациентов с ХНС не обнаружено. Наиболее устойчивым для этих пациентов явилось нарушение нормальных биологических ритмов секреции гормонов, в частности, кортизола, что не выпадало из контекста других, характерных для пациентов в ВС нарушений нормальных биоритмов, в частности сна и бодрствования.

Сделано предположение, что у этой категории больных в регуляции гомеостаза (аллостаза) играет роль не абсолютное количество информационных молекул, а реактивность к ним рецепторов; можно считать практически неизученными пермиссивные эффекты гормонов у пациентов в ВС. Практически одинаковые средние значения «гормонов стресса» (АКТГ, кортизола) при различной степени выраженности СГ, на наш взгляд, можно трактовать как определенную разобщенность между

симпатическим отделом вегетативной нервной системы и эндокринной системой у этих пациентов. Другими словами, в норме взаимосвязанные системы регуляции у более половины больных в ВС функционировали как самостоятельные устойчивые, потерявшие взаимный контроль. Это не может не отразиться на физиологической целесообразности результатов их жизнедеятельности. Для более конкретных заключений необходимы дальнейшие исследования.

Нарушение интегративной функции ЦНС у пациентов с ХНС лежит в основе отсутствия биологически целесообразно организованной деятельности различных морффункциональных систем организма человека, в частности, эндокринной. В связи с утратой конечного биологически целесообразного результата своей деятельности эти системы постепенно меняют свою изначальную морффункциональную структуру. Данную тенденцию наблюдали в виде быстро развивающихся мышечных атрофий у пациентов с ХНС, отражающих функциональную неактивность нейромышечной системы. С эндокринной системой это происходит, по-видимому, значительно позднее, чем, например, с нервно-мышечной (атрофии мышечной ткани развиваются достаточно быстро). Как недостаточность, так и избыточность какого-либо из исследованных гормонов не являлись специфичными для пациентов, находящихся в ВС. Нарушение нормальных ритмов секреции гормонов, в частности кортизола, можно считать характерным для больных с ХНС гормональным нарушением. Полученные данные подтверждали концепцию об аллостазе – симпатотония сочеталась с инверсией секреции ритма кортизола при его повышении в вечерние часы. Состояние аллостаза присуще было как пациентам в ВС, так и пациентам в СМС. Исследование уровня мелатонина у пациентов в ХВС и СМС не показало существенных различий между этими категориями пациентов. У пациентов в ХВС отмечен сравнимый с пациентами в СМС уровень секреции мелатонина в ночные и дневные часы с повышением уровня секреции мелатонина в ночное время.

Результаты проведенных исследований показали, что содержание в крови провоспалительных цитокинов, белков острой фазы воспаления, различных гормонов не оказывало прямого влияния на исход ВС. Примерно у 75 % пациентов в ВС наблюдали постоянную форму СГ, но прямая связь между изменениями параметров активности симпатической нервной системы и содержанием в крови так называемых гормонов стресса (кортизола и АКТГ) отсутствовала. Симпатическая нервная система и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось функционировали в напряженном режиме, но в значительной степени независимо. Проявления инфекционной и асептической СВР имели характер персистирующих процессов, динамично сменявших и акцентирующих течение друг друга, а их сочетание затрудняло выявление воспалительных осложнений. Наиболее информативными для оценки динамики воспалительного процесса были показатели СРБ и ПКТ. При изучении параметров клеточного и гуморального иммунитета подтверждены данные об иммунологической толерантности у больных в коме, однако у пациентов в ВС выявлены признаками «хронизации» критического состояния – увеличение в периферической крови клеток с иммunoиспресивным действием (DN), клеток с маркером апоптоза (готовых к данному варианту клеточной гибели) и Ig G. У большинства пациентов с ХНС симпатикотония и определенное напряжение СВР существовали одновременно. Все эти данные подтверждали формирование особого варианта клеточного и гуморального

ответов у данной категории больных, представляющего собой сочетание как саногенетических адаптационных реакций, так и патологических процессов – состояние аллостаза, которое заключалось в устойчивый проявлениях симпатикотонии, разобщенности реакций вегетативной и эндокринной систем, инверсии ритма секреции кортизола, устойчивых проявлениях СВР.

Терапию, направленную на лечение сложившегося патологического состояния (купирование проявлений СГ, подбор антибиотикотерапии для лечения воспалительного очага, выполнение методик, направленных на восстановление сознания), можно считать основной, что не исключает проведение адьювантных мер: коррекцию возможной недостаточности микроэлементов, витаминов, нормализацию состава микробиоты кишки.

На наш взгляд, частая встречаемость симпатотонических реакций нервной системы у больных с ХНС в определенной степени обусловлена сенсибилизацией, повышенной реактивностью симпатической нервной системы к небольшим количествам симпатомиметиков. Определенную роль играет и пермиссивный эффект. В условиях измененного гомеостаза действие гормонов, нейромедиаторов изменяется, расширяется, становится «разрешенными» отсутствующие в норме эффекты. Эта проблема требует дальнейших исследований. Гиперактивность симпатической системы в ответ на повреждение мозга является одним из проявлений стресс-реакции, которая, порой закрепляясь, становится персистирующим состоянием, теряет свои приспособительные качества и переходит в устойчивое патологическое состояние. Это состояние не является постоянным по своим клиническим проявлениям. Скорее, его можно назвать универсальным способом реализации реакции организма на различные раздражители. Важным моментом в лечении пациентов с ХНС является своевременная коррекция признаков СГ путем создания «лечебной доминанты», а также купирования патологической афферентации боли с использованием анальгетиков и/или, если это возможно, устранения причины боли.

Проведенные исследования показали, что об осознанном восприятии боли у этой категории больных говорить не приходится. В то же время у пациентов с ХНС постоянно присутствует множество процессов, которые при сохранном сознании, однозначно являются афферентными сигналами боли: спастичность, контрактуры, гетеротопическая осцификация, полинейромиопатия. Влияет ли ноцицептивная афферентация без ощущения боли на возможность восстановления сознания? Традиционно противоболевая терапия направлена на купирование именно ощущений боли. Достаточно ли у пациента с ХНС стабилизировать сопутствующие боли вегетативные показатели, полагая, что у них не может быть болевых ощущений? Получить ответы на эти вопросы, по-видимому, можно только в контексте изучения особенностей функционирования ЦНС у этой весьма неоднородной категории больных. При изучении ответа на БС изучена информативная значимость шкалы оценки боли у пациентов в коме и аппаратного метода изучения кардионтервалографии с помощью аппарата АН1. Шкала оценки боли оказалась более информативной. Возможно, потому что она охватывает более широкий спектр нейрональных связей в сравнении с кардионтервалографией.

В работе показана эффективность применяемых методик лечения для каждого паттерна ВС. Разработана оригинальная методика лечения пациентов с ХНС при II

паттерне течения, на которую получено два патента на изобретение РФ. Первым этапом терапии является комбинация альфа-2-адrenoагониста с клоназепамом. При устойчивых и рефрактерных ко всем видам терапии гиперкинезах разработана методика ингаляционной анестезии с применением севофлюрана и кетамина, показавшая свою эффективность. Также изучена эффективность уникальной методики суперселективной инфузии нейромедиаторных препаратов через микрокатетер, подвешенный к одному из церебральных сосудов. Применение данной методики и анализ результатов показал, что она наиболее эффективна у пациентов с I и IV паттернами ВС. В связи с полученными результатами ^{18}F -ФДГ ПЭТ о преимущественном снижении метаболизма в стволе мозга и мозжечке, у пациентов с I паттерном целесообразна постановка катетера в бассейн ПА. Определенная «универсальность», независимость эффекта амантадина от избытка или дефицита адренергических нейромедиаторов подразумевается и априорно присутствует во всех приведенных нами исследованиях. Нет рекомендаций учитывать какие-либо данные о содержании адренергических медиаторов или особенностей клинических проявлений, связанных с изменением их концентрации перед назначением амантадина. Наиболее эффективным были применение амантадина сульфата у пациентов с IV паттерном ВС.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов в вегетативном состоянии следует выделять четыре паттерна клинического течения (ареактивный, с гиперкинетическим синдромом, с расторможенными лимбическими реакциями, с преобладанием экстрапирамидной симптоматики), не зависящие от этиологии поражения мозга, вариантов электроэнцефалографии при отсутствии связи с исходом восстановления сознания.

2. У пациентов в вегетативном состоянии с последствием черепно-мозговой травмы снижение коэффициента фракционной анизотропии в колене и валике мозолистого тела при выполнении диффузно-тензорного режима магнитно-резонансной томографии, а также уменьшение значения N-ацетиласпартата к креатину в таламусах неблагоприятные признаки для восстановления сознания.

3. При последствиях гипоксического повреждения головного мозга проведение магнитно-резонансной томографии в функциональном режиме с использованием пассивной и активной парадигм, как и снижение значения N-ацетиласпартата при магнитно-резонансной спектроскопии в среднем мозге, таламусах и внутренних капсулах имеют высокую прогностическую значимость перехода в хроническое вегетативное состояние.

4. Данные позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F -ФДГ имеют максимальное совпадение с клиническими паттернами течения, при этом сохранение уровня метаболизма выше 50% в корковых отделах височных долей, левой лобной доле, в мосте значимы для благоприятного исхода вегетативного состояния (восстановление сознания).

5. У пациентов с исходным баллом по шкале CRS-R более 6 изменения на электроэнцефалограмме при ритмической фотостимуляции в виде реакции неполной десинхронизации и перестройка исходной кривой с появлением активности более быстрого диапазона после проведения фармакологических проб наблюдаются у пациентов с благоприятным исходом независимо от этиологии вегетативного состояния.

6. Для пациентов с хроническим нарушением сознания характерно сочетание симпатической гиперактивности с признаками системной воспалительной реакции и инверсией ритма секреции кортизола, что характеризует состояние аллостаза, выраженность которого не коррелирует с исходом, но затрудняет диагностику генерализованных инфекционных осложнений.

7. У пациентов с хроническим нарушением сознания не обнаружено специфических изменений гормонального статуса и мелатонина, за исключением инверсии ритма секреции кортизола и гонадотропной недостаточности у женщин, что не имело прогностической значимости для определения исхода.

8. Увеличение в периферической крови клеток с иммуносупрессивным действием (DN), маркеров апоптоза и повышение уровня Ig G свидетельствуют о повышенной чувствительности к инфекционным осложнениям, для диагностики которых наиболее диагностически важными являются уровень С-реактивного белка и прокальциотонина.

9. Все мероприятия, направленные на восстановление сознания, следует реализовывать только после купирования симпатической гиперактивности, болевого синдрома, гиперкинезов и спастичности, что достигается с помощью различных методик, включая создание «лечебной доминанты»

10. Методика суперселективной катетеризации церебральных сосудов с продленным введением медиаторных препаратов была более эффективна у пациентов с I паттерном вегетативного состояния, а внутривенное применение амантадина сульфата – у пациентов с IV. При лечении пациентов со II паттерном течения в зависимости от выраженности гиперкинетического синдрома эффективно применение клофелина с клоназепамом, при рефрактерных гиперкинезах – ингаляционного анестетика севофлюрана.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При неврологической оценке пациентов с хроническим нарушением сознания целесообразно дополнительно использовать методику осмотра с тремя paradigmами и установить паттерн для характеристики течения вегетативного состояния с целью дифференцированного подхода к лечению.

2. Для повышения точности прогноза у пациентов с хроническим нарушением сознания травматической этиологии при выполнении методик нейровизуализации следует включать методы ^{18}F -ФДГ ПЭТ (наибольшее значение для прогноза имеет сохранность метаболизма в коре лобных, теменных, височных долей, мосте мозга) и ДТР МРТ (прогностически значимо снижение коэффициента фракционной анизотропии в колене и валике мозолистого тела).

3. Для повышения точности прогноза у пациентов с хроническим нарушением сознания с последствием гипоксии при выполнении методик нейровизуализации следует включать методы ^{18}F -ФДГ ПЭТ (наибольшее значение для прогноза имеет сохранность метаболизма в коре лобных, теменных, височных долей, мосте мозга), фМРТ (с пассивной и активной paradigmами), МРС (прогностическое значение имело снижение соотношений NAA/Cr и NAA/NAA+Cho+Cr в медиальных отделах подушки таламусов, передних ядрах таламусов, правом бледном шаре и склерупе, внутренней капсуле и среднем мозге).

4. При выполнении ЭЭГ следует применять фармакологические пробы и ритмическую фотостимуляцию, определяя характер перестройки исходной кривой, что является дополнительным критерием при прогнозировании восстановления сознания.

5. Для повышения успешности восстановления сознания необходимо диагностировать и купировать инфекционные осложнения, уменьшить проявления симпатической гиперактивности, что следует достигать с помощью различных методов в соответствии с установленными паттернами течения вегетативного состояния.

6. Выбор метода фармакологической коррекции симпатической гиперактивности у пациентов с хроническим нарушением сознания должен зависеть от степени выраженности проявлений симпатотонии, для купирования которых следует использовать бета-блокаторы, микроструйное внутривенное введение клофелина, а также создание «лечебной доминанты» при сочетанном использовании фентанила и клофелина.

7. При оценке динамики воспалительного процесса у пациентов в вегетативном состоянии следует полагаться на показатели С-реактивного белка и прокальцитонина с учетом возможного отсроченного повышения активности последнего на 2-3 недели.

8. Для повышения вероятности восстановления сознания целесообразно применять дифференцированный подход к использованию селективного и неселективного введения нейромедиаторных препаратов (неотон, цитиколин, нимодипин) в зависимости от клинического паттерна течения и результатов нейровизуализационных исследований. Независимо от исходной оценки по шкале CRS-R у пациентов с I и II паттернами ВС следует применять селективное введение нейромедиаторных препаратов. Для пациентов с IV паттерном при среднем балле по шкале CRS-R > 7, а также для пациентов с III паттерном при среднем балле по шкале CRS-R > 6 рекомендовано в/в введение (неселективное) той же комбинации препаратов.

9. Для расширения резервов функциональной активности головного необходимо предпринять меры по купированию спастичности, болевого синдрома и гиперкинезов, создающих патологическую афферентацию в рамках состояния симпатической гиперактивности.

10. Методика суперселективной катетеризации церебральных сосудов с продленным введением медиаторных препаратов более эффективна у пациентов с I паттерном вегетативного состояния.

11. Внутривенное применение амантадина сульфата показано пациентам с преобладанием экстрапирамидной симптоматики – с IV паттерном вегетативного состояния.

12. При лечении пациентов в вегетативном состоянии с гиперкинетическим синдромом (II паттерн течения) в зависимости от выраженности данного патологического состояния эффективно применение клофелина с клоназепамом, при рефрактерных гиперкинезах – ингаляционного анестетика севофлюрана.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанные методологические подходы к диагностике у пациентов с хроническим нарушением сознания на основании комплексной оценки и сопоставления

структурно-функциональных нарушений головного мозга с выделением неврологических паттернов, позволили разработать дифференцированный подход к лечению и улучшить результаты исходов. Для повышения точности прогноза у пациентов в ВС предложен алгоритм с применением нейрофизиологических и нейровизуализационных методик. Показано, что к данной категории пациентов применима концепция аллостаза, а коррекция клинически значимых проявлений симпатической гиперактивности, системной воспалительной реакции, нейрогуморального статуса повышают вероятность восстановления сознания.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Направление дальнейших исследований, которое можно назвать классическим, это уточнение взаимосвязи структуры и функции в головном мозге. Применительно к сознанию оно заключается в поиске количественных характеристик уровня сохранности нейронов и проводников, способных объединяться для решения когнитивных задач. Второе фундаментальное направление исследований – поиск причин и клинических проявлений разобщения функционирования регуляторных систем организма (дезинтеграция) на межклеточном, межорганных и системном уровнях. Например, отсутствие взаимосвязи между уровнем ИЛ, НП и исходом хронического нарушения сознания, или потери четкого взаимодействия между симпатической нервной системой и нейроэндокринной гуморальной регуляцией. В рамках этих двух стратегических направлений исследований будут решаться и отдельные частные проблемы.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кондратьева, Е.А. Энтеральная нутритивная коррекция стрессовой гипергликемии у больных с церебральной недостаточностью травматического и циркуляторного генеза / А.М. Алашеев, А.А. Белкин, Н.Ш. Гаджиева и соавт. // **Уральский медицинский журнал.** – 2007. – № 1. – С. 8-13.
2. Кондратьева, Е.А. Редко обсуждаемые аспекты фармакологической церебропротекции / А.Н. Кондратьев, Е.А. Кондратьева // **Аnestезиология и реаниматология.** – 2008. – № 2. – С. 39-40.
3. Кондратьева, Е.А. Роль ривастигмина (экселона) в лечении последствий черепно-мозговой травмы / Е.А. Кондратьева, В.Н. Боровикова, С.А. Кондратьев и соавт. // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** – 2009. – Т. 109, № 1. – С. 55-58.
4. Кондратьева, Е.А. Результаты лекарственной терапии с применением суперселективной катетеризации церебральных артерий у больных в вегетативном состоянии / Е.А. Кондратьева, В.С. Панунцев, В.А. Пак и соавт. // **Аnestезиология и реаниматология.** – 2011. – № 2. – С. 50-52.
5. Кондратьева, Е.А. Целесообразность внутриартериальной инфузии пациентам с длительным нарушением сознания / М.Х. Чачхалия, И.В. Яковенко, Е.А. Кондратьева и соавт. // **Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.** – 2013. – Т. 5, № 4. – С. 85-93.

6. Кондратьева, Е.А. Нейровегетативная стабилизация как патогенетическая терапия повреждения головного мозга / А.Н. Кондратьев, Л.М. Ценципер, Е.А. Кондратьева и соавт. // **Анестезиология и реаниматология**. – 2014. – № 1. – С. 82-84.
7. Кондратьева, Е.А. Прогноз при постгипоксических длительных бессознательных состояниях клинико – нейровизуализационные сопоставления / Е.А. Кондратьева, Н.Е. Иванова, Ю.В. Назинкина и соавт. // **Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова**. – 2014. – Т. 6, № 1. – С. 16-23.
8. Кондратьева, Е.А. Гиперкинетический синдром у пациентов с длительным нарушением сознания / Е.А. Кондратьева, Н.Е. Иванова, С.А. Кондратьев и соавт. // **Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова**. – 2014. – Т. 6, № 2. – С. 33-37.
9. Кондратьева, Е.А. Вегетативное состояние: юридические моменты / И.Л. Бунькова, А.Ю. Улитин, Е.А. Кондратьева // **Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова**. – 2014. – Т. 6., № 3. – С. 105-107.
10. Кондратьева, Е.А. PPRES в раннем послеоперационной периоде у нейрохирургических больных / Е.А. Кондратьева, Н.Е. Иванова, С.А. Кондратьев // **Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова**. 2016. Т. 8. № 1. С. 76-82.
11. Кондратьева, Е.А. Мышечная слабость без признаков полинейропатии у больных с длительным нарушением сознания. Случаи из практики / Е.А. Кондратьева, С.А. Кондратьев, Н.Е. Иванова // **Анестезиология и реаниматология**. – 2016. – Т. 61, № 2. – С. 151-154.
12. Кондратьева, Е.А. Определение признаков сознания и прогнозирование исхода у пациентов в вегетативном состоянии / Е.А. Кондратьева, И.А. Авдюнина, А.Н. Кондратьев и соавт. // **Вестник Российской академии медицинских наук**. – 2016. – Т. 71, № 4. – С. 273-280.
13. Кондратьева, Е.А. Гормональный статус пациентов в остром периоде после нетравматических внутричерепных кровоизлияний // Л.М. Ценципер Л.М., Е.А. Кондратьева, Н.В. Дрягина и соавт. // **Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова**. - 2017.-Т. 9 № 1. С. 63-68
14. Кондратьева, Е.А. Особенности клинического течения анти-N- метил-D-аспартат рецепторного энцефалита (случаи из практики) / Е.А. Кондратьева, К.В. Симаков, В.В. Иванов и соавт.// **Журнал инфектологии**. – 2018. – Т. 10, № 1. – С. 121-130.
15. Кондратьева, Е.А. Возможности транслингвальной стимуляции в коррекции атаксии у пациентов после резекции больших и гигантских вестибулярных шванном / Е.А. Кондратьева Е.А., С.А. Кондратьев, Смирнов П.В. и соавт. // **Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова**. 2018. Т. 10. № 2. С. 42-47.
16. Кондратьева, Е.А. Клиническое наблюдение пациента с устойчивым гиперкинетическим синдромом после герпетического энцефалита / Н.А. Лестева, Е.А. Кондратьева, Д.Д. Купатадзе и соавт. // **Нейрохирургия и неврология детского возраста**. – 2018. – № 4 (58). – С. 30-37.
17. Кондратьева, Е.А. Синдром Миллера Фишера/ Кондратьев С.А., Кондратьева Е.А., Терновых И.К., Алексеева Т.М., Назаров Р.В., Кондратьев А.Н., Улитин А.Ю. // **Анестезиология и реаниматология**– 2019. – № 1. – С. 68-73.

18. Кондратьева, Е.А. Прогноз исхода хронического нарушения сознания на основании определения некоторых гормонов и натрийуретического пептида / Е.А. Кондратьева, Н.В. Дрягина, М.И. Айбазоваи соавт. // **Вестник анестезиологии и реаниматологии.** – 2019. – Т. 16., № 6. – С. 16-22.
19. Кондратьева, Е.А. Прогнозирование восстановления сознания у пациентов в вегетативном состоянии с применением метода водородной магнитно-резонансной спектрографии /Е.А. Кондратьев, С.В. Димент, С.А. Кондратьев и соавт.//**Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** – 2019. – Т. 119, № 10. – С. 7-14.
20. Кондратьева, Е.А. Действие золпидема при длительном нарушении сознания (клиническое наблюдение) / Е.А. Кондратьева, М.В. Синкин, Е.В. Шарова и соавт. // **Общая реаниматология.** – 2019. – Т. 15, № 5. – С. 44-60.
21. Кондратьева, Е.А. Применение ингаляционных анестетиков в лечении устойчивого патологического состояния головного мозга у пациентов с длительным нарушением сознания / Е.А Кондратьева., Н.А. Лестева, М.И. Айбазова и соавт. // **Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова.** – 2019. – Т. 11, № 2. – С. 48-52.
22. Кондратьева, Е.А. Метаболом головного мозга / Н.В. Дрягина, Е.А. Кондратьева, Я.А. Дубровский и соавт. // **Российский неврологический журнал.** – 2020. – Т.25, № 1. – С. 4-12
23. Кондратьева, Е.А. Значение нейротрансмиттеров в регуляции функции репродуктивной системы / А.О. Иванова, М.И. Ярмолинская, Н.Н. Ткаченко, Кондратьева Е.А.// **Журнал акушерства и женских болезней.** - 2020. - Т.69, № 1. - С.95-108.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- | | |
|---------|--|
| АД | – артериальное давление |
| АДГ | – антидиуретический гормон |
| АКТГ | – адренокортикотропный гормон |
| АЛТ | – аланинаминотрасфераза |
| АПТВ | – активированное парциальное тромбопластиновое время |
| АСТ | – аспартатаминотранфераза |
| БТА | – ботулинический токсин А |
| ВС | – вегетативное состояние |
| ВСА | – внутренняя сонная артерия |
| ВСМС | – выход из состояния минимального сознания |
| ГУПВ | – генератор патологически усиленного возбуждения |
| ДЛПК | – дорсолатеральная префронтальная кора |
| ДТР МРТ | – диффузно-тензорный режим магнитно-резонансной томографии |
| ИЛ | – интерлейкин |
| ИМВП | – инфекция мочевыводящих путей |
| КФА | – коэффициент фракционной анизотропии |
| ЛГ | – лутеинизирующий гормон |
| МАК | – минимальная альвеолярная концентрация |
| МРС | – магнитно-резонансная спектроскопия |
| МРТ | – магнитно-резонансная томография |

НП	– натрийуретический пептид
ПА	– позвоночная артерия
ПИ	– индекс сложности пертурбации
ПКТ	– прокальцитониновый тест
РТМЛ	– реакция торможения миграции лимфоцитов
РФП	– радиофармпрепарат
РФС	– ритмическая фотостимуляция
СВП	– среднее время прохождения
СВР	– системная воспалительная реакция
СГ	– симпатическая гиперактивность
СКТ	– спиральная компьютерная томография
СМС	– состояние минимального сознания
СОЭ	– скорость оседания эритроцитов
СПРРМ	– сетью пассивного режима работы мозга
СРБ	– С-реактивный белок
СТГ	– соматотропный гормон
ТТГ	– тиреотропный гормон
ТЭЛА	– тромбоэмболия легочной артерии
ФГА	– фитогемагглютинин
фМРТ	– функциональная магнитно-резонансная томография
ФНО	– фактор некроза опухоли
ФСГ	– фолликулостимулирующий гормон
ХВС	– хроническое вегетативное состояние
ХНС	– хроническое нарушение сознания
ЦИК	– циркулирующие иммунные комплексы
ЦНС	– центральная нервная система
ЦСАК	– церебросубарахноидальное кровоизлияние
ЧМТ	– черепно-мозговая травма
ЭКГ	– электрокардиография
ЭЭГ	– электроэнцефалограмма
¹⁸ F-ФДГ ПЭТ	– позитронно-эмиссионная томография с ¹⁸ F-фтордезоксиглюкозой
ANI	– analgesia nociception index
BOLD	– магнитно-резонансный сигнал, зависящий от уровня насыщения крови кислородом (blood oxygen level-dependent)
Cho	– холин
Cr	– креатин
CRS-R	– пересмотренная шкала восстановления после комы (Coma Recovery Scale-Revised)
FLAIR	– импульсная последовательность (fluid attenuation inversion recovery)
NAA	– N-ацетиласпартат