

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ИМ. В.А. АЛМАЗОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

КОНДРАТЬЕВА
ЕКАТЕРИНА АНАТОЛЬЕВНА

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

14.01.11 – нервные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант
доктор медицинских наук, профессор
Иванова Наталия Евгеньевна

Санкт-Петербург

2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	7
ВВЕДЕНИЕ	10
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	25
1.1. Терминология хронических нарушений сознания	25
1.2. Применение шкал у пациентов с хроническим нарушением сознания	27
1.3. Феномен «скрытого сознания» у пациентов с хроническим нарушением сознания.....	29
1.4. Прогнозирование исхода хронического нарушения сознания	31
1.4.1. Применение нейровизуализирующих методик при прогнозировании восстановления сознания у пациентов с хроническим нарушением сознания	32
1.4.2. Нейрофизиологические методы в прогнозировании восстановления сознания у пациентов с хроническим нарушением сознания	46
1.5. Исследования гормонального статуса у пациентов в вегетативном состоянии	51
1.6. Симпатическая гиперактивность и воспалительные осложнения у пациентов с хроническим нарушением сознания	53
1.7. Фармакологическая терапия, направленная на восстановление сознания ...	56
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	69
2.1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование	69
2.2. Распределение пациентов по клиническим паттернам течения вегетативного состояния	71
2.3. Оценка исходов вегетативного состояния.....	72
2.4. Методы обследования.....	72
2.4.1. Оценка очаговой неврологической симптоматики	72

2.4.2. Оценка уровня сознания по шкале CRS-R и при применении парадигм.....	74
2.4.3. Комплекс нейровизуализирующих методов обследования головного мозга	78
2.4.4. Нейрофизиологические методы обследования (электроэнцефалография, полисомнография)	82
2.4.5. Прочие инструментальные и дополнительные методы мониторинга	84
2.5. Лабораторный комплекс обследований.....	87
2.5.1. Общие методики лечения	90
2.5.2. Описание отдельных методик, направленных на восстановление сознания	91
2.6. Статистические методы обработки данных	94
ГЛАВА 3. НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПАТТЕРНЫ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО НАРУШЕНИЯ СОЗНАНИЯ.....	98
3.1 Характеристика неврологической симптоматики при I паттерне (ареактивном).....	99
3.2 Характеристика неврологической симптоматики при II паттерне ВС (гиперкинетическом)	103
3.3. Характеристики неврологической симптоматики при III паттерне (лимбических реакций).....	108
3.4. Характеристика неврологической симптоматики при IV паттерне (преобладание экстрапирамидной симптоматики).....	116
3.5. Сравнительная характеристика показателей шкалы CRS-R при различных паттернах вегетативного состояния.....	122
ГЛАВА 4. ЗНАЧЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ В ВЫЯВЛЕНИИ СТРУКТУРНЫХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ НАРУШЕНИЕМ СОЗНАНИЯ, ОПРЕДЕЛЕНИИ ПАТТЕРНА ТЕЧЕНИЯ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ ДАЛЬНЕЙШЕГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ СОЗНАНИЯ.....	126

4.1. Результаты магнитно-резонансной томографии со стандартным набором импульсных последовательностей.....	126
4.2. Результаты применения диффузионно-тензорного режима магнитно-резонансной томографии головного мозга.....	131
4.3. Результаты магнитно-резонансной спектроскопии	139
4.4. Результаты применения функционального режима магнитно-резонансной томографии.....	145
4.5. Результаты позитронно-эмиссионной томографии головного мозга с ¹⁸ F-фтордезоксиглюкозой.....	156
ГЛАВА 5. ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИСХОДА ХРОНИЧЕСКОГО НАРУШЕНИЯ СОЗНАНИЯ ПО АНАЛИЗУ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАММЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ ПРОБ.....	
5.1. Результаты анализа электроэнцефалограммы в зависимости от этиологии и паттерна ВС.....	179
5.2. Результаты изменения электроэнцефалограммы на ритмическую фотостимуляцию.....	183
5.3. Результаты применения фармакологических проб во время регистрации электроэнцефалограммы	186
ГЛАВА 6. ПРОГНОЗ ИСХОДА ХРОНИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ СОЗНАНИЯ НА ОСНОВАНИИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ НЕКОТОРЫХ ГОРМОНОВ, НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА И МЕЛАТОНИНА.....	
6.1. Результаты изучения гормонального статуса и натрийуретического пептида у пациентов в ВС в зависимости от этиологии и исхода	206
6.2. Результаты исследования динамики секреции адренокортикотропного гормона, кортизола, пролактина, соматотропного гормона, мелатонина в зависимости от циркадианных ритмов и степени симпатической гиперактивности	217
6.3. Результаты оценки динамики секреции кортизола, адренокортикотропного гормона, соматотропного гормона, пролактина и	

мелатонина у пациентов в хроническом вегетативном состоянии и состоянии минимального сознания «плюс» в зависимости от этиологии.....	219
6.5. Результаты исследования гормонального статуса у женщин в вегетативном состоянии	235
ГЛАВА 7. СИСТЕМНАЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ, СИМПАТИЧЕСКАЯ ГИПЕРАКТИВНОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ НАРУШЕНИЕМ СОЗНАНИЯ.....	242
7.1. Бактериальные воспалительные осложнения у пациентов с хроническим нарушением сознания.....	243
7.2. Анализ состояния клеточного и гуморального звеньев иммунитета пациентов с острым и хроническим нарушением сознания.....	248
7.3. Сочетание проявления системной воспалительной реакции и симпатической гиперактивности у пациентов в вегетативном состоянии	249
7.4. Результаты изучения сочетания симпатической гиперактивности с другими факторами	254
ГЛАВА 8. ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ НАРУШЕНИЕМ СОЗНАНИЯ	263
8.1. Терапия, направленная на коррекцию симпатической гиперактивности ...	263
8.2. Терапия, направленная на купирование патологической афферентации – спастичности и болевого синдрома	264
8.3. Комплексное лечение гиперкинезов при II паттерне вегетативного состояния.....	274
8.4. Результаты нейрохирургических операций, по коррекции нарушений ликвородинамики.....	288
8.5. Результаты коррекции уровня селена и уровня витамина Д у пациентов с хроническим нарушением сознания	290
8.6. Терапия с использованием суперселективной катетеризации церебральных сосудов для внутриартериального введения препаратов	295
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	314
ВЫВОДЫ	326

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	328
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	331
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	366

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	– артериальное давление
АДГ	– антидиуретический гормон
АКТГ	– адренокортикотропный гормон
АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АПТВ	– активированное парциальное тромбопластиновое время
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
БТА	– ботулинический токсин А
ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
ВПШ	– вентрикулоперитонеальное шунтирование
ВС	– вегетативное состояние
ВСА	– внутренняя сонная артерия
ВСМС	– выход из состояния минимального сознания
ВЧОК	– внутричерепной объем крови
ГАМК	– гамма-аминомасляная кислота
ГУПВ	– генератор патологически усиленного возбуждения
ДАП	– диффузное аксональное повреждение
ДЛПК	– дорсолатеральная префронтальная кора
ДТР МРТ	– диффузно-тензорный режим магнитно-резонансной томографии
ЗЧМТ	– закрытая черепно-мозговая травма
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
ИЛ	– интерлейкин
ИМВП	– инфекция мочевыводящих путей
КФА	– коэффициент фракционной анизотропии
ЛГ	– лютеинизирующий гормон
МАК	– минимальная альвеолярная концентрация
МК	– мозговой кровоток
МНО	– международное нормализованное отношение
МРС	– магнитно-резонансная спектроскопия

МРТ	– магнитно-резонансная томография
МСКТ	– мультиспиральная компьютерная 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
ТМС	– транскраниальная магнитная стимуляция
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

ЦСЖ	– цереброспинальная жидкость
ЧД	– частота дыхания
ЧМТ	– черепно-мозговая травма
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭДТА	– этилендиаминтетрауксусная кислота
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
REM	– фаза сна без быстрых движений глазных яблок (rapid eyes movement)
SatO ₂	– сатурация кислорода

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы 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 (ХНС) 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 ХНС, 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]. В Российской Федерации статистических данных о количестве пациентов с ХНС в настоящее время нет [Пирадов М.А. и соавт., 2020].

Лечение и реабилитация пациентов с ХНС 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 V. 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, нейрогуморальной позиций, 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 V.L. et al., 2017]. Несмотря на широкий спектр современных методик нейрофизиологического мониторинга и нейровизуализации, диагноз ВС до сих пор остается клиническим, и для его подтверждения использование дополнительных инструментальных методов обследований не является обязательным [The Multi-Society Task Force on Persistent Vegetative State, 2014]. В последние десятилетия совершенствовались методику неврологического осмотра пациентов с ХНС: применение разработанной в 2004 г. шкалы восстановления после комы Coma Recovery Scale – Revised (шкала CRS-R) позволило снизить ошибки при диагностике ВС на 40% [Schnakers C. et al., 2009]. Продолжается дискуссия о необходимости включения современных нейрофизиологических и нейровизуализационных методик в алгоритм диагностики ХНС [Braiman C. et al., 2018; Kondziella D. et al., 2020]. Согласно последним европейским и американским рекомендациям, в случаях, когда есть сомнения в том, что пациент находится в ВС, следует использовать электроэнцефалографию (ЭЭГ), функциональный режим МРТ (фМРТ), а также позитронно-эмиссионную томографию с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ ПЭТ) [Giacino J.T. et al., 2018; Kondziella D. et al., 2020]. Проблема прогнозирования восстановления или дальнейшего расширения сознания у пациентов с ХНС чрезвычайно актуальна [Пирадов М.А. и соавт., 2016; Laureys S., Schnakers C., 2018]. Результаты, полученные с помощью различных режимов МРТ, в том числе функциональных, обнадеживают, но пока не могут быть рекомендованы к широкому повседневному использованию [Захарова Н.Е. и соавт., 2019; Giacino J.T. et al., 2018; Kondziella D. et al., 2020]. Описанные в литературе методики, направленные на восстановление сознания, с применением различных фармакологических препаратов не дают устойчивого положительного результата [Thibaut A. et al., 2019]. Не ясно, зачем, что и когда применять у пациентов в ВС для восстановления сознания [Fridman E.A., Schiff N.D., 2014; Kuo H.I. et al., 2017].

Вопрос можно поставить и шире – стоит ли ожидать от препаратов, только модулирующих сознание, исправляющих его определенные нарушения, эффекта восстановления сознания? Вопросов пока явно больше, чем ответов на них.

Анализ литературы показал, что научно-клинические исследования пациентов в ВС находятся в начале своего пути [Пирадов М.А. и соавт., 2016; Schnakers С., Laureys S., 2018; Giacino J.T. et al., 2014]. Несмотря на несомненную научно-практическую актуальность, и объем, и глубина таких исследований ограничены объективными факторами, например, невозможностью создания универсальной экспериментальной модели [Прокопенко С.В. и соавт., 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 ХНС, 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, ¹⁸F-ФДГ ПЭТ, реже – нейрофизиологических методов обследования [Demertzi A. et al., 2014; Koch С. 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]. Основой ВС является диссоциация между наличием бодрствования и отсутствием признаков осознания себя и окружающего [Кондратьев А.Н. и соавт., 2017]. Целью неврологического осмотра пациента в ВС, как правило, являлось выявление первых признаков сознания –

фиксации взора, произвольной поведенческой активности [Schnakers C. et al., 2009]. При этом наблюдаемую неврологическую симптоматику не анализировали с точки зрения нарушения иерархии между различными структурами ЦНС, с позиций организации новой патологической парадигмы жизнедеятельности головного мозга.

Современные нейровизуализационные исследования позволили по-новому взглянуть на патофизиологические основы нарушения сознания и прогнозирование исхода ХНС [Пирадов М.А. и соавт., 2018]. Например, обнаружен феномен так называемой «атипичной» активации, распространяющейся на ассоциативные поля, выявляемой при проведении ^{18}F -ФДГ ПЭТ или фМРТ. Этот феномен сочетается с возможностью восстановления сознания [Demertzi A. et al., 2009; Di Perri et al., 2013; Koch C. et al., 2016]. 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]. Современные методики нейровизуализации принесли неоспоримый вклад в изучение процессов, лежащих в основе нарушения структурно-функциональной коннективности мозга у пациентов с ХНС, но все же они имеют существенные ограничения, поэтому следует осторожно относиться к интерпретации получаемых в результате применения этих методик данным. 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; Voly 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]. Анализ структуры сна у пациентов с ХНС приобретает особую актуальность в связи с появлением данных о наличии глимфатической системы в мозге, наиболее активной во время сна [Plog V.A., Nedergaard M., 2018]. Получены данные о значимости данной системы в развитии процессов нейродегенерации и нейровоспаления [Peng W.G. et al., 2016; Sullan M.J. et al., 2017]. 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]. Между тем, есть основания полагать, что неправильное функционирование ЦНС у пациентов с ХНС обуславливает и неправильную организацию жизнедеятельности целостного организма. Эта проблема практически не изучена. Системный подход к лечению сулит больше перспектив в сравнении с симптоматической терапией. 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 с хроническим нарушением сознания в рамках аллостаза, сопоставить с течением и исходом.

6. Исследовать гормональный профиль у пациентов с хроническим нарушением сознания, 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 колоне 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 капсуле 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.

Впервые разработан и апробирован оригинальный метод неврологического осмотра пациентов с ХНС с применением трех парадигм: состояния покоя, пассивной и активной парадигм, позволяющий соотнести наблюдаемую неврологическую симптоматику с уровнем организации функций ЦНС при тяжелом повреждении головного мозга.

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 у пациентов с ХНС СГ и признаки СВР имели характер персистирующих динамичных процессов, акцентирующих течение друг друга, а их сочетание затрудняло выявление воспалительных осложнений.

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 севофлурана (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 критериев 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 с хроническим нарушением сознания 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 от 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 имени 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 имени И.И. Джанелидзе», ГБУ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения Москвы», ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени 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 отечественных и иностранных источников, и одного приложения. Работа иллюстрирована рисунками и таблицами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Совершенствование оказания помощи больным с тяжелым повреждением головного мозга привело, с одной стороны, к снижению летальности, но с другой стороны – к увеличению числа больных с ХНС [Крылов В.В. и соавт., 2016; Пирадов М.А. и соавт., 2018]. В настоящее время пациенты с ХНС представляют большую социальную проблему во всем мире [Пирадов М.А. и соавт., 2018; Пирадов М.А. и соавт., 2020]. Например, стоимость пребывания в стационаре пациента с ХНС после тяжелой черепно-мозговой травмы (ЧМТ) в США составляет от 600 000 до 1 875 000 долларов в год [Schnakers C., Laureys S., 2018]. Медицинские, социальные, этические и экономические проблемы, связанные с лечением пациентов с ХНС, многообразны [Лихтерман Л.Б., 2017; Иванова Г.Е. и соавт., 2018; Пирадов М.А. и соавт., 2018; Zeman A. et al., 2001; Jennette B., 2005; Laureys S. et al., 2007; Demertzi A. et al., 2009].

1.1. Терминология хронических нарушений сознания

Отличительным признаком комы является отсутствие бодрствования – спонтанного или в ответ стимуляцию открывания глаз [Лихтерман Л.Б. и соавт., 1998, 2019; Потапов А.А. и соавт., 2016; Кондратьев А.Н. и соавт., 2017; Jennett B., Plum F., 1972]. Состояние комы также характеризуют отсутствие целенаправленных движений в ответ на боль, нарушение рефлексов ствола головного мозга, декомпенсация жизненно-важных функций – дыхания, параметров гемодинамики [Крылов В.В. и соавт., 2016; Пирадов М.А. и соавт., 2018]. Продолжительность комы зависит от тяжести поражения головного мозга, в первую очередь структур ствола, и обычно не превышает нескольких недель [Jennett B., Plum F., 1972; Posner J. et al., 2007]. Появление реакции пробуждения свидетельствует об окончании периода комы и, как правило, сопровождается восстановлением сознания. У части больных наблюдают диссоциацию между наличием бодрствования и отсутствием признаков осознания себя и окружающего – переход из комы в ВС [Кондратьев А.Н. и соавт.,

2017; Пирадов М.А. и соавт., 2018; Giacino J.T., Kalmar K., 1997]. Критерии диагноза ВС приняты в 1994 г. [The Multi-Society Task Force report on PVS, 1994]. Утверждены временные рамки для диагноза ВС: персистирующее ВС – при продолжительности более 1 месяца, хроническое ВС (ХВС) – по истечении 3 месяцев после нетравматического повреждения мозга и 12 месяцев после травмы [Giacino J.T. et al., 2018]. В национальном руководстве Соединенного Королевства Великобритании и Северной Ирландии по ведению пациентов в ВС и СМС был предусмотрен более длительный срок наблюдения до постановки диагноза «перманентное» ВС при нетравматическом поражении головного мозга – 6 месяцев [Royal College of Physicians, 2013]. В настоящий момент выпущен очередной пересмотр данного руководства [Royal College of Physicians, 2020].

Термин «вегетативное состояние» впервые был предложен в 1972 г. В. Jennet и F. Plum в публикации «Персистирующее вегетативное состояние после повреждения головного мозга. В поисках названия для синдрома» [Jennett B., Plum F., 1972]. Однако в последнее время этот термин подвергся критике со стороны европейских экспертов в области ХНС в связи с достаточно грубым звучанием на английском языке, подразумевающим, что пациент находится в состоянии «овоща». Представители европейского общества по изучению нарушений сознания в 2010 г. выступили с предложением о замене термина ВС на семантически более нейтральный – «синдром ареактивного бодрствования» (Unresponsive Wakefulness Syndrome – UWS) [Laureys S. et al., 2010]. В настоящее время этот термин все чаще используют в англоязычных публикациях. Термин «состояние минимального сознания» был предложен в 2002 г. Aspen Workgroup для обозначения состояния, когда пациент уже не соответствует критериям ВС, но и не показывает признаков полного восстановления сознания [Giacino J.T. et al., 2002]. К признакам перехода в СМС относят выполнение простых команд (перевод взгляда, показывание языка, сжатие и разжимание кисти и т. д.); возможность получения ответа на вопрос «да/нет» жестами или словами, произнесение разборчивых слов; устойчивые поведенческие реакции (плач или улыбка в ответ на соответствующие зрительные, слуховые стимулы; целенаправленные движения к предметам, удержание их в руке; устойчивая фиксация

взгляда и слежение за предметами) [Whyte J., 1999; Giacino J.T. et al., 2004]. В зависимости от объема контакта с пациентом принято разделение на СМС «минус» и СМС «плюс» [Bruno M.A. et al., 2012; Thibaut A. et al., 2019]. Для пациентов в СМС «минус» характерна сохранность фиксации взора, которая не сопровождается признаками поведенческой активности, например, возможности выполнить простое задание. Пациенты в СМС «плюс» обладают более широким диапазоном поведенческих реакций – отвечают односложно или кивком головы на вопросы, могут выполнить предъявляемое простое задание. Если уровень сознания превышает СМС (например, пациент может выполнять более сложные задания – выбрать и правильно указывать предмет при одновременном предъявлении нескольких и т. д.), предусмотрен термин «выход из состояния минимального сознания» (ВСМС) [Giacino J.T. et al., 2002].

Основными причинами развития ХНС являются тяжелая ЧМТ и гипоксия/ишемия (после остановки кровообращения или длительной гипоперфузии мозга) [Royal College of Physicians, 2013]. Причиной ХНС нередко являются геморрагический и ишемический инсульт, инфекционные заболевания ЦНС (менингоэнцефалит, васкулит). В литературе описаны случаи развития ХНС после отравления, метаболических нарушений (длительная гипогликемия, отравление суррогатами алкоголя, психотропными препаратами, угарным газом) [Jennette V., 2002]. При токсическом повреждении головного мозга быстро развивается атрофия вещества головного мозга, свидетельствующая об активизации апоптоза [Annen J. et al., 2018]. Встречаются описания постепенного развития ХНС как исхода нейродегенеративных заболеваний, которым предшествовала тяжелая деменция [Garg R.K. et al., 2019].

1.2. Применение шкал у пациентов с хроническим нарушением сознания

Международные критерии диагноза ВС включают только данные неврологического осмотра и для его подтверждения не обязательно проведение дополнительных методов обследования [The Multi-Society Task Force report on PVS, 1994].

Группой бельгийских исследователей показано, что при неврологическом осмотре без применения стандартизированных шкал количество ошибок в диагностике достигало 41% [Schnakers C. et al., 2009]. В настоящее время для выявления первых признаков сознания у пациентов с ХНС и оценки динамики восстановления сознания используют следующие шкалы: шкала CRS-R [Giacino J.T. et al., 2004], индекс Вессекса – «The Wessex Head Injury Matrix (WHIM)» [Кондратьева Е.А., Вознюк И.А., 2019; Shiel A. et al., 2000], шкала комы и состояний, близких к коме – «Coma-Near Coma Scale (CNC)» [Rappaport M. et al., 1992], Западный нейросенсорный профиль стимуляции «Western Neurosensory Stimulation Profile» (WNSSP) [Ansell B.J. et al., 1989], Западная матрица травмы головы «Western Head Injury Matrix» (WHIM) [Shiel A. et al., 2000], методика сенсорной оценки и реабилитации «Sensory Modality Assessment and Rehabilitation Technique» (SMART) [Wilson S.L., Gill-Thwaites H., 2000].

В настоящее время все большее распространение получает шкала CRS-R. Первоначально она была разработана в 1991 г. J. Giacino и соавторами для оценки динамики неврологического статуса пациентов после тяжелой ЧМТ, затем модифицирована в 2004 г. [Giacino J.T. et al., 1991, Giacino J.T. et al., 2004]. Валидация шкалы CRS-R на русском языке выполнена в ФГБНУ «Научный центр неврологии» [Мочалова Е.Г., 2018; Iazeva E.G., 2019]. Данная шкала рекомендована Американской ассоциацией реабилитологов и приводится в рекомендациях Американской академии неврологии по ведению пациентов с ХНС [Seel R.T. et al., 2010, Giacino J.T. et al., 2018]. Результаты применения шкалы CRS-R показали, что она позволяет достаточно точно выявлять первые признаки сознания и проводить дифференциальный диагноз между ВС и СМС [Schnakers C., Zasler N., 2015]. Шкала содержит шесть основных разделов для оценки различных функций: слуховой, зрительной, двигательной, вербальной, коммуникации и бодрствования. Наибольшую чувствительность в выявлении первых признаков сознания показал «тест с зеркалом», применяемый в рамках оценки зрительной функции по данной шкале. Пациенты с нарушением сознания лучше фиксировали взор на собственном отражении в зеркале, чем на ярком мяче, руке исследователя и других предметах [Di H. et al., 2014].

Отмечена зависимость между более ранним появлением определенных признаков поведенческих реакций и дальнейшим восстановлением сознания. Более короткий период времени, в течение которого появлялась фиксация взора и первое выполнение заданий, приводил к лучшему функциональному исходу [Shiel A. et al, 2005]. Ретроспективный анализ 333 пациентов в ВС травматической и нетравматической этиологии показал, что лучший исход наблюдали у пациентов, у которых раньше восстанавливалась фиксация и слежение взором и быстрее уходили оральные автоматизмы [Dolce G. et al., 2008].

Также при проведении неврологического осмотра рекомендуют применять шкалу оценки боли. Сведения о наличии боли у пациентов с ХНС важны не только для врачей, но и для родственников пациентов [Schnakers C. et al., 2010]. Используют пересмотренную шкалу оценки боли Nociception Coma Scale-revised (NCS-R), которая была валидирована у пациентов с тяжелым поражением мозга в отделениях интенсивной терапии. Чувствительность данной шкалы в выявлении боли у пациентов с нарушением составила 73%, а специфичность – 97% [Chatelle C. et al., 2012, 2016].

1.3. Феномен «скрытого сознания» у пациентов с хроническим нарушением сознания

В результате исследований, выполненных в последние годы, была выделена группа пациентов в ВС, у которых не обнаруживали признаков поведенческих реакций при неврологическом осмотре, но при применении функциональных режимов нейровизуализации и электрофизиологических методик выявляли отчетливые признаки когнитивных процессов [Белкин В.А. и соавт., 2019; Boly M., Laureys S., 2018]. Впервые феномен «скрытого сознания» обнаружили А.М. Owen и соавторы во время проведения фМРТ, когда пациентку в ВС попросили: «Представьте, что вы играете в теннис», «Представьте, что вы ходите по собственной квартире». Признаками того, что пациентка «отвечает» на вопросы исследователей, была активация соответствующих зон мозга, сопоставимая с результатами, полученными в

ответах на те же вопросы у здоровых добровольцев. Результаты этой работы были опубликованы в 2006 г. в статье «Выявление сознания в вегетативном состоянии» [Owen A.M. et al., 2006]. Позже М.М. Monti и соавторы опубликовали результаты изучения активной парадигмы при фМРТ у 23 больных в ВС и 31 в СМС [Monti M.M. et al., 2010]. Пациентам предъявляли задания, схожие с первым исследованием. Из 23 пациентов в ВС у 5 были выявлены признаки сознательной деятельности. Причиной ВС у этих пациентов была ЧМТ. Применение активной парадигмы при проведении фМРТ показало неоднородность функциональной организации мозга у пациентов в ВС и возможность наличия «скрытого сознания» у этой категории пациентов. А.М. Owen выпустил книгу «В серой зоне: изучение границ между жизнью и смертью с позиции нейрочеловека» (Into the Gray Zone: A Neuroscientist Explores the Border Between Life and Death), описав в ней наиболее яркие клинические наблюдения наличия «скрытого сознания», выявляемого методом фМРТ у пациентов в ВС [Owen A.M., 2017]. С тех пор была опубликована серия исследований, которые подтвердили факт наличия активной мозговой деятельности у некоторых пациентов, которым было диагностировано ВС [Kondziella D. et al., 2015]. Наиболее ярко феномен когнитивно-моторного разобщения проявляется при синдроме запертого человека. В данном случае он обусловлен поражением ствола мозга и, прежде всего, вентральных отделов моста [Schnakers C. et al., 2008]. У пациентов со «скрытым сознанием» в ВС наблюдают другой вариант поражения – корково-подкорковых отделов с нарушением взаимосвязи таламусов с первичной моторной корой [Пирадов М.А. и соавт., 2018; Fernández-Espejo D. et al., 2015]. Признаки «скрытого сознания» обнаружены у 14% пациентов в ВС, причем чаще у пациентов с травматическим поражением (32%), чем с нетравматическим (19%) [Kondziella D. et al., 2015]. Для пациентов со «скрытым сознанием» предложены новые термины – «функциональный» синдром запертого человека [Formisano R. et al., 2013], «состояние минимального сознания без поведенческих реакций» [Schiff N.D. et al., 2015], синдром «когнитивно-моторной диссоциации» [Белкин В.А. и соавт., 2019; Schiff N.D., 2015]. При выделении данной группы пациентов с ХНС, имеющих отчетливые признаки сознания только по данным дополнительным

методов обследования, возникает много вопросов. Какой клинический статус должен быть у данных пациентов? Насколько правомочно принимать важные для пациента решения о дальнейшем лечении и реабилитации, полагаясь только на данные нейровизуализационных исследований без учета неврологической симптоматики?

Результаты функциональной нейровизуализации у пациентов с ХНС требуют дальнейшего осмысления, развития и накопления опыта. Остается неясным, какое заключение следует сделать, если при обследовании пациента с обширным поражением головного мозга один или несколько изолированных участков коры демонстрируют метаболическую или электрофизиологическую активацию в ответ на различные парадигмы. Возможно, это является отражением работы функционально разобщенного модуля, который не может обеспечить реализацию феномена сознания [Monti M.M. et al., 2010].

1.4. Прогнозирование исхода хронического нарушения сознания

В результате изучения данной популяции пациентов было выявлено, что важными факторами, определяющими прогноз ХНС, являются возраст, этиология поражения мозга, продолжительность как ВС, так и СМС [Giacino J. et al., 2018]. Менее благоприятный прогноз восстановления сознания наблюдали у пациентов в ВС в возрасте старше 39 лет с отсутствием коркового компонента акустических стволовых вызванных потенциалов [Luauté J. et al., 2010].

Исход ВС имеет отчетливую взаимосвязь с этиологией поражения мозга [Jenette B., 2002]. Для пациентов с нетравматическим характером поражения головного мозга (прежде всего, последствием гипоксии) предусмотрено значительно меньшее «окно» для дальнейшего восстановления сознания – 3 месяца [Giacino J.T. et al., 2005]. По результатам Multi-Society Task Force определен средний процент пациентов, у которых после 12 месяцев ВС в дальнейшем восстановилось сознание: 13% для пациентов с нетравматическим поражением мозга и 62% – с травматическим поражением мозга. Вероятность дальнейшего восстановления сознания выше

у пациентов в СМС, чем у пациентов в ВС [Giacino J.T. et al., 1997]. Однако возможность дальнейшего восстановления уменьшается при длительно сохраняющемся СМС. У 70% пациентов в СМС сознание восстанавливалось в первые 2 года независимо от этиологии, у 30% сознание восстановилось в течение последующих 2–4 лет [Lammi M.H. et al., 2005; Katz D.I. et al., 2009]. Случаи восстановления сознания после 5 лет пребывания в СМС наблюдали редко [Luauté J. et al., 2010].

1.4.1. Применение нейровизуализирующих методик при прогнозировании восстановления сознания у пациентов с хроническим нарушением сознания

С помощью методов нейровизуализационного анализа стало возможным выявление не только структурных, но и функциональных нарушений головного мозга [Laureys S. et al., 1999]. В настоящее время проводится попытка создания «модуля сознания», т. е. выявление зон мозга и их взаимосвязей, максимально значимых для реализации феномена сознания [Koch C. et al., 2016; Rosazza C. et al., 2016]. Рассмотрим результаты применения различных методик нейровизуализации в прогнозировании исхода ВС и выявлении структурно-функциональных нарушений, лежащих в основе ХНС.

Магнитно-резонансная спектроскопия

Методика МРС основана на явлении «химического сдвига» резонансных частот различных химических соединений с вычислением пиков холина (Cho), креатина (Cr), N-ацетиласпартата (NAA) [Laureys S., Voly M., 2008]. Так как креатин является наиболее стабильным метаболитом, то уровень метаболитов головного мозга оценивают в виде их соотношения к уровню креатина (Cr) [Andrews K. et al., 2006]. Пик NAA отражает степень повреждения нейрона – потерю нейрональной массы или дисфункцию нейрона [Moffett J.R. et al., 2007], пик холина (Cho) свидетельствует о поражении клеточной мембраны, а пик креатина (Cr) отражает уровень обмена веществ в мозге [Danielsen E.R., Ross B., 1999]. В течение первого года ХНС у пациентов после ЧМТ наблюдали как постепенное снижение значения отношения NAA/Cr, так и фазу увеличения, а затем уменьшения данного значения

[Holshouser B.A. et al., 2006, Marino S. et al., 2007]. Описанная во многих исследованиях нестабильность соотношения NAA/Cr в различные периоды после поражения головного мозга существенно ограничивает применение метода МРС в клинической практике для прогнозирования исхода тяжелого поражения головного мозга [Choe B.Y. et al., 1995]. Например, в остром периоде ЧМТ соотношения метаболитов постоянно меняются и достигают максимально низкого значения через 48 ч с момента травмы [Brooks W.M. et al., 2000; Carpentier A. et al., 2006]. Многие авторы пришли к выводу, что наиболее информативно измерение метаболитов методом МРС приблизительно через 3 недели после ЧМТ, когда соотношение и количество метаболитов относительно стабильно, однако показатели могут колебаться и в отдаленном периоде (от 6 недель до 1 года после ЧМТ) [Garnett M.R. et al., 2000]. Группой авторов из Канады и США проведено подробное обследование с применением метода МРС 22 детей (в возрасте от 6 месяцев до 1 года), перенесших утопление и успешно реанимированных [Dubowitz D.J. et al., 1998]. МРС проводили неоднократно: на 1–6-е сутки от момента поступления (в среднем на 2-е сутки); на 2–5-е сутки от момента поступления (в среднем на 3-и сутки) и на 4–16-е сутки от момента поступления (в среднем на 9-е сутки). Нескольким пациентам исследование повторили через 2–3 месяца. Для изучения соотношения NAA и Cho к Cr, определения лактата, воксели устанавливали на серое вещество задних отделов теменных и затылочных долей (над шпорной бороздой), на белое вещество в глубине теменных долей. Была обнаружена строгая корреляция между патологическими изменениями спектров (NAA, Cr или NAA/Cr ниже 75% от нормы и/или присутствие лактата) и патологическими изменениями на МРТ (изменение сигнала T2 в базальных ганглиях, отек и/или наличие ишемии в стволе мозга). Авторы сделали вывод о том, что наиболее информативен для прогнозирования исхода у обследованных пациентов данный метод был после 3–4 суток комы.

Исследований, посвященных прогностической значимости данной методики у пациентов в ВС, немного. Группа авторов из Стамбула проводила МРС в отдаленном периоде у пациентов с последствием ЧМТ, находящихся в ВС. В исследовании было включено 14 пациентов в ВС в возрасте от 12 до 65 лет [Uzan M. et al.,

2003]. Все пациенты находились в ВС не менее 6 месяцев после травмы. К первой группе отнесли пациентов, которые остались в ХВС ($n = 8$), во вторую – пациентов с хорошим исходом, у которых в дальнейшем восстановилось сознание ($n=6$), третью группу составили 5 здоровых добровольцев. Из исследования исключили пациентов, у которых на стандартных МРТ были выявлены травматические и геморрагические изменения таламусов. Всем больным была выполнена одновоксельная МРС с исследованием таламусов. Соотношение NAA/Cr у пациентов первой группы (перешедших в ХВС) составило 1,17, у пациентов второй группы (с хорошим восстановлением сознания) – 1,80. У пациентов контрольной группы это соотношение составило 2,67. Таким образом, выявленное соотношение метаболитов было максимально низким у пациентов первой группы с плохим исходом. Однако изучение соотношения Cho/Cr во всех группах не показало существенных различий. Резюмировать приведенную работу можно следующим образом: при отсутствии изменений в таламусах на стандартных режимах МРТ по данным МРС в них обнаруживают существенные метаболические изменения. Это проявляется изменением соотношений основных метаболитов и коррелирует с исходом комы.

C. Machado и соавторы приводят результаты использования МРС у 4 пациентов в ВС, из которых у двух в дальнейшем восстановилось сознание, а двое остались в ВС. У пациентов с хорошим исходом наблюдали увеличение соотношения NAA/Cr в коре головного мозга и низкие показатели соотношения метаболитов у больных, оставшихся в ВС [Machado C. et al., 2012]. Таким образом, МРС может быть полезным методом для выявления метаболических нарушений у пациентов с ХНС. Важным моментом для получения достоверных данных является выбор локации вокселей и периода от момента повреждения мозга [Laureys S., Boly M., 2008].

Диффузно-тензорный режим магнитно-резонансной томографии

Методика диффузно-тензорного режима МРТ (ДТР МРТ) позволяет провести изучение проводящих путей головного мозга за счет моделирования диффузной анизотропии. Метод основан на определении преимущественного направления – тензора, движения молекул воды в каждом единичном объеме вещества мозга и

позволяет определять ход неповрежденных аксонов в определенном объеме белого вещества [Huisman T. et al., 2003]. ДТР МРТ рассматривают в настоящий момент как метод, который может выявить не только структурные, но и функциональные изменения коннективности головного мозга у пациентов с ХНС [Perlberg V. et al., 2009]. На картах тензоров диффузии (рисунок 1) используют цветовую кодировку для трех основных направлений: красным цветом кодируют фронтальное направление проводников, синим – вертикальное, зеленым – сагиттальное. В норме все части мозолистого тела должны быть окрашены в красный цвет, заднее бедро внутренней капсулы и продолговатый мозг – в синий, переднее бедро внутренней капсулы, передние и задние щипцы – в зеленый. В варолиевом мосте отмечают сочетание трактов как вертикального, так и фронтального направлений, поэтому варолиев мост на картах тензоров диффузии содержит как синие, так и красные участки соответственно ходу проводящих путей.

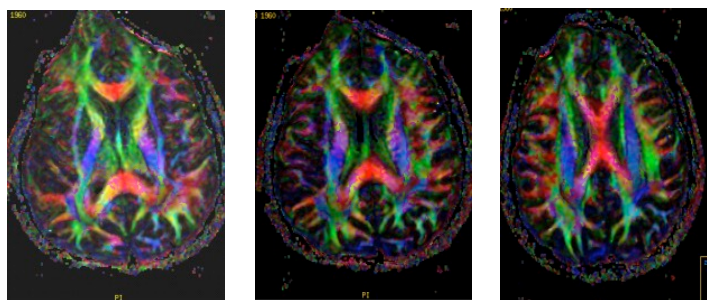


Рисунок 1 – Карты тензоров диффузии с цветовым кодированием трех основных направлений аксонов у здорового добровольца

Сохранность трактов оценивают по показателю – коэффициенту фракционной анизотропии (КФА). КФА равен 0, если диффузия изотропная, и КФА выше нуля, если она анизотропная [Huisman T. et al., 2003]. Разрушение аксонов приводит к снижению анизотропной диффузии и снижению КФА. У пациентов с ХНС, как правило, КФА измеряют в мосте, ножках мозга, наружной и внутренней капсулах, перивентрикулярном белом веществе, семиовальном центре [Потапов А.А., 2004; Захарова Н.Е., 2019; Tollard E. et al., 2009]. Исследование, проведенное V. Perlberg и соавторами [2009], показало уменьшение КФА в ножках мозга, внутренней капсуле, корпусе мозолистого тела у пациентов с плохим вариантом исхода после ЧМТ

(переходом в ВС) по сравнению с пациентами с хорошим исходом (восстановлением сознания). Изучая восстановление пациентов через год после травмы, E. Tollard и соавторы [2009] обнаружили снижение КФА во всех исследуемых областях. Авторы показали, что совмещение методов МРС и ДТР МРТ помогает предсказать плохой исход через год со специфичностью в 97% против 75%, если использовать только МРС, и 85%, если использовать только ДТР МРТ.

Следующие несколько исследований доказали, что изменение КФА является хорошим маркером поражением белого вещества головного мозга. V.F.J. Newcombe и соавторы провели обследование 12 пациентов в ВС продолжительностью не менее 3 месяцев. КФА измеряли в мосте, таламусах, вентральных и дорсальных отделах среднего мозга, мозолистом теле. Степень повреждения трактов была сопоставлена с суммарным баллом по шкале CRS-R, а также данными фМРТ. У пациентов в ВС обнаружены сходные обширные изменения трактов в супратенториальном белом и сером веществе головного мозга. Зависимости от этиологии поражения мозга при этом не найдено. Однако при изучении трактов субтенториальных отделов обнаружены существенные различия в зависимости от этиологии – гипоксической и травматической. У пациентов с последствием ЧМТ изменения субтенториальных трактов коррелировали с суммарным баллом по шкале CRS-R. У пациентов с более сохранными трактами ствола мозга выявляли признаки «скрытого сознания» по данным фМРТ. Авторы сделали вывод о том, что существуют различия в сохранности субтенториальных трактов в зависимости от этиологии поражения мозга. Эти данные могут быть полезными при разработке различных методик терапии [Newcombe V.F. J. et al., 2010].

Ранее были опубликованы результаты обследования 52 пациентов с нарушением сознания после ЧМТ – 19 в ВС и 33 пациентов с тяжелыми неврологическими нарушениями, которые привели к инвалидизации. Выполнено сопоставление результатов измерения моторных вызванных потенциалов и ДТР МРТ. У пациентов с последствием диффузного аксонального поражения мозга (ДАП) обнаружена корреляция между результатами изменения моторных вызванных потенциалов и КФА кортикоспинальных трактов, что подтверждало возможность метода ДТР

МРТ отражать наличие сохранного функционального резерва для дальнейшего восстановления [Yasokawa Y.T. et al., 2007]. Метод ДТР МРТ при использовании в динамике может иллюстрировать процессы нейропластичности, а также, наоборот, нейродегенерации и апоптоза [Александрова Е.В. и соавт., 2018; Пирадов М.А. и соавт., 2018, Захарова Н.Е. и соавт., 2019; Giacino J.T. et al., 2014]. Впервые возможность данной методики выявлять процессы нейропластичности описана в клиническом наблюдении пациента в СМС, у которого наблюдали восстановление спонтанной речи через 19 лет после ЧМТ. Восстановление речи у данного пациента совпало с повышением КФА в супратенториальных трактах [Voss H.U. et al., 2006]. Сопоставление уровня сознания с изменением трактов белого вещества полушарий проведено в работе X. Wu и соавторов. Для исследования были отобраны пациенты с различными вариантами нарушения сознания: 8 пациентов в коме, 8 в ВС и 14 пациентов в СМС, а также 25 здоровых добровольцев. У пациентов в ВС и СМС выявлены значительные изменения КФА по сравнению с группой здоровых добровольцев, получена корреляция между изменениями трактов и уровнем сознания [Wu X. et al., 2018]. Исследования прогностической роли ДТР МРТ чаще проводили у пациентов с травматической этиологией поражения мозга [Захарова Н.Е. и соавт., 2019]. Однако в нескольких исследованиях обнаружено прогностическое значение данного метода и у пациентов с последствием гипоксии [Пирадов М.А. и соавт., 2016; Laureys S. et al., 2000]. Е.И. Кремнева и соавторы изучали изменения ДТР МРТ у пациентов с ХНС не только после ЧМТ, но и после гипоксии. В исследование были включены 11 пациентов в ВС и 7 в СМС, контрольную группу составили 14 здоровых добровольцев. У пациентов в ВС и СМС были обнаружены значимые изменения белого вещества супратенториальных отделов [Kremneva E.I. et al., 2019].

Таким образом, методики МРС и ДТР МРТ позволяют выявить изменения, которые не видимы при применении стандартных режимов FLAIR and T2* и тем самым способствуют более точной диагностике и прогнозированию исхода у пациентов с нарушением сознания.

Функциональный режим МРТ

В основе метода фМРТ лежит оценка нейрональной активности, основанная на изменении локального кровотока и уровня оксигенации крови (BOLD-сигнала) в изучаемой зоне мозга. Повышение нейрональной активности сопровождается увеличением кровотока в данной зоне, что приводит к увеличению соотношения оксигемоглобина к дезоксигемоглобину. Последний, обладая парамагнитными свойствами, способен изменять локальное магнитное поле ткани и, соответственно, сигнал от нее на T2*-взвешенных МР-изображениях. При проведении фМРТ применяют несколько парадигм: состояние покоя, пассивная и активная парадигмы и др. Наиболее стандартизированным вариантом изучения мозга является состояние покоя, когда пациенту не подают никаких стимулов. В состоянии покоя активна сеть так называемого «внутреннего сознания», поддерживаемая нейрональной «сетью пассивного режима работы мозга» (СПРРМ) [Boly M. et al., 2007]. При фМРТ в состоянии покоя регистрируют спонтанные колебания BOLD-сигнала в структурах, поддерживающих работу СПРРМ: задней поясной коре, медиальной префронтальной коре, ангулярной извилине, коре в области перехода теменной доли в височную, нижней височной извилине, предклинье [Crone J.S. et al., 2011]. Сведения о функционировании СПРРМ постоянно дополняются новыми данными. Например, пересмотрена концепция главенствующей роли таламокортикальной системы в формировании сознания. Доказательства участия таламокортикальной системы в восстановлении сознания основывались в основном на описании клинических случаев реабилитации пациентов после тяжелой ЧМТ [Laureys S. et al., 2000], результатах, полученных при стимуляции мозга у здоровых добровольцев [Dehaene S. et al., 2001, 2006], а также данных экспериментальных работ на животных [Baker R., 2014; Panagiotaropoulos T.I. et al., 2014]. Действительно, таламус имеет множественные реципрокные связи с корой головного мозга, особенно фронтальной корой, и теоретически является прекрасным кандидатом для «центра интеграции информации и генерации сознания». Однако главенствующее значение таламусов в формировании сознания остается недостаточно подтвержденным. Появление новых методов функциональной нейровизуализации опровергли ведущую роль таламусов в

нарушении сознания после ЧМТ. Например, в одном из исследований атрофия таламусов коррелировала с нарушением двигательных функций и уровнем коммуникации, но не обнаружено взаимосвязи с уровнем бодрствования и возникновение осознанных ответных реакций [Lutkenhoff E.S. et al., 2015]. Исследования функциональной коннективности мозга не подтвердили взаимосвязи степени сохранности таламокортикальных связей и уровня организации поведенческих реакций [Laureys S. et al., 2002; Crone J.S. et al., 2013]. Изучение изменения сознания после введения пропофола и во время сна показали, что участие таламокортикальных связей в регуляции данных процессов является вторичным [Silva A. et al., 2010; Mhuirheartaigh R.N. et al., 2010; Fuller P.M. et al., 2011; Boly M. et al., 2012; Monti M.M. et al., 2013]. По-видимому, таламокортикальные связи играют более существенную роль в эффективной реализации высокоорганизованных корковых функций, а также в контроле моторных функций [Schiff N.D. et al., 2010], чем в формировании сознания. Большое значение в поддержании бодрствования и внимания в настоящее время придают задним отделам поясной коры, которые вместе с прекунеусом является важной частью СПРРМ. Эту область в настоящее время рассматривают, как центр интеграции многих систем мозга и она получила название «горячей зоны» [Hagmann P. et al., 2008; Honey C.J. et al., 2009; Deshpande G. et al., 2011; Yan C., He Y., 2011]. Уровень активности данных структур при проведении фМРТ в состоянии покоя помогает разграничить ВС и СМС [Fernández-Espejo D. et al., 2010; Crone J.S. et al., 2014]. С. Koch и соавторы расширил границы «горячих зон» до коры затылочных долей головного мозга [Koch C. et al., 2016].

Таким образом, фМРТ, выполненная в состоянии покоя, позволяет выявить функциональную коннективность между перечисленными структурами, которые объединены в СПРРМ. Активность структур, участвующих в поддержании работы СПРРМ, снижается при предъявлении какого-либо внешнего стимула, так как в этот момент включается сеть «внешнего сознания». Таким образом, СПРРМ отражает базовый уровень нейрональной активности. Функциональные взаимосвязи внутри СПРРМ изучали у пациентов с ХНС [Cauda F. et al., 2009; Boly M. et al., 2009; Soddu A. et al., 2012; Demertzi A. et al., 2014; Hannawi Y. et al., 2015; Roquet D.

et al., 2016; Rosazza C. et al., 2016; Fernández-Espejo D. et al., 2012]. Состояние СПРРМ имело прогностическое значение для пациентов в состоянии комы [Norton L. et al., 2012]. СПРРМ была неактивна у пациентов, у которых в дальнейшем не восстановилось сознание. Метаанализ 36 работ по изучению применения «состояния покоя» при выполнении фМРТ у пациентов с ХНС показал, что для всех пациентов характерно снижение активности в структурах СПРРМ [Qin P. et al., 2015]. Деактивация СПРРМ в ответ на внешний стимул коррелировала с исходом: у пациентов в ВС при снижении активности СПРРМ в ответ на голос при последующем исследовании с активной парадигмой были обнаружены признаки «скрытого сознания» [Crone J.S. et al., 2011].

При использовании парадигмы «состояние покоя» возможно изучение и других сетей мозга: зрительной, слуховой, соматосенсорных систем [Gusnard D.A. et al., 2001]. У 73 пациентов с различными вариантами нарушения сознания (в СМС, ВС и в коме) выполнили фМРТ в состоянии покоя для изучения работы СПРРМ, а также слуховой, зрительной, соматосенсорной сетей [Demertzi A. et al., 2015]. Для обработки результатов был применен метод машинного обучения – получена корреляция между шкалой CRS-R и изучаемыми сетями мозга. Активность всех этих сетей позволяла с высокой вероятностью (>80%) различать пациентов в ВС и СМС. При этом наиболее чувствительной оказалась слуховая сеть – она была более четко организована и охватывала билатерально слуховую и зрительную кору пациентов в СМС по сравнению с пациентами в ВС. Полученные результаты показали значимость активности нескольких сетей для мультисенсорной интеграции у пациентов в СМС и дифференциальной диагностики ВС с СМС.

C. Di Perri и соавторы [2013] исследовали СПРРМ и другие сети у 11 пациентов в ВС и у 7 пациентов в СМС. Наряду со снижением активности СПРРМ была обнаружена парадоксальная гиперактивность лимбических структур, включающих орбитофронтальную кору, островок, гипоталамус и вентральные отделы покрышки. Авторы сделали вывод о том, что выявленная гиперактивность является отражением сохранной остаточной нейронной активности, которая может иметь патологический характер и нарушать нормальные взаимосвязи коры мозга.

Для изучения изменения BOLD-сигнала на различные внешние стимулы (слуховые, визуальные) использовали пассивную парадигму. Целью применения этой методики было выявление активации как первичных корковых представительств анализаторов, соответствующих стимулу, так и связанных с ними ассоциативных зон. Применяли различные виды стимулов – как нейтральные, так индивидуально значимые стимулы, например, обращение близкого пациенту человека с рассказом о значимом для него событии, называние собственного имени пациента, имени жены и т. д. При обследовании детей с нарушением сознания в качестве стимула использовали чтение детских сказок [Фуфаева Е.В., 2016]. Выбор стимула при пассивной парадигме может зависеть от культурных особенностей – в Японии проведено исследование по результатам прослушивания во время фМРТ первых актов арии Тореодора из оперы «Кармен» у 7 пациентов с ХНС (трех в СМС и четырех в ВС) [Okumura Y. et al., 2014]. Данная мелодия очень популярна в Японии и часто используется в телевизионных заставках и рекламе. Реакцию активации зон Вернике наблюдали только у пациентов в СМС. По данным литературы, при применении пассивной парадигмы у пациентов в СМС активация коры в ответ на стимул имела более распространенный характер [Bruno M.A. et al., 2012]. Более того, пациенты в ВС, у которых отмечали более выраженную активацию коры в ответ на стимул, имели хорошие шансы на восстановление [Di H. et al., 2008].

Во время применения активной парадигмы пациенту предъявляют различные задания, например: «Представьте, что вы играете в теннис», «... ходите по собственной квартире», «... отбиваете мяч на теннисном корте», «... идете по улицам родного города», «... ходите по своей квартире». Также пациенту задают различные вопросы, на которые он должен ответить «да» или «нет». Наиболее популярными вопросами были: «У вас есть брат?», «Как зовут вашего сына?» [Owen A.M. et al., 2006; Monti M.M. et al., 2010]. Метаанализ результатов исследования специфичности и чувствительности активной и пассивной парадигм показал, что из 292 пациентов, соответствующих критериям диагноза ВС, 42 пациента (14,4%), по данным фМРТ, имели признаки «скрытого сознания» (Kondziella D. et al., 2016). Т.А. Bekinschtein и соавторы провели обследование 24 пациентов в ВС и выявили 2

пациентов (8,3%), у которых, по данным фМРТ, были осознанные ответные реакции [Bekinschtein T.A. et al., 2011].

Резюмировать данные литературы можно следующим образом: по данным фМРТ, у 15% пациентов в ВС наблюдают изменения BOLD-сигнала, сравнимые со здоровыми добровольцами [Kondziella D. et al., 2020]. С другой стороны, J. Stender и соавторы [2014] приводят данные о том, что многие пациенты в СМС в ответ на активную парадигму не способны выполнить задание ввиду разных причин, в том числе в результате наличия афазии. На основании результатов многолетних исследований пациентов с ХНС М. Voly и соавторы пришли к выводу о том, что наличие BOLD-сигнала у пациента в ВС в ответ на активную парадигму свидетельствует о том, что у него есть достоверные признаки «скрытого сознания», но с другой стороны, отсутствие активации структур мозга в ответ на активную парадигму не может быть однозначным подтверждением отсутствия осознания себя и окружающего мира [Voly M. et al., 2004, 2005, 2011]. По-видимому, активная парадигма фМРТ обладает достаточно высокой специфичностью при выявлении признаков сознания, но ее чувствительность остается недостаточной. Возможность выявления признаков «скрытого сознания» при использовании пассивной парадигмы была выше, чем при применении активной парадигмы, однако преимуществом последней является более высокая специфичность [Voly M., 2011].

Многие авторы обращают внимание на то, что интерпретация данных фМРТ не проста даже у пациентов, находящихся в сознании, а при нарушении сознания этот процесс еще более сложен [Power J.D. et al., 2012; Satterthwaite T.D. et al., 2012; Van Dijk K.R. et al., 2012]. Возникновение BOLD-сигнала зависит от многих факторов – изменения концентрации дезоксигемоглобина, объема притекающей крови, уровня потребления кислорода тканями, размера и расположения сосуда, кровоснабжающего данный участок мозга [Laureys S. et al., 2018]. В здоровом мозге нейрональная активность сопровождается увеличением кровотока и потребления кислорода. В ауторегуляции мозгового кровотока важное значение принимают астроциты и перициты [Hall C.N. et al., 2014; Mac Vicar B.A. et al., 2015]. Таким образом, эти клетки также участвуют в возникновении BOLD-сигнала. Известно, что

перициты существенно страдают при ишемии и травме. Изменение BOLD-сигнала после ЧМТ может быть проявлением в большей степени повреждения перицитов, чем снижением нейрональной активности. Взаимосвязь патобиохимических и морфологических изменений мозга после тяжелого повреждения и влияние этой взаимосвязи на формирование BOLD сигнала изучены на настоящий момент недостаточно. Нарушения структурных взаимосвязей не всегда напрямую связаны с выпадением функции. Изменения коннективности мозга оказывают комплексное влияние на функциональную сопряженность различных процессов [Honey C.J. et al., 2008, 2009; Alstott J. et al., 2009]. Возможность прямой причинно-следственной связи между изменениями BOLD-сигнала и реализацией сложнейшей функции мозга – сознания – скорее «хрупкая» гипотеза. Например, оказалось, что увеличение функциональной коннективности мозга не всегда сопровождается устойчивой структурной коннективностью [Kim J. et al., 2009]. Другими словами, регистрируемая с помощью фМРТ нейрональная активность не обязательно является отражением процессов формирования сознания [Agu J. et al., 2012; de Graaf T.A. et al., 2012]. Скорее всего, выявляемые на фМРТ нейрональные организации являются модулями гораздо более сложно организованных сетей. Несмотря на интересные результаты и сформулированные на основании этих результатов гипотезы, изучение нейросетей у пациентов с ХНС находятся в начале своего пути. Пожалуй, наиболее сложной задачей является выявление причины изменений функциональной коннективности в поврежденном мозге. Предметом дальнейших исследований остается смысловая наполненность BOLD-сигнала, получаемого от различных структур мозга. Действительно ли структурно-функциональная сохранность изучаемой зоны мозга отражает остаточную когнитивную функцию? Несмотря на перечисленные сложности в интерпретации результатов фМРТ, следует отметить, что анализ данных фМРТ в состоянии покоя при расстройствах сознания дает уникальные возможности для изучения специфических изменений сетевых механизмов мозга.

Позитронно-эмиссионная томография с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой

У пациентов в ВС уровень метаболизма в коре головного мозга, как правило, диффузно снижен и составляет 40–50% от нормальных показателей [Heiss W.D., 2012]. Встречаются описания редких случаев сохранности метаболизма мозга по данным ^{18}F -ФДГ ПЭТ у пациентов в ВС [Bruno M.A. et al., 2011]. Отмечена тенденция постепенного снижения уровня метаболизма ^{18}F -ФДГ при переходе в персистирующее ВС, а затем в ХВС [Rudolf J. et al., 2002]. Обнаружены различия изменения метаболизма ^{18}F -ФДГ в зависимости от этиологии поражения мозга [Nakayama N. et al., 2006]. Так, для пациентов в ВС с последствием гипоксии характерно диффузное однородное снижение метаболизма в коре больших полушарий [Kassubek J. et al., 2003]. При последствиях ЧМТ метаболизм чаще изменен асимметрично – с преобладанием снижения в зоне первичного удара, а также в смежных областях и в подкорковых структурах [Heiss W.D., 2012].

Интересным фактом является сохранность нормального уровня метаболизма в мозжечке, несмотря на его снижение на 18–30% в других отделах мозга [Beuthien-Baumann V. et al., 2003]. При этом переход из ВС в СМС далеко не всегда сопровождался глобальным увеличением метаболизма мозга [Heiss W.D., 2012]. Восстановление метаболизма при расширении сознания наблюдали в коре лобных и теменных долей, таламусах, поясной извилине [Laureys S. et al., 2002; Schiff N.D. et al., 2002; Schiff N.D., 2007]. При этом было показано, что уровень метаболизма в корковых и подкорковых отделах не различался у пациентов с нетравматической этиологией ХНС, фиксирующих взгляд, и без фиксации взора [Schiff N.D. et al., 2002; Stender J. et al., 2016].

Большинство работ свидетельствуют о том, что помощью метода ^{18}F -ФДГ ПЭТ можно провести дифференциальный диагноз между ВС и СМС. J. Stender и соавторы, проанализировав результаты обследования 41 пациента в ВС и в СМС с использованием ^{18}F -ФДГ ПЭТ, показали, что у пациентов в ВС уровень метаболизма в среднем составлял 42% от нормальных показателей, в то время как у пациентов в СМС он был не ниже 55% от нормы [Stender J. et al., 2015]. Различия в степени снижения метаболизма были более выражены в сенсорной и моторной

коре, а в подкорковых структурах, в том числе, таламусах, они были статистически не значимы.

Другие авторы выявили отчетливое снижение уровня метаболизма в зонах Брока и Вернике у пациентов в СМС «минус» и сделали предположение о том, что, по-видимому, в структуре нарушения коммуникации с данными пациентами большое значение играла афазия [Phillips C. et al., 2011].

^{18}F -ФДГ ПЭТ обладает более высокой чувствительностью в выявлении признаков сознания (93% достоверных результатов), чем фМРТ (при выполнении фМРТ с активной парадигмой получено 45% достоверных результатов) [Gosseries O. et al., 2016]. Следует еще раз отметить, что фМРТ с активной парадигмой обладает меньшей чувствительностью в выявлении признаков сознания, чем ^{18}F -ФДГ ПЭТ, но остается достаточно специфичным методом, позволяющим выявить у части больных в ВС первые признаки сознания, еще не различимые при неврологическом осмотре (Gosseries O. et al., 2016).

J. Stender и соавторы провели анализ результатов ^{18}F -ФДГ ПЭТ и фМРТ у 41 пациента в ВС, 81 – в СМС, 4 – с синдромом запятого человека. Результаты ^{18}F -ФДГ ПЭТ совпадали с предполагаемым прогнозом у 75 (74%) из 102 пациентов. Активная парадигма фМРТ была менее чувствительна к выявлению признаков сознания – результаты исхода совпали с данными фМРТ у 35 (56%) из 65 пациентов. В тоже время ответные реакции на активную парадигму фМРТ позволяли дифференцировать ВС и СМС – адекватный ответ на парадигму был выявлен у 13 из 41 пациентов, соответствующих критериям ВС. При дальнейшем наблюдении у 9 из 13 пациентов восстановилось сознание. Авторы сделали вывод, что ^{18}F -ФДГ ПЭТ обладает более высокой чувствительностью в выявлении признаков сознания (93% достоверных результатов) [Stender J. et al., 2014)]. При выполнении активной парадигмы фМРТ получено 45% достоверных результатов. Следует еще раз отметить, что активная парадигма фМРТ остается достаточно специфичным методом, который позволяет у части больных выявить первые признаки сознания, которые еще не различимы при проведении неврологического осмотра и оценки больного по клиническим шкалам. Так называемая «атипичная активация» в ассоциативных

областях коры по данным ^{18}F -ФДГ ПЭТ и фМРТ (как при пассивной, так и при активной парадигмах) сопутствовала восстановлению сознания [Fernández-Espejo D. et al., 2010].

Таким образом, не имея единого «золотого стандарта» выявления наличия сознания, основанного на данных фМРТ и ^{18}F -ФДГ ПЭТ, сложно с необходимой точностью подтвердить или опровергнуть наличие признаков сознания у пациентов в ВС. Использование дорогостоящих методик прогнозирования исхода ВС доступно пока лишь в немногочисленных научных центрах как в нашей стране, так и за рубежом. Возможно, в будущем будет принят единый нейровизуализационный протокол для пациентов с ХНС, в котором при спорных ситуациях выполнение фМРТ и ^{18}F -ФДГ ПЭТ будет обязательным компонентом.

1.4.2. Нейрофизиологические методы в прогнозировании восстановления сознания у пациентов с хроническим нарушением сознания

Нейрофизиологические методы занимают важное место в прогнозировании исхода ХНС [Brenner R.P. et al., 2005]. В.В. Гнездицкий и М.А. Пирадов [2015] относят к благоприятным клиническим признакам наличие корковых компонентов соматосенсорных вызванных потенциалов, наличие когнитивных вызванных потенциалов и, хотя бы в редуцированной форме, наличие ответа на отличающийся стимул. Также к признакам благоприятного исхода ВС по данным нейрофизиологических методов относятся альфа-активность на ЭЭГ при динамическом исследовании [Гнездицкий В.В., Пирадов М.А., 2015]; сохранность реакции десинхронизации на ритмическую фотостимуляцию (РФС) [Кондратьева Е.А., Яковенко И.В., 2015]; регистрацию сонных веретен в период сна при полисомнографии [Белкин А.А. и соавт., 2017]. У пациентов с ХНС при регистрации ЭЭГ, как правило, описывают глобальное замедление ритма и сниженную или отсутствующую реактивность. Выделено шесть типов патологических изменений ЭЭГ у находящихся в коме пациентов. А. Estraneo и соавторы описали пять типов ЭЭГ у пациентов с ХНС: нормальная активность; нарушения лёгкой степени; нарушения умеренной

степени; диффузное замедление; низкий вольтаж [Estraneo A. et al., 2016]. По данным некоторых исследований, предложенные варианты изменения ЭЭГ коррелируют с клиническими шкалами [Forgacs P.V. et al., 2014; Estraneo A. et al., 2016]. Следует отметить, что результаты регистрации ЭЭГ не позволяют провести точный дифференцированный диагноз между ВС и СМС, хотя в СМС чаще имеется альфаритм, что является отражением наличия признаков сознания и поведенческих реакций [Estraneo A. et al., 2016]. Регистрация ЭЭГ может дополнять нейровизуализационные исследования. Например, для получения более полной картины функциональной активности головного мозга регистрируют ЭЭГ до проведения ^{18}F -ФДГ ПЭТ [Formisano R. et al., 2019].

В последние годы появляется все больше публикаций об эффективности применения транскраниальной магнитной стимуляции головного мозга (ТМС) у пациентов с ХНС [Пойдашева А.Г., и соавт., 2019; Poidasheva A.G., et al., 2018]. А.Г. Casali и соавторы при ТМС проводят регистрацию ЭЭГ с расчетом индекса сложности пертурбаций (ПИ). Данный показатель отражает сохранность связей таламокортикальной системы и имеет разные значения в зависимости от функционального состояния: бодрствования, сна, анестезии. Показана возможность проводить дифференциальный диагноз между ВС и СМС при измерении ПИ [Casali A.G. et al., 2013]. Применение ТМС в сочетании с фМРТ позволяет прогнозировать восстановление сознания у пациентов с ХНС [Rosanova M. et al., 2012].

Разрабатывается протокол сочетанного использования ^{18}F -ФДГ ПЭТ, ТМС и ЭЭГ при прогнозировании исхода ВС [Ragazzoni A. et al., 2013. Bender A. et al., 2015]. Предложен следующий алгоритм: первоначально оценивают неврологический статус по шкале CRS-R, при отсутствии признаков сознания рекомендовано выполнение ^{18}F -ФДГ ПЭТ. При выявлении низкого уровня метаболизма глюкозы во всех областях мозга прогноз дальнейшего восстановления сознания считают неблагоприятным. Если снижение метаболизма глюкозы умеренно или мозаично, рекомендуется выполнить ТМС и ЭЭГ с расчетом ПИ. Значение ПИ более 0,31 свидетельствует о благоприятном прогнозе восстановления сознания и, наоборот, при значении менее 0,31 вероятность восстановления сознания мала [Rosanova M. et al.,

2012]. В своей работе В.А. Белкин и соавторы предлагали пациентам в ВС в ходе проведения навигационной ТМС выполнить определенные движения (сжать кисть или согнуть ногу). Авторы наблюдали возбуждение коркового моторного центра, ответственного за это движение, хотя видимого двигательного ответа получено не было из-за пареза соответствующей мускулатуры. Возбуждение вызывалось ментальным представлением о сложном моторном акте [Белкин В.А. и соавт., 2019]. Наличие такого возбуждения было благоприятным признаком – у этих пациентов наблюдали восстановление сознания. Работа Л. И. Легостаевой и соавторов показала, что у пациентов в СМС, в отличие от пациентов в ВС, после сеанса высокочастотной ритмичной ТМС наблюдали активацию стимулируемой зоны (левой ангулярной извилины), что являлось хорошим прогностическим признаком дальнейшего восстановления сознания [Legostaeva L. et al., 2019].

Как видно из представлено обзора, методы прогнозирования исхода ВС основаны главным образом на регистрации проявлений активности отдельных нейронных структур как в покое, так и в ответ на различные стимулы. Существенным недостатком такого подхода является отсутствие единой патофизиологической концепции нарушения функций головного мозга у пациента в ВС. Например, нет рабочей гипотезы о причинах нередкого для этих больных феномена «скрытого сознания». Отсутствуют обоснованные предположения о причинах разобщенности процессов структурно-морфологического восстановления мозга, нормализации его кровообращения и ликвородинамики, нейротрансмиссии, обмена веществ и восстановления сознания. Рассмотренные методики подробно изучают функциональную и структурную коннективность мозга, но не отвечают на вопрос: почему та или иная сеть при своей относительной сохранности в некоторых случаях не может произвести сознание, но в то же время активно «включается» в работу, например, после приема золпидема, установления баклофеновой помпы и т. д. [Thibaut A. et al., 2019]. В основу поиска ответов на эти вопросы была предложена гипотеза о том, что у части больных ВС является следствием формирования устойчивой патологической системы, ограничивающей функциональную активность головного мозга [Гусев Е.И., Крыжановский Г.Н., 2009]. Выявление такой системы и понимание

механизмов ее развития и функционирования может позволить прогнозировать возможность восстановления сознания, поскольку функциональные нарушения не носят фатальной необратимости, свойственной морфологическим изменениям ЦНС [Крыжановский Г.Н., 1997]. Подавление деятельности устойчивой патологической системы может послужить основой патогенетической терапии больных в ВС [Кондратьева Е.А., 2005].

У пациентов с ХНС достаточно часто наблюдают нарушения циркадианных ритмов в виде инверсии сна, нарушения структуры сна и специфических графоэлементов сна [Isono M. et al., 2002]. Изучение полисомнографии у пациентов с ХНС позволило выявить прогностически благоприятные для дальнейшего восстановления сознания паттерны изменения сна. Например, наличие фазы REM – сна свидетельствует о сохранности структур моста, мезенцефальных отделов ствола головного мозга и гипоталамуса и, как правило, сочетается с хорошим прогнозом восстановления сознания [Oksenberg A. et al., 2001]. X. Kang и соавторы установили, что наличие сонных веретен у пациентов в ВС имеет высокую чувствительность в прогнозировании восстановления сознания, так как для генерации сонного веретена необходима сохранность таламокортикальных связей [Kang X., 2014]. В работе по изучению прогностической роли полисомнографии у пациентов в ВС D. Arnaldi и соавторы подтвердили, что «сложность» структуры сна является важным показателем в прогнозировании восстановления сознания вне зависимости от этиологии поражения мозга [Arnaldi D. et al., 2016].

Гормональным маркером сна является мелатонин, являющийся эндогенным синхронизатором циклов смены сна и бодрствования. Мелатонин известен как «гормон темноты», секретируется преимущественно пинеальной железой и передает информацию о световом режиме супрахиазмальному ядру. Кроме того, мелатонин обладает антиоксидантным, противовоспалительным, онкостатическим и антиконвульсантным действием, а также участвует в блокировании процессов апоптоза. Исследования уровня мелатонина у пациентов с ХНС насчитывают несколько клинических наблюдений, одно из которых является результатом работы группы российских ученых [Белкин А.А. и соавт., 2017]. Авторы провели

измерение уровня мелатонина у 10 пациентов в ВС и сопоставили полученные данные с результатами полисомнографии. У большинства пациентов в ВС уровень мелатонина был существенно ниже нормы. Только у 2 больных с хорошим исходом (восстановлением сознания) содержание мелатонина в крови было в пределах референсных значений. Исследования изменения вегетативных показателей во время сна и бодрствования показали, что у пациентов в ВС посттравматического генеза не происходило физиологического ночного снижения артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) [Braakman R., 1988]. Другое исследование показало отсутствие изменений АД или ЧСС в зависимости от фаз сна и бодрствования у пациентов с ХНС [Bruno M., Ledoux D., 2012]. У пациентов с ХНС с последствием ЧМТ циркадианные температурные ритмы были близки к норме, но при этом существенно нарушены у пациентов с последствием гипоксии [Pattoneri P. et al., 2005]. Проводят исследования особенностей нарушения сна у пациентов с ХНС в зависимости от генотипа: обнаружена корреляция между числом тандемных последовательностей гена *Period 3* (*Per3*), участвующего в регуляции процессов гомеостаза сна, и прогнозом дальнейшего восстановления сознания. В частности, пациенты с ХНС, являющиеся носителями гена *Per3* генотипа 5/5, имели лучший исход по сравнению с носителями *Per3* 4/4. У носителей *Per3* 5/5 продолжительность сна была больше, наблюдали фазу медленного сна. Высказано предположение, что ген *Per3*, участвующий в регуляции сна, выполняет нейропротективную функцию у пациентов с ХНС [Bedini G. et al., 2017].

Изучение процессов сна и бодрствования у пациентов в ВС представляет значительный интерес с позиции исследования функционального состояния мозга, а также поддерживающих эти фазы вариантов регуляции гомеостаза. Анализ результатов полисомнографии, динамики секреции уровня мелатонина, вегетативной регуляции, полученные при изучении фаз сна и бодрствования у пациентов в ВС, позволят выявить дополнительные прогностические маркеры возможности восстановления сознания и разработать патогенетические подходы к лечению этих нарушений у данной категории пациентов.

1.5. Исследования гормонального статуса у пациентов в вегетативном состоянии

В литературе работы, посвященные изучению гормонального статуса у пациентов с ХНС, встречаются редко. Наиболее подробные исследования выполнены более 20 лет назад. Например, в статье «Эволюция гипоталамо-питуитарно-адренкортикортикоидных гормонов и воспалительных цитокинов у пациентов в персистирующем вегетативном состоянии», опубликованной в 1998 г., I. Munno и соавторы [1998] приводят данные об измерении уровня пролактина, соматотропного гормона (СТГ), тиреотропного гормона (ТТГ), кортизола, а также интерлейкинов (ИЛ) 1,6 и фактора некроза опухоли (ФНО) у 27 пациентов в ВС и у 16 пациентов с хорошим исходом, у которых после периода комы восстановилось сознание. Уровень СТГ был повышен у 13 (48,1%) пациентов в ВС, в то время как у пациентов с хорошим исходом он был в норме. Авторы рассматривали несколько механизмов повышения СТГ: соматомедин участвует в обратной негативной связи секреции СТГ, также соматомедин опосредованно снижает уровень кортизола. Уровень кортизола был ниже референсных показателей как у больных в ВС, так и у пациентов с хорошим исходом. У 11 из 20 пациентов мужского пола в ВС (55%) уровень пролактина был значительно выше, чем у пациентов с хорошим исходом. Причем у 4 из 11 больных в ВС с повышенным уровнем пролактина в период обследования восстановилось сознание, и они вышли из ВС. Также у пациентов в ВС уровень ФНО был выше, чем у пациентов, у которых восстановилось сознание, а уровень ИЛ 1 был повышен в обеих группах. ФНО принимает участие в регуляции секреции пролактина через пролактин-релизинг фактор. ИЛ1 и ФНО стимулируют пролиферацию астроглии, нейронов и выработку фактора роста нервов.

В 1989 г. были опубликованы результаты изучения функции передней доли гипофиза у 33 пациентов в ВС [Yoshimoto H., Uozumi T., 1989]. Применяли радиоанализ для оценки секреции СТГ и кортизола при выполнении теста на толерантность к инсулину (инсулин вводился в дозе 0,15–0,20 U/кг). Секрцию ЛГ и ФСГ оценивали после назначения лютеинизирующего релизинг-гормона (100 мкг),

оценку ТТГ и пролактина выполняли после назначения тиреотропин рилизинг-гормона (500 мкг). Уровень СТГ был нарушен у 70% пациентов, ЛГ – у 67%, ФСГ – у 45%, кортизола – у 39%, ТТГ – у 36%, пролактина – у 15%. Наиболее выраженные гормональные нарушения наблюдали у больных после разрыва аневризмы, а также с тяжелой атрофией мозга или грубыми изменениями ЭЭГ. Также авторы отметили взаимосвязь между продолжительностью ВС и тяжестью гормональных нарушений: чем больше времени пациент находится в ВС, тем гормональные нарушения были более выражены.

Множество публикаций посвящено изменениям гормонального статуса у пациентов с острым повреждением мозга в состоянии комы и у пациентов в сознании в отдаленном периоде после выхода из комы. Так, согласно метаанализу, гипопитуитаризм после ЧМТ встречался у 8–57% детей и у 11–69% взрослых [Wagner A.K. et al., 2011]. Широкий диапазон цифр обусловлен различным дизайном исследований и выбором периода обследования от момента ЧМТ. Недавно проведенный метаанализ показал, что гипопитуитаризм наблюдался у 27,5% из 1000 взрослых пациентов в ясном сознании, обследованных в период от 3 месяцев до 7 лет после ЧМТ [Izzo G. et al., 2016]. Отмечена закономерность: панпитуитаризм, как правило, постоянен и устойчив, а частичный гипопитуитаризм, или изолированное снижение одного из гормонов, может проявляться в различные периоды – от нескольких дней до десятилетий после ЧМТ. Снижение уровня секреции гормона при этом чередуется периодами восстановления до уровня нормы [Barton D.J. et al., 2016, Sav A. et al., 2019]. Показана роль нейровоспаления и аутоиммунного ответа как одного из потенциальных механизмов возникновения гипопитуитаризма после ЧМТ [Aimaretti G. et al., 2005]. Исследования на животных продемонстрировали значительное увеличение экспрессии ИЛ 1b и глиального фибриллярного белка в коре головного мозга, гипоталамусе и переднем гипофизе после повреждения коры головного мозга, что может быть причиной активации воспалительных процессов с последующим диффузным повреждением нейронов и развитием гипопитуитаризма. Кроме того, известно, что синтез ключевого белка для восстановления клеточной мембраны аполипопротеина Е особенно интенсивен в гипоталамо-

гипофизарной области. Данный белок, в свою очередь, уменьшает синтез воспалительных цитокинов (ФНО, ИЛ 1 и ИЛ 6) [Yang S.H. et al., 2002]. Наконец, у крыс, представленных в экспериментальной модели ЧМТ, были обнаружены антитела, вырабатываемые в ответ на ишемию и некроз нейронов в поврежденном мозге [Bhowmick S. et al., 2019], а также сывороточные аутореактивные антитела на нейроны базальной пластинки. При гипоксическом поражении мозга уровень гормонов гипоталамогипофизарно-надпочечниковой системы также преимущественно изучали в остром периоде [Su D.H. et al. 2006; Dusick J.R. et al. 2012]. Адренкортикотропный гормон (АКТГ), кортизол и вазопрессин (АДГ) – основные гормоны, принимающие участие в реализации стресс-реакции при остановке кровообращения [Крылов В.В. и соавт. 2016]. Известно, что повышение уровня кортизола имеет прямую взаимосвязь с тяжестью поражения мозга и при этом обратную связь с исходом. В своем исследовании Т. Ito и соавторы [2004] оценивали взаимосвязь между изменением уровня АКТГ, АДГ и кортизола и исходом у пациентов после остановки сердечной деятельности. В исследование было включено 36 пациентов, переживших остановку кровообращения: у 27 – наблюдали летальный исход, 4 пациента перешли в ВС и 5 пациентов выписаны с небольшим неврологическим дефицитом. Среди выживших и умерших пациентов не обнаружено различия между изменением уровней АКТГ и АДГ, в то же время обнаружена статистически значимая взаимосвязь исхода и уровня кортизола. Уровень кортизола был значительно ниже у выживших пациентов по сравнению с умершими.

Таким образом, работ по изучению изменения уровня гормонов у пациентов с ХНС в настоящий момент недостаточно, эта проблема требует дальнейшего изучения.

1.6. Симпатическая гиперактивность и воспалительные осложнения у пациентов с хроническим нарушением сознания

Достаточно часто у пациентов с последствием тяжелого поражения мозга наблюдают признаки СГ – увеличение ЧСС, АД, гипертермию, повышение

мышечного тонуса, гипергидроз [Угрюмов В.М., 1975; Кондратьев А.Н., 2014; Bovee V.F. et al., 1998]. В клинической практике эти реакции называются по-разному: диэнцефально-катаболический синдром [Угрюмов В.М., 1975], дизавтономия [Крылов В.В. и соавт., 2016; Попугаев К.А. и соавт., 2019; Baguley I.J. et al., 2004], пароксизмальная симпатическая гиперактивность [Rabinstein A., 2007]. Признаки вегетативной нестабильности, как правило, максимально выражены в остром периоде поражения мозга. Для купирования этих реакций необходимо введение пациента в состояние «лечебного наркоза», «искусственной комы» [Кондратьев А.Н. и соавт., 2014, Гречко А.В. и соавт., 2018]. Проявления СГ сохраняются у пациентов с ХНС в подострой и даже в хронической стадиях поражения мозга [Зайцев О.С., 2016; Александрова Е.В. и соавт., 2016]. В 2014 г. I.J. Baguley и соавторы опубликовали заключение интернациональной группы экспертов о способах оценки данного варианта нарушений и важности их коррекции, предложена шкала для оценки пароксизмальной СГ.

В течение многих лет изучением эпидемиологии и прогностической значимости СГ занимались исследователи реабилитационного института Святой Анны, куда поступало основное количество пациентов в ВС в Италии. Группа авторов из данного института публиковала несколько крупных исследований. Первоначально были обобщены данные о частоте СГ у 333 пациентов в ВС, поступивших в период с 1998 по 2005 г. [Dolce G. et al., 2008]. Затем был представлен обзор СГ у 169 пациентов, проходивших лечение с 2006 по 2010 г. [Pignolo L. et al., 2012]. В первом исследовании СГ регистрировали у 32% пациентов в ВС с последствием ЧМТ и у 16% пациентов с нетравматическим поражением. У больных в ВС, госпитализированных в период с 2006 по 2010 г., СГ наблюдали у 18% пациентов с последствием ЧМТ и у 7% пациентов с нетравматическим поражением мозга.

В дальнейшем авторы из этого же института провели анализ СГ среди пациентов в ВС, госпитализированных в период с 2010 по 2014 г. [Lucca L.F. et al., 2019]. Пациенты были разделены на две группы: СГ (-) и СГ (+) в зависимости от того, наблюдались или нет признаки симпатикотонии. При поступлении группа СГ (+), в основном, была представлена пациентами в ВС, а СГ (-) была разнородна и

состояла из пациентов в ВС и СМС. Была отмечена тенденция к уменьшению проявлений СГ, что авторы объясняли более широким использованием опиоидов, бета-блокаторов, клонидина, баклофена в лечении проявлений симпатикотонии на ранних этапах. Если в первых исследованиях признаки СГ преобладали у пациентов с травматической этиологией ВС, то в последних наблюдениях различий в этиологии ВС и частоте СГ не отмечено. Взаимосвязь проявлений СГ с этиологией поражения мозга остается до конца неясной [Fernández-Ortega J.F. et al., 2006; Letzkus L. et al., 2016]. В обзоре, представленном I. Perkes и соавторов [2010], приведены результаты обследования 349 пациентов с признаками СГ с различными вариантами поражения мозга. Признаки СГ преобладали у пациентов с травматической этиологией поражения мозга (80%), особенно у пациентов с ДАП. У больных с последствием гипоксии СГ наблюдалась в 9,7% случаев, при различных сосудистых катастрофах – в 5,4%. Опубликованы работы, в которых подчеркивается значение гипоксического поражения мозга в возникновении СГ. I. Vaguley и соавторы [2014] описали значительное преобладание частоты встречаемости и тяжести СГ у 22 пациентов после гипоксии в сравнении с группой из 35 больных после ЧМТ. Наиболее тяжело СГ протекает у детей в ВС после гипоксического поражения головного мозга (от 29 до 31%) по сравнению с травматическим поражением (10–14%) [Giovannetti A.M. et al., 2012]. Американской академией неврологии отмечено, что благоприятным прогностическим фактором течения ВС у детей с последствием ЧМТ является отсутствие проявлений СГ, а длительная гипертермия, как правило, связана с наиболее неблагоприятным прогнозом [Giacino J.T. et al., 2018]. Взаимосвязь признаков СГ и исхода ВС остается дискуссионной. Большинство исследований подтверждают, что СГ увеличивает продолжительность нахождения пациента в палатах интенсивной терапии. Некоторые исследования показали плохой исход у пациентов в ВС с выраженной СГ, особенно с последствием гипоксии [Laureys S. et al., 2000; Young G.B. et al., 2004; Whyte J. et al., 2005], в других работах такой взаимосвязи не обнаружено [Shin S.S., Dixon C.E. et al., 2015].

Исследований, посвященных изучению частоты воспалительных осложнений у пациентов с ХНС опубликовано относительно немного. Corral L. и соавторы

проанализировали частоту и характер соматических осложнений в остром периоде у 224 пациентов с последствием ЧМТ, у которых в дальнейшем наблюдали исход в ХНС. В период нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии у 75% пациентов развивался сепсис, респираторная инфекция – у 68%, артериальная гипотензия у 44%, дыхательная недостаточность в 41% случаев, острая почечная недостаточность у 8% [Corral L. et al., 2012]. Ganesh S. и соавторы провели метаанализ публикуемых в литературе данных о соматических осложнениях у пациентов с различными вариантами ХНС в течение года после травмы [Ganesh S. et al., 2013]. В результате было изучено 68 публикаций за период с 1996 г. по 2007 г., в которых в общей сложности описано 157 пациентов с ХНС. У большинства пациентов наблюдали различные варианты коморбидных расстройств: эпилептические приступы, гидроцефалия (в том числе требующая проведения шунтирующей операции), артериальная гипертензия, почечная недостаточность, пневмония. Важно подчеркнуть, что у пациентов, у которых было три и более вариантов осложнений, наблюдали худший исход через год после тяжелой ЧМТ [Ganesh S. et al, 2012]. Анализ динамики течения системной воспалительной реакции (СВР) в этих наблюдениях не проводили.

1.7. Фармакологическая терапия, направленная на восстановление сознания

Лечение пациентов в ВС и СМС в основном остается симптоматическим и заключается в коррекции пароксизмальной СГ (тахикардии, повышения АД, гипергидроза и т. д.), лечении инфекционных осложнений, спастичности, коррекции нейроэндокринных нарушений, купирования болевого синдрома и т. д. Эффективность применения фармакологических препаратов и различных методик стимуляции мозга с целью воздействия на процессы восстановления сознания остается дискуссионной. В современных публикациях можно встретить результаты исследований и обсуждения препаратов с дофаминергическим, антиглутаматергическим, ГАМК-ергическим эффектами, применяемых с целью восстановления сознания у

пациентов с ХНС (амантадин, леводопа, бромкриптин, апоморфин, метилфенидат, золпидем, баклофен, ламотриджин и др.). Объясняя механизм действия данных препаратов, авторы приводят различные теории восстановления сознания у пациентов с ХНС. Клинических, нейрофизиологических, а также нейровизуализационных ориентиров для проведения терапии, направленной на восстановление сознания, до сих пор нет. Остается непонятным, в какие сроки и какой препарат следует назначать, проводить терапию одним препаратом с постепенным повышением дозы до максимально эффективной или одновременно использовать несколько препаратов, обладающих психостимулирующим эффектом. Описан «пробуждающий» эффект золпидема, апоморфина, баклофена, после применения которых у некоторых пациентов наблюдали восстановление сознания в течение нескольких часов, подобное описанному в сказке «Спящая красавица». Наиболее широкую известность получили работы R. Clauss и соавторов, впервые описавших «волшебный» эффект золпидема у пациента, длительно находившегося в ВС [Clauss R. et al, 2000]. Золпидем был назначен с целью нормализации сна, но через 30 минут после приема препарата врачи наблюдали противоположный ожидаемому результат – у пациента восстановилось сознание. После первого описания «пробуждающего эффекта» золпидема R. Clauss и соавторы наблюдали подобный эффект еще у 4 пациентов в ВС как травматического, так и гипоксического генеза. Продолжительность нарушения сознания у этих пациентов составила от 3 до 5 лет [Clauss R.P., Nel W. et al., 2006]. Пациенты могли самостоятельно отвечать на вопросы и принимать пищу в короткий период времени после применения 10 мг золпидема. Уровень сознания возвращался к исходному через 4 ч после приема препарата, но «пробуждающий» эффект наблюдали вновь при последующем приеме. Подобный эффект «транзиторного» восстановления сознания после применения золпидема также был получен у пациентов с последствием гипоксии и энцефалита, находившихся в СМС [Brefel-Courbon C. et al., 2007; Cohen S.I. et al., 2008; Shames J.L. et al., 2008].

После недели ежедневного применения золпидема были обследованы 127 пациентов в ВС. Пациенты были разделены на несколько групп в зависимости от наличия или отсутствия признаков поражения ствола головного мозга. Лучше

результаты восстановления получены у пациентов без признаков поражения стволовых структур [Machado C. et al., 2011]. После применения золпидема, по данным сцинтиграфии головного мозга, отмечено увеличение перфузии в зонах повреждения больших полушарий головного мозга у пациентов без поражения стволовых структур, а у пациентов с изначальным поражением ствола головного мозга динамики как неврологической, так и по данным нейровизуализации не выявлено. Сделано заключение о лучшем ответе на применение золпидема среди пациентов без признаков поражения стволовых структур [Thonnard M. et al., 2013]. Дополнительные нейровизуализационные и нейрофизиологические методы для оценки эффективности золпидема использованы только в нескольких исследованиях. Например, при регистрации ЭЭГ у одного пациента после ишемического инсульта, находившегося в ХВС, была выявлена активация ритмов. Расширения сознания при этом не наблюдали – пациент более длительный период бодрствовал [Hofmeijer J. et al., 2016]. Несколько исследований с применением методик нейровизуализации были направлены на то, чтобы понять механизм действия золпидема [Clauss R.P. et al., 2004; Williams S. et al., 2013; Calabro R.S. et al., 2016]. С помощью радиоизотопных методов визуализации после приема золпидема было продемонстрировано улучшение обменных процессов в зонах мозга с изначально низким метаболизмом у пациентов с травматическим и постгипоксическим поражением мозга [Clauss R.P. et al., 2006]. Описан пациент в СМС, у которого после приема золпидема получена отчетливая динамика в расширении контакта, а по данным ^{18}F -ФДГ ПЭТ наблюдали увеличение метаболизма в коре лобных долей, построландической извилине, передней цингулярной извилине, орбитофронтальной коре – зонах, которые, как известно, принимают участие в формировании мотиваций [Bomalaski M.N. et al., 2017]. При выполнении фМРТ состояния покоя до и после применения золпидема у пациента в ВС с последствием ишемического инсульта отмечена активация сети пассивной работы мозга, а у здорового добровольца – уменьшение активности в лобной, височной, теменной коре [Tucker C. et al., 2016]. Эти исследования подтвердили способность золпидема повышать активность таламокортикальных сетей, что сопровождалось повышением метаболизма в коре больших полушарий

мозга у пациентов с нарушением сознания [Thonnard M. et al., 2013]. Например, у трех пациентов в СМС гипоксического генеза после приема золпидема была получена активация метаболизма в орбитофронтальной коре – так называемой лимбической зоне [Du B. et al., 2014]. У этих пациентов наблюдали существенное расширение контакта после назначения препарата. Выраженных структурных поражений в тех областях мозга, в которых после назначения золпидема увеличился метаболизм, не было. Описан случай увеличения балла по шкале CRS-R после приема 30 мг золпидема у пациента, находившегося в ВС длительное время, что сопровождалось увеличением амплитуды и вольтажа ЭЭГ с появлением тета и бета ритмов в височных отведениях [Rodriguez-Rojas R. et al., 2013]. Опубликовано большое количество работ, в которых золпидем не оказывал положительного влияния на пациентов с ХНС, или результат был весьма умеренным [Lo Y. et al., 2008; Singh R. et al., 2008; Whyte J. et al., 2009]. Например, из 15 пациентов в ВС, которым был назначен золпидем, только у одного отмечен отчетливый эффект в виде перехода из ВС в СМС [Du B. et al., 2014]. В плацебо-контролируемом исследовании 84 пациентов с ХНС, продолжавшемся не менее 4 месяцев, только у 4 пациентов отмечен отчетливый положительный ответ на прием золпидема в виде увеличения объема двигательной активности, выполнения заданий, возможности использовать несколько предметов по назначению [Lo Y. et al., 2008]. При исследовании эффективности золпидема у 60 пациентов с ХНС, лишь у одного пациента в СМС отмечено расширение сознания до уровня ВСМС [Whyte J. et al., 2014]. Следует отметить, что в дальнейшем этот же пациент был включен в другое двойное слепое исследование и у него не был зарегистрирован наблюдавшийся ранее положительный ответ на прием золпидема. Напротив, у других 4 пациентов, у которых ранее не наблюдалось реакции на этот препарат, в этом исследовании была получена положительная динамика по шкале CRS-R после приема золпидема. Авторы сделали вывод что эффект действия золпидема у одного и того же больного неустойчив.

Нейрофизиологические процессы, лежащие в основе положительного эффекта золпидема у пациентов с ХНС, остаются до конца непонятыми. Предложено несколько гипотез. Например, существует предположение о состоянии «cell

dormancy» – «сна» или «спокойствия» клеток, прилегающих или расположенных более отдаленно от зон первичного поражения мозга (в ипси- или контралатеральном полушариях большого мозга, мозжечке). Согласно данной теории, часть нейрональной массы, находящаяся в состоянии торможения, восстанавливает свою активность после применения золпидема, что также сопровождается расширением контакта с пациентом или восстановлением сознания [Williams S.T. et al., 2013]. В подтверждение данной теории проведена магнитоэнцефалография, показавшая уменьшение количества патологических медленных волн после приема золпидема у пациента с последствием ишемического инсульта [Chatelle C. et al., 2014]. Существует другая гипотеза об изменении уровня глутамата и ГАМК в зонах, прилегающих к структурно разрушенным областям мозга. В остром периоде глутамат вызывает эксайтотоксичность, что сопровождается избыточным ингибирующим влиянием ГАМК-ергических нейротрансмиттеров, развивается гиперчувствительность ГАМК-А рецепторов [Whyte J. et al., 2014]. Ингибиторные нейротрансмиттеры связываются с ионными каналами рецепторов, что приводит к снижению метаболизма и кровотока в определенных зонах мозга и «сну клеток». Золпидем связывается с ГАМК рецепторами «спящих» клеток и вызывает инверсию состояния клетки, увеличение ее активности и, соответственно, увеличение метаболизма. Предложена также «теория повреждения ГАМК-ергической системы», которая объясняет положительный эффект золпидема его способностью восстанавливать функционирование ГАМК-ергической системы путем восстановления нормального соотношения между синаптическим возбуждением и торможением [Calabro R.S. et al., 2015].

N.D. Schiff [2010] предложил теорию «мезосхемы»: золпидем воздействует на лимбические пути мозга и модулирует активность подкорковых связей, в частности с бледным шаром (*globus pallidus*), что приводит к нормализации таламокортикальной активности и восстановлению сознания. Мы подробно остановились на предполагаемых механизмах действия золпидема у пациентов с ХНС, потому что это отражает и представление о некоторых механизмах патогенеза ВС.

Случаи «драматического» эффекта какого-либо лекарственного препарата в виде быстрого восстановления сознания остаются единичными. Чаще врачи,

работающие с пациентами с ХНС, сталкиваются с отрицательным влиянием лекарственных веществ на восстановление сознания. Наиболее часто встречающимися «парадоксальными реакциями» являются проявления СГ: тахикардия, повышение АД, гипергидроз, повышение мышечного тонуса. Такие реакции вегетативной нервной системы заставляют снизить дозу препаратов, «стимулирующих» восстановление сознания, а нередко и отказаться от их использования. В рекомендациях Американской академии неврологии по ведению пациентов с ХНС, в разделе, посвященном фармакотерапии, приведены сведения об эффективности амантадина в лечении больных с травматическим поражением головного мозга в период от 4 до 16 недель после травмы [Giacino J.T. et al., 2018]. В основе этих рекомендаций лежит рандомизированное исследование, в которое было включено 184 пациента в ВС и СМС с последствием травматического поражения головного мозга в период от 4 до 16 недель после травмы. Половина из них получала амантадин в течение 4 недель в дозе 100–200 мг дважды в день, остальные получали плацебо. При первичном анализе материала в группе, получавших амантадин, через 2 недели наблюдалось более быстрое восстановление, чем у больных группы плацебо. Оценка динамики восстановления проводилась с помощью шкалы Disability Rating Scale (DRS) – разница составила 0,3 очка в неделю. На 6-й неделе лечения оценка по DRS в основной группе и группе плацебо была сходной (разница в очках составила 0,7). В конце лечения разница в исходах между группами была статистически не значимой [Whyte J. et al., 2005]. В результате данного исследования был сделан вывод о том, что амантадин улучшает функциональное восстановление у пациентов в СМС или ВС с последствием тяжелой ЧМТ через 4 недели после лечения.

R. Zafonte и соавторы [1998] описали дозо-зависимый эффект амантадина у пациента, находившегося в течение 5 месяцев в СМС после ЧМТ. В период лечения амантадином у пациента восстановилась способность к общению. Однако после прекращения лечения амантадином пациент утратил приобретенный уровень контакта с окружающим и вернулся к исходному уровню сознания. Возобновление применения амантадина сопровождалось повторным расширением контакта с пациентом.

Недавнее ретроспективное исследование показало хорошие результаты применения амантадина и метилфенидата и у пациентов после остановки кровообращения [Reynolds J.C. et al., 2013]. Из 588 человек с последствиями остановки кровообращения 16 пациентов получали в подостром периоде амантадин и/или метилфенидат. У принимавших эти препараты больных быстрее восстанавливались поведенческие навыки (оценивались по шкале Рэнкин), также наблюдался более высокий уровень восстановления после выписки из госпиталя.

S.M. Lehnerer и соавторы опубликовали случай из практики с подробным описанием неврологической симптоматики у женщины с разрывом аневризмы правой средней мозговой артерии. Течение острого периода заболевания осложнилось развитием обширного инфаркта в правом полушарии большого мозга, что привело к угнетению сознания до уровня ВС, продолжавшегося в течение 9 месяцев [Lehnerer S.M. et al., 2017]. На фоне тетрапареза у пациентки наблюдались множественные миоклонии. После назначения амантадина была получена, как пишут авторы, «потрясающая» динамика состояния пациентки с восстановлением сознания в течение нескольких дней, регрессом гиперкинезов.

Только три исследования включали использование ЭЭГ или методов нейровизуализации для оценки эффекта амантадина. Так, у пациентов с дальнейшей положительной динамикой уровня сознания на первых этапах лечения амантадином на ЭЭГ регистрировали появление альфа-активности, снижение тета-активности [Horiguchi J. et al., 1990]. Описан пациент, изначально находившийся в СМС после нетравматического повреждения мозга, у которого в период лечения амантадином наблюдали расширение сознания до уровня ВСМС, что сопровождалось положительной динамикой ЭЭГ – повышением активности альфа-диапазона (10–11 Hz). До лечения и в период отмены препарата регистрировали дезорганизованную активность (7–8 Hz) [Estraneo A. et al., 2015]. Третье исследование выполнено С. Schnakers и соавторами [2008] с изучением динамики метаболизма ^{18}F -ФДГ по данным ПЭТ у пациента с последствием гипоксического поражения головного мозга, длительно находящегося в СМС. После лечения амантадином отмечена положительная динамика с увеличением балла по шкале CRS-R [Giacino J.T. et al., 2004].

По данным ^{18}F -ФДГ ПЭТ, зарегистрировано увеличение метаболизма в коре лобных, теменных и височных долей, сенсомоторной зоне коры. Изначально в данных отделах коры отмечен гипометаболизм, а увеличение метаболизма появилось после 5 недель лечения амантадином. Уровень метаболизма в перечисленных зонах мозга уменьшился после отмены препарата, но показатели вернулись к уровню, близкому к нормальному, после возобновления приема амантадина.

Следует подчеркнуть, что амантадин показал бóльшую эффективность у пациентов после травматического поражения головного мозга, чем при нетравматическом характере поражения [Stelmaschuk S. et al., 2015]. Используемая доза варьировала от 100 до 400 мг в сутки (в среднем 200 мг). В Российской Федерации одно из первых многоцентровых исследований эффективности амантадина было проведено А.А. Белкиным и соавторами [2008]. В исследовании принимали участие пять крупных российских центров. Эффект действия препарата оценивали по результатам функциональных исходов по шкале Глазго и изменениям на ЭЭГ. Авторы сделали вывод, что применение амантадина улучшало результаты раннего реабилитационного лечения и позволяло сократить сроки пребывания пациентов в отделении интенсивной терапии. Клинические и электрофизиологические эффекты амантадина у пациентов с ХНС после тяжелой ЧМТ изучены в других российских исследованиях [Зайцев О.С., 2011; Челяпина Е.В. и соавт., 2011]. Е.В. Челяпина и соавторы сделали следующие выводы: положительный эффект амантадина был менее вероятен, если в исходной ЭЭГ преобладали полиритмия и замедление биоэлектрических потенциалов мозга с признаками стволово-диэнцефального раздражения. Однако при уплощении исходного рисунка ЭЭГ и акцентировании в нем синхронизированной бета-активности, ирритации медиобазальных отделов мозга можно ожидать лучший клинический эффект. При наличии в исходной ЭЭГ локальных патологических изменений эпилептиформного типа на фоне приема амантадина наиболее вероятна была реакция патологического очага по доминантному типу, что может привести либо к нивелированию положительного эффекта, либо к отрицательной динамике. Предполагают, что механизм действия дофаминергических препаратов связан с активацией нейрональных сетей, участвующих в формировании

движений, мотиваций и эмоций. Возможно, дофаминергические препараты первоначально увеличивают количество дофамина в базальных ганглиях, таламусах. Активация данных структур приводит к увеличению функциональной активности дополнительной моторной области (планирование последовательности движений), первичной моторной коры (контроль произвольных движений). Базальные ганглии и таламусы, вентральная область покрышки (часть среднего мозга, расположенная дорсомедиально по отношению к черному веществу и вентрально по отношению к красным ядрам) модулируют активность дорсолатеральной префронтальной коры (ДЛПК – DLPFC) и лимбических структур (nucleus accumbens), имеющих ключевое значение в реализации сознания и эмоций. В модели, представленной сотрудниками лаборатории нейромодуляции Гарвардской медицинской школы, представлен возможный механизм действия дофаминергических препаратов, реализующих свои эффекты через дорсолатеральную префронтальную кору, поясную извилину, первичную моторную кору и дополнительную моторную область [Gosseries O. et al., 2014]. Авторы рассматривают роль так называемой «мезосхемы», предложенной N.D. Schiff [2010], в реализации эффекта различных препаратов. Дофаминергические препараты увеличивают активность таламусов через стриоталамические пути [Schiff N.D., 2009]. Центральные ядра таламусов являются связующим звеном восходящих путей ретикулярной формации ствола и кортикальных отделов, принимают участие в формировании и смене циклов «сон – бодрствование». Модель «мезосхемы» была предложена для объяснения эффекта различных фармакологических препаратов, создающих предпосылки для восстановления сознания и расширения контакта с пациентом [Schiff N.D., 2010]. Подобная схема активации различных структур в ответ на применение препаратов с психостимулирующим эффектом, в том числе дофаминергических препаратов, приведена O. Gosseries и соавторами (рисунок 2). Авторы рассматривают роль так называемой мезосхемы, предложенной N.D. Schiff, в реализации эффекта различных препаратов [Schiff N.D., 2010, Gosseries O. et al., 2014, Thibaut A. et al., 2019].

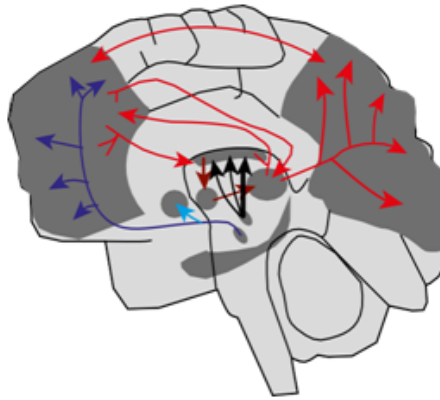


Рисунок 2 – Схематическое изображение потенциального механизма действия препаратов, инициирующих восстановление сознания [Gosseries. et al., 2014]

Примечание: нигростиарный путь — черный цвет; мезолимбический путь — голубой цвет; мезокортикальный путь — синий цвет; модель «мезосхемы» (красный цвет) — пути активации; модель «мезосхемы» (бордовый цвет) — пути ингибирования.

Обобщая приведенные данные по фармакотерапии ХНС, следует отметить, что в настоящее время нет патофизиологической базы, позволяющей сформулировать четкие рекомендации по медикаментозной терапии, направленной на стимуляцию восстановления сознания у пациентов с ХНС. Препараты, применяемые у пациентов с ХНС с целью стимуляции и поддержания реакции пробуждения и восстановления сознания, по-видимому, воздействуют на одно или несколько медиаторных звеньев, реализующих свой эффект в различных структурах головного мозга и создающих предпосылки для восстановления сознания. Однако действие этих препаратов изначально было изучено у пациентов в сознании, страдающих различными вариантами органических и/или функциональных нарушений ЦНС. Очень мало данных об эндогенной продукции различных нейромедиаторов в зависимости от длительности бессознательного состояния. При использовании агониста какого-либо медиатора, воздействующего на постсинаптическую мембрану, мы должны быть уверены, что сохранена вся последующая нейрональная цепочка, на которую воздействуют данный агонист и медиатор. Патогенетические аспекты нарушения сознания сложно связывать с измерением содержания различных медиаторов как в ЦСЖ, так и в крови. Во-первых, медиаторная система мозга очень динамична, и ее показатели быстро меняются, во-вторых, данной системе не

свойственна линейность биологического процесса, когда недостаточность того или иного медиатора определяет выпадение какой-либо функции и наоборот, избыточная секреция создает условия для преобладания функции. Сложность также заключается в том, что для оценки состояния медиаторных систем мозга не применим вариант оценки, используемый у пациентов с патологией периферических медиаторных систем и синапсов (наиболее ярким из которых является миастения), когда проведение пробы на восполнение ацетилхолина в синапсе является диагностически значимым. Очень трудно учитывать изменение реактивности тропных к медиатору рецепторов. Повышенная реактивность сопровождается избыточными, чрезмерными ответами на действие существенно сниженных по сравнению с нормой количеств медиатора и наоборот. Поэтому снижение содержания в крови, ликворе, тканях каких-либо «информационных молекул» далеко не обязательно является маркером снижения функциональной активности структур, где эти молекулы обеспечивают передачу информации.

Резюме

Анализ литературы показал, что научно-клинические исследования пациентов в ВС находятся в начале своего пути. Объем и глубина таких исследований ограничены объективными факторами: а) невозможность создания универсальной экспериментальной модели ВС; б) неоднородность этой группы пациентов как по структурно-морфологическим, так и по функциональным параметрам, в связи с чем критерии включения и исключения в исследуемые группы весьма относительны; в) методики исследования головного мозга у людей дорогостоящи, нередко уникальны, и ни одна из них не дает возможности судить о головном мозге как целостной структуре, каждая выявляет какой либо параметр, синтез получаемых результатов пока далек от желаемого уровня; г) отсутствует не только единая, основанная на фундаментальных законах жизнедеятельности ЦНС, концепция патофизиологии нарушений сознания у этих пациентов, но и подход к жизнедеятельности организма больного с ХНС как к целостному организованному процессу, что вместе взятое препятствует систематизации весьма разрозненных сведений об этой группе пациентов; д) неизбежным следствием вышесказанного является отсутствие

достаточно обоснованного общепринятого подхода к лечению пациентов с ХНС, до настоящего времени доминирует симптоматическая терапия.

Большое внимание в литературе уделяют прогнозированию исхода ВС. Результаты, полученные с помощью различных режимов МРТ, в том числе функциональных, обнадеживают, но пока не могут быть рекомендованы к повседневному использованию. Логично выглядят исследования, в которых одновременно используются электрофизиологические, интраскопические, биохимические методики обследования. Полученные на этом направлении исследований результаты не только уточняют критерии прогноза исхода ВС, но и дают немало фактов, расширяющих понимание некоторых патофизиологических аспектов ХНС. Несмотря на все вышесказанное, диагноз ВС и его вариантов до настоящего времени остается клиническим. Все перечисленные выше методики обследования не стали обязательными как в диагностике, так и в прогнозировании исхода ХНС. По-прежнему большое внимание уделяют разработке и совершенствованию шкал, унифицирующих клинический осмотр больного с ХНС.

Описанные в литературе методики восстановления сознания с помощью различных фармакологических препаратов не дают устойчивого положительного результата. Но анализ применения фармакологических препаратов с различным механизмом действия показывает, что ХНС – это далеко не всегда «угнетение» функций мозга. Пожалуй, именно попытки различных вариантов «стимуляции» дали менее всего положительных результатов. Скорее, ХНС – это не угнетение, а иная, неправильная организация жизнедеятельности ЦНС. Более благоприятно, по данным литературы, выглядит направление, в основе которого лежит «переключение» режимов функционирования мозга. Например, парадоксальный, на первый взгляд, «пробуждающий» эффект снотворного препарата золпидема. В целом, лечение нарушений функций мозга у этой категории больных пока выглядит как этап поиска без очевидной путеводной звезды. Неясно, зачем, что, и когда применять у этих пациентов для восстановления сознания. Вопрос можно поставить и шире – стоит ли ожидать от препаратов, только модулирующих сознание, исправляющих

его определенные нарушения, эффекта восстановления сознания? Вопросов пока явно больше, чем ответов на них.

У пациентов с ХНС возникает множество соматических осложнений, эти осложнения многообразны: от сепсиса до селективных нарушений водно-электролитного обмена. Основной подход к лечению таких осложнений – симптоматическая терапия. Взаимосвязи между состоянием и особенностями жизнедеятельности пострадавшего мозга и соматическими осложнениями в литературе не анализируются. Пожалуй, единственным исключением является более пристальное внимание к пароксизмальной симпатикотонии. Между тем, устойчивость неврологической симптоматики ВС у каждого конкретного больного дает основания предполагать, что неправильное функционирования ЦНС обуславливает и неправильную организацию жизнедеятельности целостного организма. Эта проблема практически не изучена. Между тем системный подход к лечению сулит больше перспектив в сравнении с симптоматической терапией. Особый интерес представляет состояние вегетативной нервной системы и ее взаимосвязь с центральной нервной системой у больных с ХНС.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

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. Исследование одобрено этическим комитетом (протокол №1 от 11 апреля 2011 г.).

В основу диссертационного исследования 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.

Диагноз ВС устанавливали на основе международных критериев, разработанных и утвержденных в 1994 г. Multi-Society Task Force [The Multi-Society Task Force report on PVS, 1994]:

- бодрствование сохранено – спонтанное или в ответ на стимуляцию открывание глаз;
- нет признаков целенаправленных поведенческих реакций и осознания себя и окружающих;
- сохранено спонтанное дыхание;
- сохранены стволовые рефлексy;
- нет речевой продукции и понимания речи;
- полная или частичная сохранность вегетативных функций гипоталамуса и ствола;
- сохранен цикл «сон–бодрствование»;

- возможно возникновение гримасы на боль, ориентировочной реакции в ответ на звуковой раздражитель;
- нетипично, но возможно возникновение ориентировочной реакции на звук, защитных реакции в ответ на угрозу (закрывание глаз в ответ на приближающийся стимул), произнесение неразборчивых звуков и слов.

Диагноз СМС устанавливали на основе критериев, принятых в 2002 г. [Giacino J.T. et al., 2002]:

- устойчивое бодрствование со спонтанным открыванием глаз;
- устойчивая фиксация взора и слежение;
- меняющиеся во времени, но воспроизводимые признаки поведенческих реакций: выполнение простых заданий; дифференцированные эмоциональные реакции на окружающее – плач или смех; произнесение простых слов; устойчивое, но неполное, общение.

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).

Данные об остром периоде поражения мозга были получены на основании анализа выписных эпикризов стационаров, в которых ранее проводили лечение пациента до перевода в отделение. Анализ течения острого периода поражения мозга включал: определение длительности периода комы, глубины комы по шкале А.Н. Коновалова [Коновалов А.Н. и соавт., 1994] и шкале Four Score Scale [Wijdicks E.F. et al., 2005], описание признаков дислокации мозговых структур по данным спиральной компьютерной томографии (СКТ) или МРТ; 74 из 324 пациентов были первоначально обследованы в других стационарах автором работы, а затем переведены для дальнейшего лечения в профильное отделение.

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%).

Распределение пациентов в ВС зависимости от длительности нарушения сознания к моменту поступления в отделение и полу представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение пациентов в ВС зависимости от длительности нарушения сознания, этиологии, пола и среднего возраста

Этиология	Общее число пациентов, n=291	Средний возраст, лет	Женский пол, %	Длительность нарушения сознания, месяцы			
				1	2–3	4–5	> 6
Последствие ЧМТ	159	29±2	23,6	53	48	24	34
Нетравматическая этиология	132	33±3	52,3	40	60	32	0

2.2. Распределение пациентов по клиническим паттернам течения вегетативного состояния

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 произвольной (рефлекторной) активности; оценка мышечного тонуса по шкале Ашворта. В зависимости от преобладания неврологической симптоматики пациенты с диагнозом ВС были разделены на 4 основные паттерна течения.

2.3. Оценка исходов вегетативного состояния

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». К данному варианту исхода отнесены пациенты, у которых сознание не восстановилось через 12 месяцев после травматического поражения мозга или через 6 месяцев после нетравматического поражения мозга или восстановилась только возможность фиксации и слежения взором без выполнения заданий.

Учитывая продолжающуюся в научном сообществе дискуссию о том, является ли только кратковременная фиксация взора, не подкрепленная другими познавательными функциям, признаком сознания, а также отмеченную нами тенденцию, что у большинства пациентов в ХВС периодически отмечают эпизоды кратковременной, но неустойчивой фиксации взора, пациенты в ХВС и СМС «минус» были отнесены к одному варианту исходов.

2-й вариант исхода – СМС «плюс».

3-й вариант – ВСМС. Пациент может выполнять более сложные дифференцированные задания: взять называемый предмет, показать, как им пользоваться (например, взять в руку расческу и показать, как расчесывать волосы, зубной щеткой имитировать процесс чистки зубов, показать, как пьет воду из чашки и т. д.).

2.4. Методы обследования

2.4.1. Оценка очаговой неврологической симптоматики

Ежедневно проводили оценку неврологического статуса с исследованием черепно-мозговых нервов, двигательных нарушений, характера изменения

мышечного тонуса, глубоких рефлексов, патологических рефлексов. Двигательные нарушения оценивали по шкале мышечной слабости (Medical Research Council Weakness Scale (MRC) [Hermans G. et al., 2012]. При оценке мышечного тонуса использовали шкалу Ашворта [Bohannon R.W., Smith M.B. et al., 1987]. Глубокие рефлексy были оценены по шкале сухожильных рефлексов [Masure H., 2004], представленной в таблице 2.

Таблица 2 – Шкала оценки сухожильных рефлексов

Оценка рефлекса	Балл
Отсутствие рефлексов	0
Снижение рефлексов	1+
Нормальные рефлексы	2+
Повышение рефлексов без клонусов	3+
Повышение рефлексов с клонусами	4+

У пациентов с гиперкинезами степень вовлечения мышц в гиперкинез и его интенсивность оценивали по шкале гиперкинезов, разработанной в РНХИ им. А.Л. Поленова [Кондратьева Е.А. и соавт., 2019].

Шкала гиперкинезов у пациентов с ХНС:

1. Распределение гиперкинезов: Л₁ – верхняя часть лица (до линии кончика носа) – мышцы лба и круговые мышцы глаз; Л₂ – нижняя часть лица – круговая мышца рта, язык, Р₁ – правая рука, Р₂ – левая рука, Н₁ – правая нога, Н₂ – левая нога, Т – мышцы туловища.

2. В каждой области, перечисленных выше, гиперкинез оценивали в течение 60 секунд по бальной шкале: 0 баллов – нет миоклоний, 1 балл – 1–3 миоклонии, 2 балла – 4–10 миоклоний, 3 балла – более 10 миоклоний.

Для оценки гиперкинезов во всех мышечных группах была выполнена видеозапись в течение 60 секунд в период максимальной выраженности гиперкинеза, затем проводили анализ видео с подсчетом мышечных сокращений в различных областях (лицо, руки, ноги, туловище). Результат записывали в виде формулы,

например: Л₁–0 Л₂–3 Р₁–1 Р₂–0 Н₁–0 Н₂–1 Т–0, суммарная оценка в соответствии с представленной формулой – 5 баллов.

2.4.2. Оценка уровня сознания по шкале CRS-R и при применении парадигм

Каждого пациента оценивали по шкале CRS-R до постановки окончательного диагноза ВС или СМС не менее 3 раз, а также не менее 2 раз для оценки динамики состояния. Осмотр также включал изучение реакций пациента в рамках трех основных парадигм: состояние покоя, пассивная парадигма и активная парадигма. В таблице 3 представлено сопоставление парадигм осмотра с параметрами, оцениваемыми по шкале CRS-R. Неврологический статус оценивали в первой половине дня (до 14 часов). В анализе материала использован лучший результат, полученный при нескольких осмотрах.

Таблица 3 – Сопоставление парадигм, использованных при осмотре пациента с ХНС с градациями шкалы CRS-R, а также дополнительных шкал

Парадигма	Оцениваемые параметры	Градация по шкале CRS-R	Использование дополнительных шкал	Выявляемые критерии
1	2	3	4	5
Состояние покоя	Наблюдали за уровнем бодрствования и за частотой спонтанных движений	Фиксировали произвольные реакции	Состояние покоя	Наблюдали за уровнем бодрствования и за частотой спонтанных движений
Пассивная парадигма	Реакция на тактильные, зрительные и слуховые стимулы	Оценка слуховой функции (до 3 баллов); оценка зрительной функции (до 4 баллов); оценка двигательной функции (до 4 баллов); оромоторная/ вербальная функция (до 3 баллов)	Возможность появления реакции пробуждения в ответ на стимул, двигательный ответ на болевой стимул, визуальный и слуховой стартл-рефлексы	Оценка координированности рефлекторных стволовых и подкорковых реакций, выявления первых признаков корковых реакций

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4	5
Активная парадигма	Оценка возможности выполнить задание с предъявляемым предметом и без предъявляемого предмета	Слуховая и зрительная функции ¹ Оценка двигательной функции ² Ороторная/вербальная функция ³	На начальном этапе обследования ответ на активную парадигму наблюдали только у пациентов в СМС (n=33)	Наличие произвольной целенаправленной активности, свидетельствующей о восстановлении сознания

Примечание: ¹ – воспроизводимое движение по команде, устойчивое движение по команде, локализация предмета, распознавание предмета. ² – манипуляция с предметом, автоматический двигательный ответ, целенаправленные действия с предметом в соответствии с его предназначением. ³ – разборчивая вербализация

Парадигма «состояние покоя»

В начале осмотра использовали парадигму «состояние покоя» (сравнимую с парадигмой «resting state» при выполнении фМРТ), когда пациенту во время осмотра не предъявляли никаких стимулов, а фиксировали спонтанные реакции больного. Данная парадигма позволяла оценить уровень бодрствования, описать спонтанные рефлекторные и эмоциональные реакции, выраженность гиперкинезов. Во время парадигмы «состояние покоя» проводили оценку по шкале пароксизмальной СГ, при наличии гиперкинезов – по шкале оценки гиперкинезов.

Пассивная парадигма

Данная парадигма позволяла выявить рефлексы, реализующиеся в основном на уровне подкорковых и стволовых структур, выявить первые признаки восстановления корковых функций. Выявление двигательных рефлексов слуховой системы при выполнении пассивной парадигмы осуществляли с помощью следующих стимулов: звук колокольчика, хлопок в ладоши. Исследование проводили следующим образом: пациент лежал на кровати, стоя позади него (вне поля зрения пациента), предъявляли звуковой стимул (колокольчик, хлопок) к правому и левому уху пациента. При положительном ответе пациент переводил взор и/или поворачивал голову в сторону звукового раздражителя, что подтверждало сохранность корково-подкоркового уровня регуляции, т. е. возможность «локализации» источника звука. О наличии только стволового уровня регуляции свидетельствовало выявление примитивного слухового стартл – рефлекса, который характеризовался трепетанием век или морганием, отчетливо связанными со звуковым стимулом. Данный рефлекс реализуется на уровне стволовых структур головного мозга. У части пациентов наблюдали полное отсутствие реакции на слуховой стимул. Выявление двигательных рефлексов зрительной системы при выполнении пассивной парадигмы имело ряд ограничений. Сложность анализа двигательных рефлексов зрительной системы была обусловлена наблюдаемыми у пациентов после ЧМТ глазо-двигательными нарушениями, вследствие постдислокационного поражения глазо-двигательных нервов и/или срединного продольного пучка. У большинства пациентов, вероятно, имело место снижение остроты зрения, которое можно было

определить только косвенно – по наличию атрофии дисков зрительных нервов. Наличие гемианопсии также ограничивало возможность реализации двигательных рефлексов со стороны, противоположной пораженному полушарию головного мозга. Кортиково-подкорковый уровень регуляции двигательных рефлексов зрительной системы подтверждали выявлением фиксации взора и/или слежением за ярким предметом или зеркалом. Стволовой уровень характеризовался возникновением зрительного стартл-рефлекса – трепетания век или моргания при быстром предъявлении визуальной опасности (резко подносили руку на расстоянии 2–3 см от глаз пациента). Для выявления двигательных рефлексов соматосенсорной системы ствола при выполнении пассивной парадигмы использовали шпатель или ложку, которые первоначально располагали перед ртом пациента, а при отсутствии правильной реакции пациента (открывания рта), помещали между губами пациента и оценивали возникновение рефлекторных движений жевательной мускулатуры. Кортиковый уровень регуляции подтверждали наличие нерелекторных движений рта и спонтанной вокализации, возникающей при выполнении команд. Стволовой уровень регуляции характеризовали реакции в виде сжимания челюстей, рефлекторного жевания в ответ на помещение шпателя между губами или зубами пациента. Реакции двигательной системы, характеризующие состояние пирамидных трактов, оценивали при нанесении болевого стимула в области плеча или дистальной фаланги пальца руки или ноги пациента. Стволовой уровень регуляции заключался в возникновении позотонической реакции – поза декортикационной или дещеребрационной ригидности или отдергивание (устранение) в ответ на нанесении болевого раздражителя. Локализация источника боли свидетельствовала о корковом уровне регуляции функций.

Сохранность регуляторных механизмов стриопаллидарной системы и функций мозжечка при пассивной парадигме оценивали с помощью тестирования мышечного тонуса. Снижение мышечного тонуса при отсутствии признаков полинейромиопатии критических состояний расценивали как снижение активности неостриатума и мозжечка. Повышение активности неостриатума характеризовалось

экстрапирамидным характером мышечного тонуса, наличием гиперкинетического синдрома.

Активная парадигма

Активная парадигма была направлена на выявление произвольной целенаправленной активности, свидетельствующей о наличии признаков сознания. При оценке слуховой функции использовали два варианта заданий. Задания с предметами: при показывании пациенту двух предметов просили посмотреть на один из них, затем меняли предметы местами и вновь просили посмотреть на тот же предмет. Задания без использования предмета: просили согнуть и разогнуть руку и/или ногу, закрыть глаза, показать язык. При оценке зрительной функции просили дотронуться рукой или ногой до рядом лежащего мяча, взять его в руку.

2.4.3. Комплекс нейровизуализирующих методов обследования головного мозга

При поступлении всем пациентам выполняли мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) головного мозга. Исследования осуществляли с помощью мультиспирального рентгеновского компьютерного томографа «Ingenuity 128s» (Philips). Стандартное исследование проводили по программе BRAIN. Использовали толщину томографического среза 1,5 мм, подача стола – 0,75 мм. Общее время сканирования составляло 7 секунд. Эквивалентная доза – 1,95 мЗв. МСКТ выполняли также для контроля в динамике гидроцефалии, атрофических процессов, увеличения ликворных гигром и т. д.

МРТ выполняли на сверхвысокопольных магнитно-резонансных томографах 1,5 и 3 Т на базах: международной клиники «МЕДЕМ» (GE Signa HDx 3Т, фирмы General Electric), «ЛДЦ МИБС» (3 Тесла Magnetom Skyra 3Т, фирмы Siemens), НМИЦ им. В.А. Алмазова (Signa Exite 1,5Т, фирмы General Electric и Magnetom Trio A Tim 3Т, фирмы Siemens). Использовали стандартный набор импульсных последовательностей (T1-ВИ, T2-ВИ, ИП-FLAIR), а также градиентного эхо (ИП-GRE

или T2*), позволяющий выявить микрогеморрагии в белом веществе головного мозга.

При интерпретации полученных результатов оценивали степень повреждения различных структур мозга: 0 баллов – нет поражения, 1 балл – незначительное поражение в виде изменения интенсивности сигнала, 2 балла – значимое нарушение структуры с формированием контузионного очага или очага ишемии, некроза.

МРТ головного мозга в диффузно-тензорном режиме

Оценку диффузно-тензорного режима проводили с помощью расчета КФА. Исследование выполняли на аппарате Signa HDx (General Electric) с напряженностью магнитного поля 3 Т. Для обработки результатов ДТИ изображения экспортировали на рабочую станцию Advantage Workstation 4.4 и использовали пакет Diffusion Tensor из набора программ «Functool».

Многовоксельная магнитно-резонансная спектроскопия

Многовоксельную МРС выполняли с помощью двухмерной последовательности создания изображений химического сдвига (2D-CSI – 2D Chemical Shift Imaging). Параметры МРС сканирования: время-эхо (TE) – 135 мсек; время повторения (TR) – 1500 мсек; размер вокселя – 1,3 см³; количество вокселей – 48; количество усреднений данных – 4 раза; общее время сканирования (включая шиммирование) – 9–10 минут. После сбора данных постпроцессорную обработку проводили с помощью дополнительного программного обеспечения (Spectroscopy Application), установленного производителем (Siemens). В реконструированных спектрах получали данные о содержании следующих основных метаболитов головного мозга: холин (Cho), креатин (Cr), NAA (N-ацетиласпартат), лактат (Lac). Пик NAA отражал потерю нейрональной массы или дисфункцию нейрона; пик Cho – поражение клеточной мембраны, пик Cr – общий уровень обмена веществ в ткани мозга [Tshibanda L. et al., 2009]. Измеряли соотношение NAA/Cr, которое в норме выше или равно 1,50, а также NAA/(NAA+Cho+Cr), которое в норме составляет около 0,40 [Choe B.Y. et al., 1995].

Функциональная магнитно-резонансная томография

Исследование проводили в условиях минимальной седации пропофолом или дексмететомидином, достаточной для устранения мышечных артефактов, но существенно не угнетающей сознание. Во время исследования рядом с пациентом находился врач-анестезиолог-реаниматолог. Применяли два вида пассивной парадигмы и один вид активной парадигмы.

Пассивная парадигма №1

Методика выполнения: пассивные движения правой и левой руки пациента. Оценивали активацию моторной и сенсорной коры правого и левого больших полушарий головного мозга.

Пассивная парадигма №2

Методика выполнения: чтение отрывка из романа А.С. Пушкина «Евгений Онегин», начинающегося со слов: «В тот год осенняя погода стояла долго на дворе...». Выбор данного стихотворения был обусловлен тем, что оно входит в школьную программу и знаком всем русскоязычным гражданам Российской Федерации. Для 7 пациентов, включенных в обследование, русский язык был не родным, в данном случае использованы обращения к больным, которые произносили родственники на родном для пациента языке. Оценивали активацию зоны Вернике правого и левого полушарий головного мозга (задняя часть поля 22 по Бродману).

Активная парадигма

Методика выполнения: врач задавал вопрос пациенту: «Назовите свое имя. Вас зовут (называет имя пациента)? Если я назвал имя правильно, скажите мне «да»». Оценивали активацию зоны Брока левого полушарий головного мозга (поля Бродмана 44 и 45).

Позитронно-эмиссионная томография головного мозга с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой

^{18}F -ФДГ ПЭТ – метод нейровизуализации, основанный на метке радиофармпрепаратом (РФП) молекул, которые участвуют в специфических метаболических

процессах (метаболизме глюкозы, дофамина, ацетилхолина и других нейротрансмиттеров, синтезе и накоплении β -амилоида, тау-протеина и др.).

Для оценки церебрального метаболизма в качестве РФП использовали ^{18}F -ФДГ. ^{18}F -ФДГ ПЭТ выполнена 173 пациентам, 30 пациентам ПЭТ выполнена дважды (для оценки динамики после выполнения суперселективной инфузии).

Методика выполнения ^{18}F -ФДГ ПЭТ на базе ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» РАН 143 пациентам. Голову пациента при помощи индивидуальной маски фиксировали в поле зрения ПЭТ-камеры. Исследования проводили на позитронно-эмиссионном томографе РС 2048–15В (Scanditronix, Швеция), позволяющем одновременно получать изображения 15 аксиальных срезов толщиной 6,5 мм. Пространственное разрешение камеры составляло 6,5 мм. Обработку данных осуществляли на базе вычислительного комплекса micro Vax II (DEC, США). Применялось специально разработанное фирмой "Scanditronix" программное обеспечение для сбора данных (Data acquisition), реконструкции томографического изображения (Image construction) и визуализации изображений (Image display and analysis).

Методика выполнения ^{18}F -ФДГ ПЭТ на базе НМИЦ им. В.А. Алмазова (30 пациентов): для получения изображения использовали гибридный позитронно-эмиссионный сканер, совмещенный с компьютерным томографом PET/CT Discovery 710 (General Electric). Протокол сканирования пациента максимально приближен к протоколу, использованному при получении нормализованных значений. Исследование выполняли на фоне 6-часового голода. Перед исследованием у пациента уровень глюкозы в крови не превышал 9 ммоль/л. Протокол исследования включал в себя внутривенное введение 125–250 МБк ^{18}F -фтордезоксиглюкозы (^{18}F -ФДГ).

Автоматически был определен Z-критерий (Z-score), который характеризует накопление РФП по отношению к средневозрастной норме лиц того же пола и выражается в единицах стандартного отклонения от нормального значения. На основании полученных результатов построены карты трехмерных стереотаксических проекций поверхностей (3D-SSP), представляющие собой карты кортикального

накопления ^{18}F -ФДГ в восьми стандартных видах, степень накопления в которых соответствует процентному значению от максимальной величины в кортикальной поверхности и показывается в виде цветовой шкалы (Z-поверхностные карты).

2.4.4. Нейрофизиологические методы обследования (электроэнцефалография, полисомнография)

Всем пациентам для подтверждения стабильности регистрируемого варианта ЭЭГ и оценки динамики выполняли ЭЭГ не менее 5 раз за весь период госпитализации. Обследование выполняли вне соматических осложнений и хирургических вмешательств. Регистрацию ЭЭГ проводили цифровым электроэнцефалографом. Использована следующая аппаратура: Nichon Condem, Мицар, Нейрософт. Накладывали не менее 19 электродов, располагая их по международной системе «10–20». Полоса пропускания частот 0,5–35 Гц, усиление 30–50–70 мк В, скорость развертки – 30 мм/сек.

Для анализа использовали продольный биполярный монтаж с усредненным референтом. Визуальную оценку структуры и динамики изменений биоэлектрической активности головного мозга проводили в соответствии с рекомендациями экспертного совета по клинической нейрофизиологии Российской противоэпилептической лиги [Беляев О.В., Самыгин Д.В., 2016]. К обязательной функциональной нагрузке была отнесена ритмическая фотостимуляция (РФС) (1–2–8–10–15–18–20–25–40–50 Гц и обратно) и фармакологическая нагрузка с дробным введением бензодиазепинов (см. далее).

Фармакологическая проба с бензодиазепинами

После регистрации ЭЭГ пациентам была проведена фармакологическая проба с бензодиазепинами. Пробу выполняли с участием врача анестезиолога-реаниматолога в условиях, позволяющих при необходимости проводить искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). До проведения пробы у всех пациентов была катетеризирована периферическая или центральная вена.

Препаратом выбора был диазепам.

Диазепам вводили дробно из расчета 0,08 мг/кг. Через 3-4 мин после введения препарата проводили регистрацию ЭЭГ в течение 5 минут. При отсутствии перестроек препарат вводили в прежних дозировках, через 4 минуты, вновь регистрировали ЭЭГ, и так до появления перестройки ЭЭГ или до максимальной дозы 10 мг диазепама.

Пробу считали положительной, если на фоне внутривенного введения бензодиазепинов наблюдали перестройку исходного варианта ЭЭГ в виде появления активности альфа- и/или бета-диапазона. Результаты перестройки ЭЭГ на введение бензодиазепинов оценивали по разработанной нами градации:

0 – нет перестройки исходного варианта ЭЭГ

1 – перестройка исходного варианта ЭЭГ есть, но она не вызывает появления устойчивой альфа-активности, преобладает низкоамплитудная бета-активность;

2 – перестройка исходного варианта ЭЭГ с формированием устойчивой альфа-активности

Фармакологическая проба с золпидемом

При проведении фармакологической пробы с золпидемом первоначально проводили оценку уровня сознания по шкале CRS-R, затем выполняли регистрацию ЭЭГ в стандартном режиме в течение 30 минут. После регистрации исходной ЭЭГ через зонд или гастростому вводили 10 мг золпидема. Оценка действия препарата проводили в течение 40–60 минут после введения золпидема. Повторно оценивали уровень сознания и ответных реакций больного на внешние стимулы по шкале CRS-R, проводили повторную регистрацию ЭЭГ в период от 30 до 60 минут с момента введения золпидема (продолжительность записи не менее 30 минут). В зависимости от получаемого результата пробу оценивали по разработанной нами шкале, которая представлена в таблице 4. При отсутствии эффекта на дозу 10 мг золпидема через двое суток проводили повторную пробу с повышением дозы до максимальной – 20 мг.

Таблица 4 – Оценка действия золпидема на изменение уровня сознания и исходную ЭЭГ

Баллы	Уровень сознания и бодрствования	Изменение ЭЭГ
1+	Увеличение суммарного балла по шкале CRS-R	Появление активности альфа – бета – диапазона
1 –	Увеличение суммарного балла по шкале CRS-R	Отсутствие перестроек исходной ЭЭГ
2	Уменьшение бодрствования. Пациент преимущественно лежит с закрытыми глазами, разбудим	Перестройка исходной ЭЭГ с появлением активности альфа – и бета – диапазонов
3	Пациент засыпает	Доминирование медленно – волновой или низкоамплитудной активности

Полисомнография

Долгосрочное полисомнографическое исследование проводили с использованием аппарата Энцефалан-ЭЭГ Р-19/26 (Медиком МТД, Россия). 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. Электроды ЭЭГ накладывали по международной схеме «10–20». Для регистрации ЭОГ электроды накладывали у наружных углов глаз в проекции круговой мышцы глаза: с одной стороны выше горизонтального уровня, с другой – ниже. Длительность исследования для каждого пациента составляла от 12 до 24 ч.

2.4.5. Прочие инструментальные и дополнительные методы мониторинга

Проводили ежедневный мониторинг прикроватным монитором следующих параметров: АД, ЧСС, частоты дыхания (ЧД), сатурации кислорода (Sat O₂),

аксиллярной и ректальной температуры. Для оценки степени вегетативной нестабильности была применена шкала пароксизмальной СГ [Baguley I.J. et al., 2007] модифицированная (таблица 5).

Таблица 5 – Шкала оценки пароксизмальной СГ (модифицированная)

Показатели	Баллы			
	0	1	2	3
ЧСС, в мин	<100	100–119	120–139	>140
ЧД, в мин	<18	18–23	24–29	>30
Систолическое АД, мм рт. ст	<140	140–159	160–179	>180
Температура, °С	<37,0	37,0–37,9	38,0–38,9	39
Гипергидроз	нет	легкий	умеренный	выраженный
Повышение мышечного тонуса в период эпизода	нет повышения тонуса	легкое	умеренное	выраженное

Примечание: Суммарная оценка в баллах соответствовала следующим градациям: 0 – нет признаков СГ; 1–5 – легкая СГ (1 степень), 6–7 баллов – умеренная СГ (2 степень), 8 и более баллов – тяжелая СГ (3 степень)

Оценку болевого синдрома проводили по шкале оценки боли у пациентов в коме – Nociception Coma Scale – Revise [Кондратьева Е.А., Вознюк И.А., 2019; Demertzi A. et al., 2013] (таблица 6).

Таблица 6 – Шкала оценки боли у пациентов в коме

Оценка	Критерий	Описание
1	2	3
Двигательная реакция		
3	Локализация болевого стимула	Пациент должен локализовать и дотронуться до конечности, на которую наносится болевой стимул в месте стимуляции
2	Отдергивание конечности с ее сгибанием	Отдергивание со сгибанием как минимум одной конечности. Пациент должен отвести конечность от места стимуляции

1	2	3
1	Патологическая поза	Медленное стереотипное сгибание или разгибание верхних и/или нижних конечностей сразу после нанесения стимула
0	Отсутствие реакции/гипотония	Отсутствие различных движений после нанесения болевого стимула, связанное с высоким или низким мышечным тонусом
Вербальная реакция		
3	Разборчивая вербализация	Пациент произносит слова в ответ на болевую стимуляцию. Каждое слово должно содержать как минимум одну триаду звуков «согласный – гласный – согласный». Например, слово «ай» не засчитывается, а слово «стоп» или «больно» засчитывается
2	Вокализация	Как минимум один эпизод вокализации в ответ на стимуляцию (например, «ай» или «а – а»)
1	Стоны	Стоны в ответ на стимуляцию (но не спонтанные)
0	Отсутствует	Отсутствие реакции
Выражение лица		
3	Плач	Плач в ответ на стимуляцию (но не спонтанный)
2	Гримаса	Гримасы в ответ на стимуляцию (но не спонтанные)
1	Оральные рефлекторные движения/стартл-рефлекс	Сжатие челюстей, движения языка, зевание, жевательные движения
0	Реакция отсутствует	Отсутствие изменения выражения лица в ответ на нанесение болевого стимула

Примечание: невалидированный перевод шкалы

Для оценки боли был применен монитор «ANI» (Франция, Mdoloris Medical Systems). Метод оценки боли с помощью данного монитора основан на измерении вариабельности сердечного ритма и дыхательной аритмии. Значения индекса ANI от 0 до 30 соответствовали ощущению боли от нестерпимой до сильной, от 50 до 70 – достаточная анальгезия, значения от 70 до 100 свидетельствовали об отсутствии болевых ощущений. В исследование не включали пациентов с нарушением сердечного ритма. В качестве болевого стимула (БС) использовали надавливание молоточком на ногтевую фалангу. Индекс ANI измеряли до, во время и через 30

минут после нанесения БС. Также проводили забор крови для изучения уровня пролактина. Оценивали уровень до и через 10 минут после нанесения БС.

2.5. Лабораторный комплекс обследований

Для оценки соматического статуса и СВР пациентам выполняли клинический и биохимический анализы крови (общий белок, альбумин, глюкоза, мочевины, 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.

При наличии признаков СВР для решения вопроса об инфекционном или неинфекционном генезе проводили полуколичественный прокальцитонинный тест ВРАНМС РСТ – Q (В.Р.А.Н.М.С., Германия).

Для своевременной верификации возбудителей бактериальных осложнений один раз в неделю осуществляли забор биологического материала (кровь, моча, мокрота или содержимое трахеостомы) на бактериологическое исследование и определение чувствительности к антибиотикам.

Для оценки иммунного ответа выполняли фенотипирование лимфоцитов по поверхностным маркерам на проточном цитофлуориметре FACS Calibur фирмы Becton Dickenson (BD, США). Основные классы лимфоцитов: Т-клетки общие (CD3+), Т-хелперы (CD3+, CD4+, Th), цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+, CD8+, CTL), В-клетки (CD3-, CD19+), натуральные киллеры (CD3-, CD16+, CD56+, NK) и их малые субпопуляции: CD3+, CD16+, CD56+(NKT), CD3+, CD4-, CD8-(DN), CD3+, CD4+, CD8+(DP), CD3+CD8bright, CD3+, CD8dim, CD3-, CD8+(NK) идентифицировали с помощью тест-системы BD Multi TEST IMK Kit (каталог № 350503). Содержание клеток с маркерами активации и апоптоза (CD25+и CD95+) среди лимфоцитов крови определяли с использованием смеси моноклональных антител против CD25-FITC (каталог № 345796) и CD95-PE (каталог № 340480) фирмы BD (США). В качестве фона для отсеивания неспецифического связывания и

автофлуоресценции клеток использовали изотипический контроль FITC Mouse Ig G1 (каталог № 555748) и PE Mouse Ig G1 (каталог № 555749). Гуморальное звено иммунитета оценивали турбодиметрическим 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. Забор крови на исследование селена осуществляли в пробирку с активатором сгустка трехкратно: с 2-го по 9-й день, с 10-го по 19-й день, после 20-го дня от момента госпитализации. Референсные значения селена в сыворотке крови составляют 23–190 мкг/л. У части пациентов проведена терапия пентагидратом селенитом натрия в дозе 6 мкг/кг/сутки в течение 7 дней (с 3-го по 9-й дни госпитализации).

Витамин Д (25-ОН) определяли электрохемилюминесцентным методом на анализаторе Cobase 601 с помощью тест-системы Vitamin D total Roche Diagnostics (Германия). Забор крови осуществляли в пробирку с активатором сгустка в первую неделю госпитализации. Референсные значения для витамина Д (25 ОН): <10 нг/л – дефицит, 10–29 нг/л – недостаточность, 30–100 нг/л – норма.

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.

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

Кровь для измерения уровня АКТГ забирали в охлажденную пробирку с ЭДТА (этилендиаминтетрауксусной кислотой) и помещали в лед. Кровь для исследования N-терминального мозгового НП забирали в пробирку с гепарином, поскольку сыворотка не пригодна для данного анализа. Для определения остальных гормонов и интерлейкинов (ИЛ) забор крови проводили в пробирки с активатором свертывания для получения сыворотки. Дальнейшая пробоподготовка включала центрифугирование образцов, отделение плазмы/сыворотки, аликвотирование и замораживание до проведения анализа. Концентрацию гормонов, ИЛ и НП измеряли на иммунохемилюминесцентном анализаторе Immulite 1000 фирмы DPC (США) с помощью наборов производителя Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd (Великобритания) согласно прилагаемым инструкциям. Референсные значения АКТГ 0–46 пг/мл; кортизол утро 5–25 мкг/дл, вечер 2,5–12,5 мкг/дл; пролактин мужчины 2,5–17,0 мг/мл, женщины 4,6–40 мг/мл, СТГ мужчины 0,05–4 нг/мл, женщины 0,05–10 нг/мл; ТТГ 0,4–4,0 мкМЕ/мл; Т3 0,8–1,9 пг/мл; Т4 0,8–1,9 нг/дл; НП 0–125 пг/мл; ЛГ 0,8–7,6 мМЕ/мл; ФСГ 0,7–11,1 мМЕ/мл; тестостерон мужчины 20–49 лет 262–1593 нг/дл, мужчины старше 50 лет 181–758 нг/дл; эстрадиол 73,4–587,2 пмоль/л.

У некоторых пациентов выполнено определение мелатонина в крови и 6-сульфатоксимелатонина в моче. Исследование проводили в лаборатории ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России (клиника № 2). Для определения концентрации 6-сульфатоксимелатонина собирали суточную мочу с разделением порций на дневную (с 8 ч утра до 24 ч) и ночную (с 24 ч до 8 ч утра).

Концентрацию 6-сульфатоксимелатонина в моче определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов 6-Sulfatoxumelatonin 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 в

пробирки с активатором свертывания. 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 производства фирмы IBL INTERNATIONAL GMBH (Германия). Для экстракции использовали хроматографические колонки, поставляемые в составе набора (С18 RP 1 см³/100 мг). Иммуноферментный анализ проводили в микропланшетах согласно инструкции. Референсные значения для мелатонина в сыворотке: в 3 ч ночи 0,018–0,180 нг/мл, в 8 ч утра 0,004–0,080 нг/мл. Референсные значения для 6-сульфатоксимелатонина в моче: ночь >8 мкг, день >3 мкг, сутки >20 мкг, 6-сульфатоксимелатонин в ночной порции мочи должен быть в 2–3 раза выше, чем в дневной порции.

2.5.1. 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). Критерии адекватности терапии, направленной на купирование проявления СГ: уменьшение общего балла по шкале пароксизмальной СГ, индекс Кердо приближается к нулю.

При возникновении воспалительных осложнений всем пациентам проводили антибиотикотерапию, выбор антибиотика был основан на результатах микробиологических посевов.

2.5.2. Описание отдельных методик, направленных на восстановление сознания

Методика установки микрокатетера для длительной суперселективной внутриартериальной инфузии

Катетер устанавливал врач-нейрохирург в рентгенооперационной под внутривенной седацией-аналгезией с использованием пропофола в дозе 1,0–1,5 мг/кг, фентанила в дозе 1,5–2 мкг/кг, при необходимости дополнительно вводили препараты бензодиазепинового ряда. Проводили мониторинг АД, ЧСС, ЭКГ, Sat O₂. 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. Инфузию не прерывали в течение всех 7 суток для исключения тромбирования катетера. Противопоказания к проведению внутриартериальной инфузии: 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. При наличии противопоказаний для установки внутриартериального микрокатетера или технических сложностях, та же схема терапии была использована в виде внутривенной инфузии. Оценка результатов проведенной терапии проведена через 1 месяц.

Методика проведения анестезии с применением севофлюрана

С целью купирования устойчивых гиперкинезов применяли методику с использованием ингаляционного анестетика севофлюрана, а также кетамина. Методику выполняли следующим образом. В случае необходимости интубации трахеи индукцию анестезии проводили по следующей схеме: пропофол 2–3 мг/кг, рокурония бромид 0,6 мг/кг, фентанил 3–5 мкг/кг и клонидин (клофелин) 0,5–0,7 мкг/кг. Выполняли преоксигенацию через лицевую маску, интубацию трахеи, перевод пациента на ИВЛ. Если пациент уже был трахеотомирован, индукцию ограничивали введением пропофола 2–3 мг/кг, пациента переводили на ИВЛ и начинали подачу ингаляционного анестетика. Поддержание анестезии: 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. ИВЛ проводили по полужакрытому контуру в режиме «Pressure control» или «Pressure support» с параметрами, соответствующими нормовентиляции под контролем капнометрии и анализа газов артериальной крови. Дополнительного введения мышечных релаксантов не требовалось. Длительность анестезии в зависимости от выраженности гиперкинезов составила от 6 до 24 ч. Во время анестезии осуществляли непрерывный контроль параметров гемодинамики: систолического, диастолического, среднего АД неинвазивным методом, ЧСС, мониторинг ЭКГ, термометрию с помощью ректального датчика, пульсоксиметрию, контроль напряжения углекислого газа в конце выдоха. При выведении из анестезии проводили регистрацию ЭЭГ.

Применение амантадина сульфата

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.

Инъекции ботулинического токсина А

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

признаки системной воспалительной реакции, требовавшие назначения антибиотиков, сепсис, наличие контрактур. Метод места инъекции в спастичную мышцу определяли с помощью контроля ультразвуковым методом. Разведение БГА 500 ЕД проводили 2,5 мл NaCl 0,9% (соответственно 200 ЕД в 1 мл). Разведение БГА 100 ЕД проводили 2 мл NaCl 0,9% (соответственно 50 ЕД в 1 мл). Дозировка подбиралась индивидуально для каждого пациента в зависимости от размера, количества вовлеченных мышц, степени выраженности спастичности. Средние дозировки для лечения спастичности в зависимости от формы БГА представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Средние дозировки БГА 100 ЕД и 500 ЕД в зависимости от
мышцы

Мышца	БГА 100 ЕД	БГА 500 ЕД
1	2	3
Лучевой сгибатель кисти	50	150
Локтевой сгибатель кисти	40	150
Поверхностный сгибатель пальцев	40	200
Глубокий сгибатель пальцев	40	150
Плечелучевая	60	200
Бицепс	80	300
Плечевая	50	200
Квадратный пронатор	25	150
Круглый пронатор	40	150
Длинный сгибатель большого пальца	20	200
Мышца, приводящая большой палец	10	50
Короткий сгибатель большого пальца	10	50
Ременная	100	300
Задняя большеберцовая	80	150
Длинная малоберцовая	30	100
Короткая малоберцовая	30	100
Камбаловидная	50	250
Длинный сгибатель большого пальца стопы	30	100
Длинный сгибатель пальцев стопы	40	150
Задняя большеберцовая	40	100

Продолжение таблицы 7

1	2	3
Жевательная	15	50
Височная	10	30
Круговая мышца глаза	20	50
Круговая мышца рта	15	40

2.6. 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.).

Данные показатели использовали для наглядного представления и анализа результатов всей исследовательской выборки. Так как в медицине объектами наблюдения выступают сложные системы, значительно различающиеся по своим свойствам, что определяет практическое отсутствие истинного значения, то определяется не точное значение, а диапазон, в который укладывается большинство значений исследуемого признака, то есть ширина распределения. Поэтому оптимальным описанием ширины распределения в медицинских исследованиях принимается представление 95% доверительного интервала с указанием нижней (5%) и верхней (95%) границ. Доверительный интервал представляет собой диапазон

значений, который с определённой исследователем вероятностью (чаще всего в медицине это $\alpha=0,05$ или 95%) включает в себя настоящее популяционное значение. Использование данного доверительного интервала применяется в качестве оценки вероятности событий. 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 этого формулируются статистические гипотезы:

- H_0 гипотеза об отсутствии различий (нулевая гипотеза);
- H_1 гипотеза о значимости различий (альтернативная гипотеза).

Необходимым условием формирования гипотезы являлось предположение о смещении признака между изучаемыми группами: одностороннее или двустороннее. 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, использовались 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 χ^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. Примерное представление о характере зависимости между исследуемыми параметрами дает регрессионный анализ,

который позволяет рассмотреть концентрацию и рассеивание точек вокруг линии регрессии. Связь между рассматриваемыми факторами (линия регрессии) характеризуется формой и направлением. Направление может быть положительным (прямым) – если с увеличением одного признака второй увеличивается в среднем, или с уменьшением одного признака второй имеет тенденцию к уменьшению, и отрицательным (обратным) – если с увеличением одного признака второй уменьшается в среднем, или с уменьшением одного признака второй имеет тенденцию к увеличению. Форма связи имеет прямолинейный характер, при этом равномерные изменения одного фактора при незначительных отклонениях соответствуют равномерным изменениям другого, и криволинейный – при котором равномерные изменения одного фактора влекут неравномерный характер изменения другого.

Исследование позволило определить характер зависимости между рассматриваемыми факторами методом корреляционного анализа, выборочный коэффициент корреляции и проверить его значимость на основе -t-критерия Стьюдента.

Для определения коэффициента корреляции рассчитывали среднее значение количественных показателей (X), стандартную ошибку среднего отклонения и среднее квадратичное отклонение (S). При сравнении количественных показателей использовали критерий Фишера – Беренса для проверки значимости различия двух средних. Связь между признаками изучалась с помощью корреляционного анализа, при этом в среднем корреляционная связь проявлялась для всей совокупности наблюдений.

Коэффициент корреляции между двумя рассматриваемыми факторами $\{x_i\}$ и $\{y_i\}$ определялся по формуле:

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}},$$

где $\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 = \sum_{i=1}^n x_i^2 - \frac{\left(\sum_{i=1}^n x_i\right)^2}{n}$

$$\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2 = \sum_{i=1}^n x_i^2 - \frac{\left(\sum_{i=1}^n y_i\right)^2}{n},$$

n - число наблюдений.

Корреляционная связь была разделена на несколько интервалов, в зависимости от коэффициента корреляции – взаимосвязь умеренной степени значимости ($0,4 < r < 0,6$), средней степени значимости ($0,6 \leq r < 0,8$) и высокой степени ($r \geq 0,8$) на уровне значимости $\alpha = 0,05$. Степень значимости линейного коэффициента корреляции Пирсона и ранговой Спирмена оценивались на основе t -критерия Стьюдента.

ГЛАВА 3. НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПАТТЕРНЫ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО НАРУШЕНИЯ СОЗНАНИЯ

Проведена комплексная оценка координированности деятельности подкорковых, стволовых и сегментарных структур на фоне устойчивого разобщения реакции бодрствования и сознания. Наблюдаемая 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. В зависимости от наблюдаемой неврологической симптоматики все пациенты были разделены на четыре основных паттерна течения ВС, представленных в таблице 8.

Таблица 8 – 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

Распределение больных по возрасту и этиологии при каждом паттерне течения ВС было примерно одинаковым (таблицы 9,10).

Таблица 9 – Распределение больных по возрасту при различных паттернах течения ВС

Возраст, лет	паттерн I, n=103	паттерн II, n=51	паттерн III, n=65	паттерн IV, n=72
16–30	42	33	37	43
31–40	23	6	17	24
41–50	20	5	5	4
51–60	12	5	2	1
61–71	6	2	4	0

Таблица 10 – 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

3.1 Характеристика неврологической симптоматики при I паттерне (ареактивном)

Данному паттерну течения из общей выборки соответствовали 103 пациента. Распределение по этиологии и дальнейшим исходам представлено в таблице 11. Основными характеристиками паттерна считали: продолжительность периодов спонтанного бодрствования менее 1/3 дневного времени суток или открывание глаз только на стимуляцию; снижение или отсутствие спонтанной произвольной (рефлекторной) активности; снижение мышечного тонуса. Распределение пациентов

с I паттерном в зависимости от этиологии поражения мозга, исхода, средней продолжительности нарушения сознания к моменту включения в исследование представлено в таблице 11.

Таблица 11 – Распределение пациентов с I паттерном в зависимости от этиологии и исхода ВС

ВС, n=103	ЧМТ, n=64	Гипоксия, n=17	ЦСА К, n=10	Менингоэнцефалит, n=8	Ишемический инсульт, n=4
ХВС, n=46	34	5	4	3	0
СМС «плюс», n=38	18	10	5	3	2
ВСМС, n=19	12	2	1	2	2
Средняя продолжи- тельность ВС к моменту поступления в отделение, месяцы	3,84 ±1,06	11,48 ±10,38	2,45 ±1,66	5,57 ±4,08	0,83 ±0,60

Из 64 пациентов с последствием ЧМТ, отнесенных к I паттерну, дислокацию структур головного мозга в остром периоде перенесли 37 (57,8%) пациентов.

Основной неврологической характеристикой I паттерна было снижение всех рефлекторных реакций на внешние стимулы. Появление реакции бодрствования у пациентов с I паттерном возникало преимущественно в ответ на стимуляцию (звуковую, тактильную). Вне стимуляции пациенты большую часть времени проводили с закрытыми глазами. Спонтанные эмоциональные реакции – гримасы боли и выражения удовольствия – наблюдали редко. Спонтанная рефлекторная активность была также крайне низкой. Проявления СГ были различны – от отсутствия признаков СГ до выраженной симпатикотонии, требовавшей фармакологической

коррекции. Признаки СГ тяжелой степени (>8 баллов по шкале пароксизмальной СГ) наблюдали у 33% пациентов (преимущественно с последствием ЧМТ – 60%), в связи с чем была применена методика «лечебной доминанты» (см. главу 2). В таблице 12 представлена частота наблюдений СГ, различных вариантов двигательных нарушений у пациентов с I паттерном течения.

Таблица 12 – Варианты коррекции СГ, распределение двигательных нарушений у пациентов с I паттерном ВС в зависимости от этиологии

Варианты коррекции СГ и другие клинические проявления	ЧМТ	Гипоксия	ЦС АК	Мениго – энцефалит	Ишемический инсульт
СГ – инфузия клофелина, n=28	16	10	1	0	1
СГ – методика «лечебной доминанты» (фентанил и клофелин), n=33	20	7	4	1	1
Мышечный тонус < 2 баллов по шкале Ашворта, n=77	49	16	6	4	2
Мышечный тонус > 2 баллов по шкале Ашворта (пирамидный тонус), n =26	15	1	4	4	2
Полинейропатия, n=48	24	17	4	1	2

При осмотре в рамках пассивной парадигмы ответ на слуховой стимул не регистрировали или наблюдали примитивный стартл-рефлекс в виде трепетания век или моргания, отчетливо связанный со звуковым стимулом.

Средний балл слуховой функции при оценке по шкале CRS-R составил $1,12 \pm 0,22$. При изучении двигательных рефлексов зрительной системы в основном выявлено отсутствие примитивных защитных рефлексов или стволовой уровень регуляции – трепетание век или моргание при быстром предъявлении визуальной опасности. Средний балл зрительной функции по шкале CRS-R составил $1,17 \pm 0,24$. При диагностике двигательных рефлексов соматосенсорной системы ствола преобладали отсутствие рефлекторных движений рта или стволовой уровень регуляции с

преобладанием тризма. При нанесении болевого стимула в области плеча или дистальной фаланги пальца наблюдали отсутствие двигательного ответа или позотоническую реакцию. У пациентов с последствием ЧМТ преимущественно наблюдали позотоническую реакцию с преобладанием тонуса в разгибателях рук – дещеребрационную ригидность. У пациентов с последствием нетравматической этиологии в ответ на боль чаще возникала поза декорткационной ригидности. Локализации точки нанесения болевого стимула не наблюдали. Средний балл при оценке двигательной функции по шкале CRS-R составил $1,05 \pm 0,27$. Оценка регуляторных механизмов стриопаллидарной системы и функций мозжечка: снижение мышечного тонуса < 2 баллов по шкале Ашворта выявлено у 72 пациентов (69,9%). У 48 из 72 пациентов снижение мышечного тонуса сочеталось с признаками полинейропатии критических состояний. Признаков повышения активности неостриатума в виде экстрапирамидного характера мышечного тонуса не отмечено.

Средний балл по шкале CRS-R при оценке оромоторной/вербальной функций составил $0,45 \pm 0,15$; коммуникации – $0,19 \pm 0,12$.

У одного пациента с последствием ЧМТ, находившегося 11 месяцев в ВС, наблюдали чередование периодов преобладания низкого мышечного тонуса (1 балл по шкале Ашворта) со снижением уровня бодрствования (открывание глаз только на стимуляцию) с периодами изменения мышечного тонуса по экстрапирамидному типу с повышением уровня бодрствования до 2 баллов по шкале CRS-R. Продолжительность каждого эпизода повышения тонуса составляла не более нескольких дней, в остальное время преобладало снижение мышечного тонуса.

Повышение активности неостриатума в виде гиперкинезов при I паттерне не наблюдали.

Были предложены модели структурных и функциональных нарушений головного мозга для каждого паттерна ВС. Красным цветом отмечены структуры, в которых, как предполагали, максимально выражены структурные изменения, синим цветом – структуры, в которых выявлены функциональные нарушения, обусловленные их деафферентацией, зеленым цветом обозначены структурно и

функционально сохранные отделы мозга. Для I паттерна течения ВС предложена модель структурно-функциональных нарушений, представленная на рисунке 3.

~ Медиальная орбитофронтальная кора, передняя часть поясной извилины, дополнительная моторная область, прекунеус
~ Таламусы
~ Базальные ганглии
~ Черная субстанция
~ Восходящая активирующая формация – ствол головного мозга

Рисунок 3 – Схематичное изображение структурных и функциональных изменений у пациентов с I паттерном ВС (модель)

3.2 Характеристика неврологической симптоматики при II паттерне ВС (гиперкинетическом)

Основными характеристиками данного паттерна считали наличие гиперкинезов: единичных или множественных миоклоний, дистонии, гемибаллизма. Также для II паттерна были характерны сохранные ориентировочные реакции – поворот глаз и/или головы в сторону источника звука в ответ на интенсивный звуковой раздражитель, не сопровождающийся фиксацией и слежением взором.

Следует отметить, что к II паттерну ВС отнесены только наблюдения с устойчивыми, нерелекторными гиперкинезами. Релекторные гиперкинезы, т. е. варианты стартл-миоклоний (вздрагивание или ритмичное моргание в ответ на хлопок, как правило, совпадающее с ритмом хлопков), свидетельствовавшие о диффузном надсегментарном поражении пирамидных трактов встречались при всех паттернах ВС и, как правило, были более ярко выражены у пациентов с последствием гипоксии. Распределение пациентов с II паттерном в зависимости от этиологии поражения мозга, исхода, средней продолжительности нарушения сознания к моменту включения в исследование представлено в таблице 13.

Таблица 13 – Распределение пациентов со II паттерном течения
в зависимости от этиологии и исхода ВС

Исход ВС	Этиология ВС			
	ЧМТ, n=21	Гипо- ксия, n=23	ЦСАК, n=1	Менингоэн- цефалит, n=6
ХВС, n=27	8	14	1	4
СМС «плюс», n=20	10	8	0	2
ВСМС, n=4	3	1	0	0
Средняя продолжительность ВС к моменту поступления, ме- сяцы	7,38±5,08	2,89±0,94	3	2,33±2,35

В таблице 14 представлена частота наблюдений СГ, различных вариантов двигательных нарушений у пациентов со II паттерном течения.

Таблица 14 – Варианты коррекции СГ, распределение двигательных нарушений у
пациентов с II паттерном ВС в зависимости от этиологии

Исход ВС	Этиология ВС			
	ЧМТ	Гипо- ксия	ЦСАК	Менингоэн- цефалит
Варианты коррекции СГ и другие клини- ческие проявления				
СГ, введение клофелина, n=26	8	12	0	6
СГ, методика «лечебной доминанты» (фентанил и клофелин), n=7	4	3	0	0
Мышечный тонус < 2 баллов по шкале Ашворта, n=13	8	3	0	2
Мышечный тонус > 2 баллов по шкале Ашворта (пирамидный тонус), n=33	11	17	1	4
Мышечный тонус > 2 баллов по шкале Ашворта (экстрапирамидный тонус), n=5	2	3	0	0
Полинейропатия, n=18	11	6	0	1

У пациентов со II паттерном ВС в состоянии покоя важно было оценить характер гиперкинеза, выявить наиболее вовлеченные в патологическую активность мышечные группы. У пациентов с последствием гипоксии чаще наблюдали неритмичные сокращения – генерализованные или сегментарные, как спонтанные, так и инициируемые движением или прикосновением. У пациентов с последствием ЧМТ гиперкинез чаще наблюдали в одной группе мышц или сегменте, амплитуда и частота нарастали во время выполнения движения, гиперкинез имел ритмичный характер. У 6 пациентов (11,7%) наблюдали различные варианты дистонии с возникновением патологических поз: у 4 пациентов с последствием гипоксии и у 2 пациентов после ЧМТ. Уровень бодрствования у пациентов со II паттерном ВС был выше, чем у пациентов с I паттерном, средний балл при оценке бодрствования по шкале CRS-R составил $2,22 \pm 0,16$. СГ преимущественно была выражена у пациентов с нетравматическим характером поражения мозга.

Выявление двигательных рефлексов слуховой системы при осмотре в рамках пассивной парадигмы: у 21 пациента (41,1%) отмечен корково-подкорковый уровень регуляции, который заключался в локализации источника звука. У остальных пациентов был выявлен стволовой уровень регуляции: возникал примитивный стартл-рефлекс. Средняя оценка слуховой функции составила $1,92 \pm 0,35$ балла. Двигательные рефлексы зрительной системы: глазодвигательные нарушения наблюдали только у 3 пациентов (5,8%) – у 1 пациента с последствием менингоэнцефалита (двусторонний частичный птоз и расхождение глазных яблок по горизонтали) и 2 пациентов с последствием ЧМТ (одностороннее поражение глазодвигательного нерва). У части пациентов со II паттерном течения ВС выявлен корково-подкорковый уровень регуляции – регистрировали фиксацию взора и/или слежение взором за ярким предметом или зеркалом. В большинстве наблюдений преобладал стволовой уровень регуляции – трепетание век или моргание при быстром предъявлении визуальной угрозы (стартл-рефлекс). При исследовании двигательных рефлексов соматосенсорной системы ствола при выполнении пассивной парадигмы преобладал стволовой уровень регуляции – средний балл по шкале CRS-R – $2,08 \pm 0,38$. При исследовании двигательных рефлексов соматосенсорной системы

ствола возникали различные варианты ответов, преобладал стволотой уровень регуляции – поза декортикационной или децеребрационной ригидности. У большинства пациентов наблюдали сложно дифференцируемый сгибательный рефлекс, более характерный для реакции укорочения (отдергивания, устранения) от источника боли. Кортотой уровень регуляции (локализация источника боли) не выявлен. Средняя оценка двигательной функции по шкале CRS-R составила $1,96 \pm 0,41$ балла. Оценка регуляторных механизмов стриопаллидарной системы и функций мозжечка: у всех пациентов с данным паттерном течения главным проявлением было повышение активности неостриатума, которое клинически проявлялось в виде различных вариантов гиперкинезов. Гиперкинезы имели низкий порог инициации – при резком звуке, прикосновении к пациенту, амплитуда и ритм гиперкинезов увеличивались. Также одной из отличительных черт гиперкинезов была резистентность к проводимой терапии и привязанность к циркадианному ритму пациента – во время сна гиперкинезы не возникали.

Поведенческие реакции при осмотре в рамках активной парадигмы при II паттерне не выявлены. Однако при уменьшении выраженности гиперкинезов, как правило, наблюдали появление контакта с пациентом и возникновение целенаправленных реакций в рамках активной парадигмы. Таким образом, гиперкинезы отражали не только вариант патологически организованного двигательного акта, но и сложное иерархическое нарушение регуляции таламокортикальных связей на фоне устойчиво функционирующего генератора патологически усиленного возбуждения (ГПУВ) в моторных зонах. Оценка по шкале гиперкинезов выполнена у 46 пациентов (таблица 15 – см. приложение).

У пациентов с последствием ЧМТ преобладали гиперкинезы, локализующиеся в руке и сопровождавшиеся дистоническим компонентом в виде латерокапута или тортиколлиса, торсией туловища. У пациентов с последствием гипоксии гиперкинезы чаще носили генерализованный характер, преимущественно была вовлечена мускулатура лица (круговые мышцы глаз и рта), также наблюдали миоклонии в мышцах рук, в меньшей степени – туловища и ног. Гиперкинезы у пациентов с гипоксическим поражением мозга характеризовал более устойчивый характер

проявлений в течение бодрствования, чем у пациентов с последствием ЧМТ. Гиперкинезы исчезали только во время сна, плохо поддавались фармакологической коррекции.

На фото представлены позы пациентов при различных вариантах гиперкинезов. Все пациенты, представленные на фото, перенесли остановку кровообращения, которая привела к развитию ВС (рисунок 4,5).



Рисунок 4 – Пациентка Ц. после остановки кровообращения в состоянии гиперкинеза с постоянными насильственными движениями в ногах и руках, поворотом головы и зажмуриванием глаз



Рисунок 5 – Пациент А. после остановки кровообращения, гиперкинез с дистонией с разведением рук в стороны. Фото выполнено в момент проведения анестезии севофлюраном, при этом руки остаются в прежней патологической позе, несмотря на глубокую седацию, что обусловлено сформировавшимися контрактурами

Существует мнение о том, что в основе патогенеза гиперкинезов лежит формирование ГПУВ в базальных ядрах, которые находятся в состоянии деафферентации на фоне структурных поражений коры и таламусов (рисунок 6).

~ Зоны смежного кровоснабжения коры, кора затылочных долей
~ Таламусы
~ Базальные ганглии
~ Черная субстанция
~ Восходящая активирующая формация – ствол головного мозга

Рисунок 6 – Схематичное изображение структурных и функциональных изменений у пациентов со II паттерном ВС (модель)

3.3. Характеристики неврологической симптоматики при III паттерне (лимбических реакций)

Основными характеристиками III паттерна считали стереотипную реакцию в виде появления гримасы боли, недовольства, плача на любую внешнюю стимуляцию (прикосновение, вербальная команда); пациенты без трахеостомической канюли издавали громкие «мычащие» звуки, стоны, без отчетливой вербализации; наблюдали спонтанную и вызванную рефлексорную активность в виде возникновения стартл-рефлексов на звук (стартл-миоклония в виде вздрагивания или закрытие век в ответ на хлопок, усиление тризма в ответ на внешние воздействия).

Согласно международным критериям диагноза ВС, возможны появления реакций в виде гримасы в ответ на боль, звуковой раздражитель, зажмуривание в ответ на приближающуюся угрозу. Данный вариант стереотипных ответных реакций на внешние раздражители наблюдали в некоторых случаях более устойчиво, что позволило отнести их к единому паттерну течения ВС.

Распределение пациентов с III паттерном в зависимости от этиологии поражения мозга, исхода, средней продолжительности нарушения сознания к моменту включения в исследование представлено в таблице 16.

Таблица 16 – Распределение пациентов с III паттерном в зависимости от этиологии и исхода ВС

Исход ВС	Этиология			
	ЧМТ, n=19	Гипоксия, n=39	ЦСАК n=1	Менингоэнцефалит, n=6
ХВС, n=36	5	26	1	4
СМС «плюс», n=21	11	10	0	0
ВСМС, n=8	3	3	0	2
Средняя продолжительность ВС к моменту поступления пациентов, месяцы	6,82±2,91	5,15±1,56	5	2,25±1,67

При осмотре в рамках парадигмы «состояние покоя» наблюдали устойчивый уровень бодрствования (средний балл по шкале CRS-R при оценке бодрствования составлял $2,15 \pm 0,14$). Отличительной чертой было наличие устойчивых стереотипных лимбических примитивных реакции в виде гримасы боли, недовольства, возникающих как спонтанно, так и в ответ на различные внешние раздражители. Пациенты без трахеостомической канюли издавали громкие звуки – крики, мычание. Различимой вербализации не отмечено. У 15 (23,0 %) из 65 пациентов негативные лимбические реакции носили постоянный характер, прекращались только во время сна. В таблице 17 представлена частота наблюдений СГ, различных вариантов двигательных нарушений у пациентов с III паттерном течения.

Таблица 17 – Варианты коррекции СГ, распределение двигательных нарушений у пациентов с III паттерном ВС в зависимости от этиологии

Варианты коррекции СГ и другие клинические проявления	Этиология ВС			
	ЧМТ	Гипоксия	ЦСАК	Менингоэнцефалит
СГ (ведение клофелина), n=17	10	6	0	1
СГ создание «лечебной доминанты» (фентанил и клофелин), n=19	12	6	1	0
Мышечный тонус < 2 баллов по шкале Ашворта, n=13	9	3	1	0
Мышечный тонус > 2 по шкале Ашворта (пирамидный тонус), n=33	18	13	0	2
Мышечный тонус > 2 баллов по шкале Ашворта (экстрапирамидный тонус), n=14	7	6	0	1
Полинейропатия, n=19	10	7	1	1

Выполнение пассивной парадигмы: при выявлении двигательных рефлексов слуховой системы корково-подкорковый уровень регуляции в виде локализации источника звука наблюдали у 15 пациентов (23,0 %), стволовой уровень регуляции – стартл-рефлекс – у 45 пациентов (69,2%). Полное отсутствие реакции на слуховой стимул отмечено у 5 пациентов (7,7%). Выявление двигательных рефлексов зрительной системы при выполнении пассивной парадигмы было ограничено глазо-двигательными нарушениями у 4 пациентов (6,2%). Отчетливого корково-подкоркового уровня регуляции (фиксация взора и/или слежение взором за ярким предметом или зеркалом) не выявлено. Стволовой уровень регуляции – трепетание век или моргание при быстром предъявлении визуальной опасности отмечен у 48 пациентов (73,8%). При оценке зрительной функции по шкале CRS-R средний балл составил $1,62 \pm 0,27$. Двигательные рефлексы соматосенсорной системы ствола при выполнении пассивной парадигмы: корковый уровень регуляции – нерелекторные

движения рта, спонтанная вокализация, возникающая при выполнении команд, выявлены у 3 пациентов (4,6%); стволовой уровень регуляции – преобладал рефлекс закрывания рта с тризмом. Средний балл при оценке оромоторных/вербальных реакций по шкале CRS-R составил $0,71 \pm 0,20$. Двигательные рефлексы соматосенсорной системы ствола при выполнении пассивной парадигмы: у большинства пациентов в ответ на болевой стимул возникала поза декортикационной ригидности. Кортикальный уровень регуляции с попыткой локализации боли наблюдали у 5 пациентов (7,7%). Оценка регуляторных механизмов стриопаллидарной системы и функций мозжечка при пассивной парадигме: снижение активности неостриатума и мозжечка – снижение мышечного тонуса наблюдали у 14 пациентов (21,5%), при этом у всех пациентов со сниженным мышечным тонусом выявлены признаки перенесенной полинейропатии критических состояний. Признаки повышения активности неостриатума в виде экстрапирамидного характера мышечного тонуса отмечены у 14 пациентов (21,5%). У 33 пациентов (50,7%) мышечный тонус превышал 2 балла по шкале Ашворта, а также преобладал пирамидный тип повышения тонуса. На различные по характеру и интенсивности стимулы пациенты данной группы реагировали стереотипно: гримасой недовольства, повышением мышечного тонуса, оживлением стартл-рефлексов. Преобладали негативные эмоциональные реакции: выражение недовольства, плач и крики, которые возникали как спонтанно, так и в ответ на внешние стимулы. У части пациентов описанные рефлекторные реакции сопровождались признаками СГ.

Приведем клиническое описание нескольких пациентов с III паттерном ВС.

Пациентка Д., 47 лет (история болезни №30872/С2017), перенесла остановку кровообращения на фоне печеночной недостаточности. После периода комы наблюдали выход в ВС. В течение первого месяца нахождения в ВС сформировались негативные лимбические реакции в виде гримасы недовольства, плача на любые внешние раздражители (возникали даже при легком прикосновении к пациентке). Также выявлены стартл-рефлексы: на любой резкий звук (хлопок в ладоши) возникала генерализованная миоклония в виде общего вздрагивания и зажмуривания глаз, зрительный стартл-рефлекс (зажмуривание при резком приближении к

лицу пациентки руки или молоточка). По шкале CRS-R – 6 баллов: слуховая функция – 1 балл, зрительная – 1, двигательная – 1, оромоторная/вербальная – 1, коммуникация – 0, бодрствование – 2. Трахеостомическая трубка была удалена на 3 месяце нахождения в ВС, после чего больная постоянно издавала стоны, крики. Мышечный тонус был повышен в сгибателях рук и ног до 3 баллов по шкале Ашворта, сухожильные и периостальные рефлексы 4+, симптом Бабинского с двух сторон. На МРТ головного мозга выявлены диффузные атрофические изменения, характерные для гипоксического варианта поражения мозга. При выполнении ^{18}F -ФДГ ПЭТ отмечен диффузный однородный гипометаболизм ^{18}F -ФДГ во всех отделах коры головного мозга со снижением уровня метаболизма на 60–70%. Метаболизм был незначительно выше в корковых отделах полюсов обеих лобных долей (снижение на 30–40%) и области зрительного анализатора затылочных долей (снижение на 30–40%). При наблюдении пациентки в течение 12 месяцев сознание не восстановилось, она по-прежнему находилась в ХВС (оценка по шкале CRS-R – 6 баллов), преобладали негативные эмоции на любые раздражители – третий паттерн ВС.

Пациентка Б., 30 лет (история болезни № 301/С2010). Из анамнеза известно, что пациентка пострадала в результате пожара, поступила в НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе в крайне тяжелом состоянии – кома 1, декомпенсация сахарного диабета – кетоацидоз. Период комы составил около 14 суток с дальнейшим выходом в ВС. При поступлении в отделение состояние стабильное, дыхание спонтанное, трахеостомический ход зажил, гемодинамика стабильная. Наблюдали постоянные крики и мычание, гримасы страдания, возникающие как спонтанного, так и в ответ на внешние стимулы. Особенно отчетливо данная реакция возникала в ответ на голос матери. Данные эпизоды длились 5–10 секунд, купировались самостоятельно. При оценке по шкале CRS-R – 6 баллов: слуховая функция – 1 балл, зрительная – 1, двигательная – 1, оромоторная/вербальная – 1, коммуникация – 0, бодрствование – 2 балла. Мышечный тонус был повышен в сгибателях рук и разгибателях ног до 2 баллов по шкале Ашворта, сухожильные и периостальные рефлексы 4+, симптом Бабинского с двух сторон.

На МРТ с ДТР МРТ – признаки токсически-гипоксического поражения теменно-затылочных областей, базальных ядер, мозжечка, определялось диффузное симметричное обеднение трактов обеих затылочных долей, левой теменной доли, снижение КФА в валике и колене мозолистого тела (рисунок 7). При МРС выявлены признаки нейрональной дисфункции в коре, таламусах, подкорковых ядрах. При проведении ^{18}F -ФДГ ПЭТ на 2-м месяце нахождения в ВС выявлен диффузный гипометаболизм глюкозы в коре больших полушарий, наиболее выраженный в коре стыка височных, теменных, затылочных долей (рисунок 8). Через месяц после первого исследования выполнен повторный ^{18}F -ФДГ ПЭТ – отмечена положительная динамика энергетического метаболизма в коре лобных долей. При наблюдении за больной в течение последующих 4 месяцев отмечено постепенное расширение сознания до СМС «минус», по шкале CRS-R – 10 баллов: слуховая функция – 2 балла, зрительная – 2, двигательная – 2, оромоторная/вербальная – 2, коммуникация – 0, бодрствование – 2. Пациентка фиксировала взор, переводила его по просьбе, слов не произносила, но пыталась шевелить губами. Сохранялся насильственный плач, спонтанные крики. Продолжительность нарушения сознания составила более 9 лет: уровень сознания СМС «минус» – пациентка пыталась произнести отдельные звуки, по-прежнему часто возникали негативные эмоции, но в то же время появились смех и улыбка на приятные стимулы.

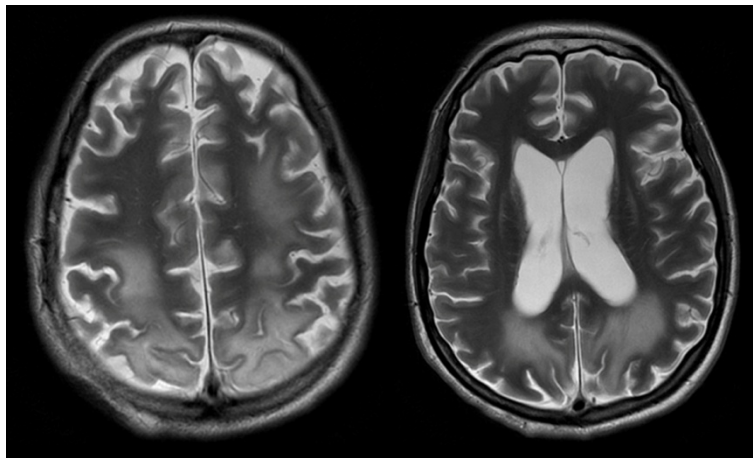


Рисунок 7 – МРТ головного мозга пациентки Б. (описание в тексте)

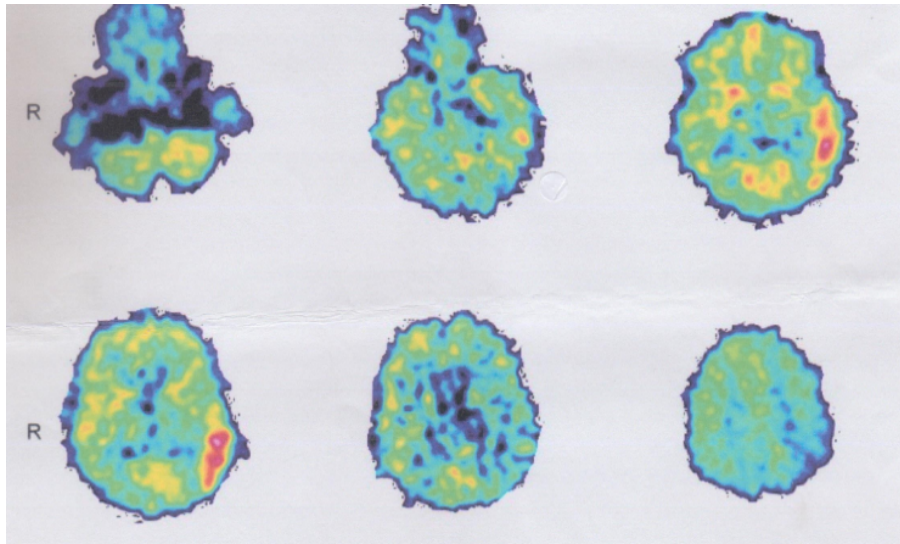


Рисунок 8 – Результаты ^{18}F -ФДГ ПЭТ пациентки Б. (описание в тексте)

Являлись ли наблюдаемые у пациенток примитивные эмоции признаками сознания? На наш взгляд, нет, так данные эмоции были не дифференцированы в зависимости от внешнего раздражителя. Различные варианты стимулов – как приятные, так и болезненные – вызывали гримасы недовольства и крик. Описанные эмоции наблюдали и вне воздействия какого-либо раздражающего фактора. По результатам анализа ^{18}F -ФДГ ПЭТ выявлено угнетение метаболизма коры головного мозга, что подтверждает, что эти реакции не являлись осознанными поведенческими актами. У пациентки Б. за 9 лет ХНС расширилась палитра лимбических реакций – появились улыбка и смех, но существенно уровень сознания не изменился и соответствовал уровню СМС «минус».

Патогенез примитивных лимбических реакций у пациентов в ВС остается до конца неясным. Возможно, в формировании стереотипного ответа в виде примитивной негативной реакции принимают участие мезенцефальная ретикулярная формация, которая является компонентом лимбической системы, а также центральное серое вещество, играющее большую роль в реализации эмоционально-мотивационных реакций. Например, при электрической стимуляции центрального серого вещества у животных наблюдали изменение поведения в сторону агрессивно-оборонительного поведения с эмоционально-вегетативными проявлениями [Бехтерева Н.П., 1988]. При различных вариантах потери коркового контроля данные реакции оставались единственным вариантом недифференцированных ответных реакций на

любой внешний раздражитель. Возможно, у пациентов с III паттерном были сохранены взаимосвязи мезенцефальной ретикулярной формации с гипоталамусом, что позволяло реализовать данную реакцию. Деафферентация таламусов и гипоталамусов на фоне обширного поражения окружающих участков мозга по закону Кеннона-Розенблюта приводила к формированию избыточной реакции, реализуемой мезенцефальными отделами ретикулярной формации (рисунок 9). Поскольку лимбической системе отводят роль координатора в обеспечении эмоционального реагирования, мы назвали наблюдаемые примитивные реакции «лимбическими».

Зоны смежного кровоснабжения коры, кора затылочных долей
~ Таламусы
~ Базальные ядра (преимущественно неостриатум)
~ Лимбические структуры (nucleus accumbens), миндалина, гиппокамп
~ Черная субстанция
~ Восходящая активирующая формация – ствол головного мозга

Рисунок 9 – Схематичное изображение структурных и функциональных изменений у пациентов с III паттерном ВС (модель)

Данный паттерн неврологической симптоматики сочетался с плохим вариантом исходов у пациентов с последствием гипоксии и менингоэнцефалита. В то же время у пациентов с последствием ЧМТ варианты исходов были различными. Таким образом, эмоциональные реакции не являлись прогностически благоприятным признаком восстановления сознания у обследованных пациентов, но отражали определенный вариант сложившегося модуля нарушения взаимосвязей корковых и подкорковых структур. Особенностью III паттерна ВС было также длительное сохранение признаков СГ.

3.4. Характеристика неврологической симптоматики при IV паттерне (преобладание экстрапирамидной симптоматики)

Основные характеристики IV паттерна представлены повышением мышечного тонуса с отчетливым экстрапирамидным характером изменения тонуса в виде ригидности, симптома «зубчатого колеса», другими проявлениями экстрапирамидной симптоматики – кататонией, тремором, гипомимией и т.д. Возможна спонтанная рефлекторная активность в виде генерализованной реакции с повышением мышечного тонуса с формированием паттерна децеребрационной или реже декортикационной ригидности. Из 55 пациентов с последствием ЧМТ у 43 механизм и клинические проявления соответствовали ДАП. Распределение пациентов с IV паттерном в зависимости от этиологии поражения мозга, исхода, средней продолжительности нарушения сознания к моменту включения в исследование представлено в таблице 18.

Таблица 18 – Распределение пациентов с IV паттерном в зависимости от этиологии и исхода ВС

Исход ВС	Этиология				
	ЧМТ, n=55	Гипоксия, n=10	ЦСАК, n=4	Менингоэнцефалит, n=1	Ишемический инсульт, n=2
ХВС, n=11	8	3	0	0	0
СМС «плюс», n =24	19	3	2	0	0
ВСМС, n=37	28	4	2	1	2
Средняя продолжительность ВС к моменту поступления пациентов в отделение, месяцы	3,24±1,0	2,75±2	10,8±7,8	1	1

В таблице 19 представлена частота наблюдений СГ, различных вариантов двигательных нарушений у пациентов с IV паттерном течения.

Таблица 19 – Варианты коррекции СГ, распределение двигательных нарушений у пациентов с IV паттерном ВС в зависимости от этиологии

Варианты коррекции СГ и другие клинические проявления	Этиология ВС				
	ЧМТ	Гипоксия	ЦСА К	Менингоэнцефалит	Ишемический инсульт
СГ (введение клофелина), n=17	11	4	2	0	0
СГ создание «лечебной доминанты» (фентанил и клофелин), n=19	13	4	0	1	1
Мышечный тонус > 2 баллов по шкале Ашворта \ (преобладание \ пирамидного тонуса), n=8	2	2	2	1	1
Мышечный тонус > 2 баллов по шкале Ашворта (преобладание экстрапиримидного тонуса), n=65	54	8	2	0	1
Полинейромиопатия, n=23	16	4	1	1	1

При осмотре в рамках парадигмы «состояния покоя» преобладала поза децеребрационной ригидности, характерна была гипомимия. Средний балл при оценке бодрствования по шкале CRS-R – $2,37 \pm 0,15$.

Осмотр в рамках пассивной парадигмы: корково-подкорковый уровень регуляции двигательных рефлексов слуховой системы (локализация источника звука) наблюдали у 23 пациентов (31,9%), стволовой уровень регуляции (стартл-рефлекс)

– у 25 пациентов (34,7%), полное отсутствие реакции на слуховой стимул – у 22 пациентов (30,5%). Средний балл при оценке слуховой функции по CRS-R составил $2,64 \pm 0,29$. Ограничения к выявлению двигательных рефлексов зрительной системы при выполнении пассивной парадигмы в виде глазодвигательных нарушений наблюдали у 5 пациентов (6,9%) (частичный или полный птоз, все пациенты перенесли диффузное аксональное поражение третьей степени). Кортиково-подкорковый уровень регуляции двигательных рефлексов зрительной системы – фиксация взора и/или слежение взором за ярким предметом или зеркалом не выявлены. Стволовой уровень регуляции – трепетание век или моргание при быстром предъявлении визуальной опасности – наблюдали у 37 пациентов (51,4%). Средний балл при оценке зрительной функции по шкале CRS-R составил $2,87 \pm 0,31$. Выявление двигательных рефлексов соматосенсорной системы ствола: наблюдали стволовой уровень регуляции с преобладанием тризма или полное отсутствие рефлекса. Средний балл оценки оромоторных/вербальных реакций по шкале CRS-R составил $1,34 \pm 0,18$. При нанесении болевого раздражителя наблюдали стволовой уровень регуляции – в ответ на боль возникала позотоническая реакция – поза декортикационной или децеребрационной ригидности или устранение конечности. Повышение мышечного тонуса у большинства пациентов сопровождалось тремором. Кортиково-стволовой уровень регуляции с попыткой локализации боли наблюдали у 4 пациентов (5,5%). Оценка регуляторных механизмов стриопаллидарной системы и функций мозжечка: экстрапирамидный характер мышечного тонуса выявлен у 56 пациентов (77, 7%). Средний балл по шкале Ашворта составил 3,8. Средний балл при оценке двигательных функций по шкале CRS-R составил $1,77 \pm 0,36$.

Клинический пример

Пациент 3., 18 лет (история болезни №2720/ С2012), сбит автомобилем. Первично проходил лечение в стационаре с диагнозом «ЧМТ, ДАП, ушиб головного мозга тяжелой степени, сдавление острой субтотальной гематомой лобно-височно-теменной области слева, первичный ушиб ствола головного мозга, отек и дислокация головного мозга, ушиб правого легкого». Поступил в отделение через 3 месяца в ВС. Дыхание спонтанное через трахеотомию. Оценка по шкале CRS-R – 3 балла:

слуховая функция – 0 баллов, зрительная – 0, двигательная – 1, оромоторная/вербальная – 1, коммуникация – 0, бодрствование – 1. Повышение мышечного тонуса по экстрапирамидному типу до 4 баллов по шкале Ашворта. Выраженные признаки СГ по шкале симпатикотонии – 8 баллов. Спонтанно и в ответ на боль возникала поза децеребрационной ригидности (рисунок 10).



Рисунок 10 – Пациент 3. во время пароксизма СГ: гипергидроз, повышение мышечного тонуса с возникновением позы децеребрационной ригидности

По данным ^{18}F -ФДГ ПЭТ имел место выраженный гипометаболизм в коре и передних подкорковых ядрах левого большого полушария, перекрестный корково-таламо-мозжечковый диашиз. Локальное повышение уровня метаболизма глюкозы в правой височной доле (рисунок 11).

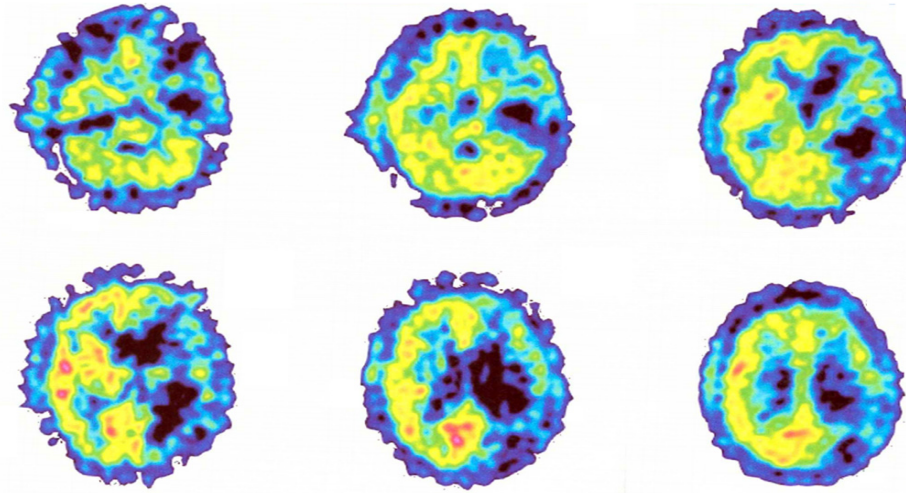


Рисунок 11 – Результаты ^{18}F -ФДГ ПЭТ пациента 3. (описание в тексте)

При фМРТ головного мозга получена активация зон Брока и Вернике. В процессе лечения в течение 2 месяца достигнута положительная динамика в виде расширения сознания до уровня СМС «плюс», в течение года наблюдалось дальнейшее восстановление сознания до уровня ВСМС.

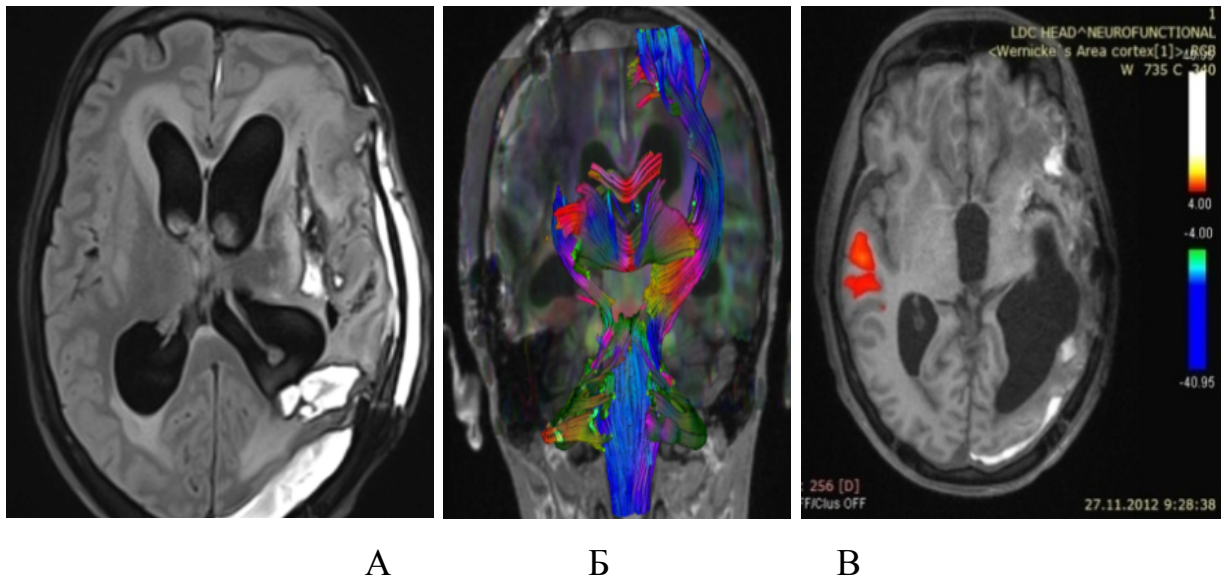


Рисунок 12 - МРТ головного мозга пациента 3. А – следствие контузионных и постоперационных изменений в проекции левого полушария головного мозга; Б – ДТР МРТ – грубое нарушение кортикоспинальных трактов левого полушария, дегенерация трактов в проекции моста и ствола мозга слева; В – фМРТ – активация зоны Вернике во время пассивной парадигмы

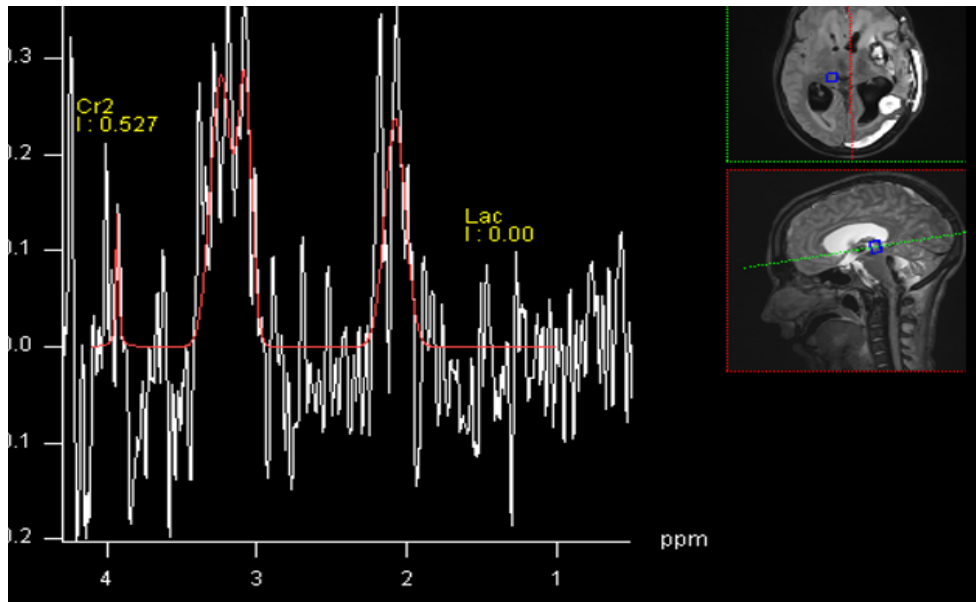


Рисунок 13 – Многовоксельная МРС пациента 3. Грубые метаболические изменения в зоне обоих таламусов с наличием пика лактата



Рисунок 14 – Пациент 3. через год после ЧМТ восстановление до уровня ВСМС (самостоятельно ест, рисует), сохраняется правосторонняя гемиплегия

Характерными клиническими проявлениями у пациентов с данным паттерном течения были повышение мышечного тонуса по экстрапирамидному типу с формированием симптома «зубчатого колеса», а также тремор покоя, гипомимия. Экстрапирамидная симптоматика сохранялась первое время и при восстановлении признаков сознания, затем регрессировала. Поскольку у пациентов с IV паттерном доминировала экстрапирамидная симптоматика, предполагалось, что максимальные структурные и функциональные нарушения будут обнаружены в базальных ядрах (рисунок 15).

~ Медиальная орбитофронтальная кора, передняя часть поясной извилины, дополнительная моторная область, прекунеус
~ Таламусы
~ Базальные ядра, неостриатум
~ Мозолистое тело
~ Черная субстанция
~ Восходящая активирующая формация – ствол головного мозга

Рисунок 15 – Схематичное изображение структурных и функциональных изменений у пациентов с IV паттерном ВС (модель)

Несмотря на тяжелое течение острого периода с длительным периодом комы у данной категории пациентов, у некоторых из них наблюдали хороший исход с практически полным восстановлением когнитивных функций. Следует отметить, что восстановление сознания у пациентов с данным паттерном течения имело стадийность, описанную ранее Т.А. Доброхотовой и О.С. Зайцевым [Доброхотова Т.А. и соавт., 1996]. Так, по мере восстановления сознания первично пациенты переходили из ВС в фазу гиперкинетического мутизма с эмоциональными реакциями, затем постепенно восстанавливается речь и корковые функции.

3.5. Сравнительная характеристика показателей шкалы CRS-R при различных паттернах вегетативного состояния

Проведен анализ средних значений каждого раздела шкалы CRS-R у пациентов с четырьмя паттернами течения ВС. В таблице 20 представлено распределение средних значений по шкале CRS-R и абсолютные показатели выраженности СГ у пациентов в зависимости от наблюдаемого неврологического паттерна.

Таблица 20 – Средние значения баллов по шкале CRS-R и показателям СГ у пациентов с каждым паттерном течения ВС

Показатели по шкале CRS-R	паттерн I	паттерн II	паттерн III	паттерн IV
Слуховая функция	1,12±0,22	1,92±0,35	1,51±0,26	2,64±0,29
Зрительная функция	1,17±0,24	2,08±0,38	1,62±0,27	2,87±0,31
Двигательная функция	1,05±0,27	1,96±0,41	1,39±0,29	1,77±0,36
Оромоторная/вербальная функция	0,45±0,15	1,02±0,23	0,71±0,20	1,34±0,18
Коммуникация	0,19±0,12	0,29±0,16	0,27±0,14	0,72±0,18
Бодрствование	1,57±0,13	2,22±0,16	2,15±0,14	2,37±0,15
Средняя продолжительность нарушения сознания к моменту поступления, месяцы	4,84±1,88	5,02±2,53	5,33±1,28	3,61±1,07
Средний балл по шкале CRS-R при поступлении в отделение	4,89±0,59	6,94±1,00	5,78±0,85	7,20±0,92
Средний балл по CRS-R через 12 месяцев после ЧМТ и 6 месяцев после нетравматического поражения мозга	8,81±0,13	9,74±1,42	7,86±1,12	13,03±1,26
СГ («лечебная доминанта» фентанил и клофелин, %)	34	8	20	23
СГ (введение клофелина, %)	28	19	17	17

Наибольшая средняя продолжительность ВС к моменту обследования была у пациентов со II и III паттернами ВС. Оценка в баллах по шкале CRS-R при поступлении в отделение самой высокой была у пациентов с IV паттерном. У пациентов с данным паттерном наблюдали и лучшие результаты при наблюдении через 12 месяцев после травматического повреждения мозга и 6 месяцев после нетравматического. Шкала CRS-R оказалась эффективна при выявлении ориентировочных зрительных, слуховых и стартл-рефлексов при осмотре в рамках пассивной парадигмы, а также в дальнейшем для выявления первых признаков сознания в рамках активной парадигмы. Однако выделение клинических типов течения ВС с помощью данной шкалы оказалось невозможным. У пациентов всех паттернов наблюдались сравнимые показатели по слуховой, зрительной, двигательной, оромоторной и коммуникативной шкалам.

Признаки выраженной СГ, требовавшей фармакологической коррекции, наблюдались у пациентов со всеми паттернами течения, но больший процент выраженных симпатических нарушений, требовавший коррекции клофелином и/или фентанилом-клофелином был отмечен у пациентов с I паттерном ВС. Возможно, выраженность симпатических реакций обуславливала наблюдаемое снижение уровня бодрствования у пациентов с данным паттерном течения.

С целью выявления устойчивых признаков или их сочетания, оцениваемых по шкале CRS-R, которые позволяют выявить один из паттернов течения ВС, был применен метод машинного обучения. Проанализированы данные по возрасту, этиологии, длительности нарушения сознания до поступления в отделение, а также показатели, полученные при оценке по шкале CRS-R во время поступления в отделение и итоговые результаты наблюдения.

Машинный метод «без учителя» также позволил выделить четыре основных группы пациентов в ВС. К первой группе были отнесены пациенты, отличающиеся большей тяжестью характеристик при поступлении – более продолжительный период комы, более низкий балл по шкале CRS-R при поступлении и дальнейшем наблюдении. Пациенты второй и третьей групп были схожи между собой по продолжительности ВС к моменту поступления в отделение, но различались этиологией поражения мозга. При этом у пациентов второй группы в динамике повышались показатели оценки зрительной функции по шкале CRS-R, а у пациентов третьей группы повышались показатели оценки моторных функций. К четвертой группе были отнесены пациенты в возрасте до 22 лет. Эту группу отличал самый высокий балл по шкале CRS-R через 12 месяцев после ЧМТ и 6 месяцев после не-травматического поражения. Данное распределение пациентов по группам при использовании машинного метода не совпадало с распределением пациентов по клиническим характеристикам – паттернам течения ВС.

Резюме

Разделение пациентов на четыре основных паттерна течения было основано на выделении наиболее устойчивой комбинации неврологической симптоматики, наблюдавшейся у обследованных пациентов в ВС. 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 таламокортикальных связей, так и интегрированность ответных реакций пациента с возможностью их реализации на стволовом, подкорковом или корковом уровнях. 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. 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. Функциональная активность неостриатума и мозжечка была оценена как в рамках парадигмы «состояние покоя», так и в рамках пассивной парадигмы путем нанесения различных раздражителей (болевых, тактильных, слуховых).

Осмотр в рамках активной парадигмы позволял выявить первые признаки восстановления сознания, а также дальнейшего расширения сознания – переход из СМС в ВСМС. 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 отражено в предложенных теоретических моделях. Следующим этапом работы было сопоставление предложенных структурно-функциональных моделей поражения мозга при каждом паттерне течения с результатами применения методик нейровизуализации.

ГЛАВА 4. ЗНАЧЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ В ВЫЯВЛЕНИИ СТРУКТУРНЫХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ НАРУШЕНИЕМ СОЗНАНИЯ, ОПРЕДЕЛЕНИИ ПАТТЕРНА ТЕЧЕНИЯ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ ДАЛЬНЕЙШЕГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ СОЗНАНИЯ

С целью выявления структурных нарушений, лежащих в основе наблюдаемых неврологических нарушений, у всех пациентов применяли различные методики нейровизуализации с последующим анализом полученных данных и сопоставлением с паттерном течения ВС и дальнейшим исходом.

4.1. Результаты магнитно-резонансной томографии со стандартным набором импульсных последовательностей

Из 291 пациента, находящихся в ВС, МРТ головного мозга в стандартных режимах была выполнена 275 пациентам. Противопоказаниями к проведению МРТ у 16 пациентов было наличие металлических конструкций или кардиостимулятора. Среди пациентов с I паттерном течения МРТ головного мозга выполнена 100 из 103, со II паттерном течения – 49 из 51, с III паттерном течения – 60 из 65, с IV паттерном – 66 из 72 пациентов.

Первоначальной задачей считали выявление взаимосвязи между структурными изменениями мозга, выявленными на стандартных режимах МРТ и наблюдаемым неврологическим паттерном течения ВС. Выполнено сопоставление выявленных на МРТ структурных изменений с предложенными теоретическими моделями структурных и функциональных нарушений для каждого паттерна течения. В результате анализа полученных данных было составлено уравнение регрессии для определения предсказанного паттерна течения (Y):

$$Y=2,88-0,09X1-0,36X2-0,19X3+0,30X4+0,23X5+0,12X6-0,14X7-0,57X8+0,04X9,$$

где

Y- предполагаемый паттерн течения ХНС;

X1 – изменение сигнала от полушарий;

X2 – изменение МР сигнала от ствола мозга;

X3 – от мозжечка,

X4 – от правой височной доли;

X5 – от левой височной доли;

X6 – от правой лобной доли;

X7 – от левой лобной доли;

X8 – от правой теменной доли;

X9 – от левой теменной доли.

Ни один из данных коэффициентов не оказался значимым (на уровне значимости 95%).

При расчете по данной формуле совпадений фактического отнесения пациента к определенному паттерну течения и расчетному не было выявлено у пациентов с I паттерном течения. У пациентов со II паттерном течения совпадение фактических и расчетных показателей были у 7 (14,28%) из 49 обследованных пациентов. У пациентов с III паттерном течения совпадения получены у 26 (43%) из 60 пациентов. Вероятность определения пациента со II паттерном течения по данному уравнению составляла 0,35, а с III паттерном течения – 0,60. Исходя из результатов математического анализа, можно сделать вывод, что представленное уравнение регрессии может быть использовано для выявления пациентов с III паттерном течения (преобладанием лимбических реакций).

Затем более детально были рассмотрены варианты поражения подкорковых структур, мозолистого тела и различных отделов ствола, а также их взаимосвязи с наблюдаемой неврологической симптоматикой. Были включены в математический расчет показатели от следующих структур: правый таламус (X1), левый таламус (X2), правые подкорковые ядра (X3), левые подкорковые ядра (X4), мозолистое

тело (X5), мезенцефальные отделы ствола (X6), понтинные отделы ствола (X7), бульбарные отделы ствола (X8). Уравнение регрессии для определения предсказанного значения группы (Y) имело вид:

$$Y = 2,49 + 0,46 X_1 - 0,05 X_2 - 0,17 X_3 - 0,10 X_4 - 0,06 X_5 - 0,13 X_6 - 0,39 X_7 - 0,02 X_8$$

При этом также ни один из коэффициентов не оказался значимым (на уровне значимости 95%). Совпадения по расчетным и клиническим показателям были выявлены в 14 (28,57%) наблюдениях со II паттерном течения и в 16 (26,66%) – с III паттерном. Вероятность расчета по данной формуле с отнесением наблюдения ко II паттерну течения составила 0,78, а к III – 0,50. Данное уравнение регрессии могло быть использовано для выявления наблюдений со II паттерном течения. Отнести наблюдения к I и IV паттернам течения с использованием данного уравнения не удалось. Наиболее значимо для наблюдений со II паттерном течения оказалось повреждение правого таламуса – наличие данного повреждения на 74% зависело от этого показателя, что соответствовало с предложенной моделью структурного поражения мозга для II паттерна (таблица 21).

Таблица 21 – Количество расчетных совпадений (полученных по результатам анализа МРТ головного мозга) с фактическим отнесением пациентов к одному из паттернов течения ВС

Количество расчетных и фактических совпадений	паттерн I, n=100	паттерн II, n=49	паттерн III, n=60	паттерн IV, n=66
Полное совпадение	0	10 (20,40%)	31 (51,66%)	0
Совпадение только по одному критерию	0	31 (63,26%)	15 (25%)	0
Отсутствие совпадения	100 (100%)	8 (16,32%)	14 (23,33%)	66 (100%)

Максимальное совпадение расчетных и фактических показателей получено у пациентов со II и III паттернами течения. Наибольшее число совпадений с

предполагаемой моделью получено при III паттерне течения ВС. Отсутствие совпадений полученных данных с предполагаемой моделью при I и IV паттернах течения возможно обусловлено неоднородностью этиологии и объема поражения головного мозга в данных наблюдениях. При анализе режимов стандартных режимов МРТ не удалось выявить взаимосвязь структурных поражений мозга с наблюдаемой неврологической симптоматикой. У пациентов со II и III паттернами течения поражение коры головного мозга и подкорковых структур было более значимо для отнесения к данному паттерну. Изменения МР-сигнала у пациентов с данными паттернами преимущественно локализовались в коре лобных и теменных долей, хвостатых ядрах. Основными МР-критериями для определения пациента ко II паттерну течения явились поражения подкорковых ядер и правого таламуса, а для отнесения пациента к III паттерну течения – корковых отделов лобных и теменных долей. Диффузное снижение мышечного тонуса у пациентов с I паттерном течения и, наоборот, повышение мышечного тонуса по экстрапирамидному типу у пациентов с IV паттерном сочетались с различными по объему и локализации поражениями подкорковых структур и ствола головного мозга. Зависимость между структурными поражениями, выявленными при применении стандартных режимов МРТ, и отнесением пациента к определенному паттерну течения представлена в таблице 22.

Таблица 22 – Зависимость между структурными поражениями, выявленными на стандартных режимах МРТ и отнесением пациента к определенному паттерну течения ВС

Структура головного мозга	Коэффициент корреляции, r
1	2
Ствол и мезенцефальные отделы ствола	0,71
Ствол и понтинные отделы ствола	0,63
Ствол и ствол мозга	0,67
Правая височная и правая лобная доли	0,50
Правая височная и правая теменная доли	0,62
Правая височная и правая затылочная доли	0,67

1	2
Левая височная и левая теменная доли	0,54
Левая височная и левая затылочная доли	0,53
Правая лобная и правая теменная доли	0,50
Правая теменная и правая затылочная доли	0,72
Левая теменная и левая затылочная доли	0,72
Правая затылочная и левая затылочная доли	0,72
Левый таламус и левые подкорковые ядра	0,69
Правые подкорковые ядра и мозолистое тело	0,90
Мезенцефальные и понтинные отделы ствола	0,54
Мезенцефальные отделы ствола и бульбарные отделы ствола мозга	0,76
Мозолистое тело и мезенцефальные отделы ствола мозга	0,53

Создать нейровизуализационные модели структурных поражений мозга при выполнении стандартных режимов МРТ, которые полностью бы соответствовали определенному клиническому паттерну течения ВС не удалось. Наибольшее число совпадений расчетных показателей наблюдали при III паттерне течения. Полученные данные о множественных изменениях МР-сигнала от различных структур головного мозга отражали в большей степени этиологию поражения головного мозга.

При последствиях гипоксического поражения мозга преобладали изменения в корковых отделах головного мозга, преимущественно в зонах смежного кровоснабжения – передней и средней мозговых артерий, средней и задней мозговых артерий – в лобных, теменных и затылочных долях. Также для пациентов с последствием гипоксического поражения головного мозга были характерны изменения хвостатых ядер и других подкорковых ядер в виде гиперинтенсивности сигнала от этих структур на T2 режиме МРТ.

На данном этапе анализа материала был сделан промежуточный вывод о том, что при применении стандартных режимов МРТ получить достоверные критерии отнесения пациента к одному из клинических паттернов течения ВС достаточно сложно. По-видимому, наблюдаемая неврологическая симптоматика у пациентов в ВС была обусловлена не только объемом структурного поражения мозга, но и организацией функций между сохранившимися своей активностью структурами.

Перечисленные стандартные режимы МРТ не позволяли выявить сохранность функциональных связей. Полученные данные об изменении МР сигнала в различных структурах головного мозга не были сопоставлены с исходом ВС, так как многие исследования показали крайне низкую специфичность и чувствительность данных режимов МРТ в прогнозировании исхода ХНС, поэтому их с этой целью в настоящее время практически не используют. Вероятно, стандартные методики МРТ, а также выполнение МСКТ головного мозга у пациентов в ВС остаются актуальными для своевременной диагностики ситуаций, требующих нейрохирургической коррекции – например, появления признаков перехода нормотензивной гидроцефалии в гипертензивную.

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

Основной задачей применения метода ДТР МРТ было выявление объема поражения проводящих путей головного мозга. Выполнен анализ изменения КФА в различных структурах мозга в зависимости от паттерна клинического течения и этиологии поражения мозга. Известно, что значение КФА может меняться от 0, если протоны диффундируют во всех направлениях одинаково, до 1 – если диффузия осуществляется исключительно в одном измеряемом направлении. В случае если изучаемая зона полностью дезорганизована, и молекулы воды в ней движутся хаотично во всех направлениях, КФА равен 0.

ДТР МРТ выполнен 75 пациентам в ВС. С целью получения более достоверных результатов исследование выполняли пациентам с двумя вариантами этиологии ВС: ЧМТ и гипоксия. У пациентов с IV паттерном течения ВС данный режим применен в 21 наблюдении (20%) из 103, со II паттерном – в 16 (31%) из 51, с III паттерном – в 17 (26%) из 65, с IV паттерном – в 21 (29%) из 72.

Первоначально выполнено сопоставление значений КФА в мозолистом теле, внутренней капсуле, стволе головного мозга и наблюдаемым исходом ВС.

Указанные значения у пациентов с различными вариантами исходов представлены в таблицах 23–25 (см. приложение).

По результатам представленных выше вычислений, можно утверждать, что с вероятностью 0,95 существует зависимость исхода ВС от значения КФА в заднем бедре внутренней капсулы (правой) и колене мозолистого тела со средним значением коэффициента корреляции $r = 0,5526$, а также ножках среднего мозга со средним значением коэффициента корреляции $r = 0,6966$. Наиболее низкие значения КФА были у пациентов, которые остались в ХВС и перешли в СМС «плюс» в следующих структурах: колене и корпусе мозолистого тела со средним значением коэффициента корреляции $r = 0,5796$; валике и корпусе мозолистого тела со средним значением коэффициента корреляции $r = 0,5182$; левом переднем бедре внутренней капсулы и колене мозолистого тела $r = 0,5581$; левом переднем бедре внутренней капсулы и валике мозолистого тела $r = 0,4962$; левом и правом переднем бедре внутренней капсулы $r = 0,6782$; левом заднем бедре внутренней капсулы и корпусе мозолистого тела $r = 0,4650$; левом заднем бедре внутренней капсулы и валике мозолистого тела $r = 0,5926$.

Наиболее отчетливые различия КФА в изучаемых структурах получены между пациентами, оставшимися в ХВС и перешедшими в ВСМС. Статистически значимые различия КФА в зависимости от варианта исхода ВС получены в следующих структурах: левом заднем бедре внутренней капсулы и колене мозолистого тела со средним значением коэффициента корреляции $r = 0,5181$; правом заднем бедре внутренней капсулы и валике мозолистого тела со средним значением коэффициента корреляции $r = 0,6462$; левом переднем и заднем бедре внутренней капсулы $r = 0,7654$; правом заднем и левом переднем бедре внутренней капсулы $r = 0,6637$, правом и левом заднем бедре внутренней капсулы $r = 0,7290$. Статистически значимых различий КФА между пациентами, у которых уровень сознания восстановился до СМС «плюс» и перешедших в градацию ВСМС, не обнаружено.

Исходы нарушения сознания через 12 месяцев после травматического поражения мозга и через 6 месяцев после нетравматического характера поражения мозга, представлены в таблице 26.

Таблица 26 – Исходы у пациентов с различными паттернами течения ВС, которым был выполнен ДТР МРТ

Исход ВС/ паттерн ВС	ХВС		СМС «плюс»		ВСМС	
	ЧМТ	гипоксия	ЧМТ	гипоксия	ЧМТ	гипоксия
паттерн I, n =21	3	3	5	4	5	1
паттерн II, n=16	7	6	1	0	2	0
паттерн III, n=17	2	2	5	5	3	0
паттерн IV, n=21	4	6	7	3	1	0

Как видно из данной таблицы, лучшие варианты исходов наблюдали у обследованных по данной программе МРТ пациентов с III и I паттернами течения. У пациентов с III паттерном сознание восстановилось у 13 (76,47%) из 17 пациентов, у пациентов с I паттерном у 15 (71,4%) из 21. Худшие варианты исходов отмечены у пациентов со II паттерном – 13 (81,2%) из 16 пациентов остались в ХВС. С IV паттерном течения 10 пациентов (47,6%) остались в ХВС.

Средние значения КФА и дисперсия в зависимости от вариантов исхода представлены в таблице 27.

Таблица 27 – Средние значения КФА у пациентов с различными вариантами исходов (независимо от этиологии поражения мозга)

Структуры, в которых исследовали КФА		ХВС		СМС «плюс»		ВСМС	
		Среднее	Дисперсия	Среднее	Дисперсия	Среднее	Дисперсия
1		2	3	4	5	6	7
Мозолистое тело	коллено	0,5299 ±0,5231	0,0304	0,5902 ±0,4378	0,0213	0,6470 ±0,4409	0,0216

Продолжение таблицы 27

1		2	3	4	5	6	7	
	корпус	0,3561 ±0,4014	0,0179	0,4828 ±0,3699	0,0152	0,4780 ±0,3421	0,0130	
	валик	0,5108 ±0,4686	0,0244	0,5884 ±0,4510	0,0226	0,6366 ±0,3015	0,0101	
Внутренняя капсула	переднее бедро	левое	0,4345 ±0,2733	0,0083	0,4891 ±0,2362	0,0062	0,4943 ±0,2245	0,0056
		правое	0,4283 ±0,3273	0,0119	0,4982 ±0,2909	0,0094	0,4809 ±0,2615	0,0076
	заднее бедро	левое	0,4909 ±0,3367	0,0126	0,5299 ±0,3074	0,0105	0,5569 ±0,2528	0,0071
		правое	0,4853 ±0,3771	0,0158	0,5458 ±0,2939	0,0096	0,5423 ±0,2893	0,0093
Мезенцефальные отделы ствола	левая ножка мозга	0,4562 ±0,2830	0,0089	0,4656 ±0,2492	0,0069	0,4869 ±0,1375	0,0021	
	правая ножка мозга	0,4684 ±0,2456	0,0067	0,4827 ±0,2510	0,0070	0,4798 ±0,1974	0,0042	

Как видно из данных таблиц, у всех обследованных пациентов КФА был снижен, что свидетельствовало о грубых структурных нарушениях трактов в исследуемых структурах. Наиболее прогностически значимыми были изменения КФА в колене и валике мозолистого тела. У пациентов с лучшим вариантом исхода, перешедших в дальнейшем в ВСМС, тракты колена и валика мозолистого тела были более сохранены, чем у пациентов, оставшихся в ХВС.

Так как в результате вычислений с использованием критерия Стьюдента не выявлено значимых различий в значениях КФА между пациентами, у которых уровень сознания восстановился до СМС «плюс» и ВСМС, при дальнейшем анализе материала мы их объединили. Последующие расчеты проведены при сравнении пациентов, оставшихся в ХВС, с пациентами, у которых восстановились признаки сознания (СМС «плюс» и ВСМС). Различия значений КФА у пациентов, перешедших в ХВС, и пациентов, у которых восстановилось сознание (СМС и ВСМС), были статистически значимыми (уровень значимости $p < 0,05$). Из 75 пациентов, которым была выполнена ДТР МРТ, в ХВС оставались 33 пациента (44%): 16 пациентов с последствием ЧМТ и 17 пациентов с последствием гипоксического поражения

мозга. У 42 пациентов (56%) сознание восстановилось до уровня СМС «плюс» или ВСМС: 29 пациентов с последствием ЧМТ и 13 пациентов с последствием гипоксии. Проведен анализ КФА в мозолистом теле, внутренних капсулах, стволе головного мозга в зависимости от этиологии поражения головного мозга – последствие ЧМТ или гипоксии. При сравнении значимости параметров получены средние значения и дисперсия, которые приведены в таблицах 28, 29.

Таблица 28 – Среднее значение и дисперсия КФА в мозолистом теле, внутренних капсулах и стволе головного мозга у пациентов с исходом в ХНС в зависимости от этиологии

Структуры, в которых исследовали КФА			Исход - ХВС			
			ЧМТ		Гипоксия	
			Среднее	Дисперсия	Среднее	Дисперсия
Мозолистое тело	колени		0,5557±0,4992	0,0277	0,5072±0,5492	0,0335
	корпус		0,3689±0,4062	0,0183	0,3456±0,4077	0,0185
	валик		0,5324±0,3498	0,0136	0,4919±0,5584	0,0347
Внутренняя капсула	переднее бедро	левая	0,4736±0,2657	0,0078	0,3979±0,2414	0,0065
		правая	0,4707±0,3583	0,0143	0,3909±0,2611	0,0076
	заднее бедро	левое	0,5143±0,2908	0,0094	0,4717±0,3697	0,0152
		правое	0,4875±0,4249	0,0201	0,4836±0,3508	0,0137
Мезенцефальные отделы ствола	левая ножка мозга		0,4616±0,2561	0,0073	0,4518±0,3115	0,0108
	правая ножка мозга		0,4571±0,2616	0,0076	0,4779±0,2372	0,0063

Таблица 29 – Среднее значение и дисперсия КФА в мозолистом теле, внутренних капсулах и стволе головного мозга у пациентов с исходом в СМС «плюс» и ВСМС в зависимости от этиологии

Структуры, в которых исследовали КФА		Исход – СМС «плюс» или ВСМС				
		ЧМТ		Гипоксия		
		Среднее	Дисперсия	Среднее	Дисперсия	
Мозолистое тело	колени	0,6213±0,4293	0,0205	0,5770±0,4713	0,0247	
	корпус	0,5103±0,3392	0,0128	0,4141±0,3308	0,0122	
	валик	0,6221±0,3685	0,0151	0,5603±0,4936	0,0271	
Внутренняя капсула	переднее бедро	левое	0,5084±0,2121	0,0050	0,4384±0,2028	0,0046
		правое	0,5085±0,2829	0,0089	0,4585±0,2588	0,0074
	заднее бедро	левое	0,5425±0,3302	0,0121	0,5278±0,1979	0,0044
		правое	0,5553±0,3175	0,0112	0,5206±0,2066	0,0047
Мезенцефальные отделы ствола мозга	левая ножка мозга	0,4743±0,2389	0,0063	0,4660±0,1933	0,0042	
	правая ножка мозга	0,4902±0,2518	0,0070	0,4659±0,2051	0,0047	

Как видно из данных, приведенных в таблицах 28 и 29, наиболее значимые различия КФА у пациентов с последствием ЧМТ, у которых восстановилось сознание, и тех, кто остался в ХВС, были в мозолистом теле: колени (разница составляла 0,0656), корпусе (разница составляет 0,1414), валике (0,1297). У пациентов с гипоксическим характером поражения мозга наиболее выраженные различия КФА обнаружены также в мозолистом теле, однако различия между пациентами в ХВС и теми, у кого восстановилось сознание, были менее очевидны: в колени мозолистого тела разница составила 0,0698, в корпусе – 0,0685, в валике – 0,0684. У пациентов с гипоксическим поражением мозга получены также статистически значимые изменения КФА в правом переднем бедре внутренней капсулы.

В результате вычислений с использованием критерия Стьюдента статистически значимая разница (уровень значимости $p < 0,05$) получена между параметрами: мозолистое тело (корпус и валик) у пациентов с последствием травматического поражения мозга, правое бедро внутренней капсулы – у пациентов с последствием гипоксии. Для остальных рассматриваемых структур не было выявлено статистически значимой разницы в зависимости от этиологии и исхода.

Изучены изменения КФА в зависимости паттерна клинического течения ВС, результаты представлены в таблицах 30 и 31.

Таблица 30 – Средние значения КФА в различных структурах мозга у пациентов с I и II паттернами течения ВС

Средние значения и дисперсия КФА в исследованных структурах		паттерн ВС				
		паттерн I		паттерн II		
		Среднее	Дисперсия	Среднее	Дисперсия	
Мозолистое тело	колено	0,5677±0,4611	0,0236	0,6221±0,5009	0,0279	
	корпус	0,4223±0,4610	0,0236	0,3636±0,2599	0,0075	
	валик	0,5493±0,4664	0,0242	0,5839±0,5056	0,0284	
Внутренняя капсула	переднее бедро	левое	0,4615±0,2961	0,0097	0,4650±0,2220	0,0055
		правое	0,4759±0,3172	0,0112	0,4578±0,2980	0,0099
	заднее бедро	левое	0,4923±0,3433	0,0131	0,5245±0,3031	0,0102
		правое	0,5125±0,3947	0,0173	0,5256±0,3314	0,0122
Ножки мозга	левая	0,4795±0,2119	0,0050	0,4571±0,3090	0,0106	
	правая	0,4637±0,2362	0,0062	0,4768±0,2586	0,0074	

Таблица 31 – Средние значения параметров КФА в различных структурах мозга у пациентов с III и IV паттернами течения ВС

Средние значения и дисперсия КФА в исследованных структурах		паттерн ВС				
		паттерн III		паттерн IV		
		Среднее	Дисперсия	Среднее	Дисперсия	
Мозолистое тело	колено	0,5151±0,4934	0,0270	0,5866±0,5011	0,0279	
	корпус	0,4468±0,4269	0,0202	0,4595±0,4413	0,0216	
	валик	0,5622±0,4682	0,0244	0,5601±0,4318	0,0207	
Внутренняя капсула	переднее бедро	левое	0,4682±0,2421	0,0065	0,4660±0,2948	0,0097
		правое	0,4413±0,3580	0,0142	0,4763±0,3078	0,0105
	заднее бедро	левое	0,5331±0,2556	0,0073	0,5265±0,3594	0,0144
		правое	0,5035±0,3709	0,0153	0,5374±0,2562	0,0073
Ножки мозга	левая	0,4622±0,1942	0,0042	0,4586±0,2918	0,0095	
	правая	0,4694±0,2533	0,0071	0,4940±0,2245	0,0056	

В результате вычислений с использованием критерия Стьюдента не удалось выявить статистически значимую разницу (на уровне значимости $p < 0,05$) между исследуемыми параметрами у пациентов в зависимости от наблюдаемого паттерна течения ВС.

Таким образом, по результатам анализа данных ДТР МРТ обнаружена прогностическая значимость изменения значений КФА в корпусе и валике мозолистого тела при травматической этиологии поражения мозга. У пациентов с последствием гипоксии получены менее значимые изменения КФА в правом заднем бедре внутренней капсулы. Метод ДТР МРТ имел лучшую прогностическую значимость у пациентов с последствием ЧМТ, чем у пациентов с гипоксическим поражением мозга. Значения КФА в различных отделах мозолистого тела, внутренних капсулах и ножках мозга не имели корреляций с доминирующей неврологической симптоматикой при различных паттернах течения ВС.

4.3. Результаты магнитно-резонансной спектроскопии

В нескольких работах было показано, что у пациентов в ВС даже при отсутствии изменения сигнала в таламусах при стандартных режимах МРТ при выполнении протонной МРС обнаруживали изменения пика метаболитов, свидетельствующие о нарушении их структурной целостности [Uzan M. et al., 2003]. Метод МРС был применен с целью более детального исследования структурных нарушений мозга, определения прогностического значения данного метода у пациентов в ВС.

Для более достоверных результатов обследования МРС выполняли только пациентам с травматической и гипоксической этиологией поражения мозга. В результате МРС была выполнена 34 пациентам общей выборки: 22 пациентам с последствием ЧМТ и 12 – с последствием гипоксии. Средняя продолжительность нахождения в ВС составила 2,3 месяца. Ввиду небольшого числа наблюдений анализ материала анализ особенностей изменения метаболитов при каждом паттерне течения ВС не проводили. Изучали объем структурных изменений при каждом этиологическом факторе и критерии прогноза восстановления сознания. Из 22 пациентов с последствием ЧМТ через 12 месяцев наблюдали следующие исходы: 7 пациентов – ВСМС, 9 – СМС «плюс», 6 – в ХВС. Исходы у пациентов с последствием гипоксии через 6 месяцев: СМС «плюс» – 2 пациента, ХВС – 10.

Воксели устанавливали на структуры, которые, согласно современным представлениям, максимально значимы для реализации феномена сознания: таламусы (медиальные и латеральные отделы подушки, передние таламические ядра), бледный шар и скорлупу, кору правой и левой височных долей и префронтальную кору, свод, внутренние капсулы, кору островка и мезенцефальные отделы ствола. Результаты представлены в виде среднего показателя метаболитов и доверительного интервала (с достоверностью отличия от нормы $p < 0,05$). В таблице 32 приведены значения отношения NAA/Cr в таламусах, бледном шаре и скорлупе, своде, коре височных и лобных долей, островка, среднем мозге и внутренней капсуле у пациентов с последствием ЧМТ в зависимости от исхода ВС.

Таблица 32 – Средние значения NAA/Cr у пациентов в ВС с последствием ЧМТ с различными вариантами исходов

Соотношение NAA/Cr в исследованных структурах		ХВС	СМС «плюс»	ВСМС
Медиальные отделы подушки таламуса	правые	1,113±0,805	1,040±0,219	1,177±0,449
	левые	1,200±0,177	0,898±0,219	1,290±0,340
Латеральные отделы подушки таламуса	правые	1,360±0,889	1,443±0,417	0,820
	левые	1,375±0,913	0,913±0,434	0,870
Передние ядра таламусов	правые	0,750±0,444	1,140±0,115	0,750±0,039
	левые	1,320±0,227	0,700±0,593	12,115±21,374
Бледный шар и скорлупа	правые	0,757±0,156	1,283±0,522	0,320±0,400
	левые	1,047±6,861	0,527±0,392	0,920±1,138
Свод	правые	–	0,940±0,210	1,350±0,587
	левые	–	0,742±0,348	1,320±0,750
Кора височной доли	правые	3,270	1,675±0,225	82,000
	левые	1,320	–	–
Префронтальная кора	правые	1,865±0,911	1,900	–
	левые	2,230±1,509	1,460	–
Кора островка	правые	–	–	0,190
	левые	–	–	1,190
Внутренняя капсула	правые	1,360±0,568	1,140±0,112	0,260±0,811
	левые	1,290±0,431	1,233±0,312	1,340±0,558
Средний мозг		2,111	1,653±0,413	1,690±0,561

Снижение соотношения NAA/Cr было сопоставимо в наблюдениях, оставшихся в ХВС и перешедших в СМС «плюс», но отличалось от данных, полученных в наблюдениях с лучшим вариантом исхода – ВСМС. Неожиданным был результат более высокого значения NAA/Cr в среднем мозге, у пациентов, оставшихся в ХВС

по сравнению с пациентами с хорошим исходом. Относительная структурно-функциональная сохранность среднего мозга у обследованных больных с последствием ЧМТ не коррелировала с исходом. 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 ($r = -0,5$).

Сравнительная оценка средних показателей и доверительного интервала (с достоверностью отличия от нормы $p < 0,05$) значения NAA/Cr для пациентов с последствием гипоксии между двумя вариантами исхода ХВС и СМС «плюс» представлена в таблице 33).

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) ($r = -0,65$). Далее были определены значения NAA/(NAA+Cho+Cr) в различных структурах мозга у пациентов с последствием ЧМТ (таблица 34) и гипоксии (таблица 35).

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.

Таблица 33 – Средние значение NAA/Cr у пациентов в ВС с последствием гипоксии с различными вариантами исходов

Соотношение NAA/Cr в исследованных структурах		ХВС	СМС «плюс»
Медиальные отделы подушки таламуса	правые	1,065±6,020	1,245±0,088
	левые	0,778±0,262	3,085±3,597
Латеральные отделы подушки таламуса	правые	–	–
	левые	–	–
Передние ядра таламусов	правые	1,253±12,128	1,89
	левые	0,737±0,644	0,94
Бледный шар и скорлупа	правые	0,715±0,190	4,29
	левые	0,777±0,174	0,56
Свод	правый	–	–
	левый	–	–
Кора височной доли	правая	1,200	–
	левая	–	–
Префронтальная кора	правая	–	1,4
	левая	–	0,73
Кора островка	правая	–	–
	левая	–	–
Внутренняя капсула	правая	0,602±0,214	0,81
	левая	0,950±0,106	0,75
Средний мозг		1,370±0,201	1,45±0,523

Таблица 34 – Средние значения NAA/(NAA+Cho+Cr) у пациентов в ВС с последствием ЧМТ с различными вариантами исходов

Соотношение NAA/(NAA+Cho+Cr) в исследованных структурах		ХВС	СМС «плюс»	ВСМС
1		2	3	4
Медиальные отделы подушки таламуса	правые	0,346	0,307	0,332
	левые	0,344	0,298	0,345
Латеральные отделы подушки таламуса	правые	0,384	0,326	0,297
	левые	0,271	0,239	0,312

Продолжение таблицы 34

1		2	3	4
Передние ядра таламусов	прав	0,313	0,315	0,270
	левые	0,365	0,196	0,345
Бледный шар и скорлупа	правый	0,347	0,305	0,294
	левый	0,360	0,236	0,383
Свод	правый	–	0,298	0,360
	левый	–	0,263	0,333
Кора височной доли	правая	0,583	0,452	0,566
	левая	0,458	–	–
Кора лобной доли	правая	0,342	0,435	–
	левая	0,391	0,344	–
Кора островка	правая	–	–	0,063
	левая	–	–	0,335
Внутренняя капсула	правая	0,379	0,325	0,094
	левая	0,353	0,309	0,358
Средний мозг		0,388	0,369	0,366

Таблица 35 – Средние значения NAA/(NAA+Cho+Cr) у пациентов в ВС с последствием гипоксии с различными вариантами исходов

Соотношение NAA/(NAA+Cho+Cr)		ХВС	СМС
1		2	3
Медиальные отделы подушки таламуса	правые	0,320	0,369
	левые	0,243	0,354
Латеральные отделы подушки таламуса	правые	–	–
	левые	–	–
Передние ядра таламусов	правые	0,437	0,476
	левые	0,298	0,322
Бледный шар и скорлупа	правые	0,242	0,435
	левые	0,259	0,253
Свод	правый	–	–
	левый	–	–
Кора височной доли	правая	0,346	–
	левая	–	–

1		2	3
Кора лобной доли	правая	–	0,369
	левая	–	0,266
Кора островка	правая	–	–
	левая	–	–
Внутренняя капсула	правая	0,233	0,296
	левая	0,251	0,376
Средний мозг		0,377	0,411

Выполнение МРС позволило выявить структурно-функциональные нарушения в таламусах, бледном шаре, скорлупе, коре правой и левой височных долей, префронтальной коре, своде, внутренней капсуле, коре островка и мезенцефальных отделах ствола головного мозга, которые не были выявлены или имели меньший объем поражения по данным стандартных режимов МРТ. Анализ полученных результатов показал, что соотношение исследованных метаболитов было изменено у всех пациентов в ВС, отмечены особенности данных изменений в зависимости от этиологии поражения мозга. У пациентов с последствием гипоксии выявили более низкие значения NAA/Cr и NAA/NAA+Cho+Cr во всех изучаемых структурах мозга, чем у пациентов с последствием ЧМТ, что свидетельствовало о более выраженных структурных и метаболических нарушениях мозга при гипоксическом поражении и объясняло худший исход. У пациентов с последствием гипоксии, оставшихся в дальнейшем ХВС, отмечено снижение значения NAA/Cr в среднем мозге. Если в наблюдениях с последствием гипоксии значение NAA/Cr было равномерно снижено во всех обследованных структурах, то при травматической этиологии наиболее выраженное снижение значения NAA/Cr получено в медиальных отделах подушек таламусов, передних ядрах левого таламуса, своде мозга, коре височной доли, а также внутренней капсуле (больше левой).

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».

Учитывая небольшое количество наблюдений, для получения более достоверных результатов нужны дополнительные исследования. Очевидно, что МРС – высокоинформативная неинвазивная специальная методика, которая внесет весомый вклад в прогнозирование восстановления сознания у пациентов с ХНС.

4.4. Результаты применения функционального режима 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 (описание во второй главе). Далее приведены данные о применении пассивной и активной парадигм при выполнении фМРТ у пациентов в ВС в зависимости от исходной этиологии поражения мозга.

Достоверной активацией зон Вернике и Брока считали получение значимого BOLD ответа при предъявлении пассивной и активной парадигм.

У пациентов с травматическим характером поражения мозга в результате статистических расчетов было выявлено, что значимыми (на уровне значимости $\alpha = 0,05$) являются параметры: активации зоны Брока (поля 44 и 45 по Бродману) левого полушария при активной парадигме; активация зоны Вернике (задней части поля 22 по Бродману) правого и левого полушарий при пассивной парадигме №2. Остальные параметры были незначимы. Исследование корреляции между исходом ВС и измеряемыми величинами представлено в таблице 36.

Таблица 36 – Корреляция между исходом ВС травматического генеза и активацией различных отделов коры больших полушарий головного мозга при выполнении фМРТ с пассивной и активной парадигмами

Активация зон коры головного мозга при выполнении фМРТ	Вид парадигмы	Коэффициент корреляции
Сенсорная кора левого полушария	Пассивная парадигма № 1	0,179
Сенсорная кора правого полушария	Пассивная парадигма № 1	0,246
Активация зоны Брока левого полушария (поля 44 и 45 по Бродману)	Активная парадигма	0,386
Активация зоны Вернике правого полушария (задняя часть поля 22 по Бродману)	Пассивная парадигма № 2	0,497
Активация зоны Вернике левого полушария (задняя часть поля 22 по Бродману)	Пассивная парадигма № 2	0,270

Выявлена корреляционная зависимость между исходом ВС травматического генеза и результатом активации зоны Вернике в правом полушарии головного мозга при проведении пассивной парадигмы № 2 ($r = 0,497$). Для значимых параметров построены уравнения линейной регрессии, описывающие связь между исходом ВС и данными параметрами. Уравнение линейной регрессии зависимости исхода (Y) от результатов применения пассивной парадигмы № 2, направленной на выявление активации зоны Вернике правого полушария (переменная X1) и зоны Вернике левого полушария (переменная X2) имело вид: $Y = 0,417 + 0,459 \cdot X1 + 0,007 \cdot X2$. При этом у 8 пациентов получен ложноположительный результат (активацию зоны Вернике регистрировали, но пациент оставался в ХВС). У 8 пациентов получен ложноотрицательный результат (активация зоны Вернике не выявлена, но в дальнейшем наблюдали восстановления сознания).

Среднее значение остатков между истинными и предсказанными значениями исхода в зависимости от значений активации зон Вернике в правом полушарии

(переменная X1) и левом полушарии (переменная X2) при применении пассивной парадигмы №2 у пациентов в ВС травматического генеза составляла $-1,01 \times 10^{-16}$, что являлось хорошим показателем того, что построенная модель зависимости точна на уровне значимости $\alpha=0,05$. В данном уравнении коэффициент при значении активации зоны Вернике в левом полушарии (0,007) является незначимым, все остальные коэффициенты при переменных, входящих в уравнение, – значимы. Теснота связи зависимой переменной исхода с включенными в модель объясняющими факторами активации зон Вернике в правом полушарии (переменная X1) и левом полушарии (переменная X2) определяли в 50% наблюдений, доля разброса результативного признака исхода под воздействием изучаемых признаков составляла 25%.

Согласно полученным данным, пассивная парадигма № 2 оказалась наиболее чувствительной для прогнозирования исхода ВС травматического генеза. Специфичность и чувствительность пассивной парадигмы № 2 в выявлении признаков восстановления сознания у пациентов в ВС травматического генеза представлена в таблице 37.

Таблица 37 – Оценка специфичности и чувствительности пассивной парадигмы №2 у пациентов в ВС травматического генеза

Результаты фМРТ	Исход через 12 месяцев	
	СМС «плюс» или ВСМС, n=31	ХВС, n=17
Активация зон Вернике правого и/или левого полушарий, n=31	Достоверный положительный результат, n=23	Ложноположительный результат, n=8
Нет активации зон Вернике правого или левого полушарий, n=17	Ложноотрицательный результат, n=8	Достоверный отрицательный результат, n=9
Чувствительность	74,2%	
Специфичность	52,9%	

У пациентов в ВС травматического генеза чувствительность пассивной парадигмы № 2 к выявлению дальнейшего восстановления сознания составила 74,2%, а специфичность (прогнозирование возможности остаться в ХВС) – 52,9%.

При анализе воздействия активной парадигмы у пациентов с травматической этиологией ВС, оцениваемой по активации зоны Брока (поля 44 и 45 по Бродману), уравнение линейной регрессии зависимости исхода от активации зоны Брока левого полушария (переменная X3) имело вид: $Y=0,670+0,428 X3$. График линейной регрессии и истинные значения параметра активация зоны Брока левого полушария представлены на рисунке 16.

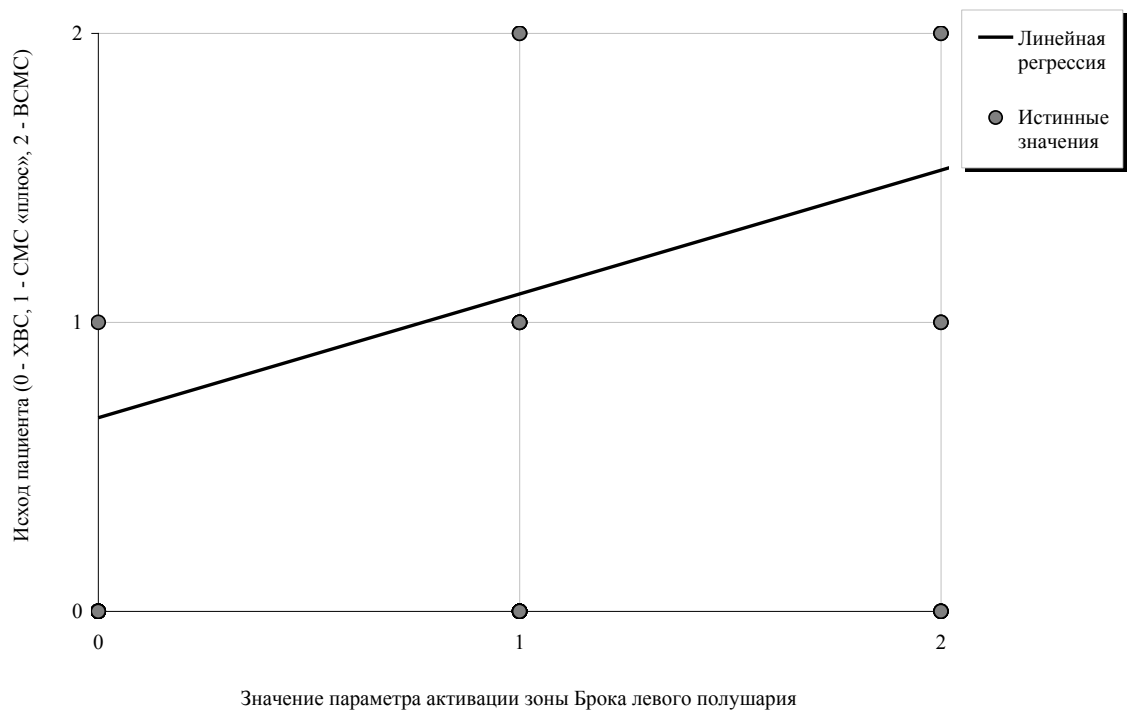


Рисунок 16 – Зависимость исхода ВС от значения параметра активации зоны Брока левого полушария у пациентов с травматической этиологией ВС

Только один пациент имел ложноположительное значение параметра, у 15 (33%) пациентов значение параметра было ложноотрицательным. Среднее значение остатков между истинными и предсказанными значениями исхода в зависимости от значений активации зоны Брока (полей 44 и 45 по Бродману) левого полушария составило, что являлось хорошим показателем того, что построенная модель зависимости точна на уровне значимости $\alpha=0,05$. Все коэффициенты в данном

уравнении были значимыми. Теснота связи зависимой переменной исхода (Y) с включенным в модель объясняющим фактором активации зоны Брока левого полушария (переменная X3) определялась в 38%, доля разброса результативного признака исхода (Y) составляла 14%.

У пациентов с последствием гипоксии также исследовали зависимость исхода от следующих параметров: активация сенсорной коры в левом полушарии, активация сенсорной коры в правом полушарии, активация зоны Брока (поля 44 и 45 по Бродману) в левом полушарии, активация зоны Вернике (поля 22 по Бродману) в правом и левом полушариях. В результате статистических расчетов было выявлено, что значимыми (на уровне значимости $\alpha=0,05$) являются параметры: активация зоны Брока в левом полушарии, активация зоны Вернике в правом и левом полушариях. Исследование корреляции между исходом и измеряемыми величинами у пациентов в ВС гипоксического генеза представлено в таблице 38.

Таблица 38 – Корреляция между исходом ВС гипоксического генеза и активацией различных отделов коры больших полушарий головного мозга при выполнении фМРТ с пассивной и активной парадигмами

Активация зон коры головного мозга при выполнении фМРТ	Вид парадигмы	Коэффициент корреляции
Активация сенсорной коры левого полушария	Пассивная парадигма № 1	0,202
Активация сенсорной коры правого полушария	Пассивная парадигма № 1	0,202
Активация зоны Брока левого полушария (поля 44 и 45 по Бродману)	Активная парадигма	0,568
Активация зоны Вернике правого полушария (задняя часть поля 22 по Бродману)	Пассивная парадигма № 2	0,202
Активация поля зоны Вернике левого полушария (задняя часть поля 22 по Бродману)	Пассивная парадигма № 2	0,202

Получена корреляционная зависимость между исходом ВС гипоксического генеза и наличием активации зоны Вернике правого полушария ($r = 0,521$), а также активацией зоны Вернике левого полушария головного мозга ($r = 0,540$); самая сильная зависимость наблюдалась между исходом и наличием активации зоны Брока левого полушария головного мозга ($r = 0,568$).

Для значимых параметров построены уравнения линейной регрессии, описывающие связь между исходом ВС гипоксического генеза и данными параметрами. Уравнение линейной регрессии зависимости исхода ВС гипоксического генеза от значения активации зоны Вернике в правом полушарии (переменная X_1) и левом полушарии (переменная X_2) имело вид: $Y = 0,349 + 0,273 X_1 + 0,343 X_2$

У трех пациентов получены ложноположительные значения в виде активации зоны Вернике в правом (переменная X_1) и левом (переменная X_2) полушариях, а у четырех – ложноотрицательные значения данных параметров. Среднее значение остатков между истинными и предсказанными значениями исхода в зависимости от наличия активации зон Вернике в правом полушарии (переменная X_1) и левом полушарии (переменная X_2) составляло $-1,64 \times 10^{-16}$, что свидетельствовало о том, что построенная модель зависимости точна на уровне значимости $\alpha = 0,10$. В отличие от уравнения регрессии для пациентов с ЧМТ для больных с последствием гипоксии оказался незначимым коэффициент активации зоны Вернике в правом полушарии ($0,273$), все остальные коэффициенты при переменных, входящих в уравнение, были значимы. Теснота связи зависимой переменной исхода (Y) с включенными в модель объясняющими факторами активации зон Вернике в правом полушарии (переменная X_1) и левом полушарии (переменная X_2) определялась в 60%, доля разброса результативного признака исхода (Y) под воздействием изучаемых признаков составляла 35%.

В таблице 39 представлена оценка специфичности и чувствительности пассивной парадигмы №2 у пациентов в ВС с последствием гипоксического поражения головного мозга.

Таблица 39 – Оценка специфичности и чувствительности пассивной парадигмы № 2 у пациентов в ВС гипоксического генеза

Результаты фМРТ	Исход через 6 месяцев	
	СМС «плюс» и ВСМС, n=16	ХВС, n=11
Активация зон Вернике правого и/или левого полушарий, n=15	Достоверный положительный результат, n=12	Ложноположительный результат, n=3
Нет активации зон Вернике правого и/или левого полушарий, n=12	Ложноотрицательный результат, n=4	Достоверный отрицательный результат, n=8
Чувствительность	75,0%	
Специфичность	72,7%	

Уравнение линейной регрессии зависимости исхода от наличия активации зоны Брока в левом полушарии (переменная X3) при предъявлении активной парадигмы у пациентов в ВС гипоксического генеза имело вид: $Y=0,609+1,391X3$. Динамика линейной регрессии и истинные значения наличия активации зоны Брока в левом полушарии представлены на рисунке 17.

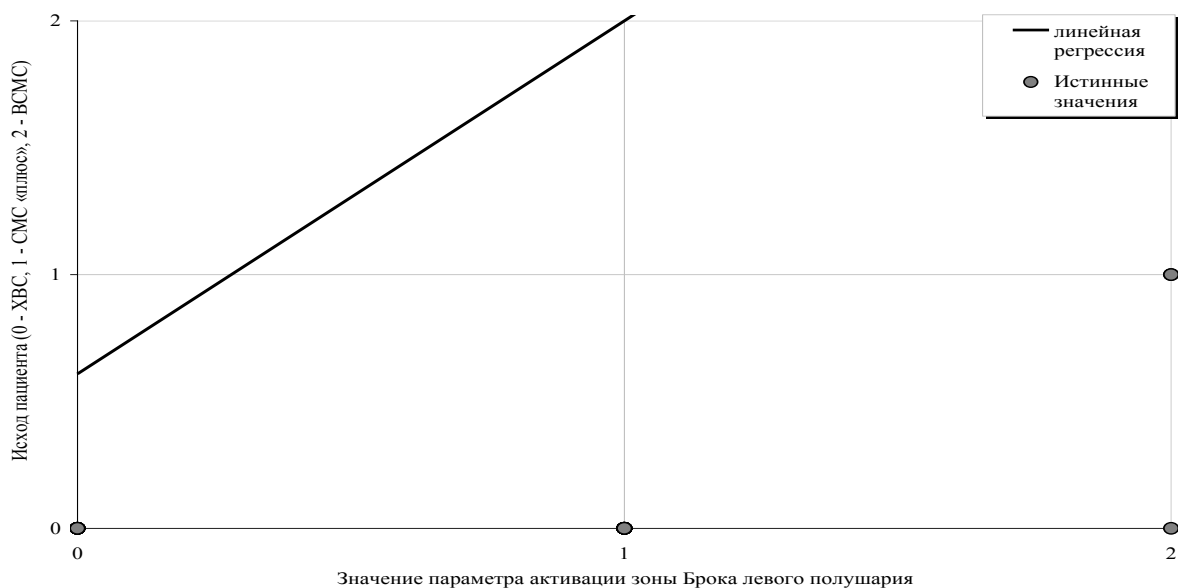


Рисунок 17 – Зависимость исхода от значения активации зоны Брока левого полушария у пациентов в ВС гипоксического генеза

У 9 пациентов в ВС с последствием гипоксии выявлено ложноотрицательное значение активации зоны Брока. Среднее значение остатков между истинными и предсказанными значениями исхода в зависимости от значений активация зоны Брока слева составляло $-1,17 \times 10^{-17}$, что являлось хорошим показателем того, что построенная модель зависимости точна на уровне значимости $\alpha=0,05$. Все коэффициенты, входящие в уравнение, являлись значимыми на уровне значимости $\alpha=0,05$. Теснота связи зависимой переменной исхода с включенным в модель объясняющим фактором активации зоны Брока левого полушария (переменная X3) определялись в 57%, доля разброса результативного признака исхода (Y) составляла 32%. Оценка специфичности и чувствительности активной парадигмы у пациентов в ВС гипоксического генеза представлена в таблице 40.

Таблица 40 – Оценка специфичности и чувствительности активной парадигмы у пациентов в ВС гипоксического генеза

Результаты фМРТ	Исход через 6 месяцев	
	СМС «плюс» и ВСМС, n=16	ХВС, n=11
Активация зоны Брока левого полушария, n=12	Достоверный положительный результат, n=7	Ложноположительный результат, n=5
Нет активации зоны Брока левого полушария, n=15	Ложноотрицательный результат, n=9	Достоверный отрицательный результат, n=6
Чувствительность	43,7%	
Специфичность	54,5%	

Обобщая полученные данные, можно заключить, что у пациентов с травматическим и гипоксическим поражением головного мозга наибольшую чувствительностью в выявлении возможности восстановления сознания получена при выполнении пассивной парадигмы № 2, чувствительность и специфичность данной парадигмы была выше у пациентов с последствием гипоксии. Ложноположительный результат при применении парадигмы № 2 при гипоксическом поражении мозга наблюдали у 3 (10,7%) пациентов из 28 обследованных, при травматическом

поражении мозга – у 8 (16,6%) из 48 обследованных. Ложноотрицательная активация на пассивную парадигму № 2 при гипоксической этиологии ВС зарегистрирована в 4 наблюдениях (14,2%), а при травматическом – в 8 (16,6%). Бóльший, чем при гипоксическом поражении, процент ложноотрицательных результатов у пациентов с последствием ЧМТ может быть обусловлен наличием сенсомоторной афазии, часто описываемой у этой категории пациентов в процессе восстановления [Phillips S. et al., 2011]. Возможно, дальнейшие работы по сопоставлению динамики восстановления речи с уровнем метаболизма ^{18}F -ФДГ по данным ПЭТ у пациентов с ложноотрицательными результатами фМРТ, позволит изучить более детально механизм восстановления высших корковых функций у этой категории больных.

Результаты обследования с применением пассивных парадигм фМРТ в зависимости от исходов ВС без учета этиологии поражения мозга представлены в таблице 41.

Таблица 41 – Результаты анализа применения пассивных парадигм № 1 и 2 фМРТ и исходов у пациентов с ВС

Исход		ХВС, n=28	СМС «плюс», n=35	ВСМС, n=12
Результаты фМРТ/ возраст	Степень активации	31±8	29±11	24±5
1	2	3	4	5
Активация зоны Вернике правого полушария (пассивная парадигма № 2)	–	17 (60,7%)	12 (34,3%)	0
	+	10 (35,7%)	14 (40,0%)	5 (41,7%)
	++	1 (3,6%)	9 (25,7%)	7 (58,3%)
Активация зоны Вернике левого полушария (пассивная парадигма № 2)	–	16 (7,1%)	17 (8,7%)	2 (16,7%)
	+	11 (29,3%)	13 (37,1%)	4 (33,3%)
	++	1 (3,6%)	5 (14,3%)	6 (50,0%)
Одновременная активация зон Вернике правого и левого полушарий (пассивная парадигма № 2)	–	13 (46,4%)	7 (20,0%)	0
	+	7 (25,0%)	7 (20,0%)	3 (25,0%)
	++	1 (3,6%)	5 (14,3%)	5 (41,7%)

1	2	3	4	5
Активация сенсорной коры правого полушария (пассивная парадигма № 1)	–	16 (76,2%)	12 (48,0%)	5 (50,0%)
	+	5 (23,8%)	13 (52,0%)	5 (50,0%)
Активация сенсорной коры левого полушария (пассивная парадигма № 1)	–	14 (66,7%)	11 (44,0%)	5 (50,0%)
	+	7 (33,3%)	14 (56,0%)	5 (50,0%)

Примечание: ++ отчетливая активация; + активация значима, но менее отчетлива; – отсутствие активации

Как видно из таблицы 41, в случаях, когда в дальнейшем наблюдали восстановление сознания до уровня СМС «плюс» и ВСМС, регистрировали отчетливую активацию коры в зонах Вернике правого и левого полушарий. Ложноотрицательный результат, несмотря на отчетливую активацию данных полей, был у 3 пациентов, которые остались в ХВС. Полученные результаты по чувствительности и специфичности применения пассивной и активной парадигм при выполнении фМРТ были схожи с данными, публикуемыми другими исследователями [Kondziella D. et al., 2020]. Следует отметить, что число публикаций на эту тему остается относительно небольшим.

Далее проведен анализ соотношения различных вариантов ответов, полученных в наблюдениях с различной этиологией ВС при применении пассивной парадигмы №2 в зависимости от исхода и паттерна течения ВС.

Таблица 42 – Исход у пациентов в ВС, которым выполнена фМРТ

Этиология ВС	Исход		
	ХВС	СМС «плюс»	ВСМС
Последствие ЧМТ, n=48	17 (34,38%)	22 (47,92%)	9 (17,70%)
Последствие гипоксии, n=27	11 (42,60%)	13 (48,15%)	(9,25%)

Таблица 43 – Результаты фМРТ с пассивной парадигмой №2 при различных паттернах, сопоставленные с исходом ВС

Результат фМРТ с пассивной парадигмой № 2	Достоверный положительный результат	Ложноположительный результат	Ложноотрицательный результат	Достоверный отрицательный результат
паттерн I, n=25	3 (12,00%)	2 (8,00%)	4 (16,00%)	6 (24,00%)
паттерн II, n=16	2 (12,50%)	7 (43,75%)	1 (6,25%)	1 (6,25%)
паттерн III, n=17	3 (17,65%)	1 (5,88%)	4 (23,53%)	2 (11,76%)
паттерн IV, n=17	4 (23,53%)	3 (17,65%)	3 (17,65%)	2 (11,76%)

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. Возможно, это было обусловлено артефактами BOLD-сигнала, возникающими во время движений пациента при возникновении миоклонии (излишнее введение седативных препаратов для купирования гиперкинезов снижало возможность получения достоверного положительного результата). Значительное число ложноотрицательных результатов у пациентов с III паттерном течения ВС также расценивали как следствие применение седации для купирования насильственных 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. Необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

4.5. Результаты позитронно-эмиссионной томографии головного мозга с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой

При анализе результатов исследований ^{18}F -ФДГ ПЭТ были поставлены следующие задачи: выявить взаимосвязь изменений метаболизма ^{18}F -ФДГ в различных структурах мозга с предлагаемыми структурно-функциональными теоретическими моделями для каждого паттерна ВС, описать наиболее характерные варианты изменения метаболизма головного мозга в зависимости от этиологии поражения мозга, определить значения изменения метаболизма мозга, важные для прогнозирования восстановления сознания. ^{18}F -ФДГ ПЭТ на базе ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» РАН выполнена 143 пациентам в ВС.

Первоначально была поставлена задача выявить характерные для каждого паттерна ВС изменения метаболизма ^{18}F -ФДГ. Проведен анализ изменений метаболизма ^{18}F -ФДГ в подкорковых ядрах, височных, теменных, затылочных, лобных долях, стволе головного мозга и мозжечке. При исследовании метаболизма данных областей составлено уравнение регрессии:

$$Y=2,11-0,003X1+0,01X2+0,04X3+0,07X4+0,01X5+(03)0,001X6-0,01X7+0,01X8-0,02X9,$$

где

Y – вычисляемое значение паттерна;

X1 – повышение метаболизма в правых подкорковых ядрах;

X2 – повышение метаболизма в левых подкорковых ядрах;

X3 – повышение метаболизма в лобных долях;

X4 – повышение метаболизма в височных долях;

X5 –% снижения метаболизма в левой теменной доле;

X6 –% снижения метаболизма в правой теменной доле;

X7 –% снижения метаболизма в левой затылочной доле;

X8 –% снижения метаболизма в правой затылочной доле;

X9 – повышение метаболизма в стволе головного мозга.

При этом значимым на уровне значимости 95% для данного исследования явилось повышение метаболизма в височной доле. Используя полученное уравнение, можно было утверждать, что с вероятностью 0,67 при выявлении повышения метаболизма в височных долях у пациента имеет место II паттерн (14 из 21 пациентов с II паттерном, которым был выполнен ^{18}F -ФДГ ПЭТ, с помощью вычислений отнесены к данному паттерну течения). III паттерн можно было вычислить по данным ^{18}F -ФДГ ПЭТ с вероятностью 0,36 (13 из 36 пациентов по вычислениям отнесены к III паттерну).

Из 36 пациентов с I паттерном течения ни один не получил расчетное распределение к данному паттерну течения. Из 23 пациентов с IV паттерном течения совпадения с расчетными показателями получены только у 3 (вероятность 0,17).

Проведен анализ изменения метаболизма ^{18}F -ФДГ по данным ПЭТ в других структурах мозга и сочетания полученных показателей с паттерном течения ВС. Для данных параметров уравнение регрессии имело вид:

$$Y=2,31-0,004X_1+0,002X_2-0,02X_3-0,02X_4+0,02X_5+0,001X_6+0,01X_7+0,01X_8-0,006X_9-0,01X_{10}+0,02X_{11},$$

где

Y – вычисляемое значение паттерна течения;

X1 –% глюкозы правая височная доли;

X2 –%глюкозы левая височная доля;

X3 –% глюкозы ствол головного мозга;

X4 –% глюкозы правое полушарие мозжечка;

X5 –% глюкозы в левом полушарие мозжечка;

X6 –% в правом таламусе;

X7 –% в левом таламусе;

X8 –% глюкозы правая лобная доля;

X9 –% глюкозы левая лобная доля;

X10 –% глюкозы правые подкорковые ядра;

X11 –% глюкозы левые подкорковые ядра.

Параметров с уровнем значимости в 95% не получено. Используя полученное уравнение, с вероятностью 0,71 можно предсказать клиническое течение по II паттерну (15 из 21 пациента отнесены ко II паттерну с помощью вычислений), с вероятностью 0,25 можно предсказать отнесение к III паттерну течения (9 из 36 пациентов отнесены к третьему паттерну с помощью вычислений). Только у одного из 36 пациентов с I паттерном течения получены аналогичные значения при использовании представленной формулы (вероятность 0,03). Из 23 пациентов с IV паттерном течения достоверных расчетных показателей не выявлено.

Оценена зависимость между поражением ствола, полушарий мозга, мозжечка, длительности комы и степени комы по шкале Коновалова А.Н. в остром периоде. Уравнение регрессии имело вид:

$$Y=2,62+0X1+0,25X2+0,001X3-0,29X4-0,01X5-0,75X6+0,11X7+1,1X8,$$

где

Y – вычисляемое значение паттерна течения;

X1 – признаки поражения ствола;

X2 – поражение полушарий;

X4 – поражение мозжечка;

X5 – длительность нарушения сознания;

X6 – степень комы;

X7 – длительность периода комы.

При этом значимым на уровне 95% для данного исследования был параметр длительности периода комы. Используя полученное уравнение, с вероятностью 0,48 можно предсказать отнесение пациента ко II паттерну течения (10 из 21 пациента отнесены ко II паттерну с помощью вычислений). С вероятностью 0,58 можно предсказать отнесение пациента к III паттерну течения (21 из 36 пациентов отнесены к III паттерну с помощью вычислений). Однако из 36 пациентов, отнесенных к I паттерну течения, только у 3 получены аналогичные значения при использовании представленной формулы (вероятность 0,08). Из 23 пациентов с IV паттерном течения аналогичные значения удалось получить у четырех (вероятность 0,17).

Наиболее значимыми были следующие параметры: уровень метаболизма ^{18}F -ФДГ в правых и левых подкорковых ядрах (коэффициент корреляции $r = 0,98$); уровень метаболизма ^{18}F -ФДГ в левой и правой затылочных долях (коэффициент корреляции $r = 0,74$); уровень метаболизма ^{18}F -ФДГ в правом и левом полушариях мозжечка (коэффициент корреляции $r = 0,76$). Также наблюдалась зависимость между следующими параметрами: уровень метаболизма ^{18}F -ФДГ в правых височной и лобной долях (коэффициент корреляции $r = 0,53$); уровень метаболизма ^{18}F -ФДГ в правой и левой теменных долях (коэффициент корреляции $r = 0,55$); уровень метаболизма ^{18}F -ФДГ в левых теменной и затылочной долях (коэффициент корреляции $r = 0,59$); уровень метаболизма ^{18}F -ФДГ в правых теменной и затылочной долях (коэффициент корреляции $r = 0,52$).

Таким образом, только у пациентов со II паттерном течения можно было выявить определенные варианты устойчивого изменения метаболизма ^{18}F -ФДГ при проведении ПЭТ, соответствующие предложенной для данного паттерна структурно-функциональной модели. У пациентов с данным паттерном регистрировали сохранность или повышение метаболизма ^{18}F -ФДГ в коре височных долей, а также повышение метаболизма в подкорковых ядрах больших полушарий (рисунок 18).

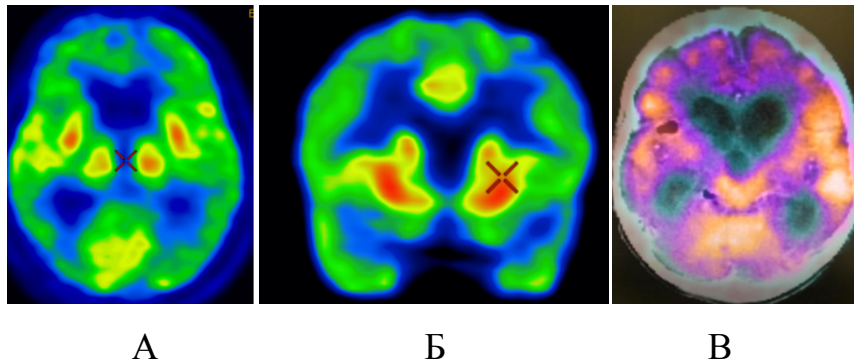


Рисунок 18 – ^{18}F -ФДГ ПЭТ у трех пациентов со II паттерном ВС

Примечание: А – пациент К., последствие гипоксии. На фоне диффузного гипометаболизма коры головного мозга отмечено повышение метаболизма ^{18}F -ФДГ в базальных ганглиях; Б – пациентка Ц., последствие гипоксии. Повышение метаболизма ^{18}F -ФДГ в базальных ганглиях, гипометаболизм коры головного мозга; В – пациентка Л., последствие гипоксии. Уровень метаболизма сохранен в ассоциативной коре височных долей и базальных ганглиях

Была выдвинута гипотеза о том, что гиперметаболизм подкорковых ядер, повышение метаболизма в коре височных долей являлись проявлением активности ГПУВ, инициирующего и поддерживающего сложившуюся патологическую систему, которая клинически реализовалась в виде гиперкинезов.

В меньшей степени степень сохранность метаболизма в височных и лобных долях соотносилась с определением пациента к III паттерну (с примитивными лимбическими реакциями).

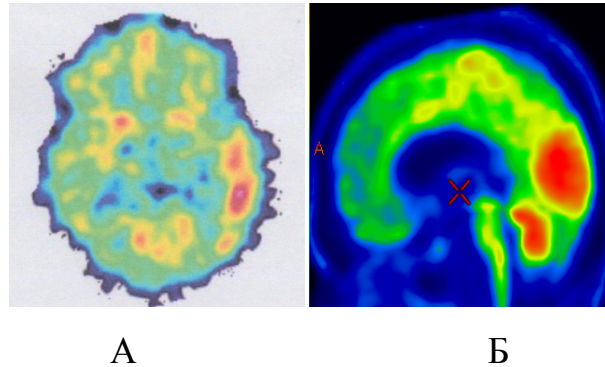


Рисунок 19 – ^{18}F -ФДГ ПЭТ у двух пациентов с III паттерном ВС

Примечание: А – пациентка Х., последствия гипоксии. В задней половине латеральной коры левой височной доли и смежном отделе теменной доли регистрируется зона повышенной фиксации ^{18}F -ФДГ (на 53% выше, чем в контралатеральном участке); Б – пациент Ф., последствия ЧМТ. На фоне диффузного гипометаболизма ^{18}F -ФДГ в коре головного мозга отмечена сохранность метаболизма в затылочных долях, мозжечке, частично – в височных долях

Корреляция изменения уровня метаболизма ^{18}F -ФДГ и исходов ВС представлена в таблице 44 (см. приложение). У всех обследованных пациентов выявлены выраженные диффузные изменения метаболизма ^{18}F -ФДГ в коре головного мозга со снижением метаболизма до 50–70% (от уровня метаболизма мозжечка) преимущественно в височных, лобных и теменных долях. У пациентов с последствием гипоксии наблюдали диффузное снижение метаболизма с преимущественным страданием корковых отделов и зон границ водораздела сосудистых бассейнов. Для пациентов с последствием ЧМТ было характерно неоднородное снижение метаболизма в корковых и подкорковых отделах больших полушарий головного мозга, преимущественно в зоне травматического воздействия.

При сравнении пациентов, перешедших в дальнейшем в ХВС, с теми, у кого сознание восстановилось до уровня ВСМС, наиболее значимые различия в изменении метаболизма были в коре обеих височных долей, а также коре левой лобной доли. Различия в метаболизме в коре других долей были менее статистически значимыми.

Таламо-мозжечковый диашиз выявлен у 12 пациентов: у 7 с последствием ЧМТ и у 5 с нетравматическим поражением мозга. Только один пациент, у которого наблюдался диашиз, остался в ХВС, у остальных наблюдали восстановление сознания, при этом у 6 пациентов уровень сознания достиг ВСМС. Статистически данные о наличии диашиза и дальнейшего исхода ВС были незначимыми.

Снижение метаболизма ^{18}F -ФДГ в стволе головного мозга от 5 до 50% выявлено у 30 пациентов: у 20 пациентов с последствием ЧМТ и 10 пациентов с нетравматическим поражением мозга. Из них 17 пациентов остались в ХВС, а у 13 больных восстановилось сознание (у 9 до уровня СМС «плюс», а у 4 до уровня ВСМС). Снижение метаболизма в таламусах отмечено у 74 пациентов: у 51 – с последствием ЧМТ и у 23 – с нетравматическим поражением мозга (сознание восстановилось у 35 пациентов). Сочетание снижения метаболизма в стволе и таламусах наблюдалось у 14 пациентов (из них сознание восстановилось у 7 пациентов).

Благоприятными факторами для дальнейшего восстановления сознания явились сохранность уровня метаболизма ^{18}F -ФДГ выше 50% (от уровня метаболизма мозжечка) в корковых отделах правой и левой височных долей и левой лобной доле – при таком уровне нарушений возможность перехода из ВС в СМС «плюс» и ВСМС была выше независимо от этиологии поражения мозга. Распределение снижения метаболизма ^{18}F -ФДГ зависело от этиологии поражения головного мозга – более диффузное снижение метаболизма ^{18}F -ФДГ в коре больших полушарий регистрировали при последствиях гипоксического поражения головного мозга. Неоднородное снижение метаболизма в корково-подкорковых отделах больших полушарий с выявлением зоны отсутствия метаболизма в зонах максимального разрушения тканей мозга, было характерно для травматического варианта поражения.

Наиболее устойчивый вариант изменения метаболизма ^{18}F -ФДГ выявлен у пациентов со II паттерном течения ВС: была характерна сохранность или повышение метаболизма ^{18}F -ФДГ в коре височных долей, повышение метаболизма в подкорковых ядрах. У пациентов с III паттерном ВС уровень метаболизма ^{18}F -ФДГ в коре височных и лобных долей был более высокий, чем у пациентов с I и IV паттернами течения. Как видно из представленной ниже таблицы, дишиз наблюдали реже у пациентов со II паттерном течения ВС. У пациентов с I паттерном течения чаще регистрировали снижение метаболизма в стволе головного мозга и мозжечке, что, возможно, обуславливало снижение мышечного тонуса и неустойчивость уровня бодрствования (рисунок 20). У пациентов со II паттерном течения чаще регистрировали повышение метаболизма в подкорковых ядрах и коре височных долей (таблица 45 – в приложении).

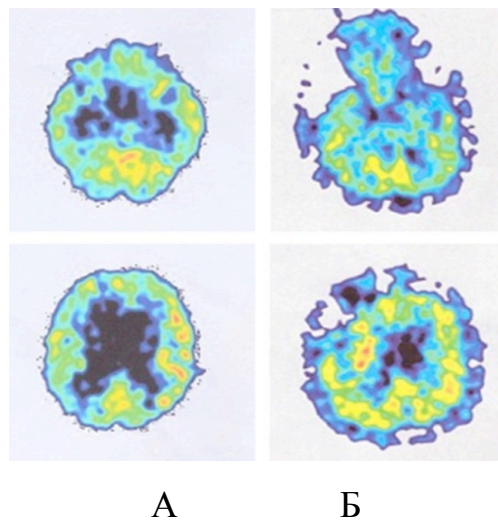


Рисунок 20 – ^{18}F -ФДГ ПЭТ у двух пациентов с I паттерном ВС

Примечание: А – пациент В., вследствие ЦСАК: диффузный гипометаболизм глюкозы в лобной, височной, теменной и затылочной долях левого большого полушария, левых передних базальных ганглиях, перекрестный корково-таламо-мозжечковый дишиз, в правой полушарии мозжечка регистрируется минимальное снижение ^{18}F -ФДГ; Б – пациент С., вследствие ЧМТ: кистозно-глиозные изменения в левой лобной доле с перифокальным гипометаболизмом глюкозы, снижение метаболизма в таламусах

Сводные данные о снижении метаболизма ^{18}F -ФДГ в стволе головного мозга и повышении метаболизма ^{18}F -ФДГ в подкорковых ядрах у пациентов с различными паттернами течения ВС представлены в таблице 46.

Таблица 46 – Данные о снижении метаболизма ^{18}F -ФДГ в стволе головного мозга и повышении метаболизма ^{18}F -ФДГ в подкорковых ядрах у пациентов с различными паттернами течения ВС

Структуры, в которых изучали метаболизм ^{18}F -ФДГ	паттерн I, n=56	паттерн II, n=26	паттерн III, n=31	паттерн IV, n=31
Снижение метаболизма в стволе мозга	13 (23,2%)	2 (7,6%)	8 (25,8%)	6 (19,3%)
Повышение метаболизма в подкорковых ядрах	1 (1,7%)	8 (30,7%)	6 (19,3%)	1 (3,22%)

На базе НМИЦ им. В.А. Алмазова ^{18}F -ФДГ ПЭТ выполнен 30 пациентам в ВС: 16 – с последствием ЧМТ, 14 пациентам – с последствием гипоксии.

Для всех пациентов исследовали зависимость исхода от совокупности следующих параметров: этиологии поражения мозга, паттерна течения, результатов пробы с бензодиазепинами, уровня метаболизма в следующих структурах: латеральные отделы префронтальной коры правого и левого полушарий, парасагитальные отделы префронтальной коры правого и левого полушарий, сенсомоторная кора правого и левого полушарий, передняя часть поясной извилины правого и левого полушарий, задняя часть поясной извилины задняя часть поясной извилины слева, прекунеус правого и левого полушарий, верхние отделы теменной доли правого и левого полушарий, нижние отделы теменной доли правого и левого полушарий, ассоциативная кора затылочных долей правого и левого полушарий, первичная зрительная кора правого и левого полушарий, латеральная корависочных долей правого и левого полушарий, медиальная кора височных долей правого и левого полушарий, мозжечок, мост. В результате статистических расчетов было выявлено, что значимым (на уровне значимости $\alpha=0,05$) параметром являлся уровень метаболизма ^{18}F -ФДГ в мосте мозга. Исследование корреляции между исходом ВС и измеряемыми величинами представлено в таблице 47.

Таблица 47 – Корреляция между уровнем метаболизма ^{18}F -ФДГ
в различных структурах мозга и исходом ВС

Исследуемые параметры и изучение уровня метаболизма ^{18}F -ФДГ в различных структурах головного мозга	Коэффициент корреляции
Этиология поражения головного мозга	0,308
Паттерн ВС	- 0,392
Проба с бензодиазепинами	0,484
Метаболизм латеральные отделы префронтальной коры справа	- 0,307
Метаболизм латеральные отделы префронтальной коры слева	- 0,304
Метаболизм парасагитальные отделы префронтальной коры справа	- 0,323
Метаболизм парасагитальные отделы префронтальной коры слева	- 0,278
Метаболизм сенсомоторная кора справа	0,008
Метаболизм сенсомоторная кора слева	0,116
Метаболизм передняя часть правой поясной извилины	- 0,251
Метаболизм передняя часть левой поясной извилины	- 0,248
Метаболизм задняя часть поясной извилины справа	- 0,090
Метаболизм задняя часть поясной извилины слева	- 0,078
Метаболизм прекунеус справа	- 0,088
Метаболизм прекунеус слева	- 0,142
Метаболизм верхние отделы теменной доли справа	- 0,103
Метаболизм верхние отделы теменной доли слева	- 0,005
Метаболизм нижние отделы теменной доли справа	- 0,121
Метаболизм нижние отделы теменной доли слева	- 0,156
Метаболизм ассоциативная кора затылочных долей справа	- 0,126
Метаболизм ассоциативная коры затылочных долей слева	- 0,194
Метаболизм первичная зрительная кора справа	- 0,020
Метаболизм первичная зрительная кора слева	- 0,123
Метаболизм латеральная кора височных долей справа	- 0,187
Метаболизм латеральная кора височных долей слева	- 0,248
Метаболизм медиальная кора височных долей справа	- 0,221
Метаболизм медиальная кора височных долей слева	- 0,207
Метаболизм мозжечок	- 0,299
Метаболизм мост	0,503

Исходы ВС в зависимости от наблюдаемой этиологии приведены в таблице 48.

Таблица 48 – Исходы ВС в зависимости от этиологии

Этиология	Исход ВС		
	ХВС	СМС «плюс»	ВСМС
ЧМТ, n=16	9 (56,2%)	4 (25%)	3 (18,8%)
Гипоксия, n=14	7 (50%)	3 (21,4%)	4 (28,6%)

Выявлена корреляционная зависимость между исходом ВС и уровнем метаболизма в мосте мозга ($r = 0,503$). Все исследования проводили на уровне значимости $\alpha=0,05$. Для значимых параметров построены уравнения линейной регрессии, описывающие связь между исходом ВС и данными параметрами. Уравнение линейной регрессии зависимости исхода ВС от параметра уровень метаболизма в мосте мозга (переменная X) имело вид: $Y=0,244+0,117X$. Теснота связи зависимой переменной исхода ВС (Y) с включенным в модель объясняющим фактором параметр метаболизма моста (переменная X) определялись в 53%, доля разброса результативного признака исхода (Y) под воздействием изучаемых признаков составляла 28%, модель была недостаточно точна, так как фактические значения исхода отличаются от расчетных на 60%. График линейной регрессии и истинные значения параметра уровень метаболизма в мосте головного мозга в зависимости от исхода, представлены на рисунке 21.

Прогнозируемые значения параметра метаболизм ^{18}F -ФДГ в мосте мозга возрастали с увеличением показателя уровня сознания пациента, при этом для пациентов с исходом ХВС принимают значения < -1 , для пациентов с исходом СМС «плюс» принимают значения от -1 до 7 , а для пациентов с исходом ВСМС прогнозировалось значение параметра на уровне >7 .

1	2
Латеральные отделы префронтальной коры слева	0,563
Парасагитальные отделы префронтальной коры справа	0,351
Парасагитальные отделы префронтальной коры слева	0,487
Сенсомоторная кора справа	- 0,097
Сенсомоторная кора слева	0,127
Передняя часть правой поясной извилины	0,244
Передняя часть левой поясной извилины	0,436
Задняя часть поясной извилины справа	0,144
Задняя часть поясной извилины слева	0,292
Прекунеус справа	0,151
Прекунеус слева	0,318
Верхние отделы теменной доли справа	0,196
Верхние отделы теменной доли слева	0,310
Нижние отделы теменной доли справа	0,068
Нижние отделы теменной доли слева	0,419
Ассоциативная кора затылочных долей справа	0,207
Ассоциативная кора затылочных долей слева	0,426
Первичная зрительная кора справа	0,136
Первичная зрительная кора слева	0,311
Латеральная кора височных долей справа	0,244
Латеральная кора височных долей слева	0,464
Медиальная кора височных долей справа	0,299
Медиальная кора височных долей слева	0,243
Мозжечок	0,526
Мост	0,434

Корреляционный анализ выявил зависимость между наблюдаемым паттерном течения ВС и уровнем метаболизма ^{18}F -ФДГ в латеральных отделах префронтальной коры левого полушария ($r = 0,563$), а также между паттерном течения и уровнем метаболизма мозжечка ($r = 0,526$). Многие параметры метаболизма ^{18}F -ФДГ в коре левого полушария головного мозга (парасагитальные отделы префронтальной коры левого полушария, передняя часть поясной извилины левого полушария, нижние отделы теменной доли левого полушария, ассоциативная кора

затылочной доли левого полушария, латеральная кора височной доли левого полушария) имели коэффициент корреляции, близкий к значению $r = 0,5$, но не превышали это значение. Следовательно, с вероятностью $p=0,95$ можно говорить о возможной зависимости паттерна течения ВС от изменения метаболизма в коре левого большого полушария головного мозга. Для значимых параметров построены уравнения линейной регрессии, описывающие связь между паттернами течения ВС и данными параметрами. Уравнение линейной регрессии зависимости группы от параметра «латеральные отделы префронтальной коры слева» (переменная X) имело вид: $Y=3,406+0,283X$. Теснота связи зависимой переменной «паттерн ВС» (Y) с включенным в модель объясняющим фактором «уровень метаболизма ^{18}F -ФДГ в латеральных отделах префронтальной коры левого полушария» (переменная X) определялась в 56%, доля разброса результативного признака исхода (Y) под воздействием изучаемых признаков составляла 31%. Модель не являлась точной, так как фактические значения исхода отличаются от расчетных на 89%. График линейной регрессии и истинные значения параметра «уровень метаболизма в латеральных отделах префронтальной коры левого полушария» в зависимости от паттерна течения, представлен на рисунке 22.

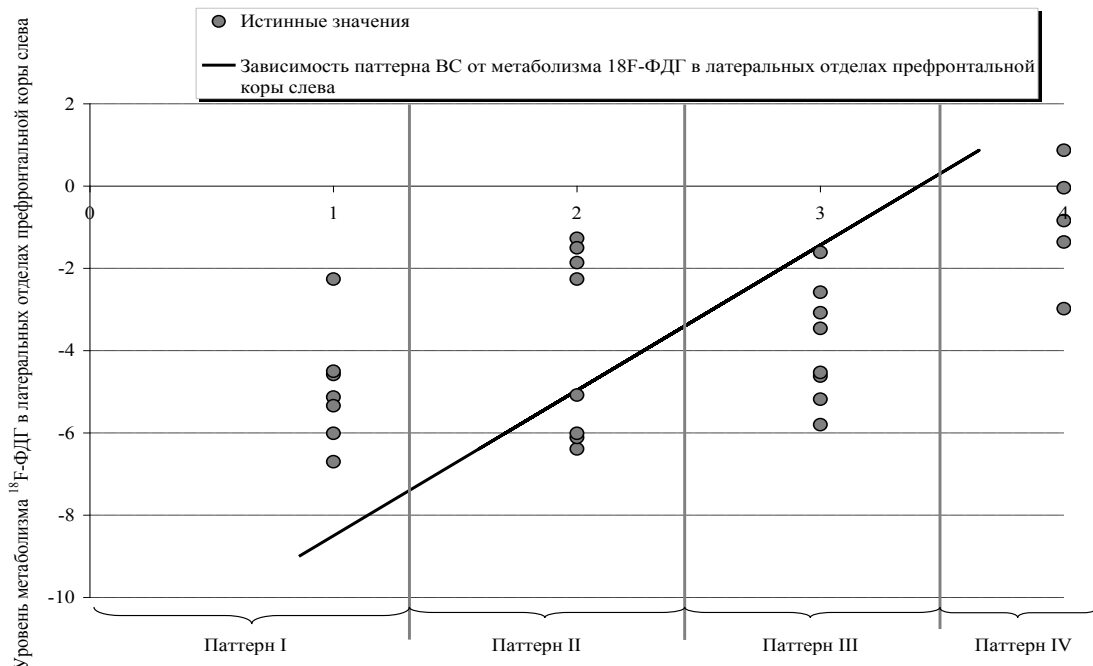


Рисунок 22 – Зависимость между паттерном ВС и значением ^{18}F -ФДГ в латеральных отделах префронтальной коры слева

На рисунке 22 можно наблюдать возрастающую зависимость между номером паттерна ВС и уровнем метаболизма ^{18}F -ФДГ в латеральных отделах префронтальной коры левого полушария. При этом для пациентов с I паттерном течения прогнозировались значения данного показателя < -8 , для пациентов со II паттерном течения с -8 до -5 , для пациентов с III паттерном с -5 до -1 , для пациентов с IV паттерном прогнозировали значение метаболизма в латеральных отделах префронтальной коры левого полушария на уровне > -1 . Уравнение линейной регрессии зависимости паттерна ВС от уровня метаболизма ^{18}F -ФДГ в мозжечке (переменная X) имело вид: $Y=2,695+0,392X$.

Теснота связи зависимой переменной паттерн ВС (Y) с включенным в модель объясняющим фактором «уровень метаболизма ^{18}F -ФДГ мозжечка» (переменная X) определялась в 58%, доля разброса результативного признака исхода (Y) под воздействием изучаемых признаков составляла 33%. Модель не являлась точной, так как фактические значения исхода отличаются от расчетных на 87%. График линейной регрессии и истинные значения уровня метаболизма ^{18}F -ФДГ в мозжечке в зависимости от паттерна ВС, представлен на рисунке 23.

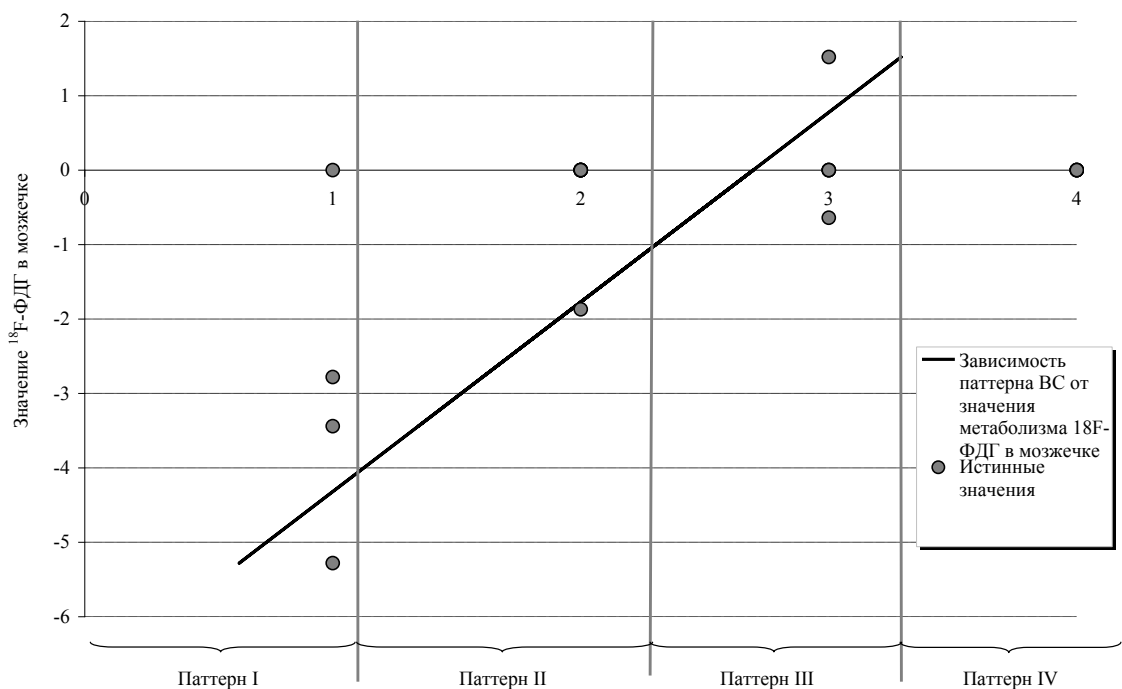


Рисунок 23 – Зависимость между паттерном ВС и уровнем метаболизма ^{18}F -ФДГ в мозжечке

Показана возрастающая зависимость между паттерном ВС и уровнем метаболизма ^{18}F -ФДГ в мозжечке. Для пациентов с I паттерном прогнозируются значения данного показателя <-4 , для пациентов со II паттерном от -4 до $-1,5$, для пациентов с III паттерном от $-1,5$ до $+1,5$, а для пациентов с IV паттерном уровне $>+1,5$.

Также было изучено изменение метаболизма ^{18}F -ФДГ в различных структурах головного мозга в зависимости от этиологии. В результате статистических расчетов было выявлено, что вероятностно значимыми (на уровне значимости $\alpha=0,05$) являются параметры изменения метаболизма в следующих структурах: латеральные отделы префронтальной коры правого полушария, сенсомоторная кора правого полушария, задняя часть поясной извилины правого полушария, прекунеус правого полушария, нижние отделы теменной доли правого полушария, ассоциативная кора затылочной доли правого полушария, латеральная кора височных долей правого полушария, остальные параметры – незначимы. В таблице 50 представлены результаты исследования корреляции между этиологией и изменением метаболизма в различных структурах.

Таблица 50 – Корреляции между этиологией и изменением метаболизма ^{18}F -ФДГ в различных структурах головного мозга

Уровень метаболизма ^{18}F -ФДГ в различных структурах	Коэффициент корреляции
1	2
Латеральные отделы префронтальной коры справа	- 0,607
Латеральные отделы префронтальной коры слева	- 0,315
Парасагитальные отделы префронтальной коры справа	- 0,337
Парасагитальные отделы префронтальной коры слева	- 0,187
Сенсомоторная кора справа	- 0,575
Сенсомоторная кора слева	- 0,373
Передняя часть правой поясной извилины	- 0,463
Передняя часть левой поясной извилины	- 0,447

1	2
Задняя часть поясной извилины справа	- 0,545
Задняя часть поясной извилины слева	- 0,436
Прекунеус справа	- 0,570
Прекунеус слева	- 0,270
Верхние отделы теменной доли справа	- 0,496
Верхние отделы теменной доли слева	- 0,411
Нижние отделы теменной доли справа	- 0,565
Нижние отделы теменной доли слева	- 0,364
Ассоциативная кора затылочных долей справа	- 0,516
Ассоциативная коры затылочных долей слева	- 0,336
Первичная зрительная кора справа	- 0,413
Первичная зрительная кора слева	- 0,255
Латеральная кора височных долей справа	- 0,502
Латеральная кора височных долей слева	- 0,252
Медиальная кора височных долей справа	- 0,332
Медиальная кора височных долей слева	- 0,311
Мозжечок	- 0,158
Мост	0,276

Корреляционный анализ выявил зависимость между этиологией и изменением уровня метаболизма в правом полушарии большого мозга: латеральные отделы префронтальной коры ($r = -0,607$), сенсомоторная кора ($r = -0,575$), задняя часть поясной извилины ($r = -0,545$), прекунеус ($r = -0,570$), нижние отделы теменной доли ($r = -0,565$), ассоциативная кора затылочных долей ($r = -0,516$), латеральная кора височных долей ($r = -0,502$). Многие параметры изменения метаболизма ^{18}F -ФДГ в правом полушарии головного мозга имели коэффициент корреляции, близкий к значению $r = -0,5$, но по абсолютной величине не превышали это значение. Можно с вероятностью $p=0,95$ говорить о возможной зависимости этиологии ВС от изменения метаболизма ^{18}F -ФДГ в различных структурах правого полушария головного мозга.

Уравнение линейной регрессии зависимости этиологии ВС от изменения уровня метаболизма в латеральных отделах префронтальной коры правого полушария (переменная X) имело вид: $Y = 0,982 - 0,159X$. Теснота связи зависимой

переменной этиология ВС (Y) с включенным в модель объясняющим фактором «уровень метаболизма ^{18}F -ФДГ в латеральных отделах префронтальной коры правого полушария» (переменная X) определялась в 61% случаев. Доля разброса резуль- тативного признака исхода (Y) под воздействием изучаемых признаков состав- ляла 37%, модель являлась точной, так как фактические значения исхода отлича- ются от расчетных на 46%. График линейной регрессии и истинные значения изме- нения метаболизма ^{18}F -ФДГ в латеральных отделах префронтальной коры правого полушария в зависимости от этиологии представлен на рисунке 24.

Для пациентов с последствием ЧМТ прогнозировали значения данного пока- зателя > -1 , для пациентов с последствием гипоксии – от -7 до -1 , для пациентов с диагнозом ЦСАК – от -13 до -7 .

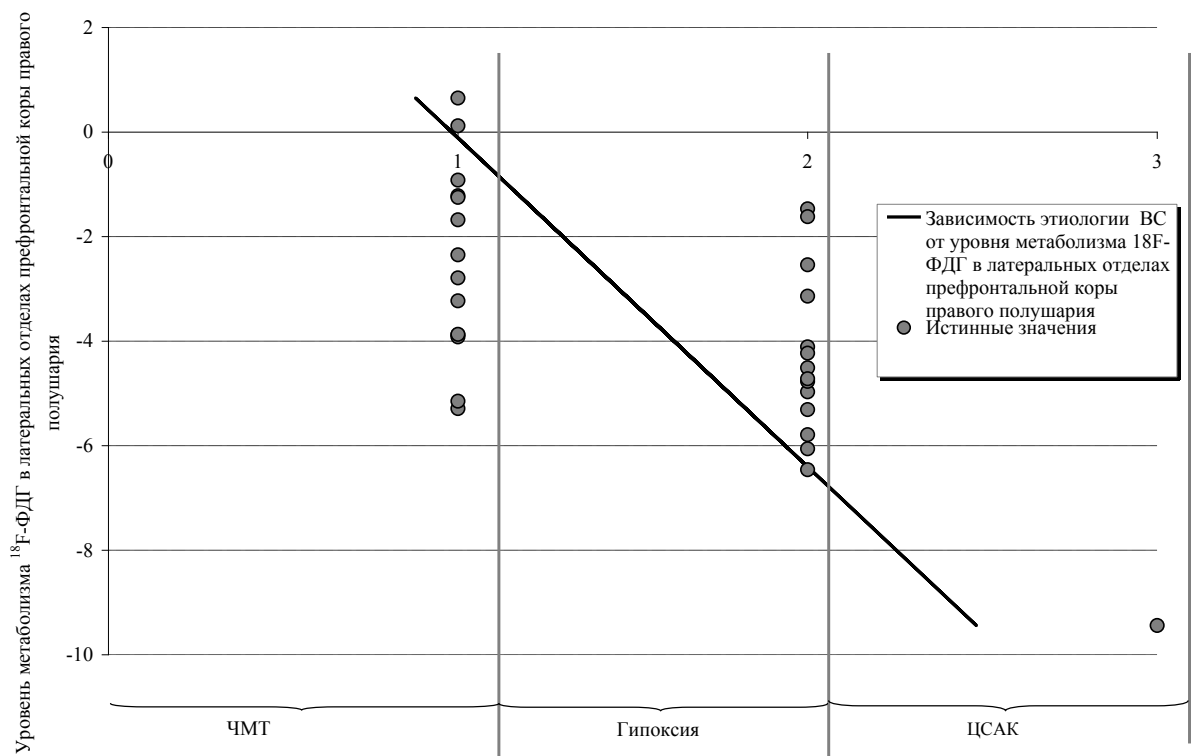


Рисунок 24 – Зависимость между этиологией ВС и уровнем метаболизма ^{18}F -ФДГ в латеральных отделах префронтальной коры правого полушария

Управление линейной регрессии зависимости этиологии от уровня метабо- лизма ^{18}F -ФДГ в сенсомоторной коре правого полушария (переменная X) имело вид: $Y = 1,451 - 0,076X$. Теснота связи зависимой «этиология ВС» (Y) с

включенным в модель объясняющим фактором «уровень метаболизма ^{18}F -ФДГ в латеральных отделах префронтальной коры правого полушария» (переменная X) определялась в 57% наблюдений, доля разброса результативного признака исхода под воздействием изучаемых признаков составляла 30%. Модель является точной, так как фактические значения исхода отличались от расчетных на 47%. График линейной регрессии и истинные значения параметра «уровень метаболизма ^{18}F -ФДГ в сенсомоторной коре правого полушария» в зависимости от этиологии ВС представлены на рисунке 25. Для пациентов с последствием ЧМТ прогнозировали значения данного показателя > 5 , для пациентов с последствием гипоксии от -9 до $+5$, для пациентов, перенесших ЦСАК, прогнозировали значение параметра метаболизма в сенсомоторной коре правого полушария на уровне < 9 . Все остальные значимые параметры также имели убывающую зависимость от этиологии в уравнении регрессии.

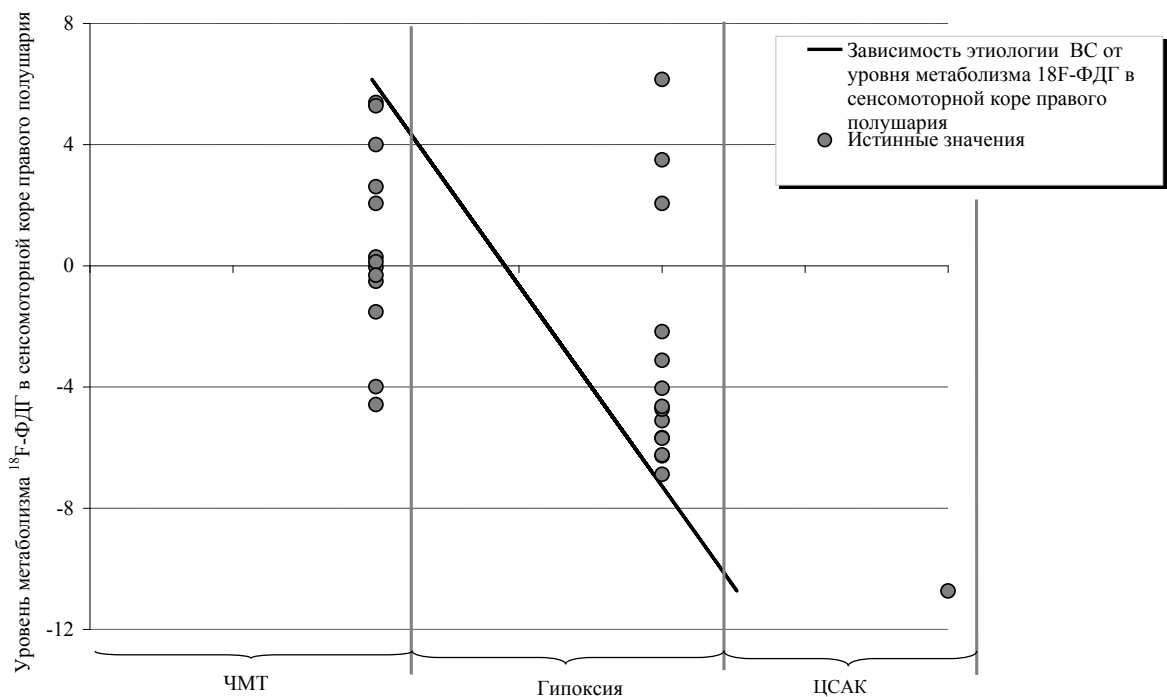


Рисунок 25 – Зависимость между этиологией ВС и значением ^{18}F -ФДГ в сенсомоторной коре правого полушария

В таблице 51 (см. приложение) представлены значения коэффициента корреляции между некоторыми исследуемыми показателями. Отмечена четкая связь внутри всех пар показателей, так как коэффициент корреляции почти для всех пар

был близок к значению 1. Можно видеть, что данные зависимости имеют возрастающий характер, так как для всех рассматриваемых пар коэффициент корреляции имеет положительное значение, то есть при увеличении одного из показателей в паре другой показатель имеет тенденцию к возрастанию.

Анализ материала, выполненный с помощью современных программ вычисления уровня метаболизма ^{18}F -ФДГ в головном мозге, показал взаимосвязь изменения параметров метаболизма ^{18}F -ФДГ с этиологией и исходом, а также с паттерном течения ВС. Так, уровень метаболизма в мосте оказался значимым для прогнозирования исхода ВС: снижение этого параметра сочеталось с переходом в ХВС и наоборот ($r = 0,503$). При определении паттерна течения ВС наиболее значимыми оказались параметры изменения метаболизма ^{18}F -ФДГ в коре левого полушария головного мозга: в латеральных отделах префронтальной коры левого полушария ($r = 0,563$) и мозжечке ($r = 0,526$). Снижение метаболизма ^{18}F -ФДГ в мозжечке и префронтальной коре левого полушария было наиболее выражено у пациентов с I паттерном течения ВС. По-видимому, наблюдаемая неврологическая симптоматика в виде снижения бодрствования, мышечного тонуса, а также снижения спонтанности рефлекторных реакций была обусловлена данными метаболическими нарушениями. Судить об обратимости выявленных метаболических нарушений на основе анализа однократного обследования было сложно, поэтому некоторым пациентам были выполнены повторные исследования ^{18}F -ФДГ ПЭТ после проведенного лечения (результаты приведены в главе 8).

Основной задачей данного этапа работы было установление взаимосвязей структурных изменений мозга, выявляемых с помощью различных методик нейровизуализации, с паттернами ВС, этиологией поражения мозга, а также дальнейшим исходом. Полученные результаты нейровизуализационных исследований были сопоставлены с разработанными нами теоретическими моделями структурно-функциональных изменений при каждом паттерне ВС.

Применение стандартных режимов МРТ оказалось малоинформативным при построении моделей поражения мозга при ВС, так как изменения МР-сигнала от различных структур у пациентов в ВС были обширны и неоднородны по объему и

локализации. Наиболее близкие значения расчетных показателей к фактическому отнесению пациента к паттерну ВС получены для II и III паттернов. Основным критерием структурного поражения по данным МРТ для отнесения пациента ко II паттерну течения было поражение подкорковых ядер, правого таламуса, а для отнесения пациента к III паттерну течения значимыми были поражения корковых отделов лобных и теменных долей. Отсутствие совпадений с предполагаемой теоретической моделью при I и IV паттернах, по-видимому, было обусловлено выраженной неоднородностью как по этиологии, так и объему поражения головного мозга в данных наблюдениях.

При проведении ДТР МРТ значения КФА были снижены в изучаемых структурах головного мозга, что свидетельствовало о грубых структурных нарушениях у пациентов в ВС. 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 сохранены, характеризовались более высокими значениями КФА. Для прогнозирования восстановления сознания важен был определенный «порог» сохранности трактов головного мозга, который определял возможность самого факта восстановления сознания, но не позволял предсказать вариант исхода (в СМС «плюс» или ВСМС). Значимых различий значений КФА между наблюдениями, в которых уровень сознания восстановился до СМС «плюс» и ВСМС, не выявлено. 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.

Полученные данные подтвердили данные других исследователей о том, что у пациентов в ВС даже в структурах, не имеющих изменения 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 соотношений NAA/Cr в изученных структурах мозга в зависимости от этиологии поражения. Полученные значения имели значение в прогнозировании исхода ВС. Так, у пациентов в ВС с последствием ЧМТ снижение значения NAA/Cr в медиальных отделах подушек таламусов, передних ядрах левого таламуса, своде мозга, коре височной доли, а также внутренней капсуле (больше левой) сочеталось с плохим прогнозом восстановления сознания – переходом в ХВС. У пациентов с гипоксическим характером прогностическое значение имело значение NAA/Cr в среднем мозге – у пациентов с низким значением наблюдали переход в ХВС. Показатели соотношения NAA/(NAA+Cho+Cr) во всех структурах были наиболее низкими у пациентов с последствием гипоксии. Причем у пациентов с последствием гипоксии прогностическое значение имелось 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 капсуле и среднем мозге.

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 травматическим 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 со II и III паттернами из-

за артефактов от насильственных движений чаще регистрировали ложноположительные результаты при применении активной и пассивной парадигм фМРТ. Наибольшую чувствительность в выявлении признаков сознания с применением фМРТ с активной и пассивной парадигмами получены у пациентов с IV паттерном течения. На наш взгляд, для пациентов со II и III паттернами течения, 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 ^{18}F -ФДГ ПЭТ был наиболее показательным, как в прогнозировании исхода, так и определения паттернов ВС. Наиболее сохранный уровень метаболизма ^{18}F -ФДГ получен у пациентов с IV паттерном течения, а у пациентов с I паттерном течения, наоборот, выявлен самый низкий уровень метаболизма ^{18}F -ФДГ в коре больших полушарий и мозжечке. Самая сильная корреляция с разделением на паттерны ВС получена по значениям метаболизма ^{18}F -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 метаболизма в коре лобных долей, теменных, височных и затылочных долей правого полушария и мосте мозга.

Резюме

Предложенные модели структурно-функциональных нарушений для каждого паттерна ВС были наиболее сопоставимы с результатами изменения метаболизма ^{18}F -ФДГ в различных структурах головного мозга при проведении ПЭТ. Гипотеза о деафферентации подкорковых ядер у пациентов со II паттерном течения и коры височных долей (а также амигдалы, гиппокампа) у пациентов с III паттерном течения была подтверждена результатами ^{18}F -ФДГ ПЭТ, свидетельствующими о сохранности или повышения метаболизма в этих зонах. У пациентов с I паттерном течения, как и предполагали, чаще наблюдалось снижение метаболизма в стволе (мосте) мозга и коре полушарий большого мозга (больше в левом). Как показали наши результаты, существуют особенности поражения правого и левого полушарий, имеющие клиническое и прогностическое значение. Результаты ^{18}F -ФДГ ПЭТ показали важность оценки уровня метаболизма в мозжечке мозга для выделения паттерна клинического течения ВС. Последний факт оказался не учтен при составлении моделей структурно-функциональных нарушений. Возможно, полученные данные будут иметь практическое значение для разработки программы реабилитации.

ГЛАВА 5. ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИСХОДА ХРОНИЧЕСКОГО НАРУШЕНИЯ СОЗНАНИЯ ПО АНАЛИЗУ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАММЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ ПРОБ

Известно, что у пациентов в ВС при визуальной оценке ЭЭГ, как правило, описывают замедление ритма, низкие амплитуду и реактивность [Brenner R.P. et al., 2005]. Исходная ЭЭГ в большинстве случаев не позволяет дифференцировать ВС и СМС с большой точностью [Forgacs P.V. et al., 2014]. А. Estraneo и соавторы [2016] предложили выделять пять основных категорий патологических изменений ЭЭГ у пациентов с ХНС: нормальная активность; нарушения легкой степени; нарушения умеренной степени; диффузное замедление; низкий вольтаж. Использование данных категорий у обследованных нами пациентов в ВС было неприменимо, так как незарегистрировано ни одной из первых трех категорий изменения ЭЭГ, предложенной данными авторами. В наших наблюдениях характеристика исходной ЭЭГ соответствовала изменениям, которые в этой классификации отнесены к последним двум категориям – диффузное замедление или низкий вольтаж. В связи с этим на основе визуального анализа, ЭЭГ была разработана собственная градация изменений исходной ЭЭГ, представленная в данной главе. Основной задачей данного этапа работы было выявление корреляций выраженности патологических изменений, регистрируемых на ЭЭГ, с исходом и клиническим паттерном ВС. Проведен анализ перестроек исходного варианта ЭЭГ на РФС и фармакологические пробы.

5.1. Результаты анализа электроэнцефалограммы в зависимости от этиологии и паттерна вегетативного состояния

Проведен анализ ЭЭГ у 291 пациента в ВС. При неоднократных записях регистрируемая кривая значительно не менялась у каждого пациента, что позволило выделить 4 основных варианта ЭЭГ, представленных в таблице 52.

Таблица 52 – Характеристика четырех основных вариантов ЭЭГ у пациентов в ВС

Номер варианта	Характеристика изменений 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	Регистрировали пароксизмальную активность на фоне низкоамплитудной тета–дельта активности

В таблицах 53–56 представлено соотношение наблюдаемых вариантов исходной ЭЭГ у пациентов с различными паттернами ВС в зависимости от этиологии.

Таблица 53 – Сопоставление вариантов исходной ЭЭГ с этиологией ВС у пациентов с I паттерном

Вариант ЭЭГ	Этиология				
	ЧМТ, n=64	Гипоксия, n=17	ЦСАК, n=10	Ишемический инсульт, n=4	Менингоэнцефалит, n=8
1	13	14	4	0	2
2	32	0	2	2	3
3	18	3	4	2	3
4	1	0	0	0	0

Таблица 54 – Сопоставление вариантов исходной ЭЭГ с этиологией ВС у пациентов со II паттерном

Вариант ЭЭГ	Этиология				
	ЧМТ, n=24	Гипоксия, n=22	ЦСАК, n=1	Ишемический инсульт, n=1	Менингоэнцефалит, n=2
1	2	3	4	5	6
1	11	15	0	0	1

1	2	3	4	5	6
2	7	0	0	1	0
3	6	5	1	0	0
4	0	2	0	0	1

Таблица 55 – Сопоставление вариантов исходной ЭЭГ с этиологией ВС у пациентов с III паттерном

Вариант ЭЭГ	Этиология				
	ЧМТ, n=19	Гипоксия, n=39	ЦСАК, n=1	Ишемический инсульт, n=2	Менингоэнцефалит, n=4
1	10	27	1	0	2
2	5	4	0	0	0
3	3	6	0	2	0
4	1	2	0	0	2

Таблица 56 – Сопоставление вариантов исходной ЭЭГ с этиологией ВС у пациентов с IV паттерном

Вариант ЭЭГ	Этиология			
	ЧМТ, n=55	Гипоксия, n=10	ЦСАК, n=4	Менингоэнцефалит, n=2
1	19	8	1	0
2	14	0	1	2
3	21	2	2	0
4	1	0	0	0

Соотношение наблюдаемого паттерна ВС и вариантов исходной ЭЭГ представлено в таблице 57.

Таблица 57 – Соотношение паттерна ВС и вариантов исходной ЭЭГ

Вариант ЭЭГ	Паттерн ВС			
	I, n=103	II, n=51	III, n=65	IV, n=72
Вариант 1	33 (32%)	30 (58,8%)	41 (63%)	28 (38,8%)
Вариант 2	39 (37,86%)	9 (17,6%)	10 (15,3%)	17 (23,6%)
Вариант 3	30 (29,13%)	9 (17,6%)	9 (13,8%)	26 (36,1%)
Вариант 4	1 (0,97%)	3 (5,9%)	5 (7,7%)	1 (1,4%)

Для пациентов с II и III паттернами ВС была характерна уплощенная ЭЭГ (вариант 1). У пациентов с I и IV паттернами ВС первые три варианта ЭЭГ наблюдались приблизительно в равных пропорциях. У пациентов с III и II паттернами ВС чаще, чем при остальных, регистрировали пароксизмальную активность на ЭЭГ (вариант 4).

Статистический анализ показал, что существует линейная зависимость исходного варианта ЭЭГ от исхода ВС. График линейной регрессии (черная сплошная линия) и истинные значения зависимости варианта ЭЭГ от исхода ВС представлены на рисунке 26, где точками отмечены истинные значения рассматриваемых параметров у исследуемых пациентов. Прогностическая зависимость исхода ВС от варианта ЭЭГ была возрастающей, то есть, чем в большем объеме восстанавливалось сознание, тем большее значение имел номер варианта ЭЭГ. Наиболее прогностически благоприятными были 4-й и 3-й варианты исходной ЭЭГ.

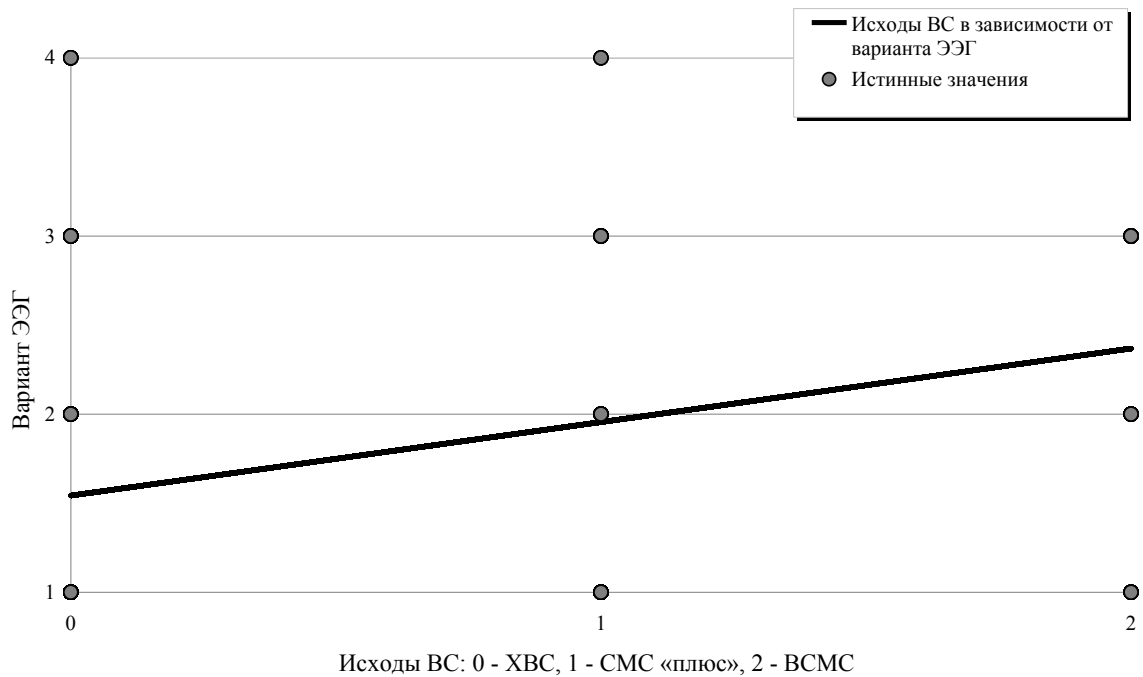


Рисунок 26 – Зависимость исходов ВС от варианта ЭЭГ

5.2. Результаты изменения электроэнцефалограммы на ритмическую фотостимуляцию

Наблюдали несколько вариантов изменений ЭЭГ на РФС: реакцию усвоения ритма, возникающую в диапазоне 8–20 Гц; полную ареактивность; неполную реакцию десинхронизации. Критерием изменения ЭЭГ на РФС, наиболее близкого к физиологическому, выбрана неполная реакция десинхронизации.

Статистический анализ показал, что существует линейная зависимость неполной реакции десинхронизации на РФС во время регистрации ЭЭГ от наблюдаемого исхода ВС, а также балла по шкале CRS-R. Уравнение линейной регрессии зависимости реакции на РФС (переменная Y) от варианта исхода ВС (переменная X1) и балла по шкале CR-R (переменная X2) имело вид: $Y = -0,139 + 0,100X1 + 0,022 X2$.

Теснота связи зависимой переменной наличия реакции неполной десинхронизации на РФС (Y) с включенными в модель объясняющими факторами: вариант исхода (переменная X1) и балл по шкале CRS-R (переменная X2) определялась в 50%. Доля разброса результативного признака исхода (Y) под воздействием

изучаемых признаков составляла 25%. Построенная модель являлась точной, так как фактические значения отличались от исходных данных на 32%.

График линейной регрессии (черная сплошная линия) и истинные значения зависимости параметра «неполная реакция десинхронизации на РФС» от исхода представлены на рисунке 27, точками отмечены исходные данные исследуемых пациентов. Прогностическая зависимость неполной реакции десинхронизации на РФС от исхода ВС была возрастающей, то есть, чем в большем объеме восстанавливалось сознание, тем отчетливее регистрировали на ЭЭГ реакцию на РФС.

График линейной регрессии (черная сплошная линия) и истинные значения зависимости параметра «реакция на РФС» от балла по CRS-R представлены на рисунке 28. Точками отмечены исходные данные исследуемых пациентов. Прогностическая зависимость реакции на РФС от балла по шкале CRS-R являлась возрастающей, то есть, у пациентов с более высоким баллом по шкале CRS-R чаще наблюдали неполную реакцию десинхронизации на РФС. Коэффициент корреляции зависимости неполной реакции десинхронизации на РФС от исхода ВС составлял $r = 0,403$, а зависимости от балла по CRS-R $r = 0,413$. Следовательно, с вероятностью $p=0,95$ при изменении степени сознания пациента на 40,3% изменялся параметр «неполная реакция десинхронизации на РФС», и при изменении балла по шкале CRS-R на 41,3% изменялась неполная реакция десинхронизации на РФС.

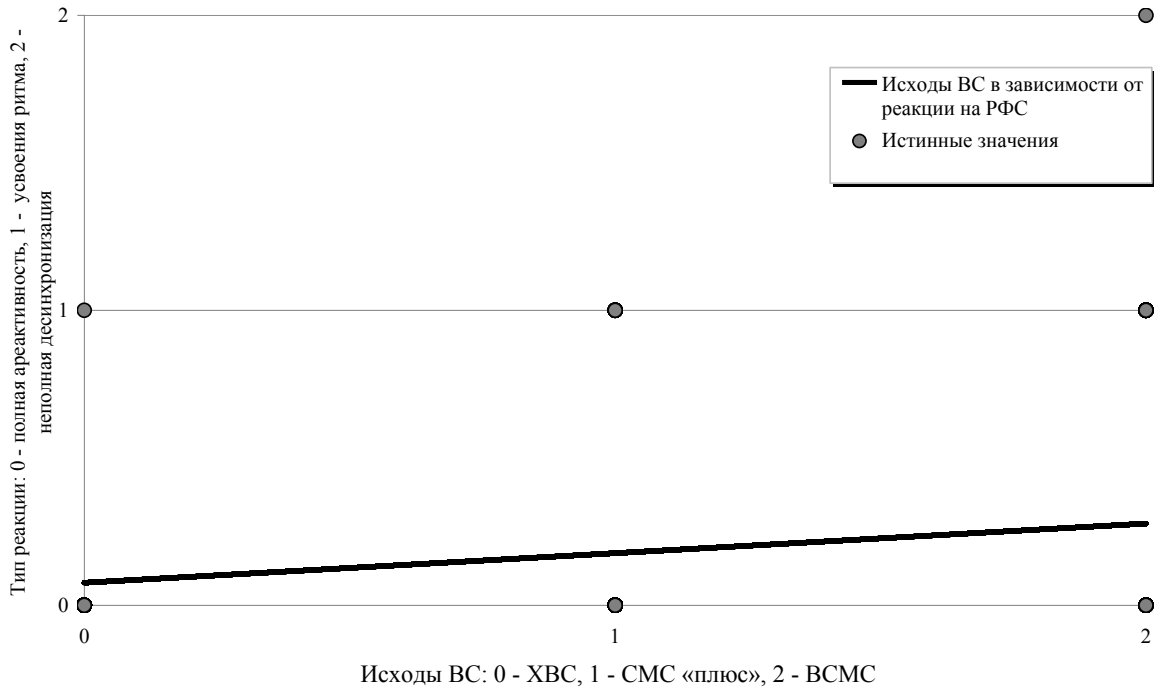


Рисунок 27 – Зависимость исходов ВС от реакции на РФС

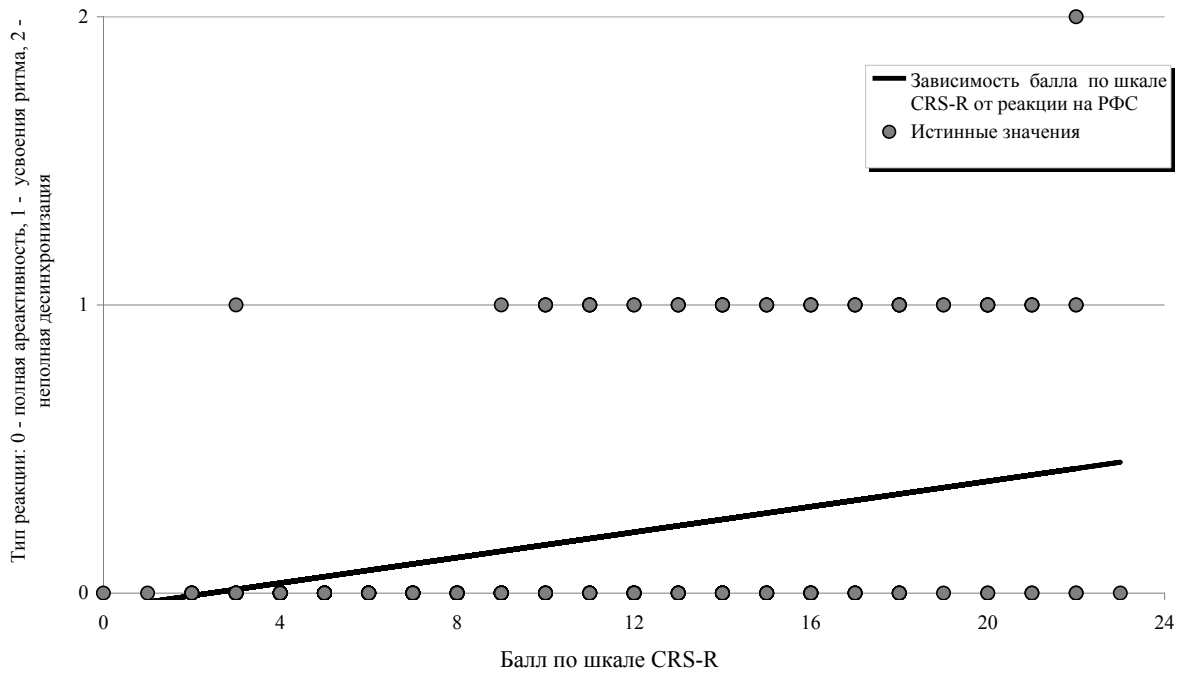


Рисунок 28 – Зависимость балла по шкале CRS-R от реакции на РФС

5.3. Результаты применения фармакологических проб во время регистрации электроэнцефалограммы

Проба с дробным введением бензодиазепинов во время регистрации ЭЭГ выполнена 277 пациентам общей выборки. Методика проведения данной пробы подробно изложена во второй главе. Проба с бензодиазепинами была положительной примерно у 15–30% пациентов при всех паттернах течения ВС (таблицы 58–61).

Таблица 58 – Результаты положительных проб с бензодиазепинами и золпидемом у пациентов с I паттерном ВС в зависимости от этиологии

Фармакологическая проба	Этиология				
	ЧМТ, n=64	Гипоксия, n=17	ЦСАК, n=10	Ишемический инсульт, n=4	Менингоэнцефалит, n=8
с бензодиазепинами положительная, n=33	17	6	0	9	1
с золпидемом положительная, n=1	0	1	0	0	0

Таблица 59 – Результаты положительных проб с бензодиазепинами и золпидемом у пациентов с II паттерном ВС в зависимости от этиологии

Фармакологическая проба	Этиология			
	ЧМТ, n=21	Гипоксия, n=23	ЦСАК, n=1	Менингоэнцефалит, n=6
с бензодиазепинами положительная, n=15	9	5	0	1
с золпидемом положительная, n=3	1	2	0	0

Таблица 60 – Результаты положительных проб с бензодиазепинами и золпидемом у пациентов с III паттерном ВС в зависимости от этиологии

Фармакологическая проба	Этиология				
	ЧМТ, n=19	Гипоксия, n=39	ЦСАК, n=1	Ишемический инсульт, n=2	Менингоэнцефлит, n=4
с бензодиазепинами положительная, n=10	8	1	0	1	0
с золпидемом положительная, n=2	0	1	0	1	0

Таблица 61 – Результаты положительных проб с бензодиазепинами у пациентов с IV паттерном ВС в зависимости от этиологии

Фармакологическая проба	Этиология				
	ЧМТ, n=55	Гипоксия, n=10	ЦСАК, n=4	Ишемический инсульт, n=2	Менингоэнцефлит, n=2
с бензодиазепинами положительная, n=20	11	2	4	0	3

Результаты положительных проб с бензодиазепинах при всех четырех паттернах представлены в таблице 62.

Таблица 62 – Результаты положительных проб с бензодиазепинами и золпидемом у пациентов с различными паттернами ВС

Фармакологическая проба	паттерн I, n=103	паттерн II, n=51	паттерн III, n=65	паттерн IV, n=72
с бензодиазепинами положительная	33 (32%)	15 (29,4%)	10 (15,4%)	20 (27,8%)
с золпидемом положительная	1	3	2	0

Реакция ЭЭГ на фармакологическую нагрузку бензодиазепинами в виде увеличения ритма и амплитуды, свидетельствовала о сохранности таламокортикальных связей и возможности «переключения» на новый, более высокий функциональный уровень.

Поскольку были получены данные о том, что перестройка исходной ЭЭГ на РФС коррелировала с суммарным баллом по CRS-R, то была выдвинута гипотеза о том, что положительная проба с бензодиазепинами также может чаще выявляться у пациентов с более высоким баллом по шкале CRS-R. Проведен статистический анализ, который подтвердил данную гипотезу и показал, что существует линейная зависимость выраженности перестройки на введение бензодиазепинов от балла по шкале CRS-R: чем выше был балл по шкале CRS-R, тем чаще и отчетливее была перестройка ЭЭГ на введение бензодиазепинов.

Все остальные параметры не являлись значимыми на уровне значимости $\alpha = 0,05$. Уравнение линейной регрессии зависимости перестройки ЭЭГ на бензодиазепины (переменная Y) от исхода ВС (переменная X1), балла по шкале CRS-R при поступлении (переменная X2) и балла по CRS-R конечного (через 12 месяцев после ЧМТ и через 6 месяцев нетравматического поражения мозга) (переменная X3) имело вид: $Y=0,189+0,389 X1-0,037 X2+0,032 X3$.

Теснота связи зависимой переменной перестройки исходной ЭЭГ на бензодиазепины (Y) с включенными в модель объясняющими факторами: исход ВС (переменная X1), балл CRS-R при поступлении (переменная X2), балл CRS-R конечный (переменная X3) определялась в 50%. Доля разброса результативного признака исхода под воздействием изучаемых признаков составляла 25%. График линейной

регрессии (черная сплошная линия) и истинные значения зависимости параметра перестройки исходной ЭЭГ на введение бензодиазепинов от исходного балла по шкале CRS представлены на рисунке 29, точками отмечены исходные данные исследуемых пациентов. Прогностическая зависимость перестройки исходной ЭЭГ от балла по шкале CRS-R при поступлении была убывающей: чем ниже был балл по шкале CRS-R, тем меньше было значение перестройки исходной ЭЭГ. Средний балл по CRS-R у 52 пациентов, у которых перестройка исходной ЭЭГ на введение бензодиазепинов была наиболее выраженной (соответствовала 2 баллам по представленной ниже градации) составил 6,7 баллов. Результаты пробы с бензодиазепинами оценивали по градации: 0 – нет перестройки исходного варианта ЭЭГ, 1 – перестройка исходного варианта ЭЭГ есть, но она не вызывает появления устойчивой альфа-активности, преобладает низкоамплитудная бета-активность 2 – перестройка исходной ЭЭГ с формированием устойчивой альфа-активности.

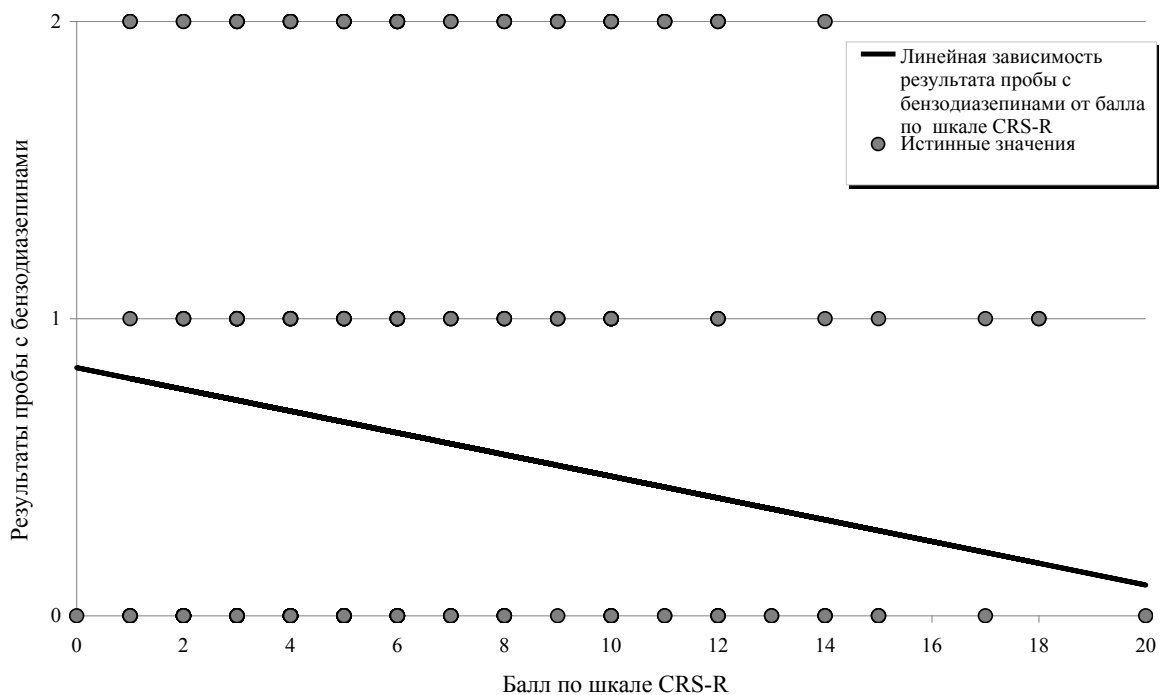


Рисунок 29 – Зависимость результата пробы с бензодиазепинами от оценки по шкале CRS-R

Прогностическая зависимость выраженности перестройки ЭЭГ на введение бензодиазепинов от исхода ВС являлась возрастающей, то есть, чем лучше был исход у пациента, тем больше баллов перестройки ЭЭГ. График линейной регрессии

(черная сплошная линия) и истинные значения зависимости параметра перестройка паттерна ЭЭГ на введение бензодиазепинов и исходов ВС представлены на рисунке 30, точками отмечены исходные данные исследуемых пациентов.

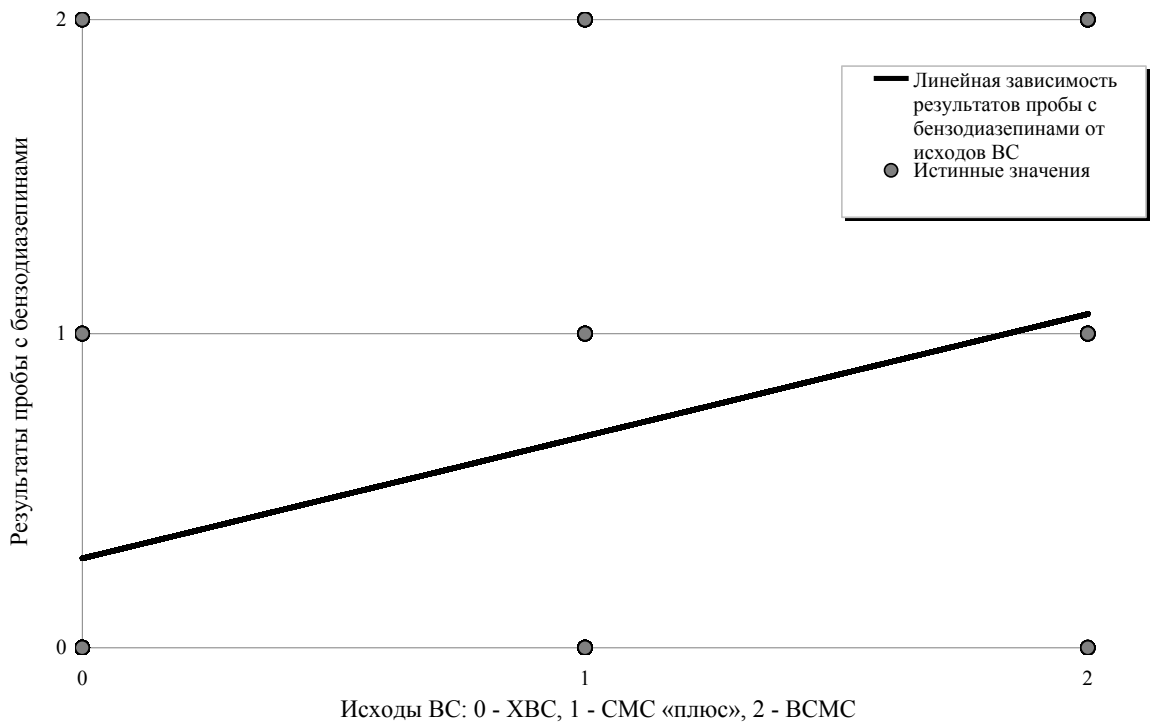


Рисунок 30 – Зависимость результатов пробы с бензодиазепинами от исходов ВС

График линейной регрессии (черная сплошная линия) и истинные значения зависимости параметра перестройки ЭЭГ на введение бензодиазепинов от конечного балла по шкале CRS-R представлен на рисунке 31, точками отмечены исходные данные исследуемых пациентов. Прогностическая зависимость перестройки ЭЭГ на введение бензодиазепинов от конечного балла CRS-R была возрастающей, то есть, чем выше был конечный балл по шкале CRS-R, тем больше был балл перестройки ЭЭГ на введение бензодиазепинов.

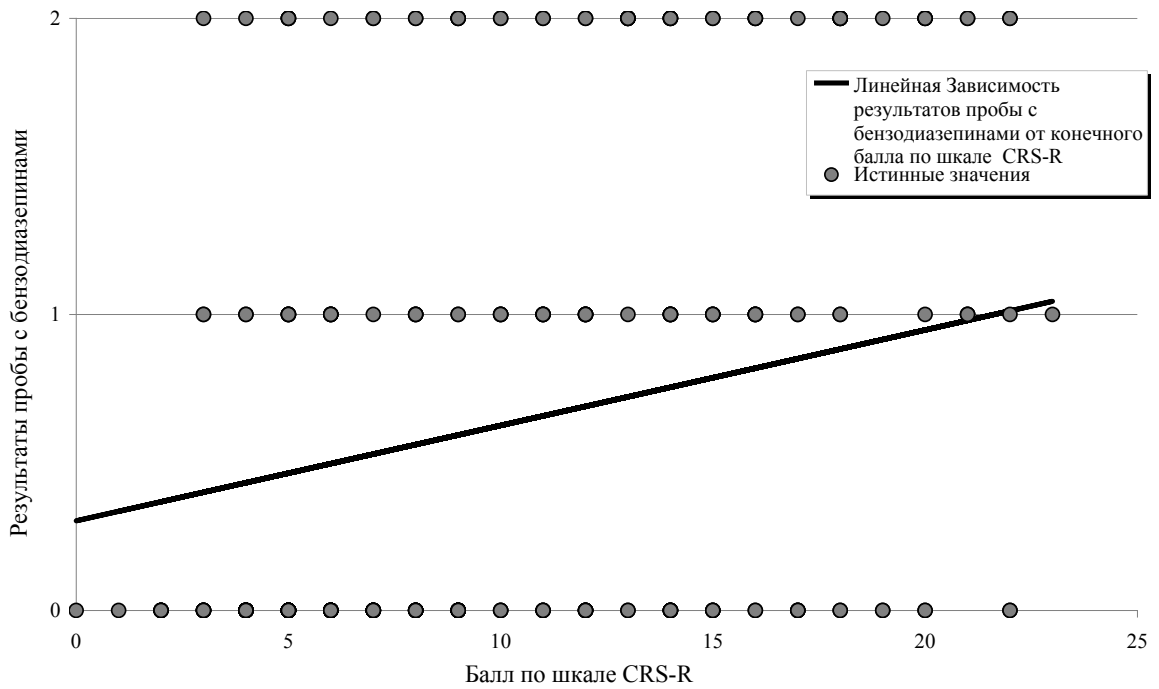


Рисунок 31 – Зависимость результатов пробы с бензодиазепинами от конечного балла по шкале CRS-R

Коэффициент корреляции зависимости перестройки ЭЭГ на введение бензодиазепинов от исхода ВС составлял $r = 0,478$, а зависимость от конечного балла CRS-R – $r = 0,430$. Следовательно, с вероятностью $p=0,95$ при изменении уровня сознания пациента на 47,8% изменялся параметр «перестройка исходной ЭЭГ на пробу с бензодиазепинами», при изменении параметра конечный балл CRS-R на 43,0% изменяется показатель «перестройка ЭЭГ на введение бензодиазепинов». При этом оказалось, что наиболее вероятна перестройка ЭЭГ на введение бензодиазепинов у пациентов со I и II паттернами течения. Вероятность перестройки ЭЭГ на введение бензодиазепинов при I паттерне течения составила $p=0,580$, а при II паттерне течения $p=0,438$. В таблице 63 представлены средние значения и доверительные интервалы на уровне значимости $\alpha=0,05$ перестройки ЭЭГ на введение бензодиазепинов при различных паттернах ВС.

Таблица 63 – Средние значения и доверительные интервалы перестройки ЭЭГ на введение бензодиазепинов при различных паттернах ВС

паттерн ВС	Среднее значение результата бензодиазепиновой пробы, в баллах
I	0,667±0,236
II	0,539±0,149
III	0,359±0,154
IV	0,499±0,203

Наблюдение за пациентами, у которых регистрировали положительную бензодиазепиновую пробу, позволило определить ее чувствительность и специфичность в прогнозировании восстановления сознания.

Результаты оценки специфичности и чувствительности пробы с бензодиазепинами у пациентов с нетравматическим поражением мозга представлены в таблице 64.

Таблица 64 – Оценка специфичности и чувствительности пробы с бензодиазепинами у пациентов в ВС нетравматического генеза

Исход через 6 месяцев, n=132	Результат пробы с бензодиазепинами	
	положительная проба, n=33	отрицательная проба, n=99
СМС и ВСМС, n=67	Достоверный положительный результат, n=32 (24,2%)	Ложноотрицательный результат, n=35 (26,5%)
	Средняя продолжительность нарушения сознания к моменту теста 2,75 месяца	Средняя продолжительность нарушения сознания к моменту теста 2,26 месяца
ХВС, n=65	Ложноположительный результат, n=1 (0,75%)	Достоверный отрицательный результат, n=64 (48,48%)
	Средняя продолжительность нарушения сознания к моменту теста 4,57 месяца	Средняя продолжительность нарушения сознания к моменту теста 4,76 месяца
Чувствительность	47,7%	
Специфичность	98,0%	

Оценка исходов ВС у пациентов с травматическим характером повреждения мозга и результаты пробы с бензодиазепинами сопоставлены в таблице 65.

Таблица 65 – Оценка специфичности и чувствительности пробы с бензодиазепинами у пациентов в ВС травматического генеза

Исход через 12 месяцев, n=159	Результат пробы с бензодиазепинами	
	положительная проба, n=45	отрицательная проба, n=114
СМС и ВСМС, n=104	Достоверный положительный результат, n=37 (23,2%)	Ложноотрицательный результат, n=67 (42,1%)
	Средняя продолжительность ХНС 2,7 месяцев	Средняя продолжительность ХНС 4,95 месяцев
ХВС, n=55	Ложноположительный результат, n=8 (5%)	Достоверный отрицательный результат, n=47 (29,5%)
	Средняя продолжительность ХНС 10,1 месяцев	Средняя продолжительность ХНС 5,28 месяцев
Чувствительность	35,5%	
Специфичность	85,4%	

Проба с бензодиазепинами независимо от этиологии поражения мозга имела наибольшее количество достоверно положительных результатов при продолжительности ВС до 3 месяцев. Как видно из таблиц 64 и 65 процент достоверно положительных результатов был примерно одинаковым у пациентов как с травматической, так и нетравматической этиологией ВС. 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.

Проба с золпидеом выполнена 34 пациентам в ВС (12 пациентам с последствием гипоксии и 21 пациенту с последствием ЧМТ, 1 пациентке с последствием ишемического инсульта). Методика проведения изложена во второй главе. Проба с золпидеом была положительной у 6 из 34 пациентов, которым она выполнена: у 1 пациента с последствием ЧМТ, 4 пациентов с последствием гипоксического поражения мозга, у 1 пациентки с последствием ишемического инсульта (на неоднократное введение золпидеа у данной пациентки возникали судорожные приступы, подробное описание данного наблюдения представлено далее). Длительность ВС у пациентов с положительной пробой с золпидеом составила не более 5 месяцев, только у одной пациентки с последствием ишемического инсульта, у которой наблюдалось развитие судорожного приступа, длительность нарушения сознания составила 9 лет.

Таблица 66 – Результаты вариантов исходной ЭЭГ, суммарного балла по шкале CRS-R до и после пробы, результаты оценки по шкале реакции золпидеом

Пациент	Этиология	CRS-R до введения золпидеа	Вариант ЭЭГ до введения золпидеа	CRS-R через 60 мин после 10 мг золпидеа	Оценка по шкале реакции на золпидеом	CRS-R через 6 месяцев
1	ишемический инсульт	9	1	10	эпилептический приступ	10
2	гипоксия	4	2	3	2	20
3	гипоксия	4	1	3	2	3
4	гипоксия	6	1	4	2	12
5	гипоксия	5	3	3	2	10
6	ЧМТ	6	1	5	3	12

Приведем наиболее показательные клинические примеры пробы с золпидеом.

Пациент К., 18 лет (история болезни № 4436/С 2017), перенес остановку кровообращения во время спортивной тренировки. Период комы составил 10 суток с последующим выходом в ВС. К моменту перевода в отделение пациент находился

в ВС 3 месяца. По шкале CRS-R – 4 балла: слуховая функция – 1, зрительная – 0, моторная – 1, оромоторная/вербальная – 1, коммуникация – 0, реакция пробуждения – 1. Дыхание через трахеостомическую канюлю, спонтанное, питание через назогастральный зонд. Обращала на себя внимание патологическая поза: руки подняты, согнуты в локтевых суставах, левая нога в постоянном разогнутом положении, правой – совершал спонтанные нецеленаправленные движения. У пациента наблюдали II паттерн течения ВС. На МРТ головного мозга обнаружены характерные для последствий гипоксии изменения коры головного мозга и подкорковых структур в виде диффузной атрофии и симметричного повышения интенсивности сигнала от хвостатых ядер, скорлупы, бледного шара и коры головного мозга (рисунок 32). По данным ^{18}F -ФДГ ПЭТ, изменениям МР-сигнала сопутствовало снижение метаболизма глюкозы в коре головного мозга (рисунок 33).

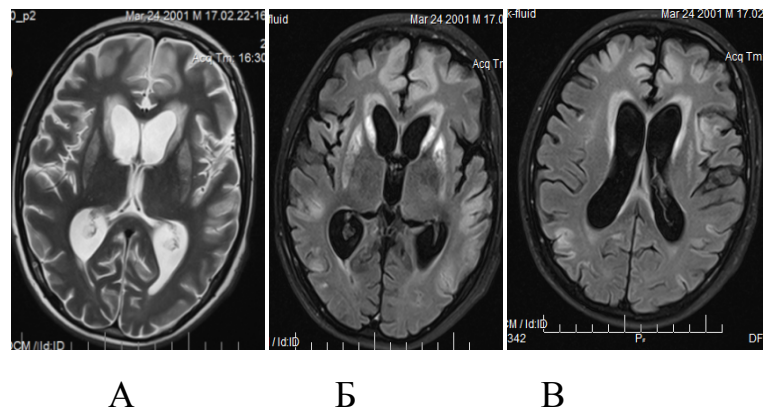


Рисунок 32 – МРТ головного мозга пациента К. Т2-ВИ (А), FLAIR ИП (Б,В)

Симметричное патологическое повышение интенсивности сигнала от хвостатых ядер, скорлупы, бледного шара (А) и коры головного мозга (Б,В) с преимущественным поражением лобных долей

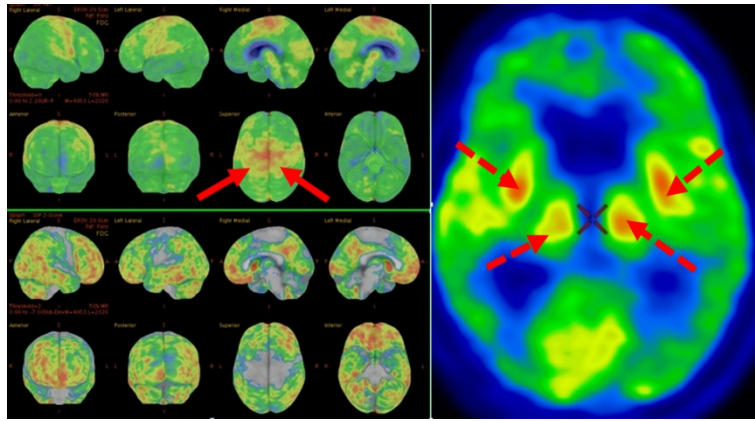


Рисунок 33 – ^{18}F -ФДГ ПЭТ. При анализе ПЭТ изображений с помощью метода 3D-SSP (рисунок слева) отмечен тотальный гипометаболизм глюкозы в коре больших полушарий головного мозга и мозжечка. Метаболизм глюкозы в меньшей степени снижен в сенсомоторной коре обоих полушарий головного мозга (стрелка), но сохранен (стрелка-пунктир) в базальных ядрах и зрительных буграх (рисунок справа)

Проведена проба с бензодиазепинами. Получена отчетливая перестройка исходной ЭЭГ на введение 5 мг диазепама. Затем выполнена проба с золпидемом. Фоновая ЭЭГ характеризовалась снижением уровня биопотенциалов и десинхронизацией с усилением диффузных частых составляющих (порядка 20/с) – как асинхронных, так и временами синхронизированных, преобладающих в отведениях правого полушария, зональные различия были сглажены (рисунок 34). Тенденция к уплощению рисунка наряду с высокочастотными ирритативными знаками была более отчетливо выражена слева. В затылочно-теменных корковых областях выявились группы альфа-подобной активности (7–8/с) с большей устойчивостью и амплитудой слева. Таким образом, на фоне общей тенденции к угнетению функциональной активности коры отмечали неустойчивую межполушарную асимметрию ЭЭГ в виде нерезкого преобладания этих изменений в правом полушарии головного мозга при наличии фрагментарной альфа-активности слева. При регистрации ЭЭГ через 60 минут после приема золпидема (рисунок 35) глаза пациента весь период записи оставались закрытыми, по модифицированной шкале Рамсей уровень седации соответствовал третьему уровню (пациент открывал глаза только на голос). По шкале CRS-R суммарный балл снизился до 3. Изменения паттерна ЭЭГ были существенны: появились ритмические группы 14–16/с (с большей

амплитудой в левой теменной области), отмечено усиление диффузной медленной тета- и дельта-2-активности (акцентированной в теменно-центрально-височных регионах справа), характерное для дремотного состояния человека в норме, что соответствовало клинической оценке состояния пациента.

С другой стороны, в ЭЭГ была выражена ритмическая активность альфа-диапазона 10–11/с, преобладающая в теменно-центрально-височных корковых областях левого полушария, а также в лобных и передне-височных правого полушария.

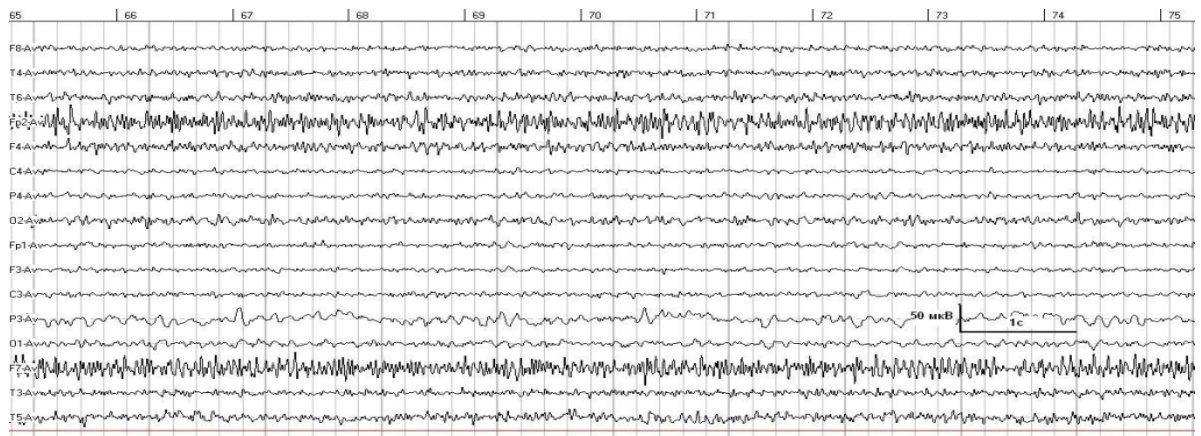


Рисунок 34 – Фоновая ЭЭГ до приема золпидема (во время записи пациент зажмурил глаза)

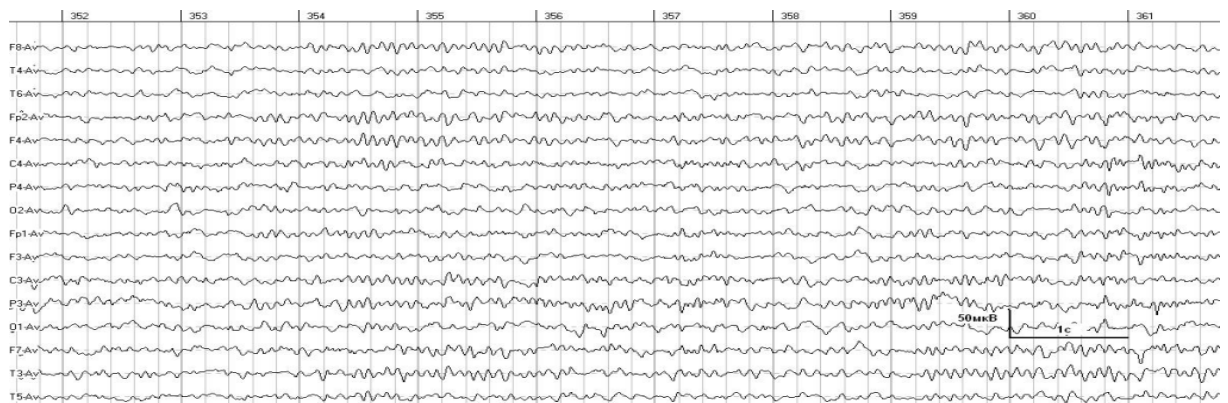


Рисунок 35 – Изменения исходной ЭЭГ через 60 минут после просле введения 10 мг золпидема через зонд (во время записи пациент был с закрытыми глазами)

Несмотря на то, что после применения золпидема уровень реакций пациента снизился, на ЭЭГ по сравнению с фоном отмечены существенные позитивные изменения в виде нарастания устойчивости, повышения частоты и амплитуды

альфа-активности, что указывало на «функциональное включение» коры и ее определенные компенсаторные возможности. Более отчетливо проявившиеся при этом межполушарная асимметрия и локальные нарушения имели не только диагностическое значение, но и отражали специфичность региональных реакций на патологическое и лекарственное воздействие. При тяжелой церебральной патологии это могло быть расценено как позитивный прогностический фактор. Золпидем был назначен в дозе 10 мг 2 раза в неделю в вечерние часы в течение месяца. Через месяц для дальнейшего восстановительного лечения пациент был переведен в реабилитационный стационар, где терапия золпидемом была прервана. При выписке из отделения состояние по шкале CRS-R – 10 баллов: слуховая функция – 2, зрительная – 3, двигательная – 2, оромоторная/вербальная – 1, коммуникация – 0, бодрствование – 2. По данным ПЭТ с ^{18}F -ФДГ, также наблюдали положительную динамику в виде увеличения метаболизма ^{18}F -ФДГ в сенсомоторной коре, первичной зрительной коре, ассоциативной коре теменных, затылочных и медиальной коре височных долей обоих полушарий головного мозга (рисунок 36).

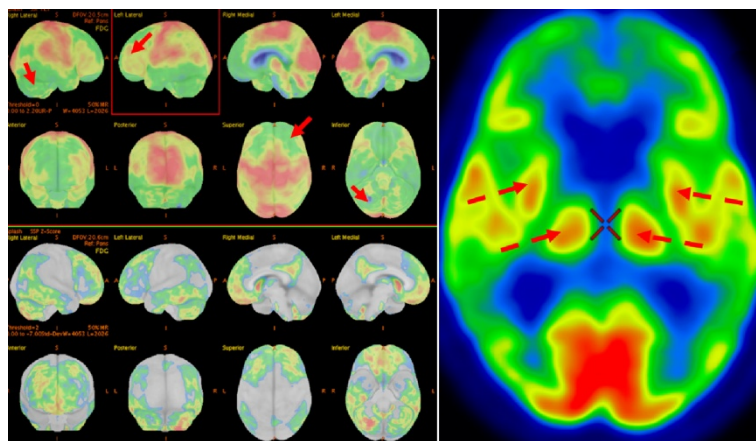


Рисунок 36 – ^{18}F -ФДГ ПЭТ через месяц после предыдущего исследования (март 2017 г.)

Примечание: отмечали положительную динамику в виде нормализации метаболизма глюкозы в сенсомоторной коре, первичной зрительной коре, ассоциативной коре теменных и затылочных долей обоих полушарий головного мозга (стрелка). Метаболизм глюкозы в базальных ядрах и таламусах (рисунок справа) был сохранен (стрелка-пунктир)

Один из последующих этапов реабилитации пациента проходил в институте Гуттманн (Испания). В этой клинике вновь была выполнена проба с золпидемом (через 6 месяцев после остановки кровообращения). Отмечена парадоксальная реакция в виде увеличения активности и улучшения концентрации внимания после применения данного препарата, в связи с чем золпидем был назначен ежедневно в дозе 10 мг в дневные часы. В процессе восстановительного лечения достигнута значительная динамика в виде расширения сознания. Через 9 месяцев после остановки кровообращения пациент самостоятельно ходил, бегал, играл с мечом и повторял простые стихи.

Пациентка К., 26 лет (история болезни № 4436/С 2017), находилась под нашим наблюдением в течение 11 лет (с 2008 г.). В возрасте 15 лет перенесла церебральный васкулит неясной этиологии с развитием обширного ишемического инсульта в бассейне левой средней мозговой артерии. Симптоматика появилась остро с нарушением сознания до сопора, правосторонней гемиплегии. После стабилизации состояния очаговый неврологический дефицит был представлен сенсомоторной афазией и правосторонним гемипарезом до 3 баллов. На 10-е сутки вновь резкое ухудшение состояния с нарушением сознания до уровня комы. На СКТ выявлена гематома в правой лобной-височной области. Выполнена костно-пластическая трепанация черепа и удаление гематомы правого полушария. Причиной кровоизлияния явилась артериовенозная мальформация правого полушария головного мозга. Выход из комы в ВС. Через месяц выполнена пластика дефекта черепа, вентрикулоперитонеальное шунтирование. Пациентка была подробно обследована – генетических и аутоиммунных причин раннего развития инсульта не выявлено. Обнаружена дислипидемия 2-го типа. Переведена в отделение через 2 месяца от начала заболевания. Оценка сознания по шкале CRS-R – 3 балла. На МРТ головного мозга выявлены обширные глиозные и постишемические изменения в левом полушарии головного мозга, а также последствия кровоизлияния в правое полушарие мозга (рисунок 37). По данным ДТР МРТ – грубое поражение трактов полушарий и мозолистого тела с низкими КФА (рисунок 38). На ^{18}F -ФДГ ПЭТ определялось диффузное снижение метаболизма в коре больших и подкорковых отделах

(рисунок 39). Очаговая неврологическая симптоматика была представлена бульбарными нарушениями, тетрапарезом с формированием патологической позы – децеребрационной ригидности, мышечный тонус – 3 балла по шкале Ашворта. У пациентки преобладали примитивные негативные лимбические реакции – недовольство и плач, что соответствовало III паттерну течения ВС. Во все периоды госпитализации до 2015 г. больная соответствовала критериям диагноза ВС (CRS-R – 3 балла).

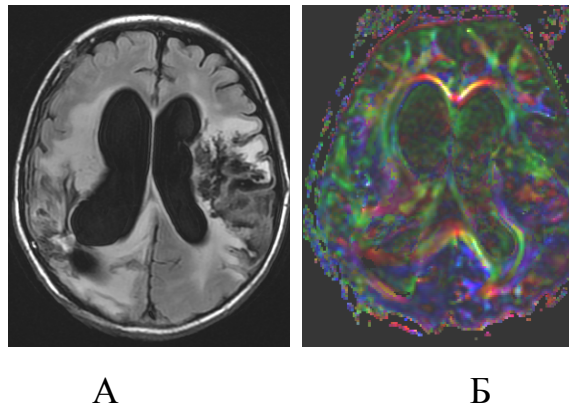


Рисунок 37 – МРТ головного мозга пациентки К. в аксиальной плоскости (2010 г.), 3 месяца в ВС. На МРТ (FLAIR-ИП) – постишемические и постгеморрагические изменения в обоих больших полушариях, заместительная внутренняя гидроцефалия (А), на цветовой карте тензоров диффузии (Б) только в колене мозолистого тела сохранились фронтально расположенные аксоны

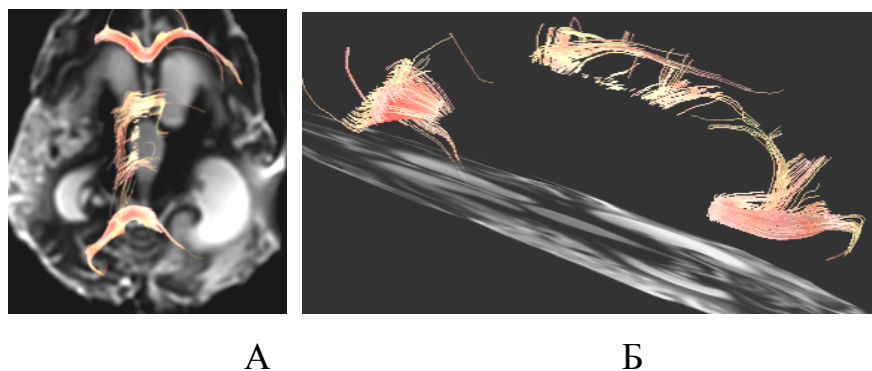


Рисунок 38 – МРТ пациентки К. в диффузно-тензорном режиме (2010 г.)
Примечание: тракты относительно сохранены только в колене и валике мозолистого тела. В стволе мозолистого тела аксоны нервных клеток грубо повреждены, число их резко уменьшено, а на некоторых участках проводники полностью отсутствуют

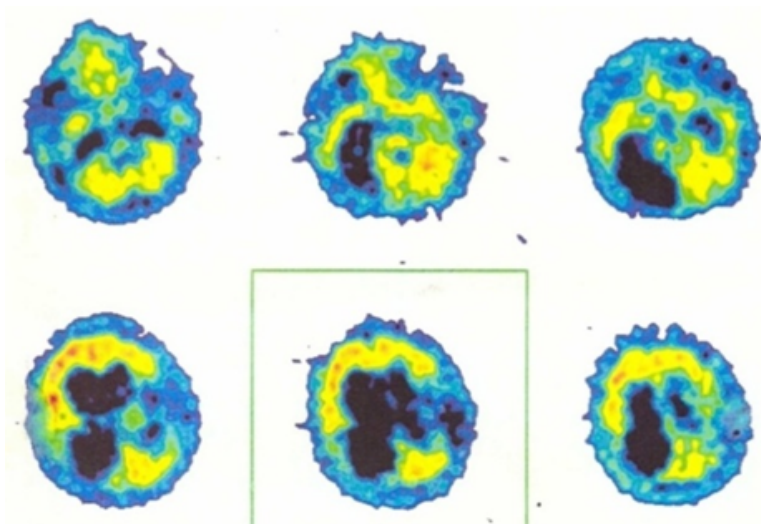


Рисунок 39 – ^{18}F -ФДГ ПЭТ (2010 г.) пациентки К. Выраженный гипометаболизм в правом полушарии мозжечка, в теменных и затылочных долях, базальных ядрах обоих полушарий головного мозга

Во время осмотра в 2019 г. у пациентки выявлены признаки перехода в СМС «минус»: фиксировала взор на своем отражение в зеркале и ярком мяче, но задания не выполняла, по шкале CRS-R – 9 баллов: слуховая функция – 2, зрительная – 3, двигательная – 1, ороторная/вербальная – 1, коммуникация – 0, бодрствование – 2. Данные МРТ головного мозга в динамике представлены на рисунке 40.

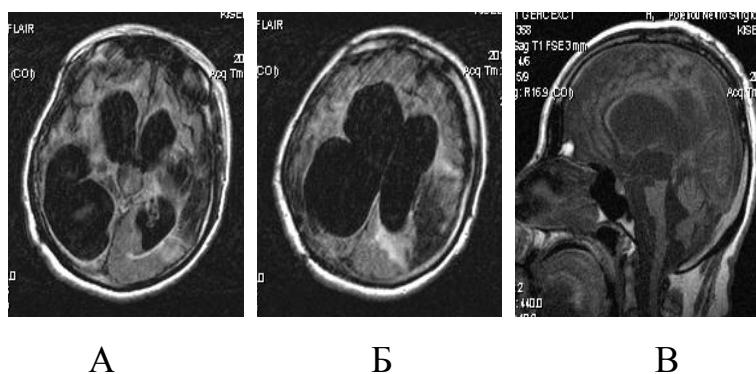


Рисунок 40 – МРТ головного мозга пациентки К. в динамике (2019 г.)
Примечание: аксиальная плоскость, FLAIR ИП (А, Б), сагиттальная плоскость, T1-ВИ (В). Кистозно-глиозные изменения в обоих полушариях мозга, заместительная внутренняя гидроцефалия, истончение мозолистого тела и ствола головного мозга

На исходной ЭЭГ фондовый ритм замедлен до альфа-тета-диапазона и дезорганизован, затылочный альфа-ритм не зарегистрирован, лобно-затылочный градиент отсутствует (рисунок 41). На фоне умеренно выраженного регионального

замедления в левых лобно-височных отделах, были зарегистрированы редуцированные острые волны с частотой 1–2 в 20 с.



Рисунок 41 – Исходная ЭЭГ до приступа. Референтный монтаж с усредненным электродом

Проведена проба с золпидемом (10 мг препарата в гастростому). Через 20 минут возникла ажитация, беспорядочные движения, дрожь, нарастание мышечного тонуса, а затем возник парциальный эпилептический приступ с поворотом зора влево, ритмичным сокращением мимической мускулатуры правой половины лица. Длительность приступа составила около 5 с. Генерализованное повышение мышечного тонуса сохранялось в течение 10 мин после приступа. Качественную запись ЭЭГ во время эпилептического приступа выполнить не удалось ввиду большого количества мышечных наводок (рисунок 42).

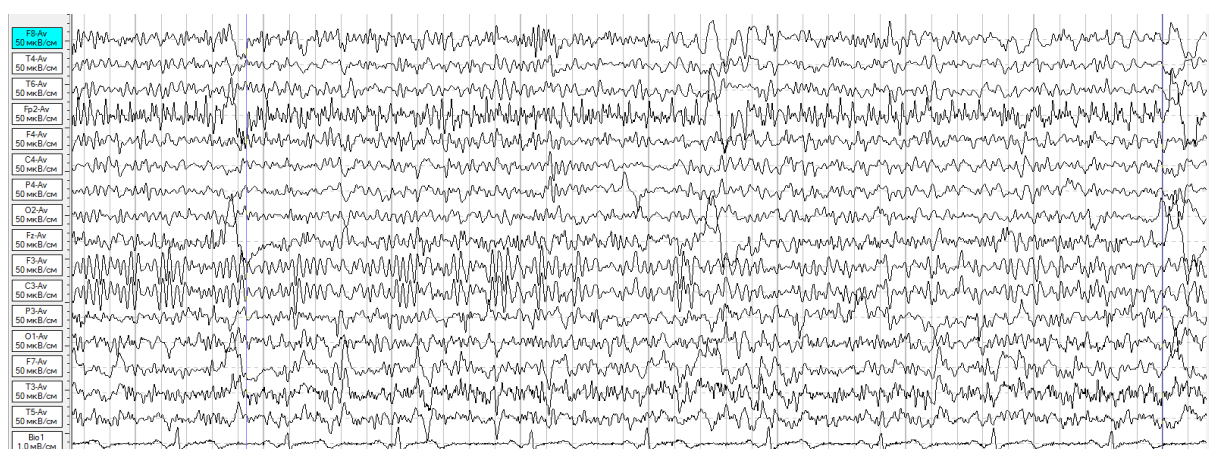


Рисунок 42 – Изменения ЭЭГ через 30 мин после введения золпидема (10 мг в гастростому).

Примечание: отмечено увеличение представленности миографического артефакта, свидетельствующего о двигательном возбуждении, а также увеличение индекса эпилептиформной активности в проекции лобно-височной области слева

На следующие сутки после выполнения пробы с золпидемом выполнена оценка по шкале CRS-R, которая составила 10 баллов: слуховая функция – 3 балла, зрительная – 3, двигательная – 1, оромоторная/вербальная – 1, коммуникация – 0, бодрствование – 2. Мама пациентки, которая постоянно находилась рядом с дочерью все эти годы, заметила, что она более активна в данный день: больше бодрствует, отчетливее и дольше фиксирует взор на предметах. Для подтверждения взаимосвязи между действием золпидема и возникновением эпилептического приступа через сутки вновь была выполнена проба с золпидемом. Исходная оценка по шкале CRS-R – 9 баллов. Исходная ЭЭГ была прежней, а через 20 мин после приема золпидема вновь развился идентичный первому парциальный судорожный приступ.

Таким образом, первоначальная реакция на золпидем у пациента К. 18 лет заключалась в диссоциированном ответе – ускорении паттерна ЭЭГ и возникновении седативного эффекта. Перестройка паттерна ЭЭГ после золпидема расценена как прогностически благоприятная, что подтвердилось в процессе дальнейшего наблюдения за больным и реализовалось в хорошем исходе. На основании наблюдения за данным пациентом были сделаны несколько выводов. Во-первых, результат проб с золпидемом у пациентов с ХНС следует оценивать не только с применением нейропсихологических шкал, но и с помощью мониторинга ЭЭГ, так как седативный эффект препарата может сопровождаться ускорением паттерна ЭЭГ. Во-вторых, в разные периоды восстановления у одного и того же пациента с нарушением сознания можно наблюдать различную реакцию на применение золпидема. Так, у пациента К. 18 лет препарат, назначенный на 3 месяц ВС, вызывал сонливость с активацией ЭЭГ, а через 6 месяцев, наоборот, активацию поведения и улучшение внимания.

У пациентки К. 26 лет отмечена парадоксальная реакция на золпидем в виде возникновения судорожного приступа. Взаимосвязь судорожного приступа с

применением золпидема была подтверждена повторным выполнением пробы. Механизм возникновения судорожного приступа у данной больной остается до конца не ясным. Согласно концепции N.D. Schiff [2010], золпидем способен «выключать» тормозное влияние бледного шара на таламокортикальные связи и опосредованно вызывать активацию коры переднего мозга. Можно предположить, что у пациентки К. 26 лет в виду грубого поражения мозга реализация данной реакции активации сопровождалась гиперактивацией с развитием патологического состояния в варианте судорожного приступа. Расширение сознания на 1 балл по шкале CRS-R на следующие сутки после применения золпидема, по-видимому, свидетельствовало о повышении функциональной активности таламокортикальных связей после применения препарата.

Резюме

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.

ГЛАВА 6. ПРОГНОЗ ИСХОДА ХРОНИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ СОЗНАНИЯ НА ОСНОВАНИИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ НЕКОТОРЫХ ГОРМОНОВ, НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА И МЕЛАТОНИНА

Задачей данного этапа работы было выяснить, меняется ли гуморальная регуляция у пациентов с ХНС: существуют ли изменения гормонального фона, уровня НП, мелатонина, которые требуют коррекции или являются прогностически значимыми?

6.1. Результаты изучения гормонального статуса и натрийуретического пептида у пациентов в ВС в зависимости от этиологии и исхода

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 пациента 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. Сопоставление исхода ВС травматического генеза с изменением уровня кортизола, АКТГ, ЛГ, НП представлено в таблице 67.

Таблица 67 – Сопоставление уровней кортизола, АКТГ, ЛГ, НП у пациентов с последствиями ЧМТ в зависимости от исхода ВС

Исход через 12 месяцев, n=152	ХВС, n=47	СМС «плюс», n=61	ВСМС, n=44
1	2	3	4
Средний возраст	31±0,27	29±0,43	27±0,35
Мужчины (%)	80	72	75

Продолжение таблицы 67

		1	2	3	4
Кортизол повышен	7 ч	Число пациентов	4	14	5
		Средний % повышения по отношению к норме	17	26	8
	21 ч	Число пациентов	25	30	20
		Средний % повышения по отношению к норме	68	71	69
Кортизол снижен	7 ч	Число пациентов	1	4	2
		Средний % снижения по отношению к норме	11	71	43
	21 ч	Число пациентов	1	7	3
		Средний % снижения по отношению к норме	23	79	63
АКТГ повышен	7 ч	Число пациентов	12	15	9
		Средний % повышения по отношению к норме	81	74	217
	21 ч	Число пациентов	8	12	7
		Средний % повышения по отношению к норме	19	60	26
АКТГ снижен	7 ч	Число пациентов	0	0	0
		Средний % снижения по отношению к норме			
	21 ч	Число пациентов	0	0	0
		Средний % снижения по отношению к норме			
ЛГ повышен		Число пациентов	4	2	5
		Средний % повышения по отношению к норме	233	188	18
НП повышен		Число пациентов	14	23	16
		Средний % повышения по отношению к норме	133	543	445

Сопоставление исхода ВС нетравматического генеза с изменением уровня кортизола, АКТГ, ЛГ, НП представлено в таблице 68.

Таблица 68 – Сопоставление уровней кортизола, АКТГ, ЛГ, НП у пациентов с нетравматическим поражением в зависимости от исхода ВС

Исход через 6 месяцев, n=123		ХВС, n=60	СМС «плюс», n=40	ВСМС, n=23	
Средний возраст		33,41±4,02	31,91±4,59	34,87±6,98	
Мужчины (%)		51	52	52	
Корти- зол повы- шен	7 ч	Число пациентов	6	4	5
		Средний % повышения по отношению к норме	34	36	19
	21 ч	Число пациентов	25	26	10
		Средний % повышения по отношению к норме	60	20	56
Корти- зол снижен	7 ч	Число пациентов	7	4	1
		Средний % снижения по отношению к норме	65	56	59
	21 ч	Число пациентов	3	0	0
		Средний % снижения по отношению к норме	93	0	0
АКТГ повы- шен	7 ч	Число пациентов	10	9	5
		Средний % повышения по отношению к норме	76	47	123
	21 ч	Число пациентов	8	1	2
		Средний % повышения по отношению к норме	25	30	65
ЛГ повышен		Число пациентов	5	4	1
		Средний % повышения по отношению к норме	75	54	18
НП повышен		Число пациентов	23	18	10
		Средний % повышения по отношению к норме	1136	236	1003

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. У пациентов с ХНС в редких случаях описывают вторичную надпочечниковую недостаточность, обусловленную поражением гипоталамуса

и/или гипофиза различного генеза, а также ятрогенную надпочечниковую недостаточность, развивающуюся на фоне длительной терапии глюкокортикоидами [Munno I. et al., 1998]. Показатели кортизола ниже нормальных значений зарегистрированы только 6 пациентов (5 пациентов с последствием ЧМТ и у одного с последствием гипоксии). Снижение уровня кортизола было более выражено в вечерние часы, но сопровождалось также снижением до нижней границы нормы уровня кортизола в утренние часы. Данные варианты снижения уровня кортизола носили транзиторный характер, не сопровождалось клинической картиной надпочечниковой недостаточности, поэтому коррекции не проводили. У двух пациенток с последствиями ЧМТ содержание кортизола ниже нормальных значений в утренние и вечерние часы наблюдали более длительно, чем у других пациентов. Интересно, что у обеих пациенток в процессе обследования выявлен вирус иммунодефицита человека (ВИЧ). Однако определить взаимосвязь между ВИЧ и снижением секреции кортизола при ВС на основании всего двух наблюдений сложно.

У большинства пациентов уровень ЛГ был в пределах нормальных значений. Взаимосвязи уровня ЛГ с исходом ВС не выявлено. Средний уровень ЛГ был выше у пациентов с последствием ЧМТ и гипоксии, оставшихся в ВС, чем у пациентов, у которых в дальнейшем восстановилось сознание. Повышение уровня ЛГ отмечено у 11 пациентов (7%) с последствием ЧМТ и 5 пациентов (4%) с последствием гипоксии.

НП был повышен у 53 пациентов (33%) с последствиями ЧМТ и у 51 пациента (41%) с нетравматическим поражением мозга. НП был повышен как у пациентов, оставшихся в ХВС, так и у тех, у кого восстановилось сознание. У пациентов с последствием ЧМТ средний уровень НП был значительно ниже, чем у пациентов с последствием гипоксии (в среднем на 76,77%). Взаимосвязи уровня НП с дальнейшим восстановлением сознания не выявлено. Уровень НП превышал нормальные показатели в среднем в 7 раз в наблюдениях с последствием гипоксии: как у пациентов, у которых в дальнейшем восстановилось сознание до уровня ВСМС, так и у тех, кто остался в ХВС (рисунок 43). Если сопоставить полученные результаты с публикуемыми данными по изменению НП у пациентов с деменцией, то, по-

видимому, повышение НП у пациентов с последствием гипоксии отражало более обширные и грубые структурные нарушения мозговой ткани по сравнению с более локальными при травматическом поражении.

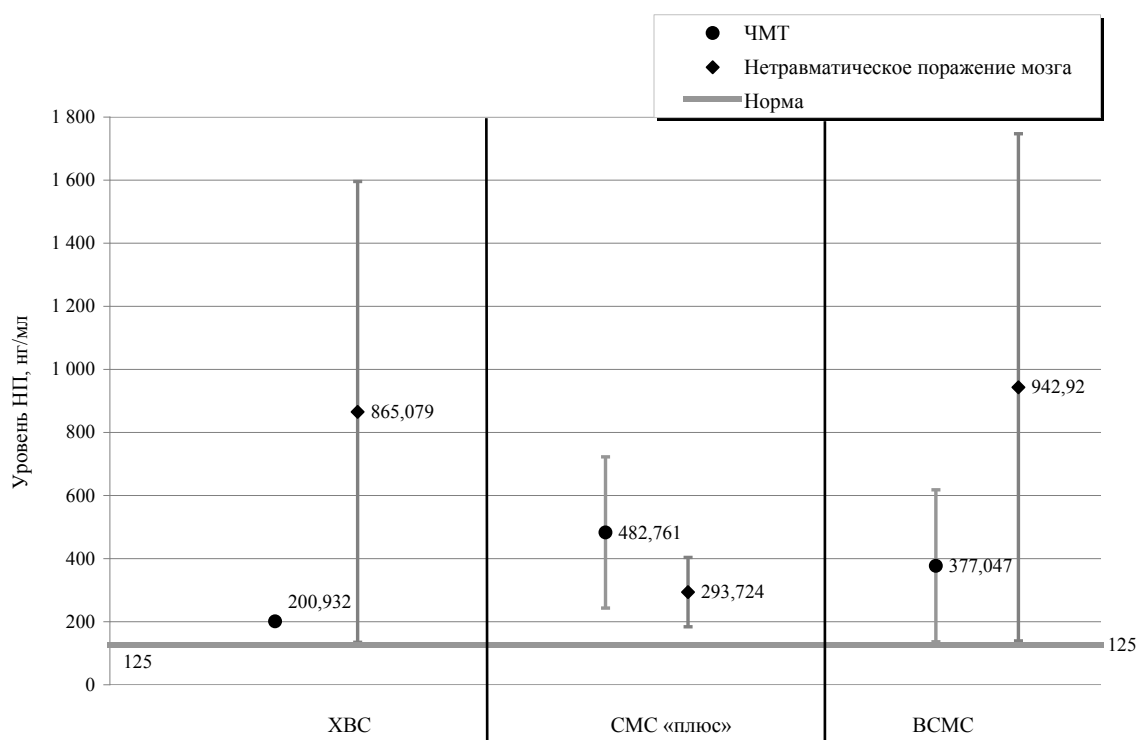


Рисунок 43 – Среднее значение НП у пациентов с последствиями ЧМТ и гипоксии в зависимости от исхода ВС

Таблица 69 – Средние значения и показатели доверительного интервала гормонов в зависимости от исходов у пациентов в ВС с последствием ЧМТ

Пациенты в ВС с последствием ЧМТ, n=152		Среднее значение			Норма
		ХВС	СМС «плюс»	ВСМС	
1		2	3	4	5
АКТГ, пг/мл	7 ч	43,1 ±13,8	39,1 ±6,9	52,2 ±23,0	0,0–46,0
Кортизол, мкг/дл	7 ч	17,6 ±2,0	18,7 ±2,1	17,4 ±1,8	5,0–25,0
АКТГ, пг/мл	21 ч	32,6 ±4,3	34,4 ±5,4	27,9 ±4,1	0,0–46,0
Кортизол, мкг/дл	21ч	15,8 ±3,2	14,3±2,1	13,8 ±3,3	2,5–12,5

ТТГ, мкМЕ/мл		2,29 ±0,79	1,89 ±0,29	1,87 ±0,34	0,4–4,0
Т4 свободный, нг/дл		1,03 ±0,08	1,16 ±0,09	1,45 ±0,69	0,80– 1,9
Т3 свободный, пг/мл		2,02 ±0,24	2,30 ±0,23	2,28 ±0,23	1,50– 4,1
СТГ, нг/мл	мужчины	3,83 ±1,80	2,10 ±0,68	2,17 ±0,77	0,05– 4,0
	женщины	2,38 ±2,38	1,81 ±1,51	2,41 ±1,43	0,05– 10,0
Пролактин, нг/мл	мужчины	16,6 ±5,5	16,1 ±2,6	18,4 ±3,8	2,5– 17,0
	женщины	19,1 ±3,6	18,3 ±7,4	18,5 ±9,2	4,6– 40,0
Тестостерон общий, нг/дл	мужчины 20–49 лет	175,2 ±74,2	196,4 ±96,3	169,2±86,5	262– 1593
	мужчины старше 50	72,7 ±2,2	-	169,5±97,0	181– 758
ЛГ, мМЕ/мл		7,01 ±4,84	4,52 ±2,87	4,47 ±1,20	0,80– 7,6
ФСГ, мМЕ/мл		4,60 ±1,99	4,58 ±1,66	6,96 ±3,38	0,70– 11,1
НП, пг/мл		200,9 ±8,7	482 ±239,8	377±240,9	0–125

Таблица 70 – Средние значения и показатели доверительного интервала гормонов в зависимости от исходов у пациентов с нетравматическим поражением

Пациенты в ВС с нетравматическим поражением, n=123		Среднее значение			Норма
		ХВС	СМС «плюс»	ВСМС	
1		2	3	4	5
АКТГ, пг/мл	7 ч	36,6 ±7,0	34,2 ±7,4	45,4 ±19,2	0,0– 46,0
Кортизол, мкг/дл	7 ч	16,7 ±2,1	17,7 ±2,9	17,0 ±3,9	5,0– 25,0
АКТГ, пг/мл	21 ч	29,1 ±4,1	22,9 ±3,2	27,6 ±8,6	0,0– 46,0

1		2	3	4	5
Кортизол, мкг/дл	21 ч	12,9 ±2,3	15,4 ±4,8	13,9 ±3,1	2,5–12,5
ТТГ, мкМЕ/мл		2,33 ±0,35	2,43 ±0,80	3,36 ±1,39	0,40–4,0
Т4 свободный, нг/дл		1,18 ±0,09	1,18 ±0,10	1,13 ±0,09	0,80–1,9
Т3 свободный, пг/мл		2,64±0,25	3,73 ±2,63	2,48 ±0,45	1,50–4,1
СТГ, нг/мл	мужчины	4,40±3,29	1,37±0,49	3,56 ±1,85	0,05–4,0
	женщины	1,17 ±0,66	2,24 ±0,94	3,47 ±1,88	0,05–10,0
Пролактин, нг/мл	мужчины	38,8 ±38,8	14,1 ±3,4	52,1 ±52,1	2,5–17,0
	женщины	26,9 ±19,1	17,4 ±6,9	26,6 ±23,4	4,6–40,0
Тестостерон общий, нг/дл	мужчины 20–49 лет	199,6 ±89,6	206,3±124,8	274,1±99,1	262–1593
	мужчины старше 50 лет	332,3±250,6	250,8±210,4	31,4 ±14,4	181–758
ЛГ, мМЕ/мл		5,51 ±2,74	3,53 ±1,74	4,13 ±1,32	0,80–7,6
ФСГ, мМЕ/мл		4,25 ±1,31	5,17 ±3,19	5,41 ±1,72	0,70–11,1
НП, пг/мл		865,1±730,6	293,7±109,9	942,9±804,1	0,0–125

Снижение свободного Т3 ниже нормы отмечено у 22 (8%) пациентов в ВС из 275: у 14 пациентов после ЧМТ, у 6 – с последствиями остановки кровообращения и у 2 – с последствиями менингоэнцефалита. Средняя продолжительность ВС в этих наблюдениях составила 5,4 месяцев. Снижение содержания Т3 сопровождалось снижением уровня ТТГ у 4 пациентов и, наоборот, повышением у двух. Среди пациентов с синдромом низкого Т3 наблюдали следующие исходы: ХВС – у 11 пациентов, СМС «плюс» – у 7 и ВСМС – у 4. У одного пациента, помимо снижения уровня Т3, также отмечено снижение содержания Т4. Известно, что синдром «низкого Т3» развивается при тяжелых соматических заболеваниях, катаболических

состояниях. В сыворотке при этом определяют снижение уровней общего и свободного Т3 из-за подавления периферического 5'-монодейодирования Т4, при нормальном или несколько повышенном уровне Т4 и нормальном ТТГ. Назначение препаратов L-тироксина и трийодтиронина требуется только при наличии клинической симптоматики: брадикардии, гипотермии, снижении показателей основного обмена. В наших наблюдениях назначение L-тироксина потребовалось только одному пациенту с последствием ЧМТ. Снижение уровня свободного Т4 отмечено у 6 пациентов: у одного пациента это сочеталось со снижением содержания Т3 и ТТГ, у 3 пациентов с повышением уровня ТТГ, а у 2 пациентов значения ТТГ находились в пределах нормы. Средняя продолжительность ВС в этих наблюдениях составила 3 месяца. Устойчивое снижение Т4 ниже нормы наблюдалось лишь в одном наблюдении ВС с последствием ЧМТ, что потребовало заместительной терапии, пациент остался в ХВС.

Среднее значение СТГ у пациентов мужского пола с последствиями ЧМТ было выше в наблюдениях с хорошим исходом ВС – дальнейшим восстановлением сознания, чем у перешедших в ХВС. У пациентов женского пола с последствиями ЧМТ взаимосвязи уровня СТГ с исходом ВС не выявлено. В то же время у пациентов мужского пола с последствием нетравматического поражения мозга не определена взаимосвязь уровня СТГ с исходом в отличие от пациентов женского пола, у которых среднее значение СТГ было значительно выше при хорошем исходе ВС – восстановлении сознания (достоверность полученных результатов по критерию Стьюдента составляла 70%). Снижения СТГ в наших наблюдениях не выявлено.

Уровень пролактина был выше у пациентов мужского пола с исходом в ВСМС. Показатели пролактина были значительно выше при нетравматическом повреждении мозга, чем при последствии ЧМТ (рисунок 44).

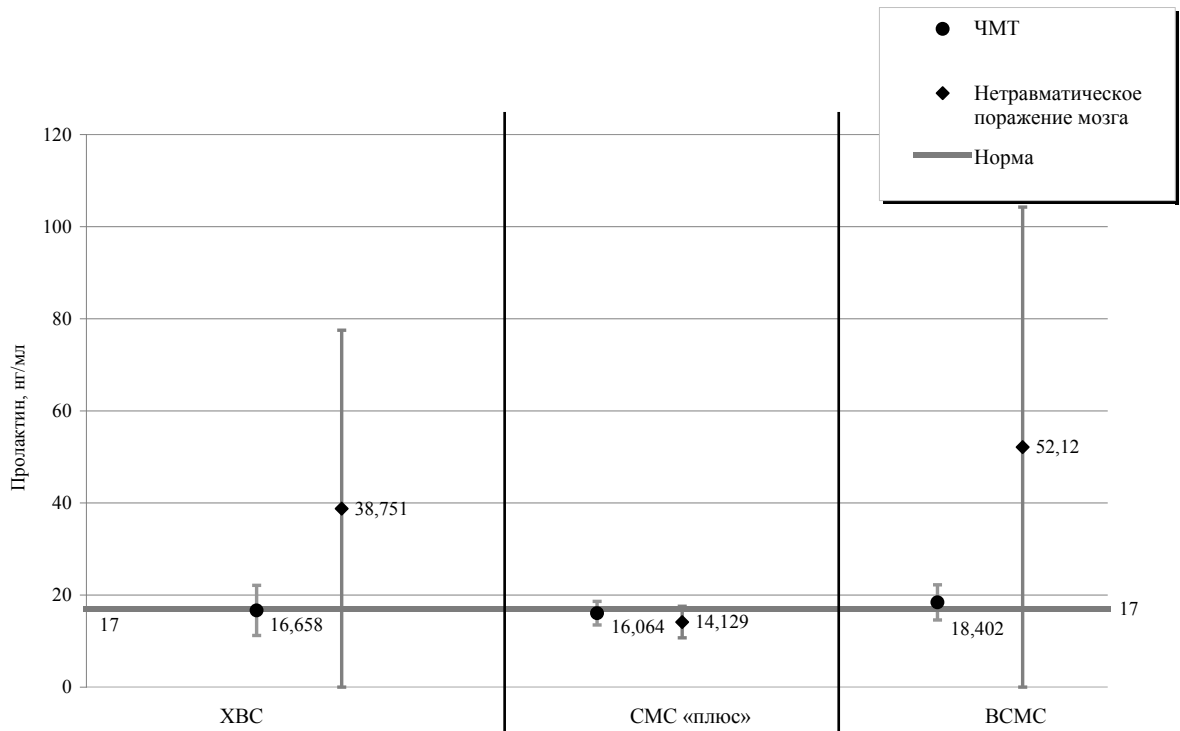


Рисунок 44 – Уровень пролактина у пациентов мужского пола в зависимости от исхода ВС

Уровень общего тестостерона был снижен у всех обследованных пациентов мужского пола в ВС. Для пациентов с последствием ЧМТ вне зависимости от возраста было характерно более значительное снижение содержания тестостерона. У пациентов с последствиями нетравматического поражения мозга, мужского пола, в возрастной группе до 49 лет уровень тестостерона был ниже нормы, при этом более высокие значения получены у пациентов с хорошим исходом, чем у оставшихся в ХВС (рисунок 45). Однако в наблюдениях у мужчин старше 50 лет такой тенденции не обнаружено (рисунок 46). Роль тестостерона как в остром, так и в отдаленном периодах тяжелого поражения головного мозга остается до конца неясной. Например, в исследованиях при назначении тестостерона отмечено увеличение размера очага ишемии при инсульте, хотя работы «in vitro» показывают, что тестостерон может оказывать нейропротективный эффект [Spritzer M.D., Roy E.A. et al., 2020].

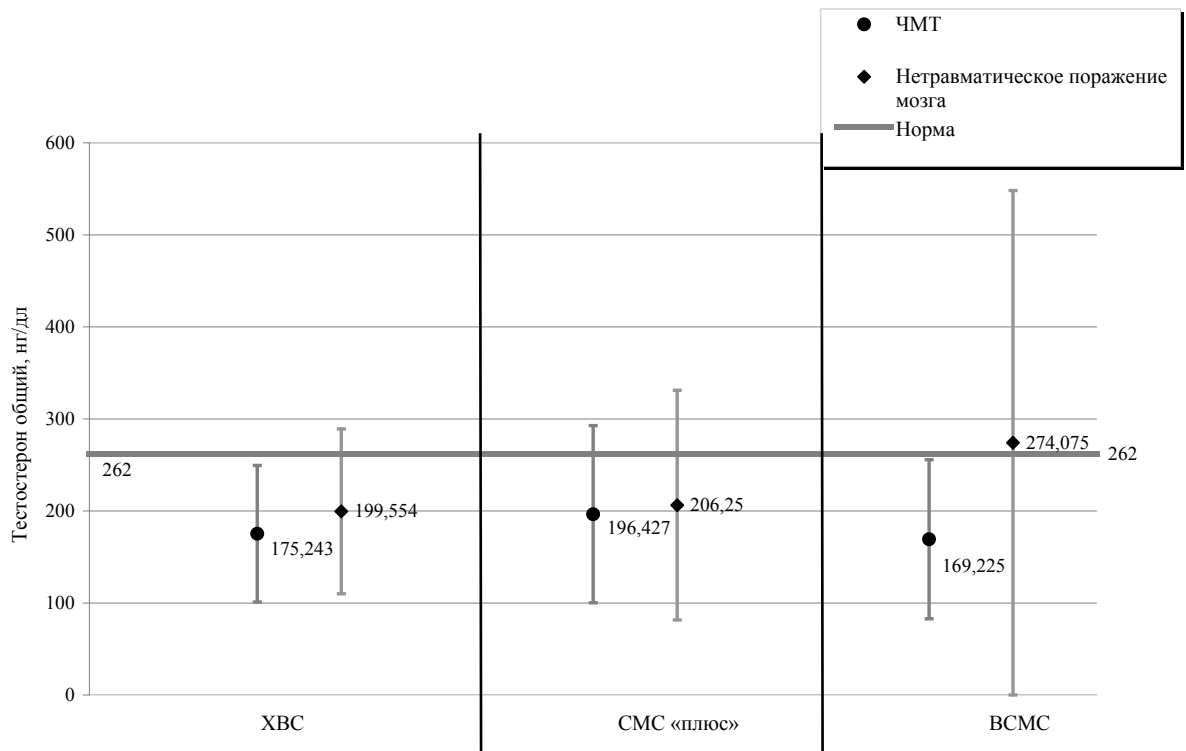


Рисунок 45 – Среднее значение тестостерона у пациентов мужского пола до 49 лет в зависимости от исхода ВС

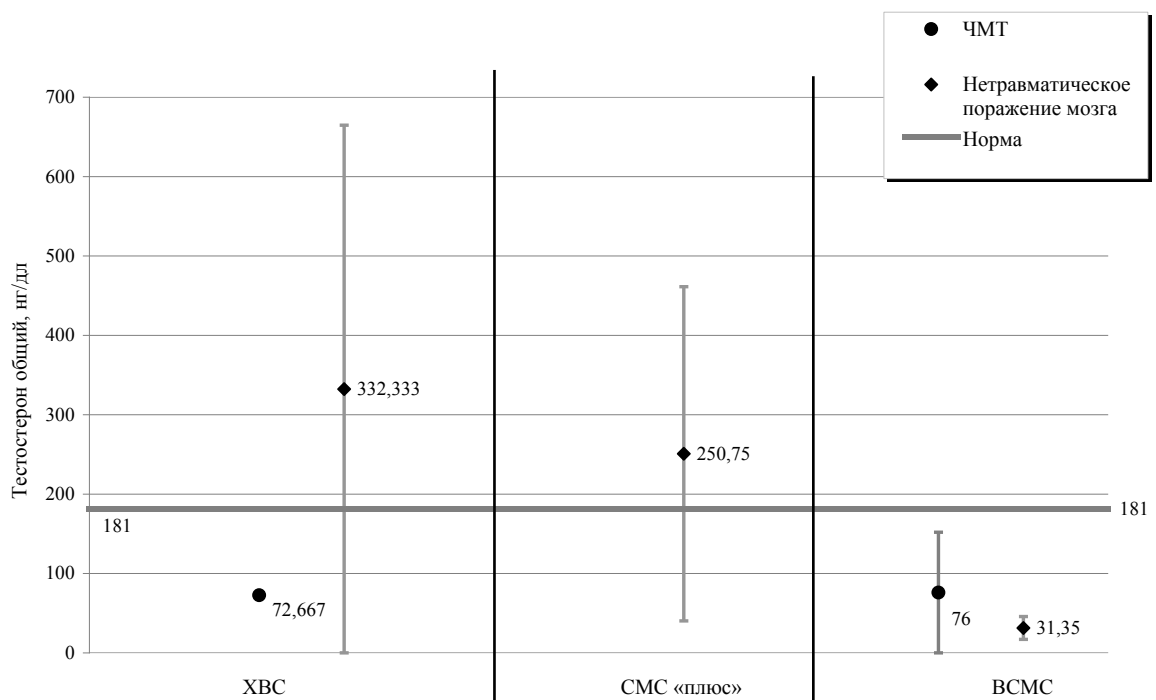


Рисунок 46 – Среднее значение тестостерона у пациентов мужского пола старше 50 лет в зависимости от исхода ВС

Средний уровень ФСГ был выше в наблюдениях с дальнейшим восстановлением до уровня ВСМС по сравнению с пациентами, оставшимися в ХВС. У пациентов с последствием ЧМТ различия в средних значениях ФСГ и ЛГ были выражены больше, чем у пациентов с нетравматическим характером поражения мозга.

Таким образом, устойчивая недостаточность содержания в крови исследованных гормонов 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. Данное предположение сделано в связи с тем, что уровень НП у пациентов с диффузным гипоксическим поражением мозга, был значительно выше, чем у пациентов с более локальным поражением – травматическим. Работы по исследованию НП у пациентов в остром периоде поражения головного мозга поражением показали, что повышение НП более 700 пг/мл и/или отсутствие его снижения в динамике сопровождалось неблагоприятный исходом острого периода – глубокой инвалидизацией (в том числе переходом в ВС) или летальным исходом [Ценципер Л.М. и соавт., 2015].

Отмечена отчетливая взаимосвязь уровня пролактина с этиологией поражения головного мозга – у пациентов с нетравматическим поражением содержание пролактина было значительно выше, чем у пациентов с последствиями ЧМТ (таблица 70).

Относительно значений ФСГ, ЛГ, тестостерона у пациентов в ВС были необходимы дополнительные исследования изменения секреции этих гормонов в динамике. Первоначально данные гормоны были изучены только у пациентов мужского пола – отчетливой прогностической и клинической значимости в изменении уровней тестостерона, ФСГ, ЛГ выявлено не было. У всех пациентов мужского пола

был снижен уровень общего тестостерона. Более подробно исследование половых гормонов у пациентов женского пола в ВС описано далее.

Следует отметить, что наиболее часто и устойчиво выявляли тенденцию к нарушению ритма секреции кортизола с более высокими показателями в вечерние часы (в 21 ч). Преимущественно данные нарушения выявлены у пациентов в ВС с последствием ЧМТ. Причиной изменения ритма секреции кортизола могли быть нарушения циркадианного ритма у пациентов в ВС с инверсией циклов сна и бодрствования. Для более детального изучения причин нарушения секреции кортизола проведена полисомнография с определением уровня секреции кортизола, АКТГ и мелатонина в различное время суток.

6.2. Результаты исследования динамики секреции адренокортикотропного гормона, кортизола, пролактина, соматотропного гормона, мелатонина в зависимости от циркадиантных ритмов и степени симпатической гиперактивности

Поскольку однократный забор крови для исследования гормонов не выявил существенных изменений, а также не отразил динамики изменения секреции гормонов, было выполнено менее дискретное исследование с изучением секреции кортизола, АКТГ, СТГ, пролактина в зависимости от циркадианного ритма пациента и уровня мелатонина. Для исследования были выбраны пациенты, находившихся как в ХВС, так и СМС «плюс». Проведено сравнение показателей динамики секреции гормонов и мелатонина в зависимости от циркадиантных ритмов у этих двух категорий пациентов, которые с одной стороны являются вариантом исхода тяжелого поражения головного мозга различной этиологии, с другой стороны – принципиально различны с точки зрения организации функции ЦНС. Изучение нейрогуморальной организации циркадиантных ритмов у пациентов с ХВС и СМС «плюс» было важным для определения взаимосвязи состояния аллостаза с наличием или отсутствием сознания у пациентов с ХНС.

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»).

Забор крови на измерение гормонов и мелатонина проводили 6 раз в сутки, определяли концентрацию 6-сульфатоксимелатонина в дневной и ночной порциях мочи. В таблице 71 (см. приложение) представлены средние значения мелатонина, АКТГ, кортизола, пролактина, СТГ у пациентов в ХВС и СМС «плюс» в зависимости от времени забора образца.

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». Данные различия были более выражены у пациентов с последствием гипоксии.

Согласно публикуемым данным, была выдвинута гипотеза о том, что секреция мелатонина в ночное время будет выше у пациентов в СМС «плюс», чем у пациентов в ХВС. Данное предположение не подтвердилось – у всех пациентов секреция мелатонина была в пределах нормальных значений и существенно не отличалась между наблюдениями ХВС и СМС «плюс». У пациентов в СМС «плюс» с последствием ЧМТ отмечено небольшое отличие в виде увеличения секреции мелатонина в 3 ч и 24 ч ночи по сравнению с пациентами в ХВС, однако только у этих пациентов уровень 6-сульфатоксимелатонина в ночной порции мочи был в 2,1 раза ниже, чем в дневной.

Следует отметить, что у большинства пациентов, независимо от уровня сознания и этиологии, уровень 6-сульфатоксимелатонина в моче был в 3–10 раз выше в ночное 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 (рисунок 47).

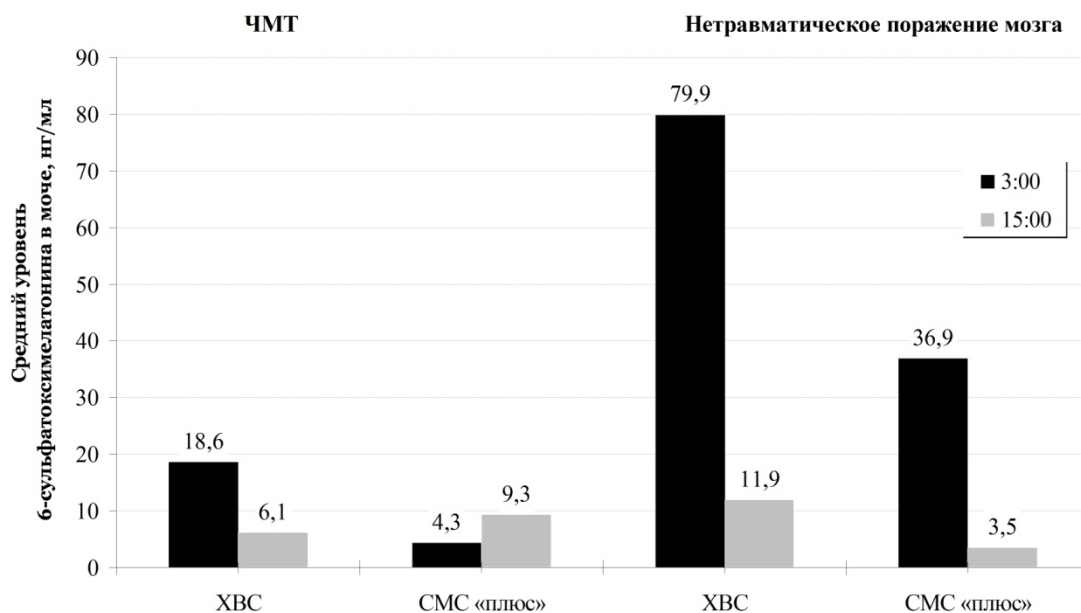


Рисунок 47 – Соотношение 6-сульфатоксимелатонина в моче в ночное и дневное время у пациентов с ХВС и СМС «плюс»

Далее было проведено сравнение динамики секреции гормонов и мелатонина у пациентов в ХВС и СМС «плюс» в зависимости от этиологии поражения мозга.

6.3. Результаты оценки динамики секреции кортизола, адренокортикотропного гормона, соматотропного гормона, пролактина и мелатонина у пациентов в хроническом вегетативном состоянии и состоянии минимального сознания «плюс» в зависимости от этиологии

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 48).

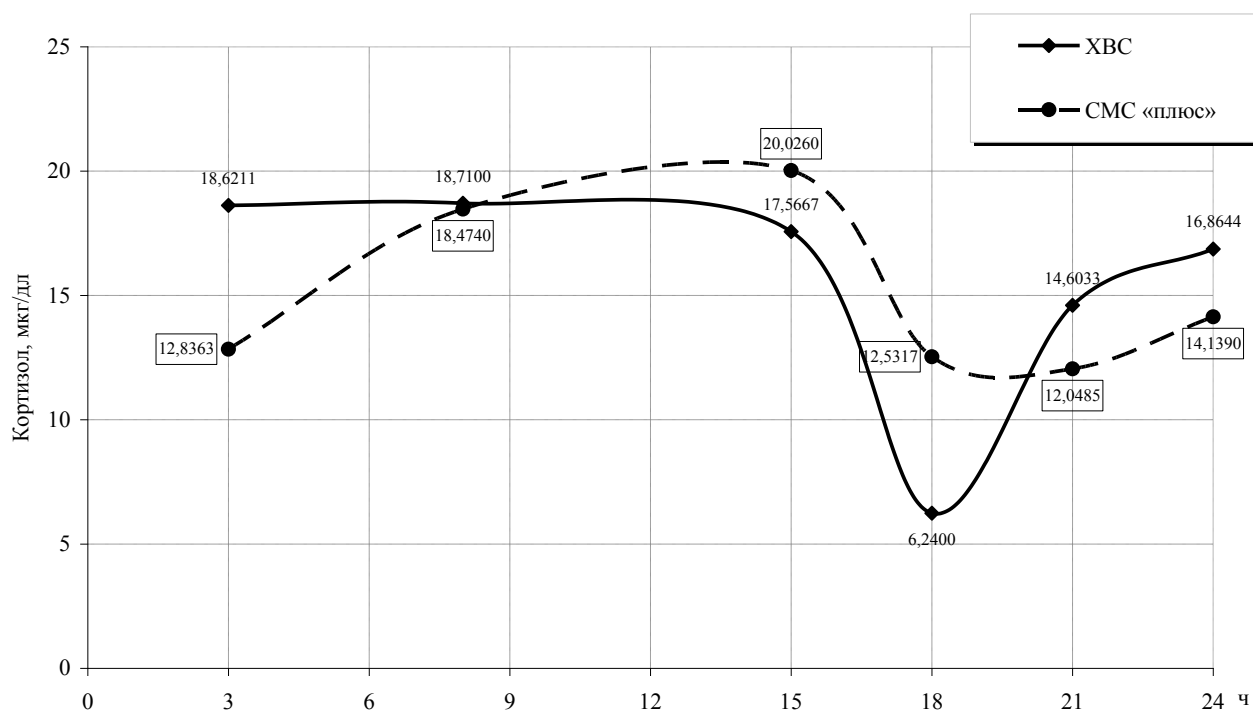


Рисунок 48 – Среднее значение кортизола у пациентов ХВС и СМС «плюс» с последствием ЧМТ в различное время забора образцов

Наиболее существенные различия при травматической этиологии у пациентов в ХВС и СМС «плюс» получены при изучении динамики секреции АКТГ. Если у пациентов в ХВС уровень АКТГ имел минимальные значения в 18 ч, что сопровождалось и снижением секреции кортизола, то у пациентов в СМС «плюс», наоборот, уровень АКТГ достигал максимальных значений в 18 ч (рисунок 49).

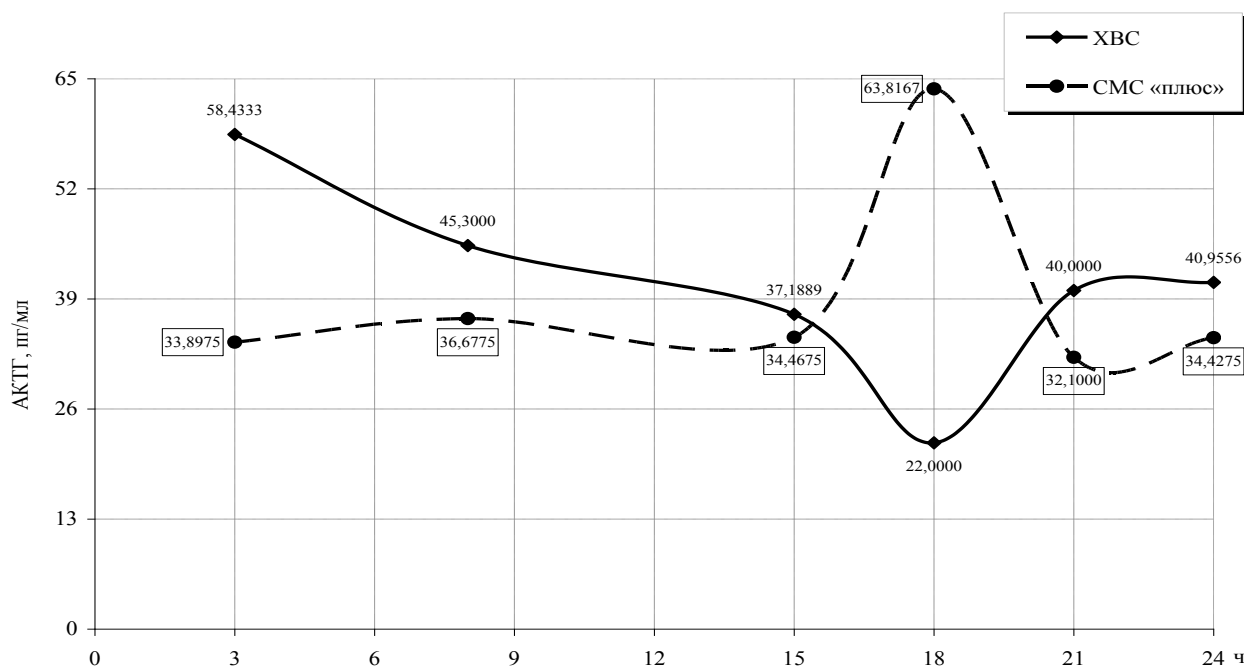


Рисунок 49 – Средние значения АКТГ у пациентов в ХВС и СМС «плюс» с последствием ЧМТ в различное время забора образцов

Уровень секреции пролактина у пациентов с травматической этиологией был схож у пациентов с ХВС и СМС «плюс»: достигал максимального значения в ночные часы (3 ч), а минимального – в вечернее время (18 ч) (рисунок 50).

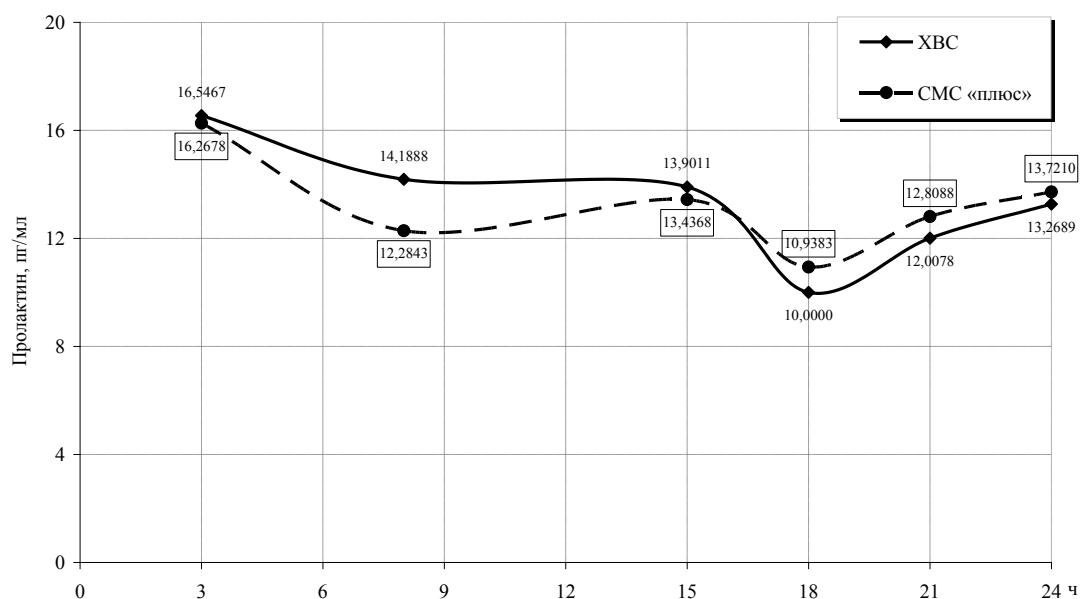


Рисунок 50 – Средние значения пролактина для пациентов в ХВС и СМС «плюс» с последствием ЧМТ в различное время забора образцов

Значения СТГ были максимальными в 24 ч и минимальными в 18 ч как у пациентов в ХВС и СМС «плюс» травматической этиологии (рисунок 51).

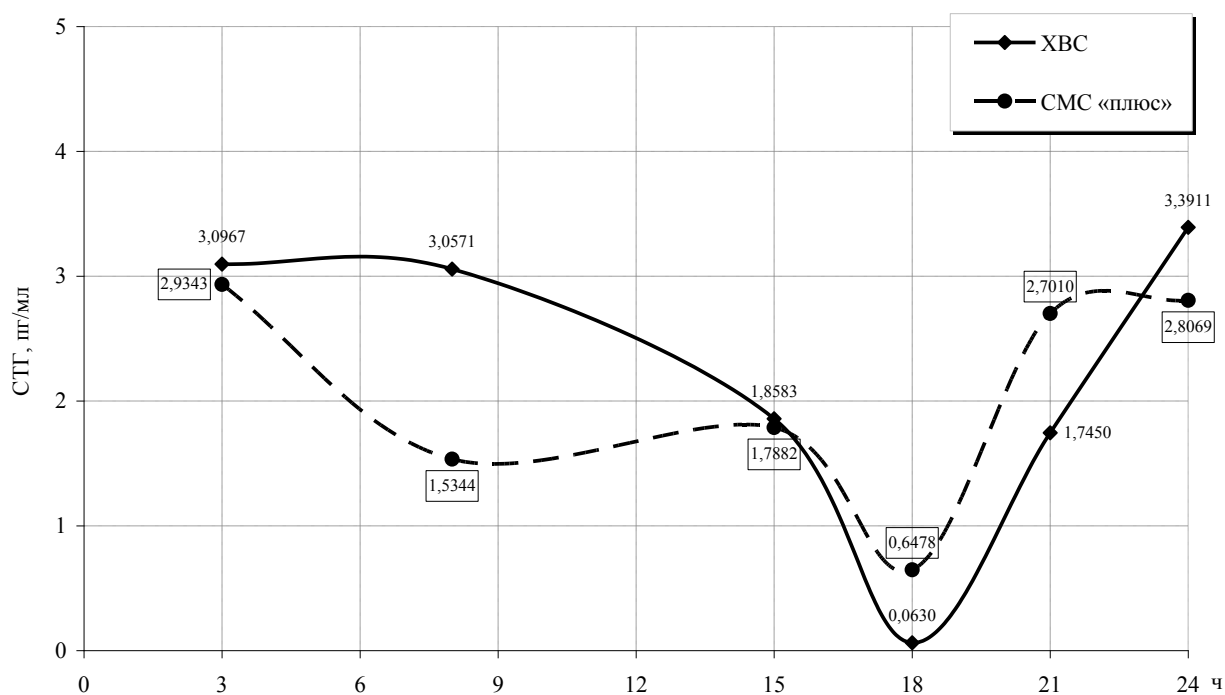


Рисунок 51 – Среднее значение СТГ для пациентов в ВС и СМС «плюс» с последствием ЧМТ в различное время забора образцов

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 (рисунок 52).

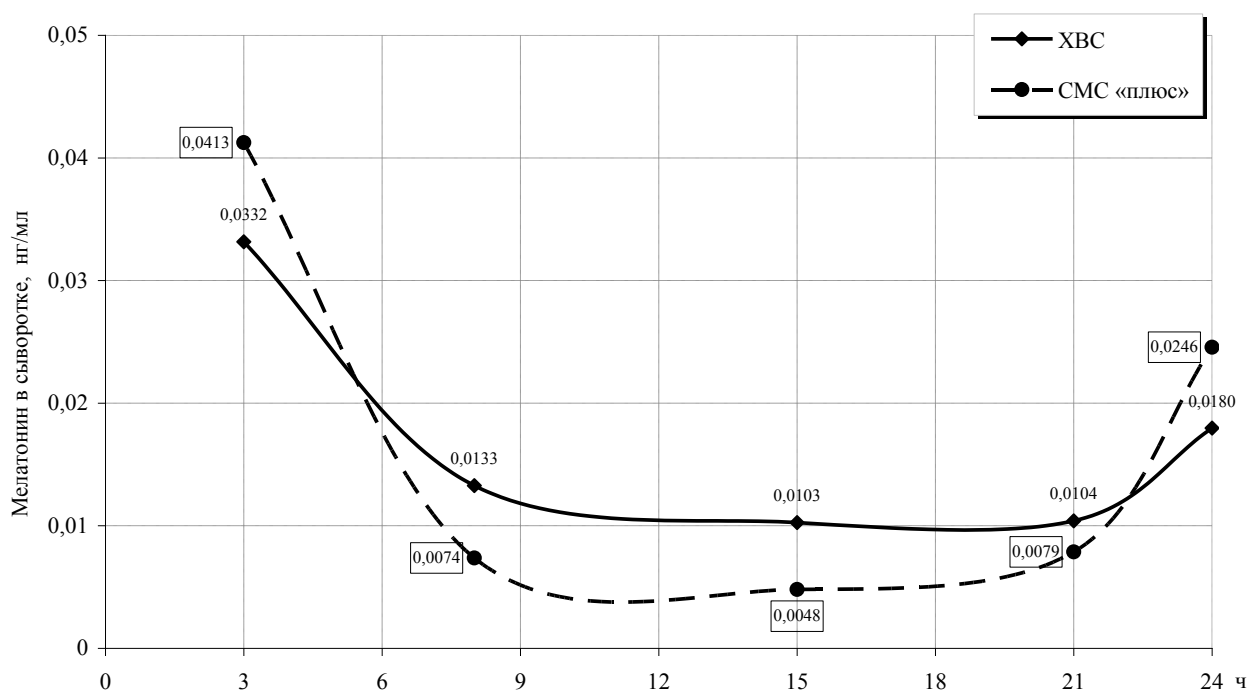


Рисунок 52 – Средние значение мелатонина у пациентов в ХВС и СМС «плюс» с последствием ЧМТ в различное время забора образцов

В отличие от данных, полученных при травматическом генезе ХВС, 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 53).

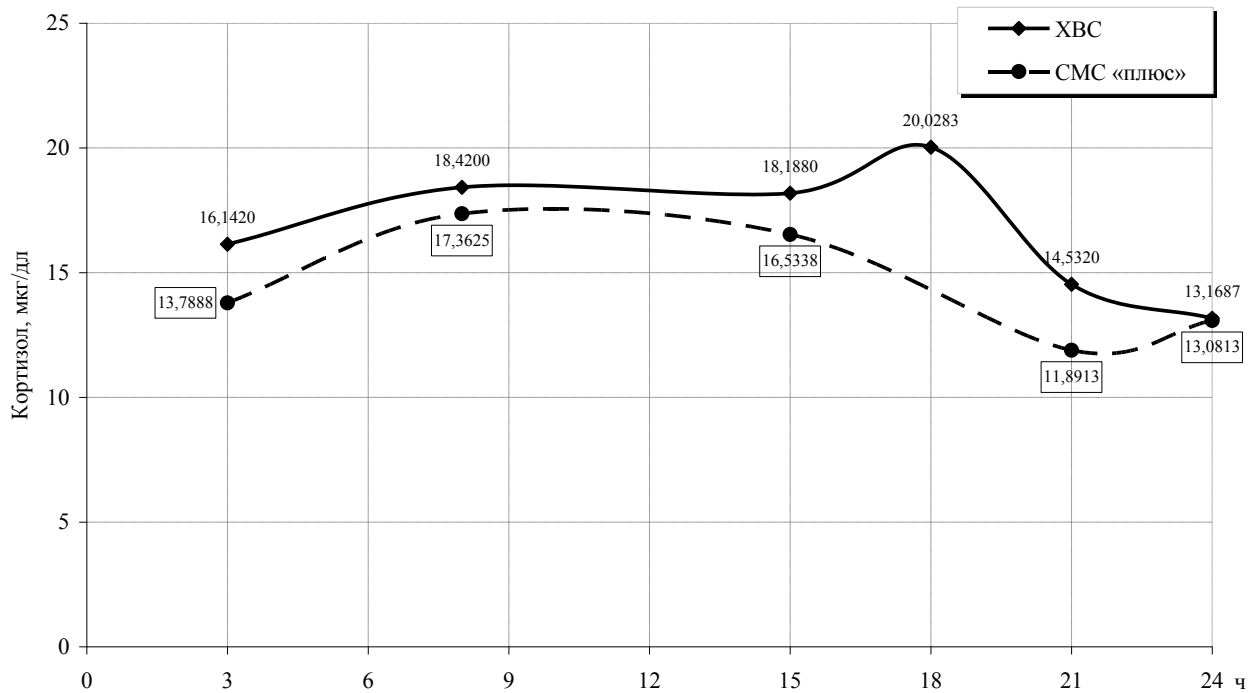


Рисунок 53 – Среднее значение кортизола у пациентов в ХВС и СМС «плюс» с последствием гипоксии в различное время забора образцов

У пациентов в ХВС с последствием гипоксии наблюдали увеличение секреции АКТГ к 15 ч, а к 18 ч секреция АКТГ снижалась (также, как и у пациентов в ХВС травматического генеза). Регистрируемой у пациентов в ХВС и СМС «плюс» травматического генеза диссоциации уровня секреции АКТГ в 18 ч у пациентов с последствием гипоксии не выявлено (рисунок 54).

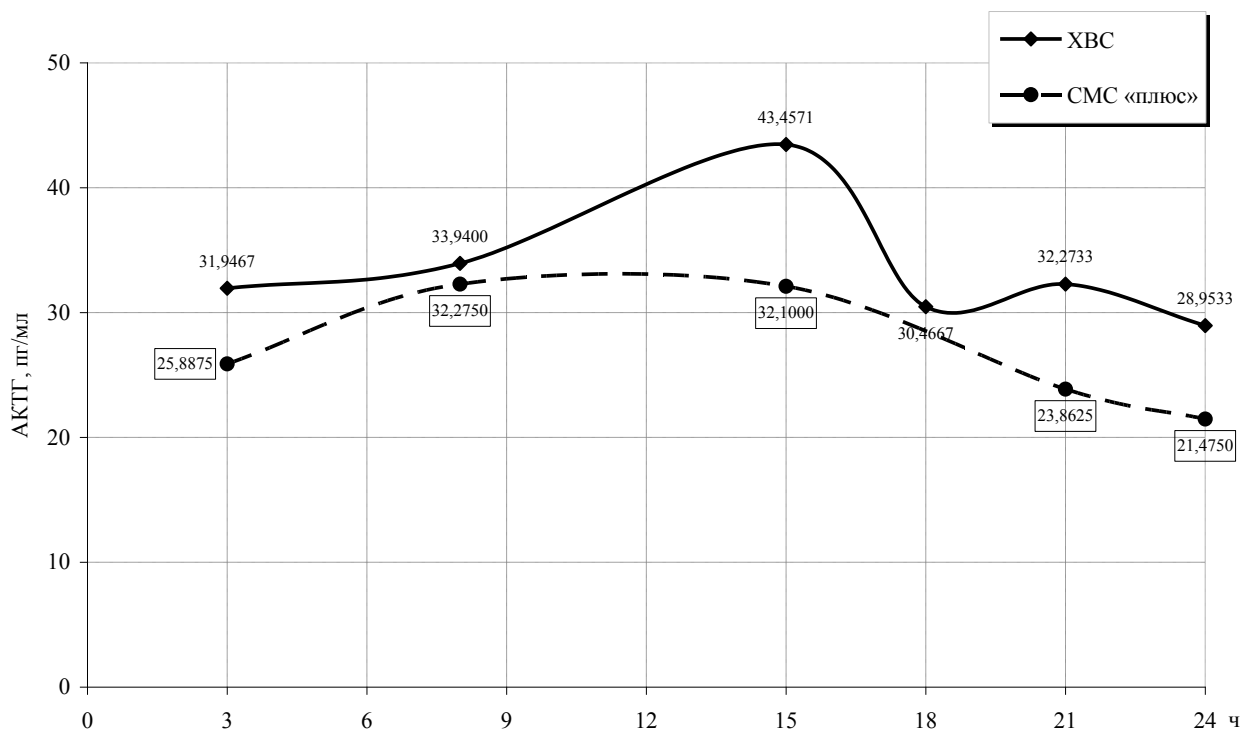


Рисунок 54 – Среднее значение АКТГ у пациентов в ВС и СМС «плюс» с последствием гипоксического поражения мозга в различное время забора образцов

Уровень пролактина имел тенденцию к повышению в вечернее время у пациентов в СМС «плюс» гипоксического генеза, в то же время у пациентов в ХВС отмечены меньшие колебания в течение суток. Среднее значение пролактина у пациентов в СМС «плюс» в два раза превышало среднее значение пролактина у пациентов в ХВС, наиболее отчетливо эти различия наблюдались после 15 ч (рисунок 55). У пациентов в ХВС и СМС «плюс» с последствием ЧМТ таких различий выявлено не было.

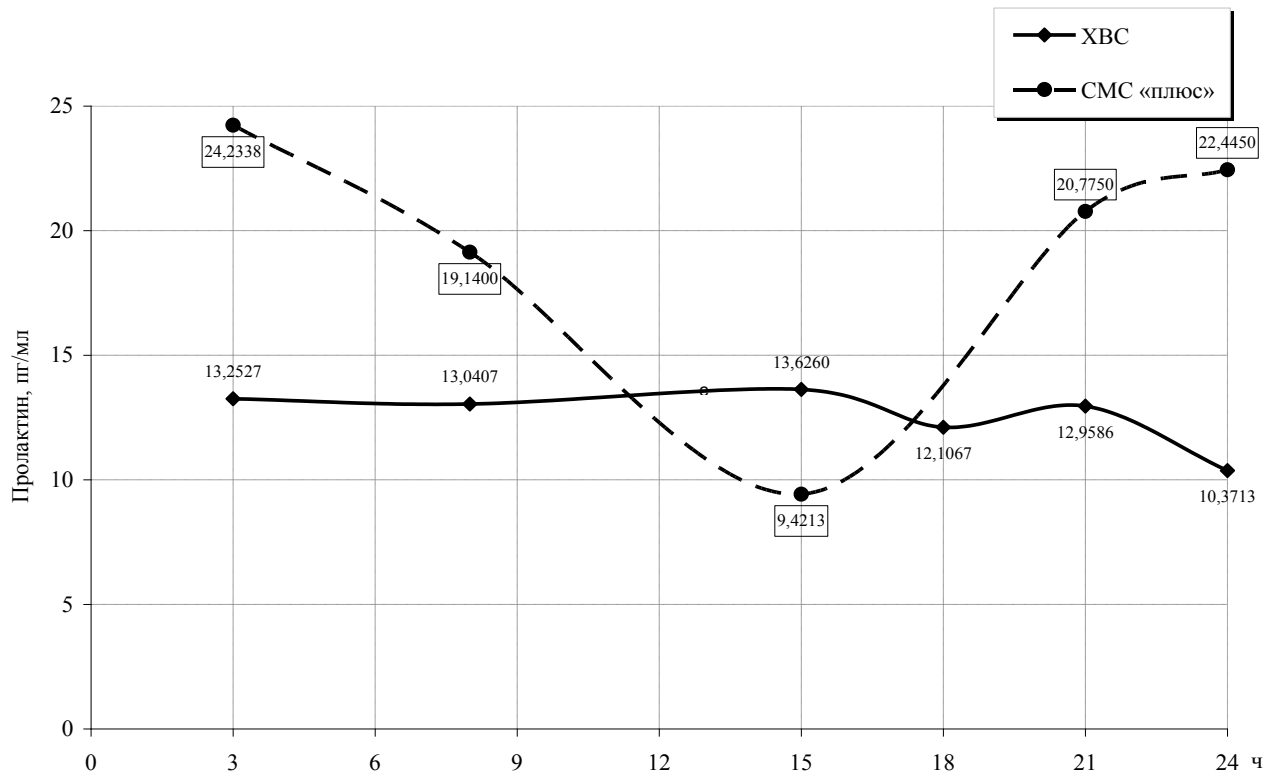


Рисунок 55 – Среднее значение пролактина для пациентов в ХВС и СМС «плюс» с последствием гипоксии в различные часы забора образцов

Значения СТГ у пациентов в ХВС и СМС «плюс» практически не различаются в ночные часы, однако в утреннее время (8 ч) происходило снижение секреции СТГ у пациентов в ХВС и, наоборот, увеличение секреции у пациентов в СМС «плюс» (рисунок 56).

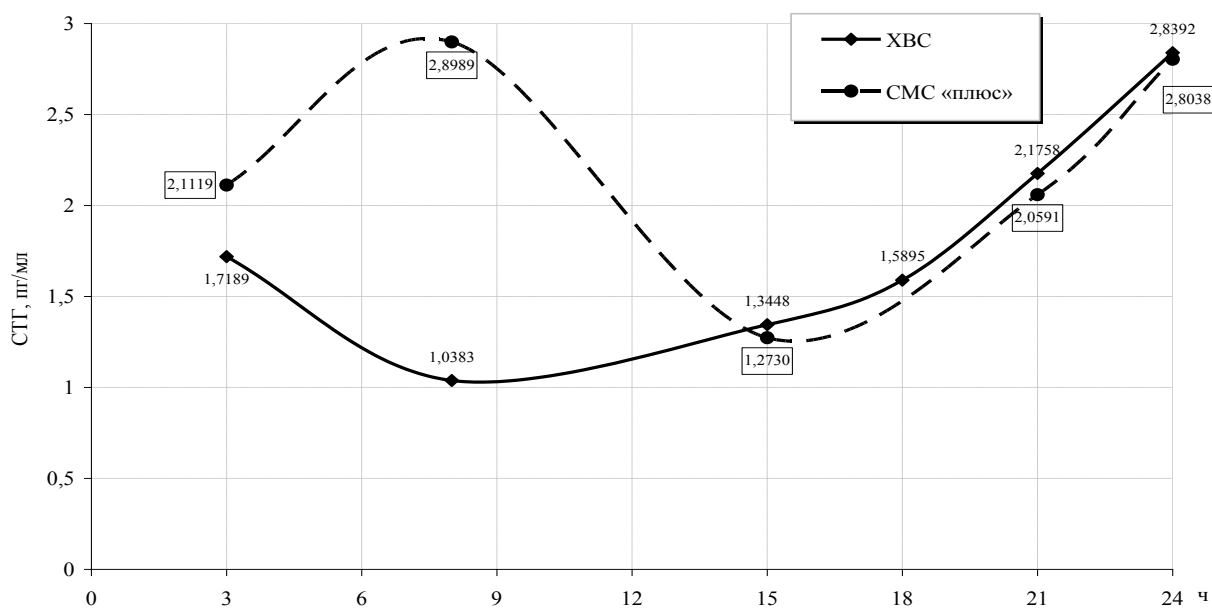


Рисунок 56 – Средние значения СТГ у пациентов в ХВС и СМС «плюс» с последствием гипоксии в различное время забора образцов

Динамика секреции мелатонина 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 (рисунок 57).

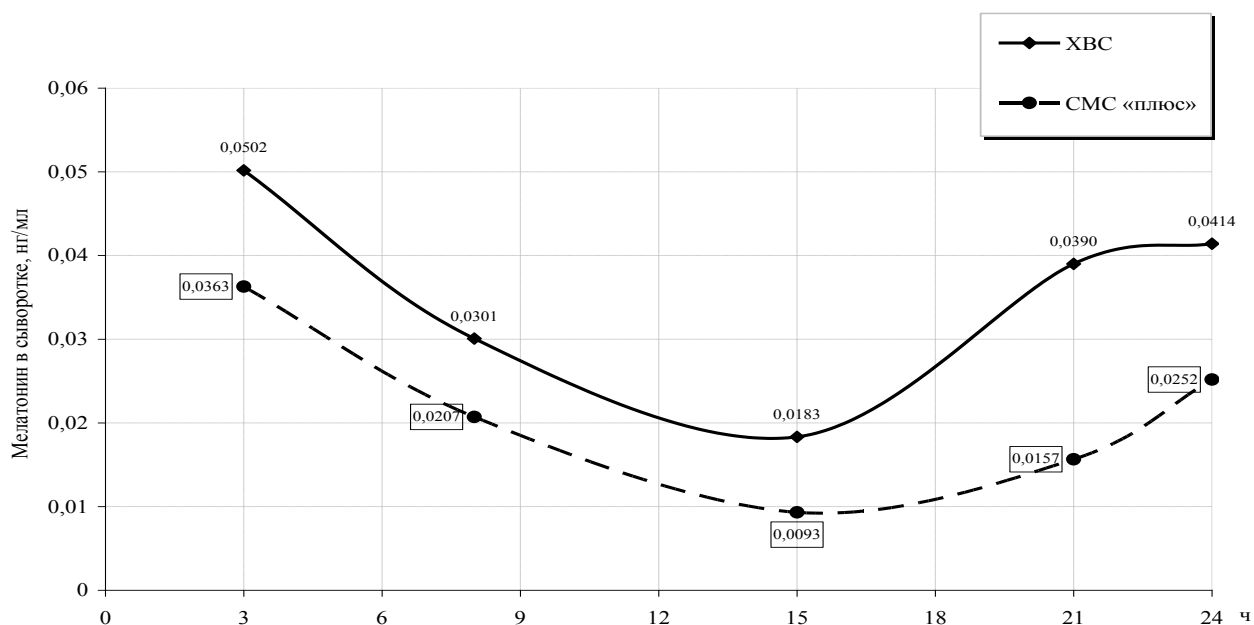


Рисунок 57 – Средние значения мелатонина в сыворотке у пациентов в ХВС и СМС «плюс»

При разделении всех пациентов независимо от уровня сознания по этиологии поражения мозга (травматическое и нетравматическое) у пациентов с нетравматическим поражением мозга сохраняется тенденция к инверсии секреции кортизола с максимальным повышением в 15 ч, а у пациентов с травматическим поражением мозга отмечена отчетливая инверсия секреции кортизола в 24 ч (рисунок 58).

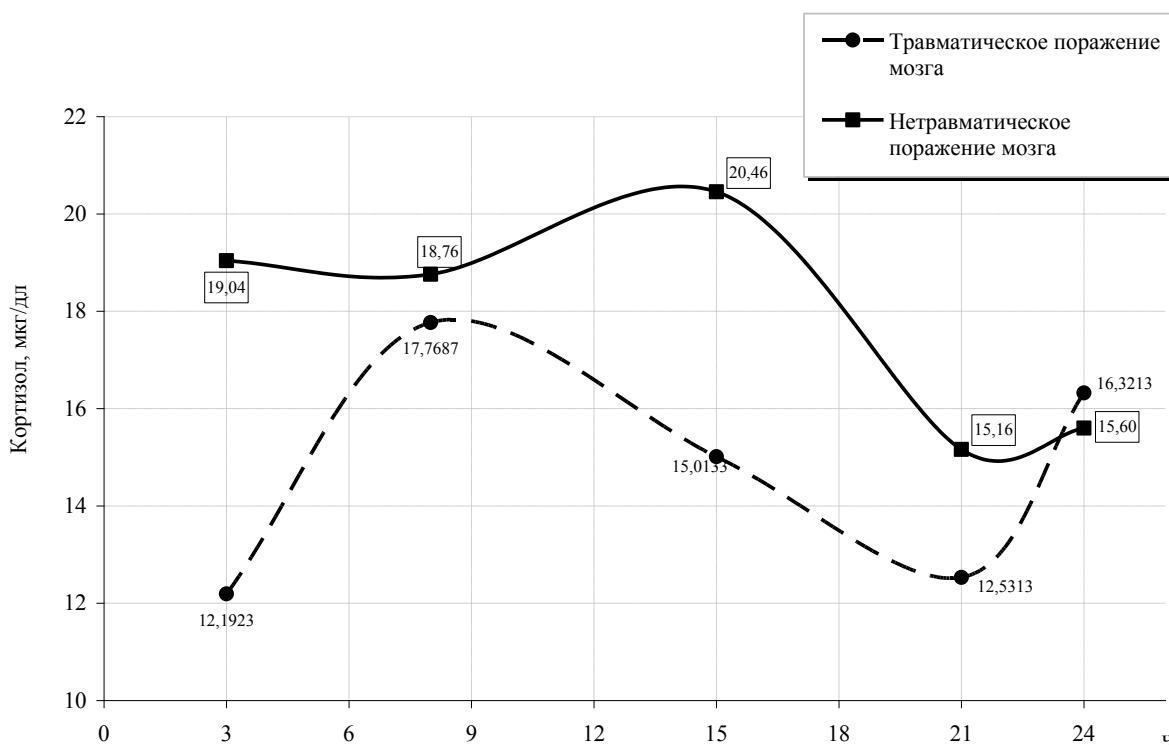


Рисунок 58 – Динамика секреции кортизола у пациентов с ХНС травматической и нетравматической этиологии независимо от уровня сознания

Таким образом, независимо от этиологии и уровня сознания отмечена инверсия секреции кортизола и АКТГ.

У пациентов в ХВС и в СМС «плюс» независимо от этиологии поражения мозга наблюдали нормальный ритм секреции мелатонина с максимальным повышением в 24 ч и 3 ч и снижением в дневные часы. Общий уровень секреции 6-сульфатоксимелатонина в моче у пациентов в ХВС и СМС «плюс» с нетравматическим характером поражения мозга был в 6,5 раз выше, чем у пациентов травматическим поражением мозга, что требует дальнейшего изучения. Полученные результаты расходятся с опубликованными ранее исследованиями, показавшими снижение

секреции мелатонина у пациентов в ВС, по сравнению с пациентами в СМС «плюс» [Schnakers C., Laureys S. et al. 2018]. Преимуществом проведенной нами работы было большее, чем применяли другие исследователи, число точек забора крови, позволившее составить более полное представление о динамике секреции мелатонина.

6.4. Результаты регистрации полисомнографии, сопоставления результатов исследования гормонов с оценкой по шкале пароксизмальной симпатической гиперактивности

Регистрация полисомнографии выполнена в течение 24 ч 27 пациентам с ХНС (12 – ХВС и 15 – СМС «плюс»). В день выполнения полисомнографии также проводили забор крови для определения уровня кортизола, АКТГ, СТГ, пролактин, мелатонина и сбор мочи для определения 6-сульфатоксимелатонина, а также оценку по шкале пароксизмальной СГ.

Характеристика пациентов, которым была выполнена полисомнография, представлена в таблице 72.

Таблица 71 – Характеристика пациентов, которым выполнена полисомнография: этиология, возраст, уровень сознания, оценка по CRS-R, оценка по шкале пароксизмальной СГ

Пациент	Возраст, лет	Этиология	ХВС – 1, СМС «плюс» – 2	CRS-R балл	Шкала пароксизмальной СГ, балл
1	2	3	4	5	6
1	35	ЧМТ	1	3	2
2	43	гипоксия	1	4	1
3	47	гипоксия	2	17	3
4	22	ЧМТ	1	2	2

Продолжение таблицы 71

1	2	3	4	5	6
5	30	ЧМТ	2	14	1
6	43	ЧМТ	2	7	1
7	43	ЧМТ	1	4	2
8	38	гипоксия	1	4	2
9	32	ЧМТ	2	14	3
10	26	ЧМТ	1	4	1
11	36	ЧМТ	2	8	2
12	51	ЧМТ	1	6	2
13	24	ЧМТ	2	12	1
14	57	менингоэнцефалит	2	13	2
15	33	гипоксия	2	11	1
16	28	ЧМТ	1	2	2
17	30	ЧМТ	2	14	2
18	24	ЧМТ	1	5	2
19	45	ЧМТ	2	9	1
20	54	гипоксия	1	5	1
21	27	ЧМТ	2	14	1
22	71	гипоксия	1	4	2
23	30	ЧМТ	2	16	2
24	41	гипоксия	2	7	2
25	37	гипоксия	2	6	2
26	32	ЧМТ	1	4	1
27	17	ЦСАК	2	8	1

При анализе результатов полисомнографии были оценены наличие стадийности сна и его цикличность, т. е. повторение стандартных циклов до их прерывания. Установлено, что стадийность сна присутствовала у 23 (85,1%) из 27 пациентов, находящихся в ХВС и СМС «плюс» с различной этиологией. У 3 (11,1%) пациентов в ХВС, имевших средний балл 3,5 по шкале CRS-R регистрировали отсутствие стадийности сна или его неполноценность (отсутствие 3-й стадии). Цикличность сна была сохранена только у 4 (14,8%) пациентов (2 – ХВС и 2 – СМС «плюс»). При сравнении показателей структуры сна у пациентов в ХВС и СМС «плюс» установлено, что число ЭЭГ-активаций и суммарная длительность поверхностного сна (N1) уменьшались по мере увеличения балла по шкале CRS-R.

СГ тяжелой степени наблюдали у 2 пациентов в СМС «плюс» (7,4%): у одного пациента с последствием ЧМТ и у одного – с последствием гипоксии. Исследована зависимость оценки по шкале пароксизмальной СГ от значений следующих параметров: кортизол, АКТГ, пролактин, мелатонин.

При исследовании статистической зависимости значения балла по шкале пароксизмальной СГ от уровня секреции кортизола было выявлено, что значимыми (на уровне значимости $\alpha = 0,1$) являются исследования кортизола во все временные промежутки кроме 21 ч. При этом значимое уравнение множественной регрессии имело вид:

$$Y=1,743+0,088X_1-0,076X_2-0,041X_3+0,051X_4,$$

где

Y определяемое значение «балл по шкале пароксизмальной СГ»;

X1 значение кортизола в 3 ч;

X2 значение кортизола в 8 ч;

X3 значение кортизола в 15 ч;

X4 – значение кортизола в 24 ч.

Теснота связи зависимой переменной «балл по шкале пароксизмальной СГ» (Y) с включенными в модель объясняющими факторами определялась в 75%, а доля разброса результативного признака «балл по шкале пароксизмальной СГ» (Y) под воздействием изучаемых признаков составляла 57%. Отрицательные значения коэффициентов при переменных X2 (значение кортизола в 8 ч) и X3 (значение кортизола в 15 ч), - 0,076 и -0,041, соответственно, то есть в дневные и утренние часы, определяющим было увеличение балла по шкале пароксизмальной СГ при уменьшении данных показателей. Положительные значения коэффициентов при переменных X1 (значение кортизола в 3 ч) и X4 (значение кортизола в 24 ч) составили 0,088 и 0,051 соответственно, что определяло увеличение значения «балл по шкале пароксизмальной СГ» при увеличении данных показателей.

Исследования, проведенные в 8 ч, показали, что увеличение показателя АКТГ сопровождалось уменьшением значения «балл по шкале пароксизмальной СГ». На рисунке 59 построена линия регрессии зависимости симпатикотонии от

уровня АКТГ при исследовании в 8 ч, при этом среднее значение пролактина при исследовании в 3 ч составляло 32,21 пг/мл, а точками отмечены истинные значения для исследуемых. Сравнивая рисунки 59 и 60, можно было сделать вывод, что в дневные и утренние часы с увеличением балла по шкале пароксизмальной СГ уменьшались значения показателей пролактина и АКТГ, а в вечерние и ночные часы, напротив, увеличение баллов по шкале пароксизмальной СГ сопровождалось увеличением показателей пролактина и АКТГ.

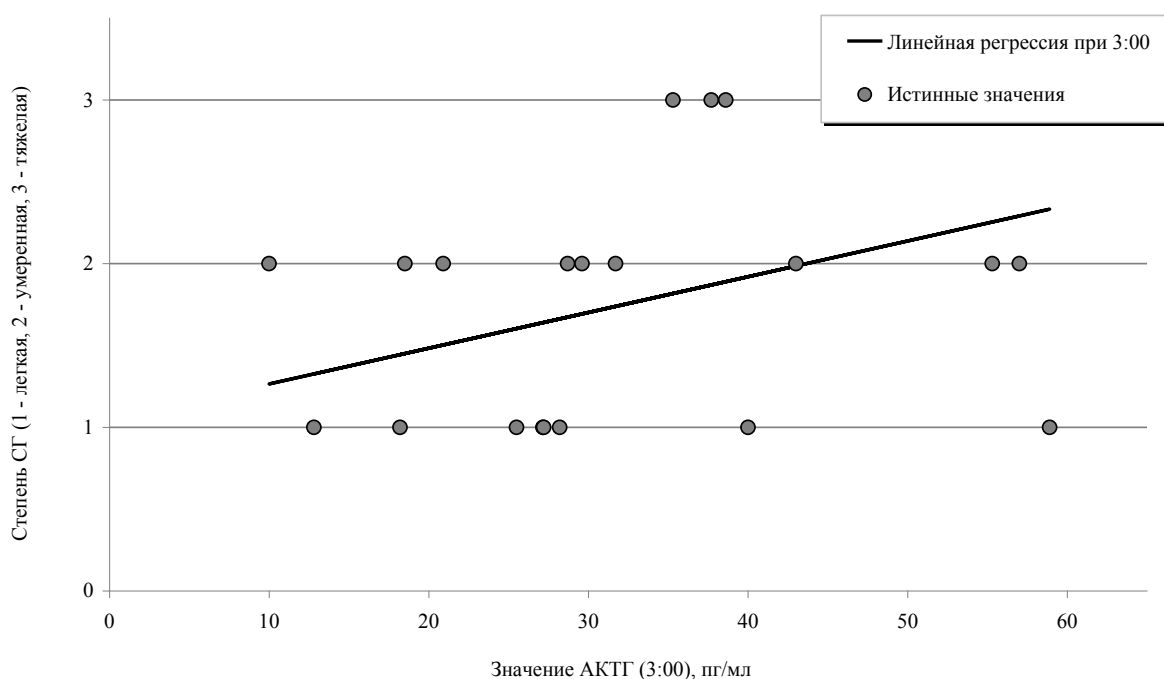


Рисунок 59 – Зависимость степени СГ и значений АКТГ в 3 ч

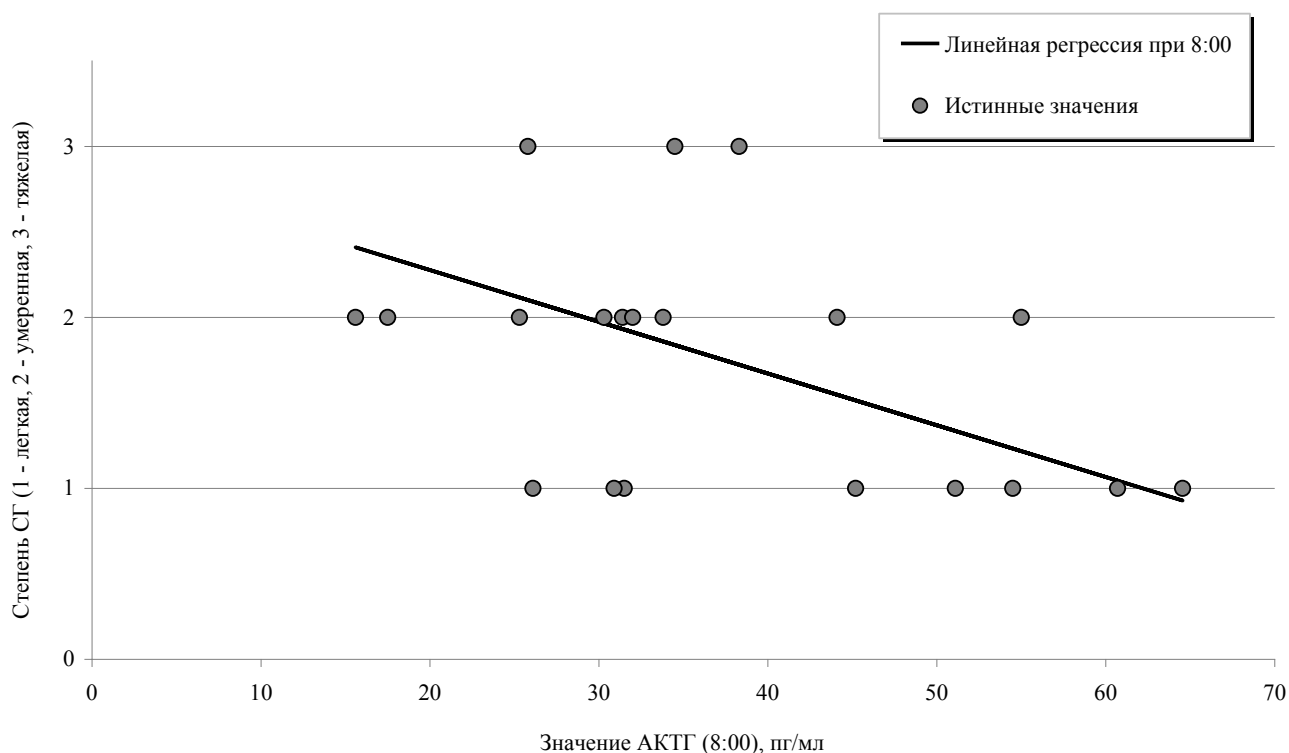


Рисунок 60 – Зависимость степени пароксизмальной СГ и значений АКТГ в 8 ч

В результате статистических расчетов было выявлено, что значимыми (на уровне значимости $\alpha=0,1$) являются исследования пролактина в 15 ч и 21ч. При этом значимое уравнение множественной регрессии имело вид:

$$Y=1,641-0,066X_1+0,07X_2,$$

где

Y – определяемое значение «балл по шкале пароксизмальной СГ»;

X1 – значение пролактина в 15 ч;

X2 – значение пролактина в 21 ч.

Отчетливость связи зависимой переменной значения «балл по шкале пароксизмальной СГ» (Y) с включенными в модель объясняющими факторами пролактин (исследования в 15 ч) (переменная X1) и пролактин (исследования в 21ч) (переменная X2) определялись 54%, доля разброса результативного признака значения по шкале симпатикотонии (Y) под воздействием изучаемых признаков составляла 29%. Исследования показали, что при увеличении в 15 ч показателя пролактин уменьшается значение «балл по шкале пароксизмальной СГ». На рисунке 61

построена прямая линия регрессии зависимости «балл по шкале пароксизмальной СГ» от уровня пролактина при исследовании в 15 ч, при этом среднее значение пролактина при исследовании в 21 ч составляло 12,17 нг/мл, а точками отмечены истинные значения для исследуемых пациентов. Можно наблюдать, что зависимость является убывающей при исследовании в 15 ч.

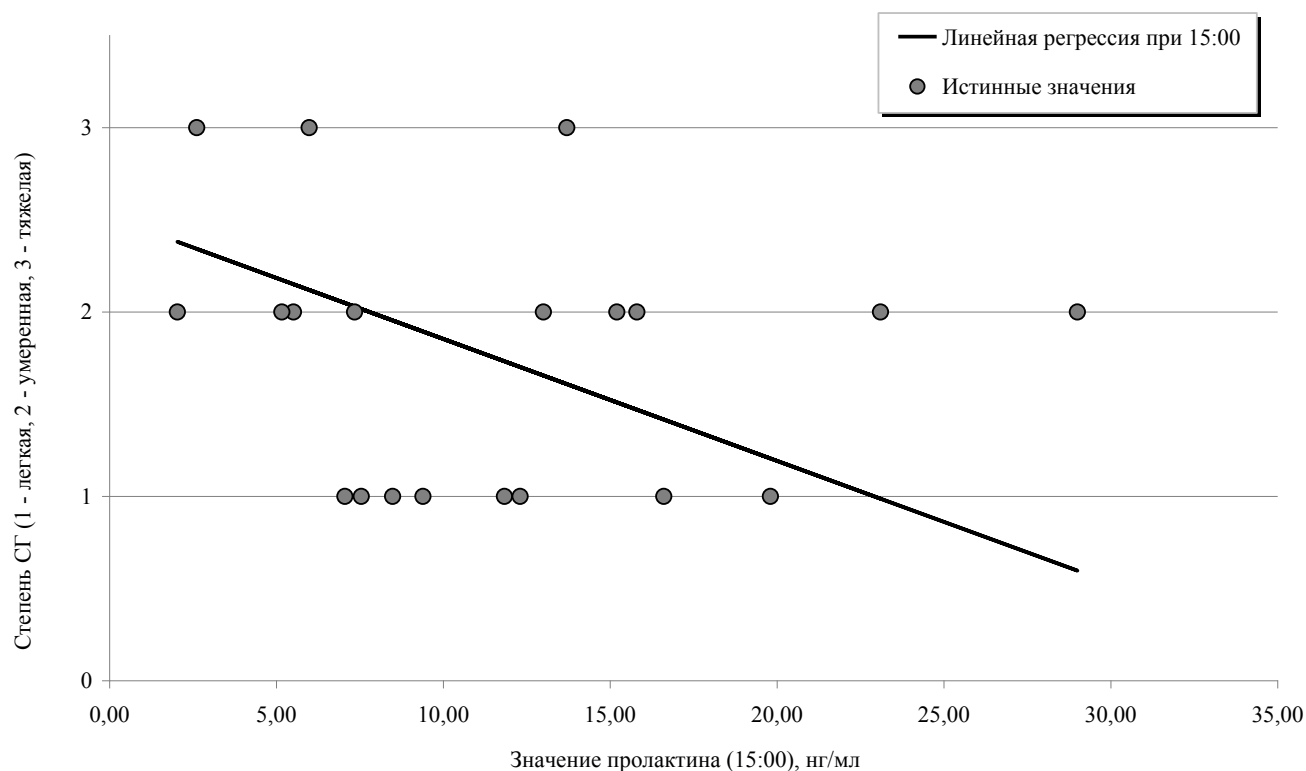


Рисунок 61 – Зависимость степени СГ и значения пролактина в 15 ч

Исследования, проведенные в 21 ч, показывают, что с увеличением значения «балл по шкале пароксизмальной СГ» увеличивалась секреция пролактина. На рисунке 62 построена линия регрессии зависимости симпатикотонии от уровня пролактина при исследовании в 21 ч. Среднее значение пролактина при исследовании в 15 ч составляло 11,57 нг/мл, а точками отмечены истинные значения. Можно наблюдать, что зависимость являлась возрастающей при исследовании в 21 ч.

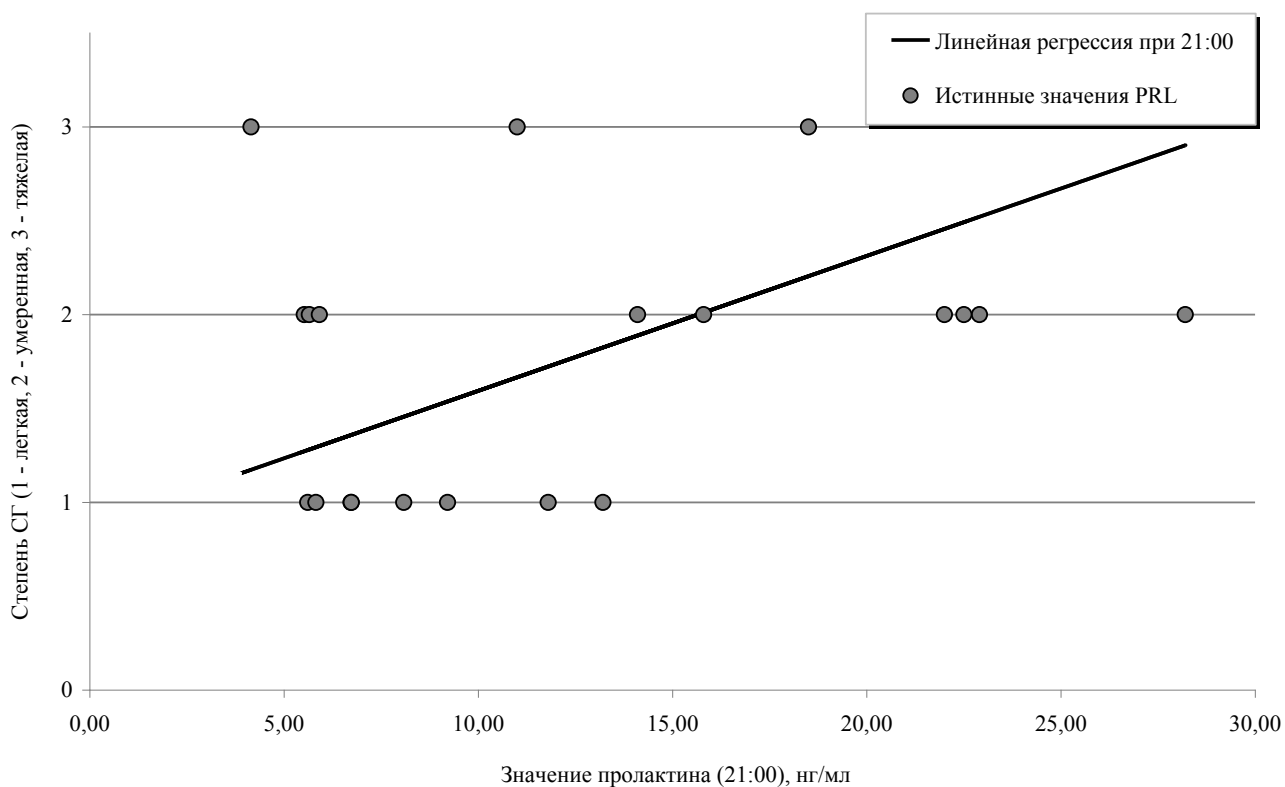


Рисунок 62 – Зависимость степени СГ и значения пролактина в 21 ч

Полученные данные свидетельствовали о разобщенности симпатической нервной системой и эндокринной – ритм секреции кортизола и АКТГ не зависел от степени выраженности СГ в разное время суток – наблюдали «монотонность» ритма секреции кортизола, АКТГ, с преобладанием инверсии ритма секреции кортизола.

6.5. Результаты исследования гормонального статуса у женщин в вегетативном состоянии

У всех женщин детородного возраста в период нахождения в ВС наблюдали аменорею. Подробных исследований причин аменореи у женщин в ВС мы не нашли. Было проведено обследование 34 пациенток в ВС в возрасте от 18 до 42 лет с продолжительностью нарушения сознания в среднем 3,57 месяцев (от 1 месяца до 7 лет). 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. Однако уровень тестостерона превышал референсные показатели только в одном наблюдении – у пациентки, которая находилась в ВС более 7 лет. В таблицах 72 и 73 приведены показатели половых гормонов у пациентов с нормо- и гипогонадотропной недостаточностью.

Таблица 72 – Показатели половых гормонов у пациенток с нормогонадотропной недостаточностью

Этиология ВС	Исследуемые гормоны			
	Эстрадиол, пмоль/л (73,4–587,2)	ЛГ, мМЕ/мл (1,1–11,6)	ФСГ, мМЕ/мл (2,8–14,4)	Прогестерон, нГ/мл (0–3,5934)
1	2	3	4	5
Пациент №1, гипоксия	146,800	9,4200	3,5900	1,7172
	180,1970	16,6000	5,2000	2,0670
Пациент № 2, гипоксия	<73,4	0,2900	3,4000	2,9956
	<73,4	0,3200	4,7000	3,1641
Пациент № 3, менинго энцефалит	<73,4	0,5610	4,2200	<0,636
	86,2450	1,2500	7,0600	1,1766
Пациент №4, ЦСАК	146,8000	3,0000	4,8900	1,7808
	147,9010	3,2700	5,0300	2,8938

Продолжение таблицы 72

1	2	3	4	5
	<73,4	1,9900	4,9500	–
	<73,4	5,2000	8,1200	–
	<73,4	1,9200	4,5400	–
	<73,4	5,6300	6,1600	0,8109
	0,0000	3,9400	6,1600	–
Пациент № 5, ЧМТ	113,0000	1,7500	8,0900	<0,636
	<73,4	0,2050	4,8000	1,5391
	<73,4	0,2960	4,6500	<0,636
	<73,4	0,2880	3,9300	0,8300
Пациент № 6, гипоксия	<73,4	0,9100	3,8700	<0,636
Пациент №7, гипоксия	198,9140	8,6700	5,7300	<0,636
	107,5310	0,6900	2,9800	0,9540
	291,0310	5,5100	4,6700	0,7950
Пациент № 8, гипоксия	<73,4	1,9500	4,4500	<0,636
	<73,4	0,4300	2,8100	<0,636
Пациент № 9, гипоксия	<73,4	2,1600	14,4000	<0,636
	<73,4	0,3200	4,4100	<0,636
	<73,4	0,3630	7,0100	<0,636
Пациент № 10, гипоксия	<73,4	1,6300	7,7200	<0,636
	<73,4	2,0700	5,0000	<0,636
	<73,4	2,0500	5,0100	<0,636
Пациент № 11, гипоксия	<73,4	3,4500	5,0600	<0,636
	135,7900	0,2930	2,7800	1,3769
Пациент № 12, ЧМТ	110,1000	1,2500	3,8900	1,0367
Пациент № 13, ЧМТ	77,8040	0,1470	2,8400	<0,636
Пациент № 14, ЦСАК	462,4200	11,8000	5,7900	3,6252
Пациент № 15, гипоксия	165,8840	0,3320	2,9900	<0,636
	127,7160	0,8960	4,7500	0,6837
	96,1540	1,8600	7,9600	0,8459
Пациент № 16, менингоэнцефалит	116,3390	6,2000	9,6700	<0,636
Пациент № 17, ЧМТ	205,8870	13,3000	6,7300	1,9366
Пациент № 18, менинго-энцефалит	<73,4	0,2700	4,2900	0,6996
	<73,4	0,2600	2,3400	0,7537
	192,6750	0,2430	2,6000	1,3674
Пациент № 19, гипоксия	97,2550	2,1800	6,6500	2,8334
	145,6990	0,3740	2,8500	1,1225

Таблица 73 – Показатели половых гормонов у пациенток с гипогонадотропной недостаточностью

Этиология	Исследуемые гормоны				
	Эстрадиол, пмоль/	ЛГ, мМЕ/мл	ФСГ, мМЕ/мл	Прогестерон, нг/мл	Тестостерон, нмоль/л
Пациент 21, Менингоэнцефалит	215,4290	0,2020	0,2420	2,6712	–
	75,6020	0,1800	0,1400	–	–
	<73,4	0,1100	0,2200	–	–
	<73,4	0,6100	4,2500	–	–
Пациент № 22, ЦСАК	<73,4	< 0,1	0,3900	–	–
Пациент № 23, ЧМТ	103,8610	0,8750	2,1200	2,6712	–
	<73,4	0,6970	2,4700	1,8400	–
	<73,4	0,7190	2,4500	2,1942	–
Пациент № 24, гипоксия	0,0000	0,1500	0,5300	0,6360	0,7044
Пациент № 25, гипоксия	<73,4	< 0,1	1,1600	<0,636	<0,694
Пациент № 26, гипоксия	132,4870	0,1800	1,7100	1,3992	1,1347
	92,1170	0,1400	1,5800	1,3356	<0,694
Пациент № 27, ЧМТ	<73,4	0,3280	0,9830	0,9763	0,6940
	92,1170	0,4630	1,2600	1,1098	0,6975
Пациент № 28, гипоксия	<73,4	0,2860	0,9540	1,6313	0,7079
	<73,4	0,3630	1,4100	1,0399	0,6940
	<73,4	0,3170	1,1700	1,4215	0,6940
Пациент № 29, гипоксия	124,4130	0,5400	2,4400	–	–
	75,6020	0,4200	2,5000	–	–
Пациент № 30, ЧМТ	116,7060	0,4090	2,2800	0,7250	<0,694
Пациент № 31, гипоксия	152,6720	1,0200	1,7800	8,8913	1,1833
Пациент № 32, ЧМТ	<73,4	<0,1	0,2760	0,7791	<0,694
	85,1440	0,1750	1,4400	<0,636	<0,694
Пациент № 33, гипоксия	75,6020	<0,100	0,2250	1,3992	0,9126
Пациент № 34, ЧМТ	103,8610	0,2700	1,4600	1,4946	<0,694
	162,5810	0,2540	1,4400	2,3786	<0,694
	80,3730	0,2890	2,1400	2,4295	<0,694

У большинства обследованных пациенток в ВС репродуктивного возраста появление менструации предшествовало и/или сопровождалось появлением первых признаков сознания в период от 1 до 4 месяцев. У всех пациенток, оставшихся в ХВС, наблюдалась аменорея.

Клинические примеры

Пациентка Ш., 26 лет (история болезни №2902/С 2012), перенесла ЦСАК в связи с разрывом артериовенозной мальформации, период комы длился 1 месяц с последующим выходом в ВС. Поступила в отделение через 2 месяца. Суммарная оценка по шкале CRS-R – 6 баллов, уровень сознания – ВС. Менструального цикла не было с момента развития комы. Выявлен гипогонадотропный вариант гормональной недостаточности (пациентка № 22 в таблице 73). В неврологическом статусе преобладала экстрапирамидная симптоматика, что соответствовало четвертому паттерну течения. При оценке по шкале CRS-R через месяц после поступления в отделение динамики не выявлено – 6 баллов, уровень сознания не превышал ВС. Менструальный цикл восстановился через 5 месяцев от момента ЦСАК, а первые признаки восстановления сознания отмечены через 7 месяцев (спустя 2 месяца после появления менструации). При осмотре пациентки через 12 месяцев – уровень сознания соответствовал ВСМС – 22 балла по шкале CRS-R. При повторном обследовании уровень половых гормонов был в пределах нормальных значений.

Пациентка К., 26 лет (история болезни №428/ С2008), до болезни отсутствовало наступление менархе, в связи с чем она была обследована у детского гинеколога, патологии не выявлено. После ЦСАК в 14 лет в результате разрыва артериовенозной мальформации 5 лет находилась в ВС, затем появились признаки восстановления сознания до уровня СМС «минус». Менструации начались в 19 лет, т. е. после 5 лет нахождения в ВС. Как отмечают родители пациентки, появление менструации совпало с первыми попытками перевести взор по просьбе. Менструации длились по 5–7 дней и были нерегулярными, через 30–60 дней стали умеренными. Результаты гормонального исследования представлены в таблице 73 (пациент № 4). Выявлена нормогонадотропная недостаточность.

Для дальнейшего изучения взаимосвязи нарушения сознания и овариальной функции у пациенток с ХНС, на наш взгляд, необходим мультидисциплинарный подход с привлечением акушеров-гинекологов для изучения состояния репродуктивной и гормональной систем. Изучение процессов, лежащих в основе развития аменореи у пациенток в ВС, важно для понимания того, когда аменорея является приспособительной реакцией, а когда, наоборот, имеет патологический характер и, возможно, поддерживает сложившуюся в мозге патологическую интеграцию функций – аллостаза. Возможно, во втором случае разработка методик коррекции недостаточности половых гормонов будет способствовать сокращению сроков восстановления сознания и улучшению исходов.

Резюме

Анализ полученных результатов данного этапа исследования показал, что гормональные нарушения не играли самостоятельной роли в патогенезе различных отклонений от гомеостаза, свойственных пациентам в ВС. Именно вследствие этого содержание в крови исследованных гормонов не имело значения для прогноза исхода ВС. Довольно типичным и устойчивым для этих пациентов явилось нарушение нормальных биологических ритмов секреции гормонов, в частности, кортизола, что не выпадает из контекста других, характерных для больных в ВС нарушений нормальных биоритмов, в частности сна и бодрствования. Эта проблема очень актуальна и требует дальнейших исследований. В задачи данного исследования не входило сопоставление уровня различных гормонов с реализацией функций, связанных с этими гормонами. Можно только отметить, что при сохранности структурно-функциональной организации ЦНС, обеспечивающей ВС, грубых достоверных изменений содержания в крови гормонов мы не обнаружили. Возможно, что у этой категории больных в регуляции гомеостаза (аллостаза) играет роль не абсолютное количество информационных молекул, а реактивность к ним рецепторов. При этом малое количество может сопровождаться гиперэффективностью за счет повышения реактивности и, наоборот, можно считать практически неизученными перmissive эффекты гормонов у пациентов в ВС. Проблема нуждается в дальнейших исследованиях. В литературных источниках мы не нашли

результатов исследований, рассматривающих изменения уровня гормонов у пациентов в ВС в данном аспекте. Полученные результаты позволяют подчеркнуть, что нарушение интегративной функции ЦНС – одно из основных патологических нарушений у находящихся в ВС пациентов. Оно лежит в основе отсутствия согласованной, биологически организованной деятельности различных морфофункциональных систем организма человека, в частности, эндокринной. Какой-то период времени эти системы (эндокринная, сердечно-сосудистая, дыхательная, выделительная, двигательная и др.) сохраняют способность к нормальной деятельности, но в связи с неостребованностью такой деятельности постепенно утрачивают свою изначальную морфофункциональную структуру. 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 нами гормонов не являлись специфичными для пациентов, находящихся в ВС. Нарушения нормальных ритмов секреции гормонов, в частности кортизола, можно считать характерным для больных в ВС гормональным нарушением, особенно у пациентов с последствием ЧМТ. Исследование взаимосвязи секреции кортизола, пролактина, АКТГ и уровня симпатикотонии показали, что значения данных показателей в утренние и дневные часы тем выше, чем меньше значения шкалы симпатикотонии. В вечерние и ночные часы, наоборот, значения данных показателей увеличивались с увеличением значения по шкале пароксизмальной СГ. При этом в дневные часы уровень мелатонина увеличивается с возрастанием пролактина, а в вечерние часы, наоборот, данная зависимость являлась убывающей.

Полученные данные подтверждали концепцию об аллостазе – симпатотония сочеталась с инверсией секреции ритма кортизола, с его повышением в вечерние часы. Причем состояние аллостаза присуще было как пациентам в ВС, так и пациентам в СМС.

ГЛАВА 7. СИСТЕМНАЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ, СИМПАТИЧЕСКАЯ ГИПЕРАКТИВНОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ НАРУШЕНИЕМ СОЗНАНИЯ

В процессе эволюции человеческий организм интегрировал различные уровни и механизмы взаимодействия клеток, тканей, органов, и, наконец, функциональных систем. П.К. Анохин обобщил наиболее важный для клинициста аспект эволюции такой интеграции: «Конечным этапом формирования сигнальных связей является протоплазма клеток. Эволюция изменила лишь «средства доставки» информации, но ее конечная обработка осуществляется во всех случаях на одних и тех же путях и даже, пожалуй, одним и тем же молекулярным способом» [Анохин П.К., 1979]. Нарушение сигнальных связей между различными уровнями взаимодействия составляют существенную часть патогенеза разных по этиологии заболеваний, а при тяжелом поражении нервной системы такие нарушения определяют динамику патологического процесса. Восстановление физиологически целесообразных взаимодействий между различными уровнями интеграции является одной из актуальных проблем нейрореаниматологии.

В этом разделе проанализированы некоторые взаимосвязи и динамика содержания в крови различных информационных молекул с показателями состояния вегетативной нервной системы у больных с ХНС. Взаимодействие сохранившихся центров высшей интеграции вегетативной жизни организма и автономной нервной системы, а также их взаимное влияние на восстановление сознания изучены недостаточно. Межклеточный уровень реализации универсальной реакции на повреждение – воспаление остается малодоступным для современной интенсивной терапии. По-видимому, методы эфферентной терапии, а также появляющиеся в последние годы моноклональные антитела являются способами косвенной коррекции межклеточных взаимодействий. В тоже время, этот уровень вписан в структуры, обеспечивающие системную регуляцию, составляет их молекулярно-клеточную основу. При накоплении критического объема нарушений на этом уровне неизбежно начинают страдать и системные уровни интеграции. Нельзя исключить, что

эти явления лежат в основе функциональных нарушений на определенных этапах развития патологического процесса. Используемые у пациентов с повреждением мозга «искусственная кома», «нейровегетативная блокада», «нейровегетативная стабилизация» – методики, направленные непосредственно на оптимизацию интеграционных процессов на системном уровне.

7.1. Бактериальные воспалительные осложнения у пациентов с хроническим нарушением сознания

У всех 291 пациентов наблюдали признаки трахеобронхита (аускультативные изменения, повышение секреции слизисто-гноющей 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 высеваемой микрофлоры к антибиотикам. 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 повышены, а лабораторные маркеры воспаления в крови были выше референсных показателей. В таблице 74 представлены средние значения лейкоцитоза, С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонинного теста (ПКТ) у пациентов без бактериальных осложнений и при верифицированных воспалительных процессах (пневмония, менинговентрикулит, ИМВП).

Таблица 74 – Клинико–лабораторные показатели у больных с ХНС с бактериальными осложнениями и без бактериальных осложнений

Показатель	T, °C	L, x10 ⁹ /л	СОЭ, мм/ч	СРБ, мг/л	ПКТ, % «+» результатов
Без бактериальных осложнений	37,4±0,6	9,6±4,0	38±16	30,0±33,8	–
ИМВП	37,4±0,5	10,2±3,6	41±15	51,4±60,8 *	24,6
Пневмония	37,8±0,8*	12,0±6,2*	46,4±13,5 *	69,6±63,8*	50,4
Менингоэнцефалит	38,3±0,7*	9,1±3,7	50,8±12,3 *	98,8±69,6 *	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 менингоэнцефалите и повышалось только с развитием пневмонии. ПКТ (выполнен полуколичественным методом, результаты представлены в виде процента положительных результатов) был положительным при развитии пневмонии и менингоэнцефалита. Положительные результаты посевов содержимого трахеобронхиального дерева наблюдали при поступлении у 185 (63,6%) из 291 пациентов. Результаты посевов из трахеобронхиального дерева представлены на рисунке 63.

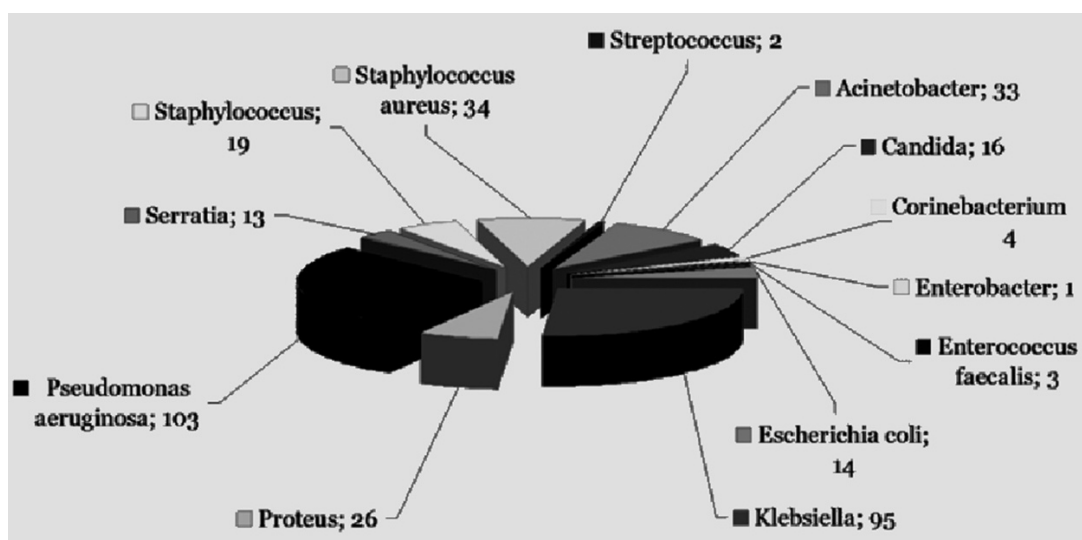


Рисунок 63 – Распределение патологической микрофлоры трахеобронхиального дерева у пациентов с ВС при поступлении в отделение

При проведении МСКТ пневмония обнаружена у 139 (47,8%) пациентов. Результаты посевов у пациентов в ВС с пневмонией, были следующими: *K. pneumonia* – 22,9%, *P. aeruginosa* – 14,7%, *Acinetobacter* – 14,7%, *Candida spp.* – 12,3%, *S. aureus* – 11,5%, *Serratia marcescens* – 5,7%, другая микрофлора – 18,2%. Монокультуры высеивали в 15% наблюдений.

Посевы при наличии признаков ИМВП были следующими: *P. aeruginosa* – 24,1%, *K. pneumonia* – 20,7%, *Candida spp.* – 13,8%, *E. faecalis* – 10,3%, другая микрофлора – 31,1%. Монокультуры высеивали в 76% случаев.

Признаки менингоэнцефалита были выявлены у 15 пациентов. Этиологией ХНС были ЧМТ у 14 пациентов, вследствие ЦСАК – у одного. У 6 пациентов менингоэнцефалит диагностирован в период операций по восстановлению целостности костного дефекта и установки титановой пластины, у 7 – на фоне неоднократных вентрикулоперитонеальных шунтированиях, у 2 – на фоне функционирования вентрикулярного дренажа. Исходы у данных пациентов через 12 месяцев: ХВС – 6 пациентов, СМС «плюс» – 4 пациента, ВСМС – 4 пациента, летальный исход – 1 пациент. Посевы ликвора у пациентов с менингоэнцефалитом: *Staphylococcus spp.* – 2 пациента, *K. pneumonia* – 1, *Acinetobacter* – 1, смешанная флора – 1, посевы отрицательные – у 5 пациентов. Проведен анализ показателей ликвора у больных с менингоэнцефалитом (Ме [25%; 75%]), результаты представлены в таблице 75.

Таблица 75 – Анализ показателей ликвора у больных с менинго-вентрикулитом
(Me [25%; 75%])

Показатель	Цитоз, х 10 ⁶ /л	Нейтро- филы, %	Бе- лок, г/л	Глю- коза, ммоль/л	Р глю- коза лик- вора/ глюкоза крови	Лактат, ммоль/л
Менинговентрикулит	666,5 [373,7; 2217,5]	92 [80,2; 96,7]	1,65 [0,75; 2,65]	1,63 [0,69; 2,31]	0,25 [0,11; 0,39]	6,89 [5,16; 9,26]
Отсутствие признаков СВР	5 [2; 15]	25 [0; 40]	0,30 [0,23; 0,68]	2,94 [2,68; 3,39]	0,53 [0,47; 0,63]	2,52 [1,84; 3,26]
Референсные значения	0–5	0	0,15– 0,45	2,8–3,9	0,5–0,7	1,1–2,8
Критерии менингита	>500	>50%	>50%	<2,2	<0,4	>3,8

Показатели СВР у пациентов с менингоэнцефалитом сравнивали с теми же показателями у пациентов без бактериальных осложнений (таблица 76).

Таблица 76 – Проявления СВР при менинговентрикулитах Me [25%; 75%] и у
пациентов без бактериальных осложнений

Показатель	T, °C	L, x10 ⁹	СОЭ, мм/ч	СРБ, мг/мл	ПКТ, %
Без бактериальных осложнений	37,6 (37,1; 38,0)	9,05 (7,5; 11,9)	42 (27; 52)	27,6 (14,9; 44,7)	–
Менинговентрикулит	38,3* (37,7; 38,8)	9,7 (7,5; 11,1)	52 (42; 61)	85,5 (37,5; 142,2)	28

ПКТ был отрицательным в течение всего периода менинготрикулита 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 менинготрикулита.

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

Проведен анализ содержания в крови ИЛ 6,8,10 и ФНО в зависимости от варианта СВР. Результаты представлены в таблице 77.

Таблица 77 – Взаимосвязь варианта СВР и уровня провоспалительных и противовоспалительных факторов

Провоспалительные и противовоспалительные факторы	Вариант СВР			
	0	I	II	III
ИЛ 6, пг/мл	18,89±5,51	21,08±5,91	16,83±6,14	23,38±5,08
ИЛ 8, пг/мл	16,82±2,62	18,38±3,16	16,43±4,06	36,58±13,43
ИЛ 10, пг/мл	9,09±3,92	8,38±2,15	7,68±1,74	10,80±5,47
ФНО, пг/мл	13,79±2,81	13,46±1,75	16,01±2,70	32,91±30,08
СРБ, мг/л	8,55±5,61	19,84±5,44	10,29±4,64	45,89±23,01
Пневмония, %	24,64	47,50	65,52	69,81
L, x10 ⁹ /л	8,12±0,54	9,72±0,72	10,68±1,25	11,71±1,69
СОЭ, мм/ч	31,34±3,85	33,59±3,06	38,8±5,78	35,75±4,49
ПКТ, %	0	100	100	100

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 что, возможно, свидетельствовало об определенной недостаточности гуморального звена противовоспалительной

реакции и потребовало дальнейших исследований. Основным очагом инфекции у пациентов в ВС, приводящим к развитию сепсиса, являлась пневмония. По-видимому, у этой категории больных снижена активность как гуморальной, так и нервно-рефлекторной (воспалительный рефлекс) защитных реакций на инфекцию. Необходимость длительного применения антибиотиков у пациентов с ХНС косвенно подтверждает эти предположения. Возможно, это связано с нарушением ваго-вагального воспалительного рефлекса, который, по данным К.Ж. Tracey [2002], контролирует как системные, так и локальные воспалительные процессы.

7.2. Анализ состояния клеточного и гуморального звеньев иммунитета пациентов с острым и хроническим нарушением сознания

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 в 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, приняты 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.

7.3. Сочетание проявления системной воспалительной реакции и симпатической гиперактивности у пациентов в вегетативном состоянии

СГ и СВР являются отражением защитных процессов, цель которых – обеспечить условия для устранения как внешней, так и внутренней агрессии. Несомненно, эти процессы взаимосвязаны. По сути, СГ воспроизводит часть клинической симптоматики, характерной для инфекционного воспаления: тахикардия,

повышение артериального давления, тахипное, повышение температуры. Но на иммунологическом уровне это происходит на фоне иммуносупрессии и повышенной восприимчивости к инфекции. Эффекторные клетки симпатической нервной системы локализованы в структурах, наиболее активно контактирующих с сигнальными молекулами – стимуляторами воспаления. Это первичные и вторичные лимфоидные органы: тимус, селезенка, костный мозг, лимфатические узлы. Большинство лимфоидных клеток обладают бета-адренорецепторами, но симпатические нервные окончания и без классических синапсов непосредственно входят в клетки и выделяют норадреналин. Различия между СГ и инфекционным воспалением имеются и на биохимическом уровне. Так, Lissauer M.E. и соавторами [2007], используя технику масс-спектрометрии, показали, что 134 аминокислоты отличают неинфекционный системный воспалительный ответ и воспалительный процесс у пациентов с сепсисом. Больше 20% таких аминокислот относятся к системам гемокоагуляции и комплемента. На наш взгляд, основные механизмы реализации разницы по белкам и экспрессии генов находятся на уровне межклеточных взаимодействий и обусловлены вмешательством в эти взаимодействия инфекционного фактора. На более высоких уровнях интеграции преобладают клинические проявления, на основании которых различить СВР инфекционной и неинфекционной природы достаточно сложно.

У 280 пациентов в ВС была оценена степень симпатикотонии по шкале пароксизмальной СГ и выполнена дифференцированная оценка инфекционной и асептической СВР по критериям, представленным в таблице 78.

Таблица 78 – Градация признаки инфекционной и асептической СВР у пациентов в ВС

Тип СВР	Критерии разделения инфекционной и асептической СВР
0 (асептическая)	ПКТ отрицательный; очаг инфекции не обнаружен; клинические проявления как СВР I и II
I (инфекционная)	ПКТ положительный; наличие очага инфекции; лихорадка > 38°C или <36°C; лейкоцитоза может не быть; тахикардия до 90, но постоянная; тахипное до 20
II (инфекционная)	ПКТ положительный; наличие очага инфекции; лихорадка >38°C или <36°C; ЧСС > 90 в мин; ЧД > 20 в мин; (Pa CO ₂) < 32 mm Hg; лейкоцитоз (>12,000/μL или <4,000/μL или >10% молодых форм)
III (сепсис)	ПКТ положительный; признаки СВР; очаг инфекции; органная дисфункция (по шкале SOFA на 2 и более балла больше базового значения)

Результаты по степени СГ и варианту СВР, выявленные у обследованных пациентов в ВС, и их сопоставление представлены в таблице 79.

Таблица 79 – Степень СГ и варианты СВР у пациентов в ВС (n=280)

СВР	Степень СГ			
	0, n=74	1, n=126	2, n=30	3, n=50
0, n=106	41	45	12	8
I, n=85	26	44	7	8
II, n=43	5	20	6	12
III, n=46	2	17	5	22

У 206 (74%) пациентов наблюдали СГ различной степени выраженности, у 53 (25,7%) СГ соответствовала 3-й степени (> 8 баллов по шкале СГ). В наблюдениях с асептическим вариантом СВР проявления СГ регистрировали у 65 (61%) пациентов. Полученные данные свидетельствовали о том, что проявления СГ были характерны для большинства обследованных больных в ВС независимо от типа СВР, но при асептическом варианте СВР признаки СГ наблюдали несколько реже,

чем при инфекционном. У пациентов с инфекционным СВР выраженность СГ зависела от тяжести проявлений СВР, предположение о потенцировании проявлений СГ при СВР у больных в ВС оказалось верным.

Для выявления взаимосвязей между состоянием вегетативной нервной системы, СВР и изменениями показателей гомеостаза, в том числе содержанием в крови некоторых гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, был выполнен анализ изменений СВР, СГ, некоторых ИЛ, АКТГ, кортизола, показателей формулы крови, СРБ, СОЭ при различных вариантах СВР и степени СГ.

Соотношение этих показателей с исходом ВС у пациентов с последствием ЧМТ представлено в таблице 80, а у пациентов нетравматической этиологии в таблице 81 (см. приложение).

При корреляционном анализе получена прямая и значимая связь между степенью СГ и вариантом СВР. Коэффициент корреляции составил для пациентов с травматическим поражением мозга $r = 0,43$, а нетравматического – $r = 0,40$. Прямого значимого влияния какого-либо из исследованных показателей на исход ВС не обнаружено, что закономерно, так как средние значения, отклонения от средних показателей не достигали критических уровней. С целью более детального анализа взаимосвязей между степенью СГ и исходом ВС в таблице 82 представлены результаты сопоставления степени СГ и исходов у пациентов в ВС травматического генеза, а таблице 83 – у пациентов в ВС нетравматического генеза.

Таблица 82 – Взаимосвязь степени СГ и исхода у пациентов в ВС травматического генеза

Степень СГ/ исход ВС, n=150	0	1	2	3
ХВС, n=51	16	23	2	10
СМС «плюс», n=55	13	31	3	8
ВСМС, n=44	10	25	2	7

Таблица 83 – Взаимосвязь степени СГ и исхода у пациентов в ВС
нетравматического генеза

Степень СГ/ Исход ВС, n=130	0	1	2	3
ХВС, n=62	5	37	6	14
СМС «плюс», n=45	14	10	13	8
ВСМС, n=23	16	0	4	3

Большинство пациентов в ВС как нетравматической (73%), так и травматической (74%) этиологии ВС находились в эрготрофном статусе различной степени выраженности. Иными словами, две трети пациентов в ВС пребывали в состоянии симпатикотонии. Эти данные позволили предположить, что этиология поражения мозга не оказывала влияния на частоту встречаемости симпатикотонии у пациентов в ВС. Судить о взаимосвязи степени выраженности СГ с исходами ВС на основании этих данных преждевременно.

Затем был проведен анализ результатов содержания в крови кортизола, АКТГ, ТТГ, Т3, Т4, СТГ, пролактина, НП у пациентов с различной выраженностью СГ независимо от этиологии ВС. Полученные результаты представлены в таблице 84.

Таблица 84 – Среднее содержание в крови кортизола, АКТГ, ТТГ, Т3, Т4, СТГ,
пролактина, НП в зависимости от степени СГ

Степень СГ		0	1	2	3
1		2	3	4	5
АКТГ, пг/мл	7 ч	44,16	38,61	37,86	39,21
	21 ч	29,74	29,12	28,92	31,36
Кортизол, мкг/дл	7 ч	17,43	38,67	17,98	19,48
	21 ч	13,39	12,99	16,54	17,52
ТТГ, мкМЕ/мл		2,05	5,65	2,35	2,78
Т3, пг/мл		1,11	1,37	3,10	1,15

Продолжение таблицы 84

1		2	3	4	5
Т4, нг/дл		2,49	2,83	2,17	2,16
СТГ, нг/мл	мужчины	2,01	2,46	2,13	5,66
	женщины	1,83	1,78	1,63	3,39
Пролактин, нг/мл	мужчины	14,66	22,71	16,03	40,26
	женщины	23,52	21,79	14,73	25,29
НП, пг/мл		638,34	617,60	398,61	257,95

Как видно из представленных в таблице 84 данных, степень выраженности СГ у пациентов в ВС не оказывала существенного влияния на уровень секреции АКТГ, кортизола, НП, СТГ, пролактина, ТТГ, Т3, Т4. 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. Более высокие значения концентрации в крови НП у пациентов без признаков СГ пока труднообъяснимы.

7.4. Результаты изучения сочетания симпатической гиперактивности с другими факторами

Поскольку у пациентов с ХНС симпатикотония может быть не только проявлением патологической организации функции мозга и «фиксированием» стресс-реакции, но и вариантом ответной реакции на различные внешние и внутренние факторы, проведен анализ сочетания СГ с выраженностью спастичности, наличием пароксизмального синдрома, результатами фармакологических проб с бензодиазепинами и исходом ВС. Исход у пациентов в ВС травматической и нетравматической этиологии был различен, поэтому взаимосвязь параметров рассмотрена в

зависимости от этиологии. В таблице 85 представлены значения коэффициента корреляции зависимости степени СГ от наличия тяжелых вариантов спастичности (более 2 баллов по шкале Ашворта), пароксизмального синдрома, исходного варианта ЭЭГ и результатов бензодиазепиновой пробы.

Таблица 85 – Взаимосвязь различных параметров со степенью СГ у пациентов в ВС в зависимости от этиологии повреждения мозга

Зависимость СГ от перечисленных параметров	Травматическое повреждение, n=150	Нетравматическое повреждение, n=130
Исход ВС	0,0774	0,0214
Пароксизмальный синдром	0,2094	0,1558
Спастичность	0,0676	– 0,0777
Проба с бензодиазепинами	0,0326	0,0590
Исходный вариант ЭЭГ	– 0,0606	0,0013

Ни один из представленных коэффициентов корреляции не превышал значение 0,3, что позволило сделать вывод о независимости данных параметров от проявлений СГ при разделении пациентов только в зависимости от этиологии поражения мозга. Далее рассмотрена зависимость между проявлениями СГ у пациентов с травматическим и нетравматическим поражением мозга с разными вариантами исходов (таблицы 86–92).

Таблица 86 – Зависимость между проявлениями СГ у пациентов с разными вариантами исходов с травматическим и нетравматическим повреждением мозга

Зависимость СГ от следующих параметров	Травматическое повреждение, n=150			Нетравматическое повреждение, n=130		
	ХВС, n=51	СМС «плюс», n=55	ВСМС, n=44	ХВС, n=62	СМС «плюс», n=45	ВСМС, n=23
Пароксизмальный синдром	- 0,0098	0,1551	0,4817	0,2588	- 0,0431	0,2686
Спастичность	0,0312	0,0361	0,1662	- 0,1201	0,0016	- 0,1312
Проба с бензодиазепинами	0,0122	- 0,0009	- 0,1074	0,1570	0,0181	- 0,0537
Исходный вариант ЭЭГ	- 0,1951	- 0,0350	- 0,0161	0,1715	- 0,0909	- 0,3030

Получена зависимость между сочетанием СГ и пароксизмального синдрома у пациентов с травматическим поражением мозга с лучшим вариантов исхода в ВСМС – коэффициент корреляции $r = 0,4817 > 0,3$. Близко к абсолютному значению 0,3 имели коэффициенты корреляции между сочетанием СГ и исходным вариантом ЭЭГ у пациентов с нетравматическим поражением мозга, у которых восстановилось сознание до выхода из СМС «плюс» ($r = -0,3030$), при наличии пароксизмального синдрома у пациентов, которые перешли в ВСМС ($r = 0,2686$), и остались в ХВС ($r = 0,2588$).

Далее рассмотрена множественная корреляция между различными параметрами и исходом ВС (таблицы 87–92).

Таблица 87 – Корреляционная зависимость между параметрами у пациентов с
травматическим повреждением мозга и исходом в ХВС

Корреляция	СГ	Пароксизмаль- ный синдром	Спастич- ность	Проба с бензо- диазепа- нами
Пароксизмальный синдром	- 0,0098	1		
Спастичность	0,0312	0,0726	1	
Проба с бензодиазепинами	0,0122	- 0,0314	0,2146	1
Исходный вариант ЭЭГ	- 0,1951	0,0169	0,1471	0,1633

Таблица 88 – Корреляционная зависимость между параметрами у пациентов с
нетравматическим повреждением мозга и исходом в ХВС

Корреляция	СГ	Пароксиз- мальный синдром	Спастич- ность	Проба с бензо- диазепинами
Пароксизмальный синдром	0,2588	1		
Спастичность	- 0,1201	- 0,0397	1	
Проба с бензодиазепинами	0,1570	0,0645	0,1277	1
Исходный вариант ЭЭГ	0,1715	0,1818	- 0,0160	0,3551

Таблица 89 – Корреляционная зависимость между параметрами у пациентов с травматическим повреждением мозга и исходом в СМС «плюс»

Корреляция	СГ	Пароксизмальный синдром	Спастичность	Проба с бензодиазепинами
Пароксизмальный синдром	0,1551	1		
Спастичность	0,0361	– 0,1226	1	
Проба с бензодиазепинами	– 0,0009	0,0087	– 0,0712	1
Исходный вариант ЭЭГ	– 0,1074	– 0,1704	– 0,1070	0,3835

Таблица 90 – Корреляционные зависимости между параметрами у пациентов с нетравматическим повреждением мозга и исходом в СМС «плюс»

Корреляция	СГ	Пароксизмальный синдром	Спастичность	Проба с бензодиазепинами
Пароксизмальный синдром	– 0,0432	1		
Спастичность	0,0016	– 0,0109	1	
Проба с бензодиазепинами	0,0181	0,2919	– 0,0574	1
Исходный вариант ЭЭГ	– 0,0909	0,1620	– 0,1794	0,3883

Таблица 91 – Корреляционная зависимость между параметрами у пациентов с травматическим повреждением мозга и исходом в ВСМС

Корреляция	СГ	Пароксизмальный синдром	Спастичность	Проба с бензодиазепинами
Пароксизмальный синдром	0,4817	1		
Спастичность	0,1662	0,2086	1	
Проба с бензодиазепинами	– 0,0349	– 0,0261	0,0752	1
Исходный вариант ЭЭГ	– 0,0161	– 0,0271	– 0,2587	0,0136

Таблица 92 – Корреляционная зависимость между параметрами у пациентов с нетравматическим повреждением мозга и исходом в ВСМС

Корреляция	СГ	Пароксизмаль- ный синдром	Спастич- ность	Проба с бензо- диазепинами
Пароксизмальный синдром	0,2686	1		
Спастичность	– 0,1312	0,0733	1	
Проба с бензодиазепинами	– 0,0537	0,0969	0,1704	1
Исходный вариант ЭЭГ	– 0,3030	– 0,0924	0,0445	0

В результате проведенного анализа была выявлена взаимосвязь СГ с наличием пароксизмального синдрома у пациентов в ВС травматического генеза. У данных пациентов в дальнейшем наблюдали исход в ВСМС (коэффициент корреляции $r = 0,4817$).

Резюме

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. В настоящее время их обозначают термином «хроническое критическое состояние» [Григорьев Е.В. и соавт., 2019]. Закрепление (хронизация) состояния симпатикотонии известно как аллостаз – состояние, характеризующееся многообразными патологическими изменениями как соматического статуса, так и когнитивных функций [Куприянов Р.В., Жданов Р.И., 2014; Зачиняев Г.В., 2017]. Примерно у 75 % пациентов в ВС наблюдали постоянную форму СГ. Периодически регистрировали усиление СГ, что клинически выглядело как диэнцефально-катаболический криз, или симпатический шторм, 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. Можно предположить, что уже и на этом уровне саморегуляции формируются устойчивые патологические системы.

Проявления инфекционной и асептической СВР имели характер персистирующих процессов, динамично сменявших и акцентирующих течение друг друга, а их сочетание затрудняло выявление воспалительных осложнений (рисунок 64).



Рисунок 64 – Схематично представлены взаимоотношения состояний инфекционной и асептической СВР и сепсиса у пациентов с ХНС

Наиболее информативными для оценки динамики воспалительного процесса были показатели СРБ и ПКТ, причем результаты ПКТ у большинства пациентов имели «отсроченную» реакцию с появлением положительных значений на 2–3-й неделях течения воспалительного процесса. 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 иммуносупрессивным действием (DN), клеток с маркером апоптоза (готовых к данному варианту клеточной гибели) и Ig G. Известно, что в большинстве случаев СГ сопровождается иммунологической толерантностью – иными словами, повышенной чувствительностью больного к инфекции. У обследованных пациентов СГ и определенное напряжение СВР существовали одновременно.

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 аллостаза, которое заключалось в устойчивых 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.

Последствие длительного взаимодействия этих состояний требует специального глубокого изучения. Возможно, что исследование метаболома позволит расшифровать схемы нарушения обмена веществ, включая цепи, каскады и циклы химических превращений, связанные метаболическими путями. Эволюционно для регуляции обмена веществ сформированы различные механизмы, в основе которых лежат формы контроля на принципах химической сигнализации субстратами, ионами, гормонами, нейротрансмиттерами. Развитие этих реакций привело к формированию эндокринных, нейромедиаторных, нейроэндокринных систем, взаимодействующих между собой.

Одной из тактик коррекции сложившегося варианта функционирования, помимо терапии, направленной на лечение сложившегося патологического состояния (купирование проявлений СГ, подбор антибиотикотерапии для лечения воспалительного очага, проведения методик, направленных на восстановление сознания), является коррекция возможной недостаточности микроэлементов, витаминов, нормализация состава микробиоты кишки.

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 восстанавливалось сознание. Эти данные полностью укладываются в концепцию об устойчивых патологических состояниях как важнейшего фактора ограничения жизнедеятельности головного мозга.

ГЛАВА 8. ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ НАРУШЕНИЕМ СОЗНАНИЯ

8.1. Терапия, направленная на коррекцию симпатической гиперактивности

Как было показано в предыдущих главах, у большинства обследованных пациентов были выявлены признаки преобладания тонуса симпатической нервной системы. Проявления СГ носили как пароксизмальный характер в виде приступов, так имели и постоянное течение, когда устойчиво регистрировали СГ, которая являлась вариантом стереотипной ответной реакции на болезненные ощущения, применение методов, направленных на «стимуляцию» восстановления сознания: транскраниальную стимуляцию мозга, введение нейромедиаторных препаратов. Выбор и продолжительность терапии, направленной на уменьшение признаков симпатикотонии, зависели от степени выраженности СГ (см. главу 2). 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. Сводная таблица применения методик коррекции СГ у пациентов с различными паттернами течения ВС представлена в таблице 93.

Таблица 93 – 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
1	2	3	4	5
Монотерапия бета – блокаторами	36 (34,9%)	17 (33,3%)	23 (35,4%)	15 (21,4%)

Продолжение таблицы 93

1	2	3	4	5
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 доминанты» (сутки)	8	6	8	7

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.

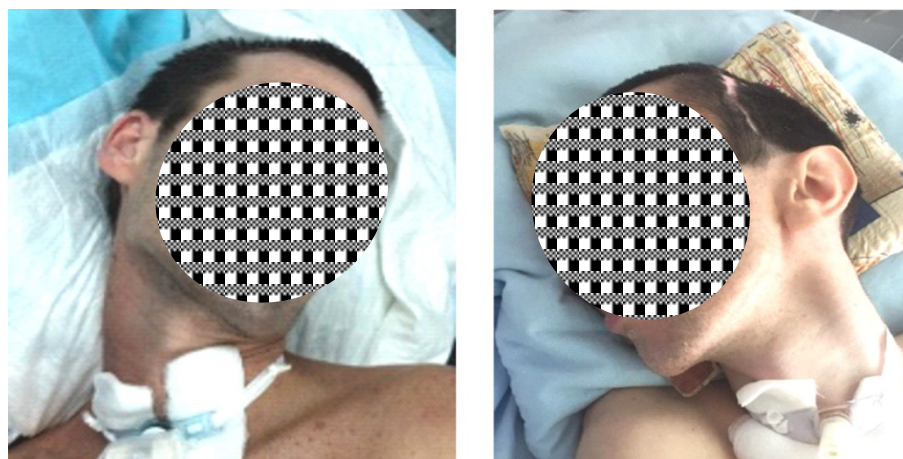
8.2. Терапия, направленная на купирование патологической афферентации – спастичности и болевого синдрома

Спастичность наблюдали у 186 (63,9%) из 291 пациентов в ВС, средний балл по шкале Ашворта составил 3,8. С целью лечения патологического изменения мышечного тонуса инъекции БГА делали 129 (44,3%) из 291 пациента (таблица 94).

Таблица 94 – Варианты патологических изменений мышечного тонуса, при которых вводили БГА у пациентов с различными паттернами ВС

Вариант патологического изменения 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

Спастическую кривошею наблюдали у 17 пациентов (5,8%): у 10 пациентов с ВС травматической этиологии, у 3 – гипоксической, у 4 – с последствием ЦСАК. Основными вариантами спастической кривошеи были латерокапут, тортиколлис и тортикапут (рисунок 65).



А

Б

Рисунок 65 – Спастическая кривошея у пациентов в ВС: А – Пациент В. вследствие ЧМТ 3 месяца в ВС – латерокапут; Б – Пациент Г. вследствие ЧМТ 4,5 месяца в ВС- тортиколлис и тортикапут

Причинами спастической кривошеи могли быть особенности структурных поражений мозга (прежде всего в базальных ганглиях) и погрешности в позиционировании на ранних этапах реабилитации. Наблюдали два основных варианта изменения мышечного тонуса: декортикационная и децебрационная ригидность (рисунок 66).



А

Б

В

Рисунок 66 – Основные варианты изменения мышечного тонуса у пациентов в ВС: А, Б – варианты декортикационной ригидности; В – децеребрационная ригидность

Для сравнения исходов ВС у пациентов с признаками спастичности в зависимости от применения методики ботулинотерапии было выполнено разделение пациентов на две группы. Пациенты, у которых был применен метод ботулинотерапии, составили основную группу – 99 человек. В контрольную группу отнесены пациенты, которые проходили лечение до применения данного метода в отделении – 81 больной. В таблицах 95 и 96 представлены исходы ВС основной и контрольной групп в зависимости от паттерна ВС.

Таблица 95 – Исходы у пациентов в ВС со спастичностью основной группы

паттерн ВС	Исход ВС, n=99		
	ХВС	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 96 – Исходы у пациентов в ВС со спастичностью контрольной группы

паттерн ВС	Исход ВС, n=81		
	ХВС	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%)

Распределение вариантов спастичности в каждой группе представлено в таблице 97.

Таблица 97 – Распределение вариантов спастичности в основной и контрольной группах

Группа	Вариант спастичности	
	декортикационная	децеребрационная
Основная группа, n=99	87	12
Контрольная группа, n=81	61	20

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

При разделении пациентов в зависимости от преобладания децеребрационного или декортикационного вариантов спастичности было выявлено, что исходы в основной группе отличались только у пациентов с децеребрационным вариантом спастичности (рисунок 67).

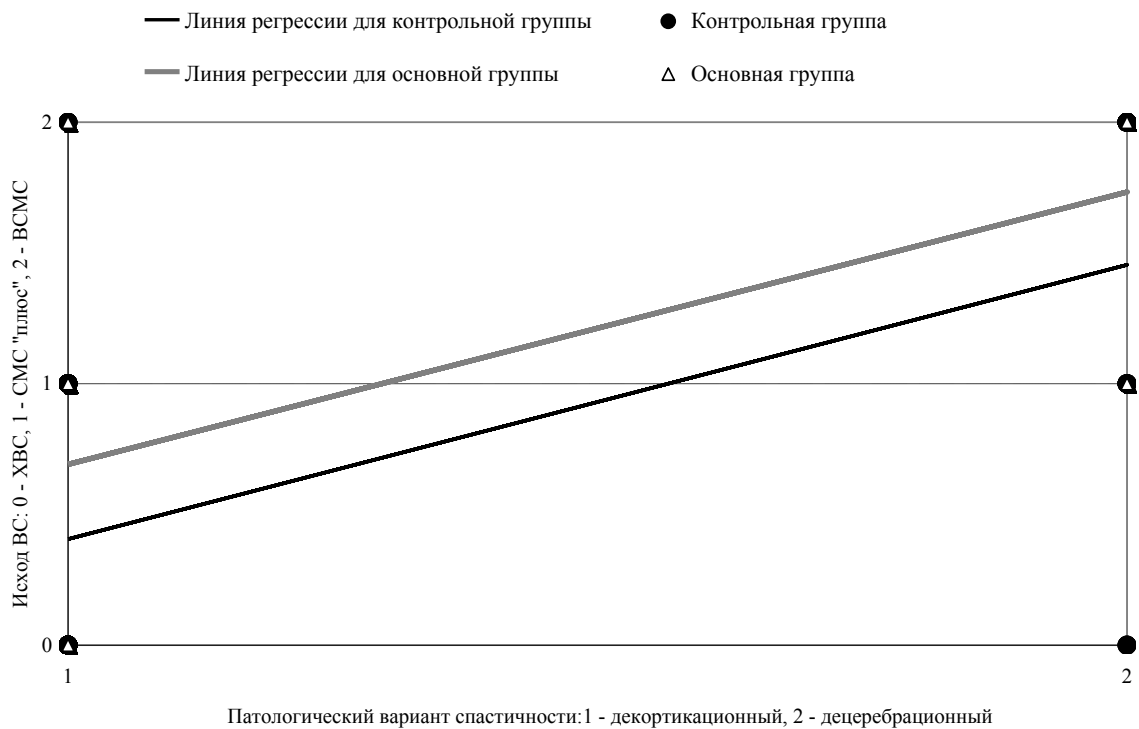


Рисунок 67 – Результаты исходов ВС со спастичностью в основной и контрольных группах

Как показано на рисунке 67 линии регрессии имели схожий характер у пациентов основной и контрольной групп. Для пациентов основной группы получены лучшие результаты исходов ВС при децеребрационном варианте спастичности (на уровне значимости $\alpha=0,05$), при декортикационном варианте спастичности такой зависимости не выявлено – результаты исходов при данном варианте спастичности были схожи в обеих группах. Полученные данные нуждаются в дальнейшем уточнении.

Следует отметить быстрое развитие спастичности и контрактур у пациентов с ХНС, особенно при последствии гипоксии. Так, в течение одной-двух недель формировалось повышение тонуса до 4 баллов по шкале Ашворта. Также отмечено, что для достижения эффекта в большинстве случаев были необходимы максимальные дозы БТА для каждого сегмента. Уменьшение спастичности способствовало улучшению возможностей ухода за пациентами в ВС (рисунок 68).

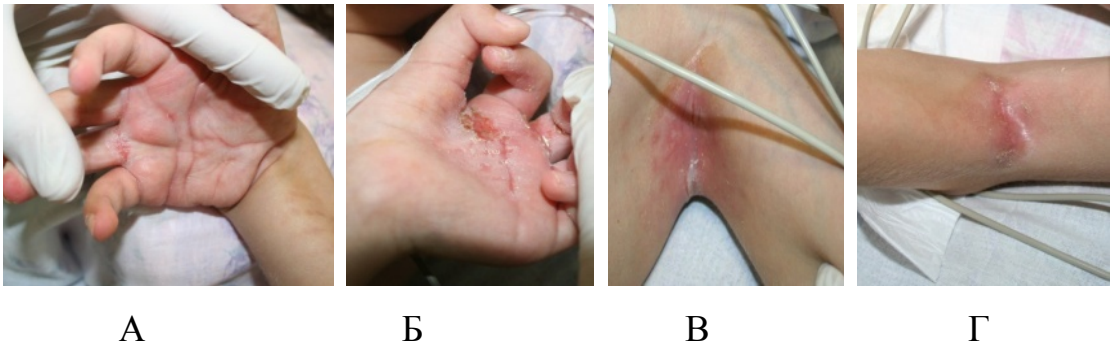


Рисунок 68 – Трофические нарушения, обусловленные спастичностью: А, Б – трофические нарушения между пальцев; В – опрелости в подмышечных впадинах; Г – трофические нарушения в локтевом сгибе

Отсутствие своевременного лечения спастичности приводило к ухудшению условий для реабилитации в случаях, если в дальнейшем сознание восстанавливалось.

Клинический пример:

Пациент К. 25 лет., (история болезни №27713/С 2019). Перенес тяжелую ЧМТ в 2016 г., выход из комы в ВС. В течение последующих двух лет, на фоне проводимых в отделение курсов терапии, наблюдали восстановление сознания до уровня СМС «плюс», по шкале CRS-R – 17 баллов: слуховая функция – 3, зрительная – 4, двигательная – 3, оромоторная/вербальная функция – 2, коммуникация – 2, бодрствование – 3. Однако дальнейшую реабилитацию осложняло наличие спастического тетрапареза с повышением тонуса до 5 баллов по шкале Ашворта. Тонус преобладал в мышцах-сгибателях (рисунок 69). В результате курсов ботулинотерапии был достигнут результат в виде уменьшения спастичности в руках на 1 балл, спастичность в ногах сохранялась на прежнем уровне. Выполнена селективная ризотомия на поясничном уровне, в послеоперационном периоде достигнуто уменьшение спастичности в ногах на 2 балла и расширение объема движений в ногах. Снижение спастичности привело к расширению возможности пациента выполнить различные задания: например, показать, как звонить в колокольчик (рисунок 70). При повторной оценке по шкале CRS-R – 21 балл: слуховая функция – 3, зрительная – 5, двигательная – 6, оромоторная/вербальная функция – 2, коммуникация – 2, бодрствование – 3.

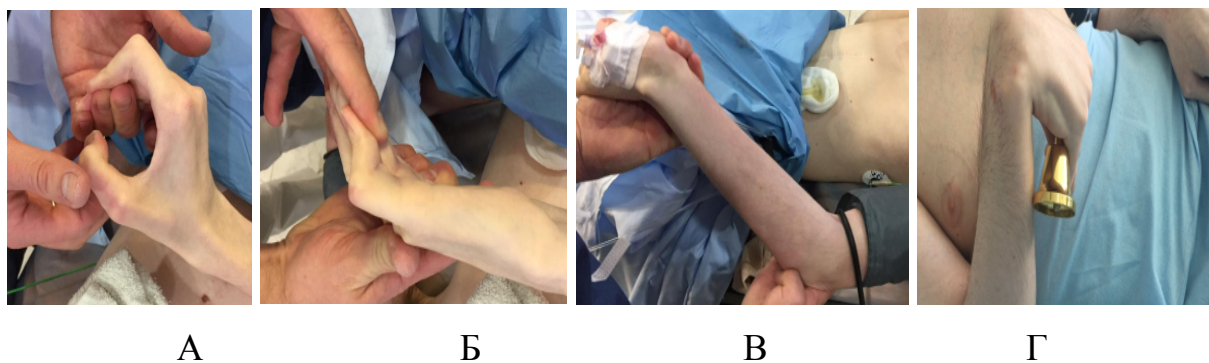


Рисунок 69 – Спастичность руки: А – спастичность сгибателей пальцев (до ботулинотерапии); Б. – уменьшение спастичности (после ботулинотерапии); В – увеличение угла разгибания в локтевом суставе (после ботулинотерапии); Г – пациент может удерживать колокольчик и звонит в него (после ботулинотерапии)

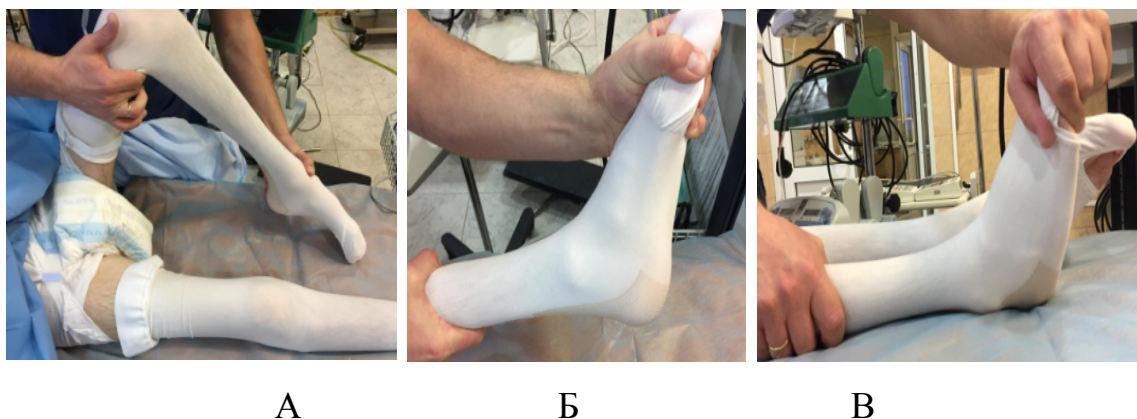


Рисунок 70 – Положительная динамика в виде уменьшения спастичности в ноге и стопе после ризотомии: А – увеличился объем движений в левой ноге; Б, В – регрессировали проявления эквиноваруса в левой и правой стопах

Спастический тетрапарез в данном случае ограничивал возможность пациента к общению, являлся компонентом синдрома дезфферентации, определял двигательную «запертость». После уменьшения спастичности стало очевидно, что пациент мог выполнять задания в большем объеме, чем предполагали ранее.

Известно, что спастичность и контрактуры могут вызывать болевые ощущения. Объективная оценка болевого синдрома у пациентов с ХНС сложна из-за отсутствия контакта с пациентом, кроме того, применяемые для данной категории пациентов шкалы оценки боли на русском языке не валидированы. 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. Приведем клинический пример, в котором купирование проявлений боли сопровождалось быстрым восстановлением сознания.

Клинический пример:

Пациентка Г., 19 лет (история болезни № 57012/С 2017), перенесла остановку кровообращения после операции по замене тазобедренного сустава с последующим выходом из комы в ВС. При переводе в отделение оценка по шкале CRS-R – 3 балла, II паттерн ВС: постоянные миоклонии в мышцах лица, разнообразные хореоатетоидные движения в руках и плечевом поясе с поворотами головы. Средняя оценка по шкале боли у пациентов в коме – 4 балла (вербальная реакция не оценена в виду наличия трахеостомы), шкала пароксизмальной СГ – 14 баллов.



А

Б

Рисунок 71 – Пациентка Г. во время пароксизма СГ, обусловленного болевыми ощущениями

Примечание: А – выраженный гипергидроз лица; Б – показатели монитора свидетельствуют о тяжелых проявлениях СГ: ЧСС – 139, АД – 93/64 мм рт. ст., температура (ректальная) – 39,5°C

Причиной болевого синдрома был вывих головки протеза тазобедренного сустава, выявленный на СКТ. До решения вопроса об оперативном лечении начата инфузия фентанила и клофелина. После назначения фентанила показатель по шкале оценки боли у пациентов в коме снизился до 2, а по шкале пароксизмальной СГ – до 4 баллов. К концу первых суток инфузии фентанила отмечено расширение сознания до уровня СМС «плюс», по шкале CRS-R – 10 баллов (рисунок 72). По-видимому, в данном случае наблюдали описываемый в литературе, феномен «скрытого сознания», когда при неврологическом осмотре не удается выявить признаки сознания из-за наличия постоянной патологической афферентации (болевого синдрома), значительно ограничивающей возможность реализации поведенческих реакций – фиксации взора, выполнения простых заданий. Быстрая динамика восстановления сознания на фоне адекватного обезболивания была косвенным подтверждением данного предположения.



Рисунок 72 – Пациентка Г. на 3-и сутки от начала терапии, направленной на купирование болевого синдрома, уровень сознания СМС «плюс» (смотрит телевизор)

Важным аргументом в пользу того, что уровень сознания у пациентки был выше, чем это было возможно выявить при неврологическом осмотре, являлись также результаты фМРТ, свидетельствующие о наличии активности в СПРРМ (рисунок 73). фМРТ был выполнен до проведения обезболивающей терапии.

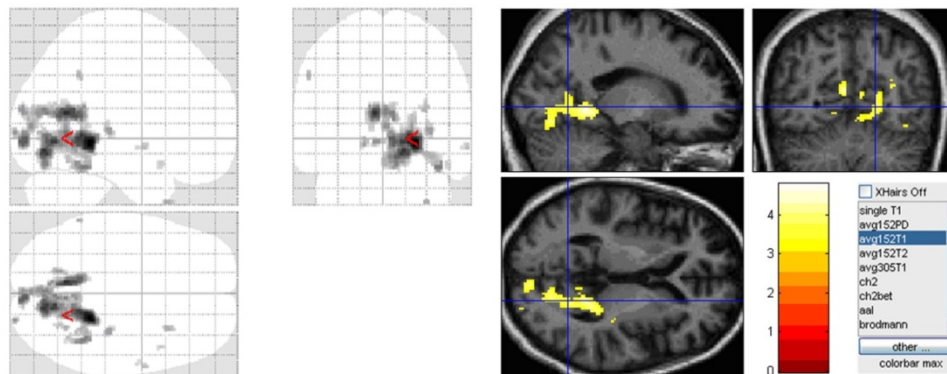


Рисунок 73 – фМРТ пациентки Г. в состоянии покоя – регистрируется активация глубоких отделов теменной и затылочных долей левого полушария

Дополнительно к шкале по оценки боли у пациентов в коме для более объективной оценки болевого синдрома у 29 пациентам с ХНС (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 – $10,79 \pm 7,2$ нг/мл, после БС – $14,93 \pm 8,88$, нг/мл ($p > 0,05$). Среднее значение пролактина у пациентов в СМС «плюс» до БС составило $13,01 \pm 9,06$ нг/мл, после БС – $13,75 \pm 8,33$ 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 $49,55 \pm 14,49$, у пациентов в СМС «плюс» – до $45 \pm 16,12$, 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 оценке боли у пациентов в коме.

8.3. Комплексное лечение гиперкинезов при II паттерне вегетативного состояния

Гиперкинезы, с одной стороны, создавали постоянную патологическую афферентацию, с другой стороны, являлись проявлением функционирования сложившейся патологической системы в ЦНС с формированием ГПУВ. Подход к терапии

зависел от варианта гиперкинеза и степени его выраженности. Наблюдали следующие варианты гиперкинезов: фокальные, локализованные в одной мышце; мультифокальные, 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 БГА в мышцы, максимально вовлеченные в патологическое движение. При генерализованных формах гиперкинеза, резистентных к различным вариантам терапии, применяли методику анестезии с севофлюраном и кетамин. Подходы к терапии в зависимости от характеристики гиперкинезов у пациентов со II паттерном ВС представлены в таблице 98.

Таблица 98 – 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 степень: клоназепам и клофелин; 2 степень: пирацетам до 15 г/сут; 3 степень: севофлюран и кетамин
Эпилептическая активность на ЭЭГ, n=13	10	2	1	Дополнительно к терапии препараты вальпроевой кислоты и/или леветирацетам

Лечение пациентов с фокальными и сегментарными гиперкинезами первоначально внутривенное введение леветирацетама (в течение 3 дней) с переходом на таблетированную форму (продолжительность курса терапии составила от 1 до 6 месяцев, в среднем 2,3 месяца), а также применение препаратов вальпроевой кислоты. Леветирацетам назначали с учетом веса пациента в максимально допустимой дозировке (до 3000 мг/сут), вальпроевую кислоту из расчета 20–25 мг/кг. Существенной динамики снижения выраженности гиперкинезов после назначения леветирацетама и препаратов вальпроевой кислоты у большинства пациентов не отмечено. В дальнейшем данные препараты использовали только при сочетании гиперкинезов с наличием пароксизмальной активности на ЭЭГ, что наблюдали у 13 пациентов. Отчетливым эффектом в виде снижения выраженности гиперкинезов обладал клофелин в виде внутривенного микроструйного введения в дозе 0,2–1 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.

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. Результаты осмотра с применением шкалы оценки гиперкинезов до и через сутки после анестезии представлены в таблице 99.

Следует отметить, что сразу после выведения пациентов из анестезии у 5 из 12 больных отмечали увеличение выраженности гиперкинезов. Однако уже на следующие сутки наблюдали положительную динамику, вплоть до полного купирования гиперкинезов у двух пациентов (пациенты № 3 и 8 в таблице 99), уменьшения выраженности гиперкинезов по шкале минимум на 3, а максимум на 7 баллов у 6 пациентов (пациенты № 1, 2, 4, 5, 7, 9, 12 в таблице 99). Не получено эффекта от проведенной терапии у 3 пациентов (пациенты № 6, 10, 11 в таблице 99). Положительный эффект (исчезновение или уменьшение степени выраженности миоклоний) был стойким – сохранялся при наблюдении в течение месяца. Осложнений после применения данной методики и нежелательных и побочных эффектов после проведенного курса терапии не было. У 3 пациентов выполнены дополнительные инъекции БТА при сохранявшихся фокальных гиперкинезах с отчетливым положительным эффектом. Оценка по шкале CRS-R при поступлении в отделение и через месяц после лечения представлена в таблице 100.

Таблица 99 – Результаты осмотра с применением шкалы оценки гиперкинезов до и через сутки после проведения анестезии севофлюораном с кетаминном

Пациент	Этиология	Результата по шкале оценки гиперкинезов до анестезии	Результата по шкале оценки гиперкинезов после анестезии
Пациент 1	Гипоксия	Л ₁ 1 Л ₂ 0 Р ₁ 1 Р ₂ 1 Н ₁ 2 Н ₂ 1 Т ₀ 6 баллов	Л ₁ 0 Л ₂ 0 Р ₁ 1 Р ₂ 0 Н ₁ 0 Н ₂ 1 Т ₀ 2 балла
Пациент 2	Менингоэнцефалит	Л ₁ 3 Л ₂ 3 Р ₁ 3 Р ₂ 3 Н ₁ 3 Н ₂ 3 Т ₃ 21 балл	Л ₁ 2 Л ₂ 2 Р ₁ 2 Р ₂ 2 Н ₁ 2 Н ₂ 2 Т ₃ 15 баллов
Пациент 3	Гипоксия	Л ₁ 0 Л ₂ 0 Р ₁ 1 Р ₂ 1 Н ₁ 1 Н ₂ 1 Т ₀ 4 балла	Л ₁ 0 Л ₂ 0 Р ₁ 0 Р ₂ 0 Н ₁ 0 Н ₂ 0 Т ₀ 0 баллов
Пациент 4	Гипоксия	Л ₁ 0 Л ₂ 0 Р ₁ 2 Р ₂ 2 Н ₁ 2 Н ₂ 2 Т ₀ 8 баллов	Л ₁ 0 Л ₂ 0 Р ₁ 1 Р ₂ 1 Н ₁ 0 Н ₂ 0 Т ₀ 2 балла
Пациент 5	Гипоксия	Л ₁ 3 Л ₂ 3 Р ₁ 1 Р ₂ 1 Н ₁ 0 Н ₂ 0 Т ₀ 8 баллов	Л ₁ 2 Л ₂ 2 Р ₁ 1 Р ₂ 0 Н ₁ 0 Н ₂ 0 Т ₀ 5 баллов
Пациент 6	Менингоэнцефалит	Л ₁ 3 Л ₂ 3 Р ₁ 3 Р ₂ 3 Н ₁ 3 Н ₂ 3 Т ₀ 18 баллов	Л ₁ 3 Л ₂ 3 Р ₁ 3 Р ₂ 3 Н ₁ 3 Н ₂ 3 Т ₀ 18 баллов
Пациент 7	Гипоксия	Л ₁ 3 Л ₂ 3 Р ₁ 3 Р ₂ 3 Н ₁ 0 Н ₂ 0 Т ₀ 12 баллов	Л ₁ 2 Л ₂ 1 Р ₁ 1 Р ₂ 1 Н ₁ 0 Н ₂ 0 Т ₀ 5 баллов
Пациент 8	ЧМТ	Л ₁ 0 Л ₂ 0 Р ₁ 1 Р ₂ 2 Н ₁ 0 Н ₂ 0 Т ₀ 3 балла	Л ₁ 0 Л ₂ 0 Р ₁ 0 Р ₂ 0 Н ₁ 0 Н ₂ 0 Т ₀ 0 баллов
Пациент 9	Гипоксия	Л ₁ 3 Л ₂ 3 Р ₁ 1 Р ₂ 1 Н ₁ 0 Н ₂ 0 Т ₀ 8 баллов	Л ₁ 1 Л ₂ 1 Р ₁ 1 Р ₂ 1 Н ₁ 0 Н ₂ 0 Т ₀ 4 балла
Пациент 10	Гипоксия	Л ₁ 1 Л ₂ 1 Р ₁ 2 Р ₂ 2 Н ₁ 0 Н ₂ 0 Т ₁ 7 баллов	Л ₁ 1 Л ₂ 1 Р ₁ 2 Р ₂ 2 Н ₁ 0 Н ₂ 0 Т ₁ 7 баллов
Пациент 11	Гипоксия	Л ₁ 2 Л ₂ 1 Р ₁ 2 Р ₂ 0 Н ₁ 0 Н ₂ 0 Т ₀ 5 баллов	Л ₁ 2 Л ₂ 1 Р ₁ 2 Р ₂ 0 Н ₁ 0 Н ₂ 0 Т ₀ 5 баллов
Пациент 12	Гипоксия	Л ₁ 0 Л ₂ 0 Р ₁ 1 Р ₂ 2 Н ₁ 1 Н ₂ 1 Т ₀ 5 баллов	Л ₁ 0 Л ₂ 0 Р ₁ 0 Р ₂ 1 Н ₁ 1 Н ₂ 1 Т ₀ 1 балл

Таблица 100 – Оценка сознания по шкале CRS-R до и после проведения анестезии севофлюраном и кетамином

Пациенты	Этиология	CRS-R до лечения	CRS-R через 1 месяц после лечения
Пациент 1	гипоксия	6	14
Пациент 2	менингоэнцефалит	5	12
Пациент 3	гипоксия	5	5
Пациент 4	гипоксия	5	5
Пациент 5	гипоксия	8	11
Пациент 6	менингоэнцефалит	6	6
Пациент 7	гипоксия	6	12
Пациент 8	ЧМТ	9	10
Пациент 9	гипоксия	6	6
Пациент 10	гипоксия	6	6
Пациент 11	гипоксия	3	3
Пациент 12	гипоксия	3	9

У 6 пациентов значительное уменьшение выраженности или полное исчезновение гиперкинезов сопровождалось расширением сознания (пациенты № 1, 2, 5, 7, 8, 12 в таблице 100). Но у 3 пациентов (пациенты № 6, 10, 11 в таблице 100) 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 (пациенты № 3, 4, 9 в таблице 100).

^{18}F -ФДГ ПЭТ выполнен 4 из 12 пациентов – у 3 пациентов выявлен гиперметаболизм ^{18}F -ФДГ в подкорковых ядрах.

Клинические примеры

Пациент Р., 22 года (история болезни № 1518/C2011), перенес утопление в пресной воде. После проведения реанимационных мероприятий кома 1, по шкале Four Score Scale – E0 M0 B 3 R 1. После периода комы в 7 суток – выход в ВС. Переведен в отделение через 2 месяца в ВС, по шкале CRS-R – 6 баллов: слуховая функция – 1, зрительная – 1, двигательная – 1, оромоторная/вербальная – 1, коммуникация – 0, бодрствование – 2. По шкале оценки гиперкинезов – 7 баллов. Наблюдали постоянные сегментарные гиперкинезы в виде миоклоний лица, рук, ног с

общим вздрагиванием. Проба с золпидемом положительная. На МРТ на фоне диффузных атрофических изменений мозга обращали на себя внимание изменения МР-сигнала от подкорковых ядер (рисунок 74).

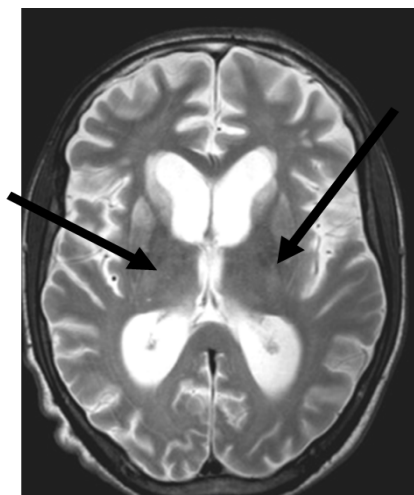


Рисунок 74 – МРТ головного мозга пациента Р. – признаки атрофии мозга с вторичной гидроцефалией. Стрелками указаны постинсультные изменения в подкорковых ядрах

При более детальном обследовании подкорковых ядер методом МРС выявлено повышение биохимических маркеров NAA и Lac, свидетельствующее о структурных нарушениях в подкорковых ядрах (рисунок 75).

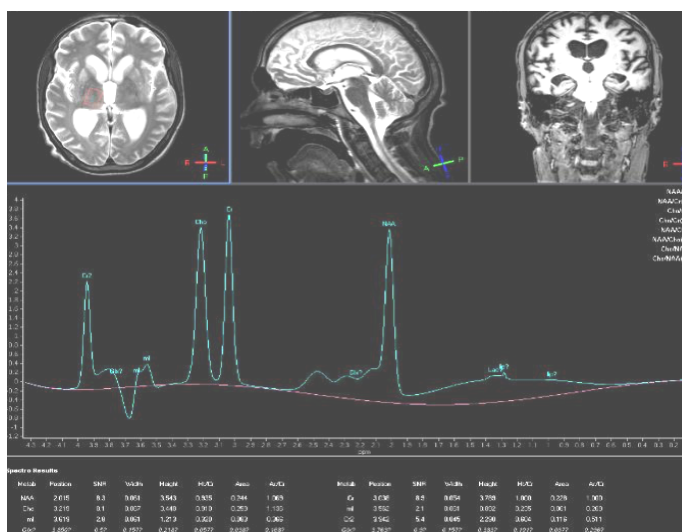


Рисунок 75 – МРС пациента Р. (воксели установлены на подкорковых ядрах) – повышение пиков NAA и Lac

Несмотря на признаки выраженных структурных поражений подкорковых ядер по данным МРТ и МРС, при выполнении ^{18}F -ФДГ ПЭТ отмечено повышение фиксации ^{18}F -ФДГ в этих структурах (рисунок 76).

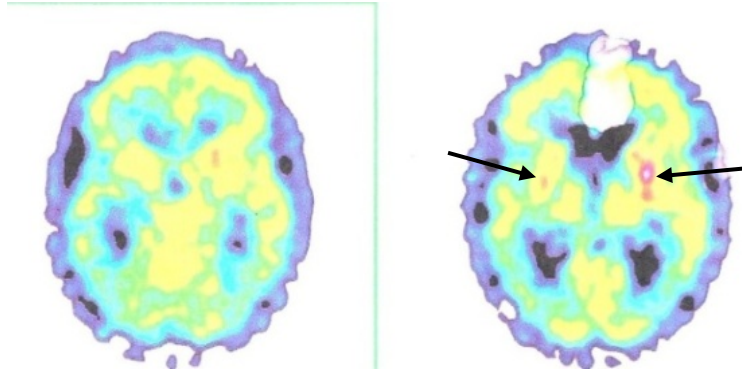


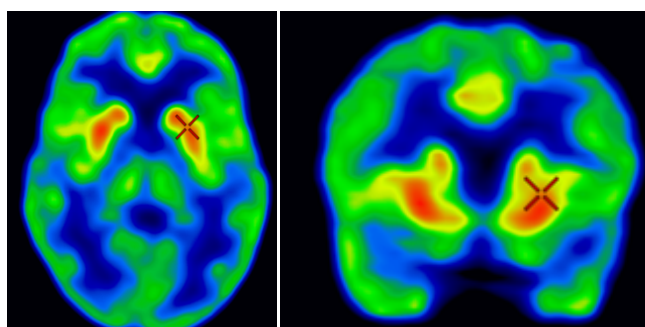
Рисунок 76— ^{18}F -ФДГ ПЭТ пациента Р., стрелками показано повышение фиксации ^{18}F -ФДГ в подкорковых ядрах

Первоначально проведена терапия клофелином микроструйно медленно в течение 7 суток с отчетливым терапевтическим эффектом в виде уменьшения признаков СГ, а также уменьшением амплитуды миоклоний. Затем проведен курс терапии клоназепамом в сочетании с золпидемом, на фоне которого значительно уменьшились миоклонии. Через несколько месяцев спонтанных миоклоний уже не возникало. Сохранялся расторможенный вариант стартл-рефлексов: при тактильном раздражении возникали миоклонии испуга – внезапные пароксизмы общего вздрагивания.

Можно предположить, что основой патогенеза гиперкинезов у данного пациента является формирование ГПУВ в базальных ядрах и двигательных центрах ствола с гиперактивностью мотонейронов спинального уровня (С2-С8). Фармакологическое подавление активности ГПУВ, клинически проявлявшегося регрессом гиперкинезов, достигнуто при применении препаратов, модулирующих активность ГАМК-ергической системы. Купирование гиперкинезов сопровождалось расширением объема восприятия сенсорной информации мозгом – появлением первых признаков сознания: в начале в виде кратковременной, затем более устойчивой фиксации взгляда, перевода взгляда по просьбе. Восстановление признаков сознания протекало медленно – в течение года, с постепенным расширением сознания до уровня СМС «плюс».

Клинический пример:

Пациентка Ц., 30 лет (история болезни №31142/С2018), перенесла остановку кровообращения при плановой полостной операции. После 2 суток периода комы появилось спонтанное открывание глаз, но при неоднократных осмотрах признаков сознания не выявлено – ВС. Оценка по шкале CRS-R при поступлении в отделение – 6 баллов. Продолжительность нарушения сознания к моменту поступления в отделение составила 2 месяца. По шкале оценки гиперкинезов – 6 баллов. Наблюдали постоянные миоклонии в виде насильственного зажмуривания глаз, миоклонии в руках и ногах, непроизвольные дистонические движения рук и ног. При проведении ^{18}F -ФДГ ПЭТ головного мозга выявлено увеличение уровня фиксации ^{18}F -ФДГ в подкорковых ядрах (рисунок 77).



А

Б

Рисунок 77 – ПЭТ изображения головного мозга с ^{18}F -ФДГ пациентки Ц. в аксиальной (А) и корональной (Б) проекциях. На фоне выраженного гипометаболизма коры больших полушарий отмечен гиперметаболизм в подкорковых ядрах обоих полушарий головного мозга

В терапии гиперкинезов в данном наблюдении использовали севофлюран и кетамин. После проведения анестезии в течение последующей недели получен отчетливый эффект в виде регресса гиперкинезов. Уровень сознания при оценке через месяц после поступления по шкале CRS-R – 14 баллов. По шкале оценки гиперкинезов – 2 балла.

Клинический пример:

Пациент У., 21 год (история болезни №168/С2014), перенес остановку кровообращения, причиной которой, вероятно, послужила жировая эмболия, возникшая

в первые послеоперационные сутки после остеосинтеза правой и левой бедренных костей. Период комы составил 10 суток – оценка по шкале Four Score Scale – E 0 M0 B4 R2. В состоянии комы появились распространенные миоклонические подергивания в мышцах лица, туловища и рук. Пациент поступил в отделение через 4 месяца после остановки кровообращения. Уровень сознания – ВС, оценка по шкале CRS-R – 2 балла. Миоклонические подергивания возникали спонтанно и усиливались на фоне любой стимуляции: прикосновении, санации трахеи, перестилании белья и т. д. Оценка по шкале оценки гиперкинезов – 4 балла. Гиперкинезы были устойчивы к применяемым методикам лечения. Терапия с использованием препаратов бензодиазепинового ряда, пирацетама, леветирацетама, препаратов вальпроевой кислоты была неэффективна, как и методика применения севофлюрана и кетамина. На МРТ головного мозга – признаки последствий гипоксии в виде диффузной атрофии (рисунок 78). На ДТР МРТ – обеднение трактов мозолистого тела и трактов, проходящих через внутренние капсулы со снижением КФА. По данным МРС выявлены признаки потери нейрональной плотности в области таламусов и базальных ядер. Однако при выполнении фМРТ речь носила значимый характер – регистрировали активацию зоны Вернике.

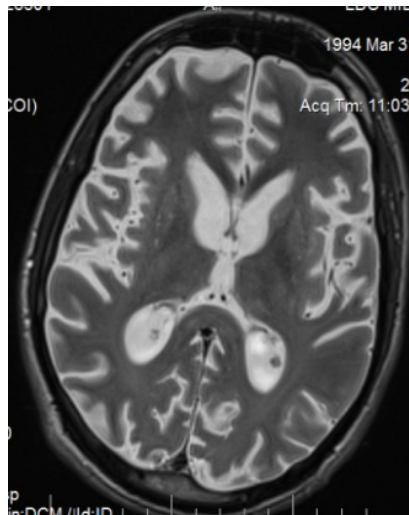


Рисунок 78 – МРТ головного мозга пациента У., диффузная атрофия мозгового вещества, смешанная заместительная гидроцефалия

На ^{18}F -ФДГ ПЭТ выявлен диффузный гипометаболизм (рисунок 79)

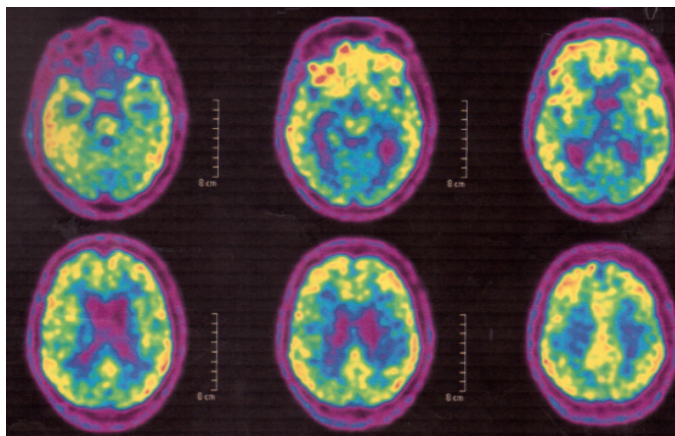


Рисунок 79— ^{18}F -ФДГ ПЭТ пациента У. — диффузный гипометаболизм глюкозы в обеих затылочных долях (больше левой), в лобной и височной долях левого большого полушария, левых подкорковых ядрах, правом и левом таламусах

Через месяц миоклонии оставались на прежнем уровне – 4 балла, а уровень сознания соответствовал ВС без динамики по шкале CRS-R (2 балла). Ретроспективно можно предположить, что результат фМРТ был достоверным, но «скрытое сознание» не удалось реализовать клинически, так как активность сложившейся патологической системы не поддавалась коррекции. Но, возможно, это была и ложноположительная активация на фМРТ, связанная с усилением мозгового кровотока в определенных зонах на фоне патологической двигательной активности.

Клинический пример:

Пациентка Л., 40 лет (история болезни №656 / С 2019), перенесла тромбоэмболию легочной артерии на 2-е сутки после полостной операции. Длительность реанимационных мероприятий составила более 60 минут. После восстановления сердечного ритма уровень сознания – кома 2, оценка по шкале Four Score Scale: E 0 M 1 B 2 R 0. В связи с наличием признаков отека головного мозга на СКТ проводили медикаментозную седацию с применением фентанила и клофелина. Период седации составил 7 суток. Затем выполнено выведение в «диагностическое окно» – паттерн дыхания восстановился, появилась реакция бодрствования, не сопровождавшаяся признаками осознания себя и окружающего. Уровень сознания пациентки в ВС по шкале CRS-R – 5 баллов: слуховая функция – 1 балл, зрительная – 1, двигательная – 1, ороторная/вербальная – 0, коммуникация – 0, бодрствование – 2

балла. Сразу после выхода больной из комы появились миоклонии в круговых мышцах глаз в виде «зажмуривания» и в мускулатуре рук. В течение последующих нескольких месяцев отмечено появление кратковременной фиксации взора. Возможность дальнейшей реабилитации затрудняло прогрессирование гиперкинезов в виде развития генерализованного варианта с устойчивым течением. Оценка по шкале гиперкинезов Л₁-3 Л₂-3 Р₁-1 Р₂-1 Н₁-0 Н₂-0 Т-0 – 8 баллов. Пациентка переведена в отделение через 3,5 месяца, уровень сознания – СМС «минус» (8 баллов).



Рисунок 80 – Пациентка Л. во время гиперкинезов в виде сокращения круговых мышц глаз, что вызывало постоянное зажимивание

С целью купирования гиперкинезов проведена анестезия с использованием севофлюрана и кетамина – продолжительность первого сеанса составила 23 ч. На вторые сутки после анестезии уменьшились гиперкинезы, расширился уровень сознания по шкале CRS-R до 9 баллов – пациентка фиксировала взор на отражении в зеркале.

Через 12 суток проведен второй сеанс анестезии в течение 21 ч. При наблюдении в течение недели отмечен регресс гиперкинезов и дальнейшее расширение сознания по шкале CRS-R до 11 баллов – пациентка удерживала внимание во время обследования.

Остаточные гиперкинезы в круговых мышцах лица (круговых мышцах глаз, лобных мышцах) купированы введением БГА (рисунок 81).

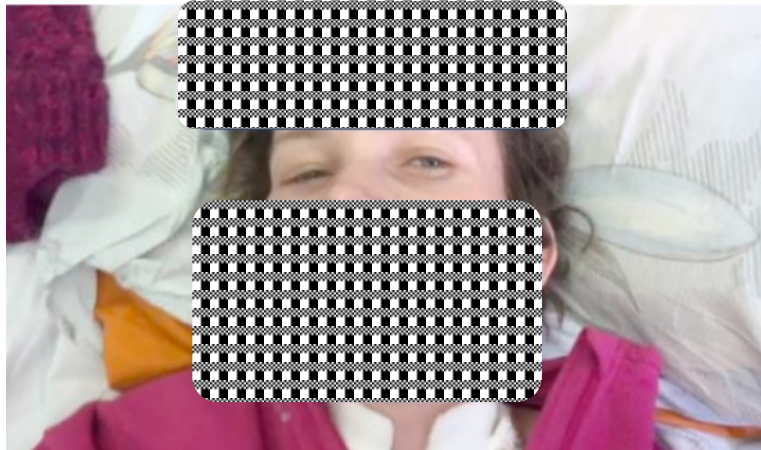


Рисунок 81 – Пациентка Л. после проведения двух курсов ингаляционной анестезии и инъекций БГА в круговые мышцы глаз

При осмотре через 11 месяцев от момента остановки кровообращения пациентка совершала спонтанные движения в виде дистонии с поворотом головы и вытягиванием руки, но наблюдаемых ранее миоклоний не отмечено. По шкале CRS-R – 13 баллов: слуховая функция – 2, зрительная – 3, двигательная – 2, оромоторная/вербальная – 3, коммуникация – 0, бодрствование – 3. На МРТ головного мозга выявлены диффузные атрофические изменения (рисунок 82), а на ^{18}F -ФДГ ПЭТ головного мозга – признаки обширных метаболических изменений коры обоих полушарий головного мозга (рисунок 83).

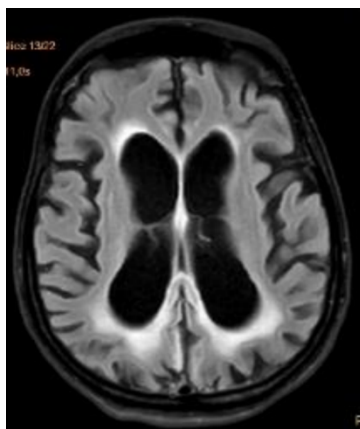


Рисунок 82 – МРТ пациентки Л. 11 месяцев после остановки кровообращения – диффузные атрофические изменения вещества головного мозга

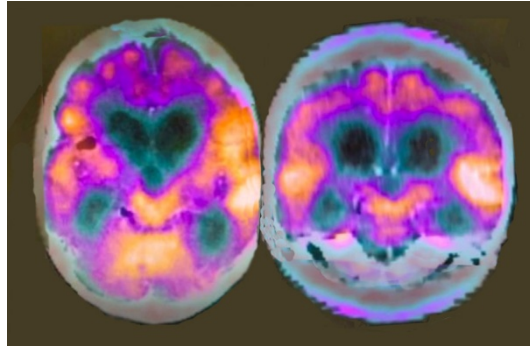


Рисунок 83— ^{18}F -ФДГ ПЭТ пациентки Л. через 11 месяцев после остановки кровообращения

Примечание: диффузное снижение метаболизма глюкозы в коре обоих полушарий до 77–85%, за исключением сохранных метаболических показателей в области прецентральной, постцентральной извилин, затылочной доли, ассоциативной коры височной долей, в базальных ганглиях и стволе мозга

У данной пациентки отмечена особенность, которую мы не наблюдали у других пациентов с ХНС. Несмотря на отсутствие устойчивой коммуникации, спонтанной речи и ответов на вопросы, а также невозможность выполнить сложное задание (взять предмет в руку и показать, как им пользоваться), пациентка уверенно и отчетливо произносила строки из детских стихов А. Барто «Идет бычок качается...», «Наша Таня громко плачет ...» и т. д. вслед за читающим, а также подпевала куплеты любимой песни. В момент исполнения песни и чтения стихов пациентка была сосредоточена, улыбалась. Продолжение фраз детских стихов и песни было единственным проявлением признаков сознания в течение всего последующего периода наблюдения.

Таким образом, в некоторых случаях ввиду более сложной организации патологической системы, клинически реализующейся гиперкинезами, применение лечебной доминанты может оказаться недостаточным. С целью создания условий для разрушения патологической системы необходимо комбинирование нескольких методик. Применение ботулинотерапии для купирования сохраняющихся локальных гиперкинезов не является симптоматическим лечением. Регресс гиперкинезов после применения ботулинотерапии был длительным, превышал период действия БТА, что свидетельствовало в пользу того, что это был один из вариантов патогенетического подхода к терапии.

8.4. Результаты нейрохирургических операций, по коррекции нарушений ликвородинамики

У всех обследованных пациентов постепенно формировалась атрофия мозгового вещества различной степени выраженности с вторичным расширением желудочковой системы. Решение вопроса о необходимости проведения ликворошунтирующей операции принимали в зависимости от степени расширения желудочковой системы (индекса Эванса) и результатов клинического осмотра пациента, а также выполнения СКТ-перфузии и tap-теста.

В результате оперативные вмешательства с целью восстановления ликвородинамики выполнены 45 пациентам: вентрикулоперитонеальное шунтирование (ВПШ) – 41 пациенту, субдуральноперитонеальное шунтирование – одному, люмбоперитонеальное шунтирование – одному, эндоскопические операции с целью улучшения ликвородинамики (рассечение спаек в желудочковой системе, восстановление проходимости силвиевого водопровода) – двум. Этиология поражения мозга у пациентов, которым были выполнены операции по установке ликворошунтирующих систем: ЧМТ – 28 пациентов; гипоксия – 5 пациентов; ЦСАК – 7 пациентов; последствия менингоэнцефалита – 3 пациента. Эндоскопические операции выполнены двум пациентам с последствием менингоэнцефалита. В спорных случаях решение о проведении ликворошунтирующей операции принимали после выполнения перфузионной СКТ в сочетании с транскраниальной доплерографией.

Клинический пример:

Пациентка О., 35 лет (история болезни № 5442/С 2019) перенесла остановку кровообращения. При поступлении в отделение продолжительность ВС составила 6 месяцев. По шкале CRS-R – 6 баллов. По результатам СКТ головного мозга выявлена субкомпенсированная сообщающаяся гидроцефалия с признаками перивентрикулярного отека. Ширина передних рогов боковых желудочков: правого – 19 мм, левого – 24 мм, ширина III желудочка – 11 мм, ширина IV желудочка – 10 мм. Диски зрительных нервов бледно-розовые, границы четкие, ход и калибр сосудов в пределах нормы; застойных явлений на глазном дне не выявлено. Выполнен

мониторинг показателей системной и церебральной гемодинамики в исходном состоянии, а также tap-тест (выведено 40 мл ликвора). Результаты исследования свидетельствовали о сниженной скорости ауторегуляции мозгового кровотока после выведения ликвора. Умеренное снижение ликворного давления не привело к достоверному изменению показателей ауторегуляции мозгового кровотока. При постпроцессорном анализе СКТ изучали следующие показатели: внутричерепной объем крови (ВЧОК – мл/100 г), мозговой кровоток (МК, мл/100 г/минуту), среднее время прохождения (СВП, секунды). Отмечено значительное снижение перфузионных показателей мозгового кровотока в базальных ядрах и увеличение среднего времени прохождения контрастного вещества в данных структурах (рисунок 84).

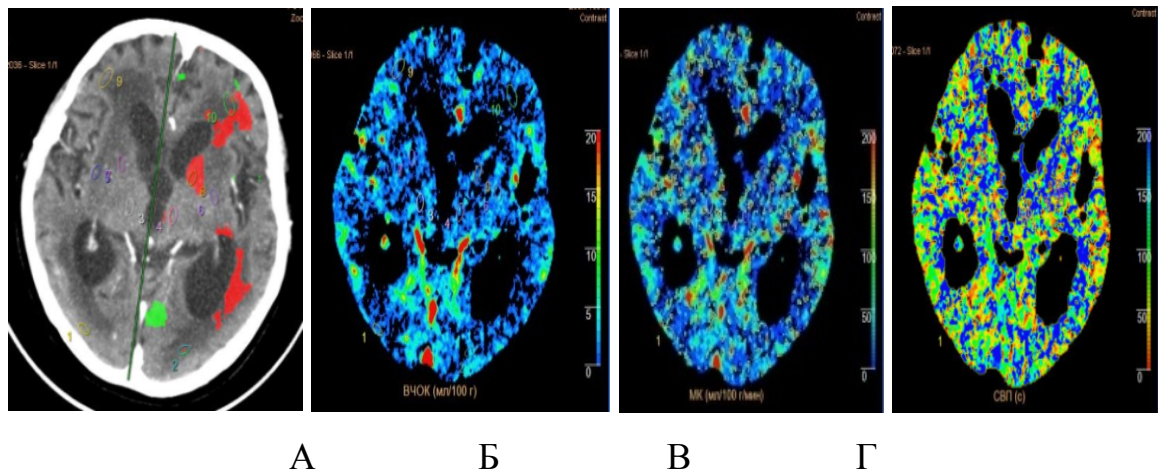


Рисунок 84 – Перфузионная СКТ пациентки О., исследование выполнено на уровне базальных ядер. Картирование зон сниженного ВЧОК (отмечено зеленым) и сниженных ВЧОК и МК (отмечено красным) в левом полушарии (А). Области измерения значений ВЧОК, МК и СВП: 3,4 — таламусы; 7,8 — головка хвостатого ядра; 9,10 — кора лобных долей; ВЧОК — карта (Б). МК — карта (В). СВП — карта (Г)

Гидроцефалия в данном наблюдении сопровождалась признаками снижения показателей церебрального кровотока в базальных ядрах и перивентрикулярных отделах больших полушарий. По результатам комплекса исследований было принято решение о проведении люмбоперитонеального шунтирования горизонтально-вертикальной системой программируемого давления. После проведения интраоперационного инфузионно-нагрузочного теста и определения биомеханических

показателей краниоспинальной системы установлены параметры клапана шунтирующей системы 35–55 мм водного столба. Отчетливой динамики размеров желудочковой системы на 3-и сутки после проведения шунтирования не выявлено. При оценке неврологического статуса через 7 и 14 суток изменений также не выявлено, больная соответствовала критериям диагноза ВС. ЭЭГ мониторинг показал, что вариант регистрируемой кривой по своим характеристикам прежний, соответствует дооперационному уровню. Через 30 дней после оперативного вмешательства выполнена контрольная перфузионная СКТ, по данным которой отмечается значительное увеличение показателей мозгового кровотока в базальных ядрах и снижение среднего времени прохождения контрастного вещества (рисунок 85).

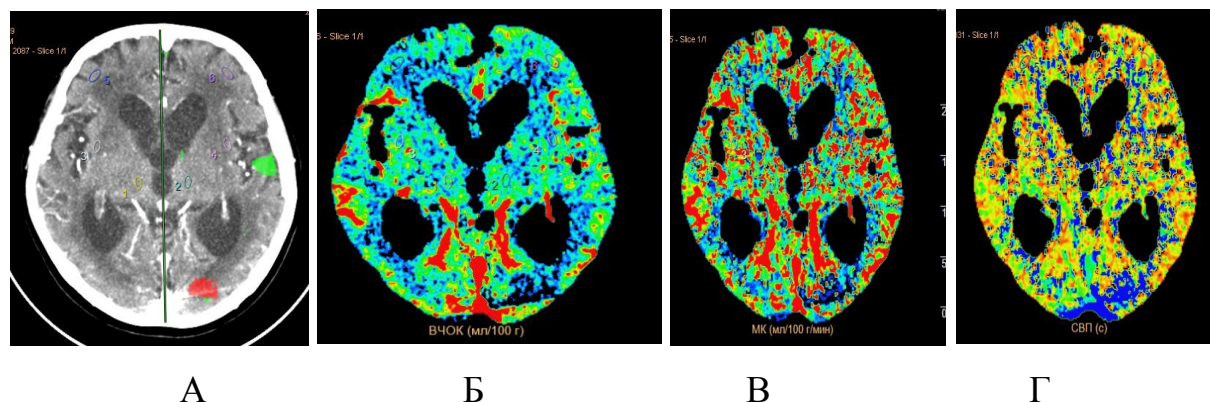


Рисунок 85 – Перфузионная СКТ пациентки О. через 30 суток после операции. Исследование выполнено на уровне базальных ядер. Картирование зон сниженного ВЧОК (отмечено зеленым) и сниженных ВЧОК и МК (отмечено красным) в левом полушарии (А). Области измерения значений ВЧОК, МК и СВП: 1,2 — таламусы, 3,4 — скорлупа. ВЧОК — карта (Б). МК — карта (В). СВП — карта (Г)

Подобную диссоциацию между положительной динамикой в виде улучшения показателей кровотока в глубоких отделах мозга по данным перфузионной СКТ и отсутствием отчетливых положительных изменений в неврологическом статусе мы наблюдали у 10 пациентов в ВС.

8.5. Результаты коррекции уровня селена и уровня витамина Д у пациентов с хроническим нарушением сознания

Известна роль различных микроэлементов и витаминов в формировании физиологических ответов на стресс. Получено много данных об участии селена в

оксидативных стресс-реакциях, в связи с чем был разработан препарат натрия селенит пентагидрат для коррекции дефицита селена у пациентов с признаками СВР.

В рамках данной работы проведен анализ содержания селена в крови у 54 пациентов в ВС, сопоставлены показатели концентрации селена с проявлениями СВР.

Основную группу составили 46 пациентов, которым проводили терапию натрия селенит пентагидрат: 27 пациентов с последствием ЧМТ и 19 – с последствием гипоксии). Контрольную группу составили 8 пациентов в ВС, которым введение препарата не проводили (5 пациентов с последствием ЧМТ и 3 – с последствием гипоксии). На рисунках 86 и 87 показано распределение концентрации селена в различные промежутки времени для каждого пациента, которому была проведена терапия натрия селенит пентагидратом (по горизонтальной оси отмечен номер пациента, по вертикальной – концентрация селена).

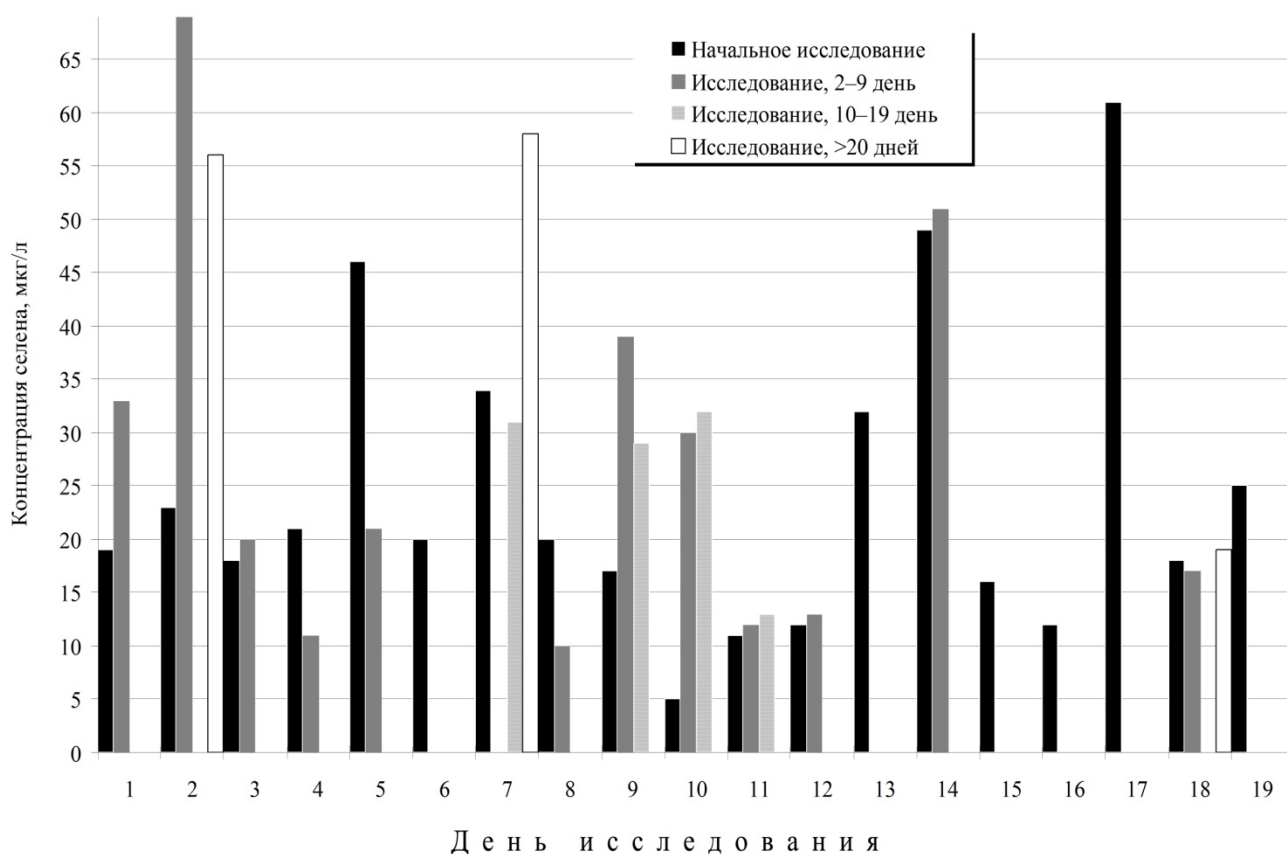


Рисунок 86 – Распределение уровня селена в различные дни у пациентов в ВС основной группы с последствием ЧМТ

У пациентов основной группы с последствием ЧМТ наблюдали низкие значения селена при начальном исследовании. При повторных исследованиях на фоне применения препарата концентрация селена была в среднем на 34,7% выше по сравнению с исходными данными в периоды со 2-го по 9-й, с 10-го по 19-й и после 20-го дня, а максимальных значений концентрация селена достигала в периоды со 2-го по 9-й и после 20-го дня (таблица 101).

Таблица 101 – Средние и максимальные значения концентрации селена у пациентов основной группы в ВС травматической этиологии при поступлении и на фоне терапии

Пациенты в ВС травматической этиологии, n=27	Концентрация селена	
	Среднее значение, мкг/л	Максимальное значение, мкг/л
Начальное исследование	24,81±8,83	53,00
Исследование в период со 2-го по 9-й день	39,26±12,39	64,50
Исследование в период с 10-го по 19-й день	37,41±12,88	59,50
Исследование после 20-го дня	37,35±12,75	64,30

У пациентов основной группы с последствием гипоксии на фоне терапии натрия селенит пентагидратом концентрация селена в периоды с 10-го по 19-й и после 20-го дня была в среднем на 25,41% выше, чем при начальном исследовании. Максимальных значений концентрация селена достигала в периоды со 2-го по 9-й и после 20 дня (рисунок 87).

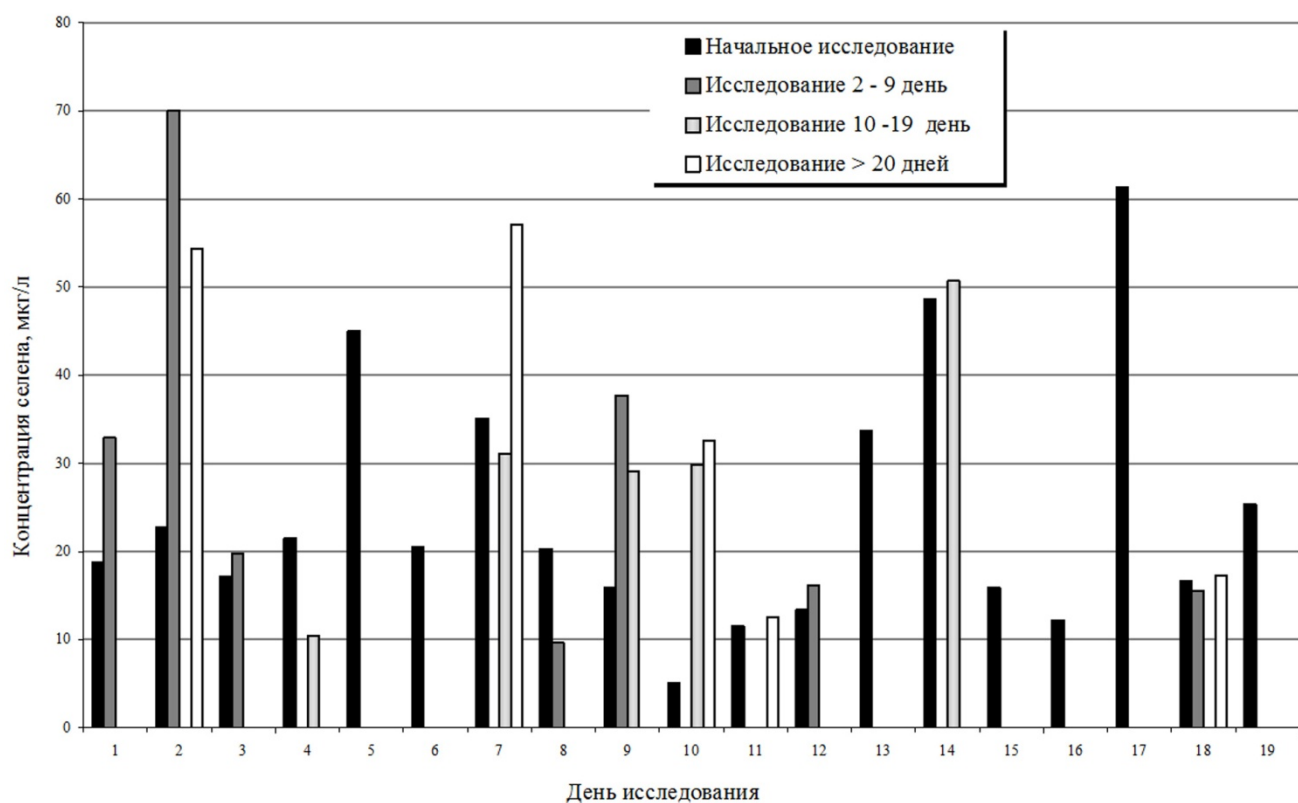


Рисунок 87 – Распределение уровня селена в различные сроки наблюдения у пациентов основной группы в ВС с последствием гипоксии

Таблица 102 – Средние и максимальные значения селена у пациентов основной группы в ВС гипоксического генеза при поступлении и на фоне терапии

Пациенты в ВС после гипоксии, n=19	Концентрация селена	
	Среднее значение, мкг/л	Максимальное значение, мкг/л
Начальное исследование	24,24±10,90	61,30
Исследование в период со 2-го по 9-й день	28,83±15,46	70,00
Исследование в период с 10-го по 19-й день	30,22±8,54	50,70
Исследование после 20-го дня	34,76±16,75	57,10

Проведен анализ показателей СВР в основной и контрольной группах. У всех обследованных больных концентрация селена была ниже нормы или близкой к нижней границе нормы при поступлении: в основной группе она составила

24,62±9,4 мкг/л, в контрольной – 15,8±3,8 мкг/кг. В основной группе отмечено статистически значимое повышение концентрации селена плазмы крови ($p=0,00$) по сравнению с контрольной.

Таблица 103 – Динамика признаков СВР и уровня селена плазмы у пациентов основной и контрольной групп

Показатели	Основная группа, n=46			Контрольная группа, n=8		
	1 день	7 день	14 день	1 день	7 день	14 день
Т, °С	37,1±0,5	36,9±0,3	36,7 ±0,3	36,8±0,3	36,8±0,5	36,7±0,2
ЧСС, уд/мин	88,5±15	82,8±11,1	84,2±9,7	78,8±7,8	80,5±8,1	81,1±7,8
Селен плазмы, мкг/л	24,6±9,4	36,2±11,39	36,2±11,88	15,8±3,4	14,1±9,6	14,4±1,4
L, x10 ⁹ /л	12,5±4,7	8,8±2,2	8,0±4,4	9,4±2,0	8,4±2,0	7,7±2,1
Фибриноген, г/л	4,6±1,1	4,1±0,8	3,5±0,5	3,8±0,8	3,8±0,8	3,8±0,5

Существенных различий в течении СВР у пациентов основной и контрольной групп (на уровне значимости $\alpha=0,05$) не выявлено.

Исследование уровня витамина Д 25(ОН) выполнено 13 пациенткам в ВС. Период нахождения пациенток в ВС составил от 1 до 24 месяца. Средний период нахождения в ВС – 8,23 месяцев (таблица 104).

Таблица 104 – Результаты анализа содержания витамина Д 25(ОН) у женщин в ВС

Этиология и длительность нахождения в ВС, месяцы	Значения Д 25(ОН), нг/мл
Гипоксия, 3	14,66
Гипоксия, 5	16,4
Гипоксия, 2	11,81
Гипоксия, 5	17,05
Гипоксия, 6	23,79
Гипоксия, 7	22,05
Гипоксия, 4	24,44
Гипоксия, 6	13,11
ЧМТ, 12	6,55
Гипоксия, 6	21,62
ЦСАК, 24	19,48
Менингоэнцефалит, 3	18,03
ЧМТ, 24	25,61

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.

8.6. 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). Подробное описание методики приведено во второй главе. 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. Как показано в главе 4, у пациентов с I паттерном наблюдали преимущественное снижение метаболизма ^{18}F -ФДГ в мозжечке и стволе мозга, в связи с чем в данных наблюдениях чаще, чем в других паттернах, устанавливали катетер в ПА.

Осложнения, зарегистрированные при проведении в/а инфузии:

– кровоизлияние в полушарие мозга (в сосудистый бассейн которого производили инфузию – 1 пациентка с последствием гипоксического поражения головного мозга (несмотря на проведенное оперативное вмешательство, зарегистрирован летальный исход на 3 сутки);

– усугубление признаков СГ с развитием диэнцефально-катаболического синдрома, потребовавшее удаления катетера – 2 пациента (у одного – последствие ЧМТ, еще у одного – последствие гипоксии);

– парциальные приступы – 5 случаев в виде клонических подергиваний руки, противоположной полушарию большого мозга, к которому был подведен катетер (приступы были купированы введением бензодиазепинов и не потребовали удаления катетера).

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 105.

Таблица 105 – 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

В таблице 106 представлены результаты по шкале CRS-R до и после проведения в/в инфузии тех же препаратов у пациентов с различными паттернами ВС.

Таблица 106 – 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
1	2	3	4
паттерн I, n=4	2,75±2,17	4,00±4,49	1,25

Продолжение таблицы 106

1	2	3	4
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

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. Например, при в/а инфузии в ПА наблюдали увеличение метаболизма ^{18}F -ФДГ в стволовых структурах и мозжечке. У 3 (10%) пациентов увеличение метаболизма наблюдали вне зоны проведенной в/а инфузии. 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.

Данные об изменении уровня метаболизма ^{18}F -ФДГ по данным ПЭТ до и после в/а инфузии представлены в таблице 107.

Таблица 107 – Изменения метаболизма ^{18}F -ФДГ в различных отделах мозга до и после внутриартериальной суперселективной инфузии нейромедиаторных препаратов

Изменение метаболизма ^{18}F -ФДГ	Исходный уровень метаболизма	Изменение метаболизма после в/а инфузии в левую ВСА	Изменение метаболизма после в/а инфузии в правую ВСА	Изменение метаболизма после в/а инфузии в ПА
1	2	3	4	5
Диагноз	0	0	0	0
Ствол головного мозга – снижение метаболизма	9 (от 8 до 30%)	1 (8%)	1 (10%)	1(30%)
Ствол головного мозга – повышение метаболизма	1 (8%)	0	0	0
Снижение метаболизма в правом полушарии мозжечка	13 (от 8 до 45%)	7 (от 8 до 30%)	2 (от 6 до 10%)	2 (от 20 до 21%)
Снижение метаболизма в левом полушарии мозжечка	14 (от 8 до 58%)	9 (от 4 до 30%)	2 (10%)	1 (21%)
Снижение метаболизма в правой височной доле	21 (от 12 до 48%)	11 (от 9 до 40%)	1 (40%)	1 (26%)
Снижение метаболизма в левой височной доле	22 (от 10 до 47%)	11 (от 9 до 30%)	1 (40%)	2 (от 21 до 25%)
Снижение метаболизма в правой лобной доле	20 (от 10 до 50%)	9 (от 7 до 50%)	2 (от 7 до 40%)	1 (26%)

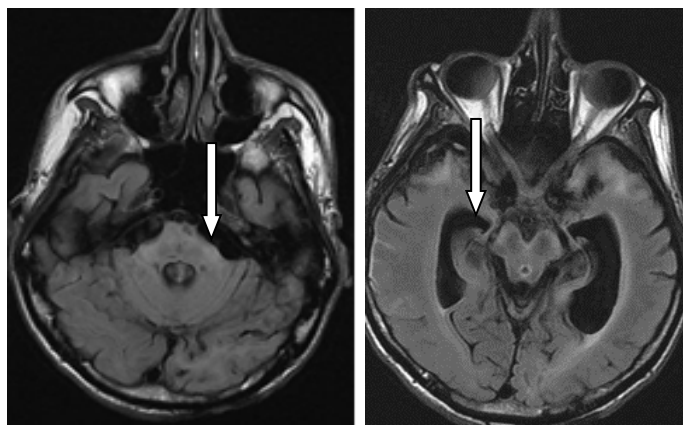
Продолжение таблицы 107

1	2	3	4	5
Снижение метаболизма в левой лобной доле	18 (от 15 до 50%)	8 (от 10 до 50%)	1 (40%)	1 (30%)
Снижение метаболизма в правой теменной доле	14 (от 12 до 40%)	8 (от 15 до 40%)	0	0
Снижение метаболизма в левой теменной доле	12 (от 12 до 50%)	8 (от 13 до 50%)	0	0
Снижение метаболизма в правой затылочной доле	12 (от 13 до 50%)	13 (от 10 до 50%)	4 (от 10 до 30%)	1 (34%)
Снижение метаболизма в левой затылочной доле	13 (от 13 до 45%)	12 (от 5 до 32%)	4 (от 14 до 50)	1 (28%)
Снижение метаболизма в правом таламусе	6 (от 13 до 30%)	1 (12%)	1 (18%)	1 (30%)
Снижение метаболизма в левом таламусе	11 (от 10 до 33%)	5 (от 4 до 24%)	0	2 (от 15 до 25%)
Снижение метаболизма в правых подкорковых ядрах	9 (от 10 до 38%)	2 (от 10 до 16%)	0	1 (12%)
Снижение метаболизма в левых подкорковых ядрах	5 (от 6 до 50%)	3 (от 15 до 45%)	0	0
Повышение метаболизма в правых подкорковых ядрах	3 (от 35 до 40%)	1 (37%)	1 (30%)	0
Повышение метаболизма в левых подкорковых ядрах	3 (от 35 до 40%)	1 (37%)	(30%)	0

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. Данный результат может иметь практическое значение, так как в/в путь введения снижает риски и стоимость процедуры.

Клинический пример: пациент Ч., 46 лет (история болезни № 2104/C2010). На фоне транзиторной ишемической атаки в вертебрально-базиллярном бассейне упал с высоты 3 метров, в результате чего получил ЧМТ с формированием субдуральной гематомы. Поступил в стационар с признаками дислокации мозговых структур в состоянии комы 1, оценка по шкале Four Score Scale – E0 M1 V3 R3. Выполнена декомпрессионная костно-пластическая трепанация черепа в правой височно-теменной области, удаление острой субдуральной гематомы. Период комы составил 8 суток, затем появилась реакция пробуждения без признаков сознания – уровень сознания соответствовал ВС. При проведении МРТ головного мозга в послеоперационном периоде выявлено несколько очагов в стволе: ишемический очаг, обусловленный нарушением кровообращения в мелких сосудах основной артерии; постдислокационное поражение ножки мозга (рисунок 88).



А

Б

Рисунок 88 – На МРТ головного мозга пациента Ч. стрелками обозначен ишемический очаг в стволе мозга (А), постдислокационное поражение правой ножки мозга (Б)

Продолжительность ВС к моменту перевода в отделение составила 4 месяца. При поступлении – состояние тяжелое, стабильное. Дыхание через трахеостому, питание через гастростому. Неврологическая симптоматика соответствовала I паттерну ВС – пациент большую часть времени лежал с закрытыми глазами, спонтанной непроизвольной двигательной активности практически не наблюдали. Оценка по шкале CRS-R – 4 балла: слуховая функция – 1 балл, зрительная – 0, двигательная – 1, оромоторная/вербальная – 1, коммуникация – 0, бодрствование – 1 балл. Мышечный тонус – 1 балл по шкале Ашворта, сухожильные рефлексы 2+ с правых руки и ноги, 3+– с левых руки и ноги.

При ЭЭГ регистрировали первый вариант кривой, на РФС получена реакция неполной десинхронизации, проба с бензодиазепинами отрицательная. При проведении ДТР МРТ выявлена сохранность проводящих путей в колене мозолистого тела (рисунок 89).

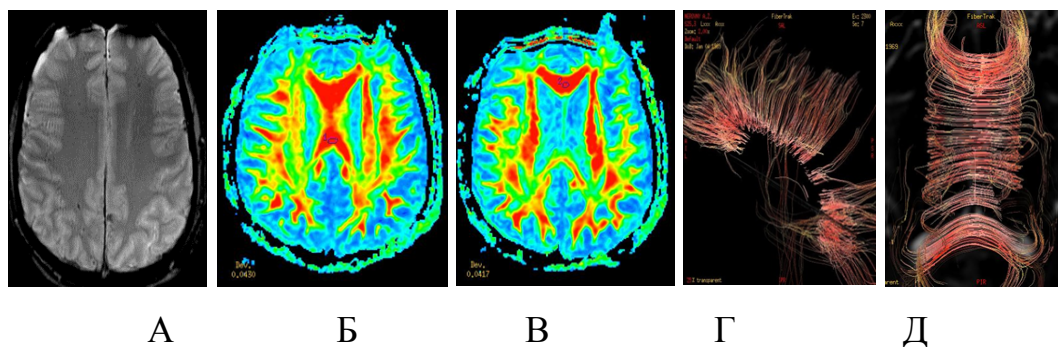


Рисунок 89 – ДТР МРТ пациента Ч. Точечные кровоизлияния в суправентрикулярном белом веществе (А); - снижение КФА (до 0,67) в стволе мозолистого тела (Б); нормальный уровень КФА (0,85) в колене мозолистого тела (В); частичный обрыв проводников задней трети ствола мозолистого тела (Г, Д)

Выполнена суперселективная катетеризация правой ПА для проведения пролонгированной инфузии. В течение первой недели после окончания внутриартериальной инфузии появились признаки сознания – фиксация взора, выполнение заданий.

Особенностью данного наблюдения было быстрое, практически в течение одних суток, восстановление сознания. Это был редкий вариант пробуждения «спящей красавицы» – пациент в 3 ч ночи начал отчетливо фиксировать взгляд и выполнять простые задания. На следующие сутки была удалена трахеостома, появились попытки произнесения слов. Выписан в СМС «плюс», оценка по шкале CRS-R – 14 баллов. Можно предположить, что в данном наблюдении имел место феномен так называемого «скрытого сознания». Потенциал для дальнейшего восстановления в данном случае был выявлен на основании результатов ДТР МРТ, свидетельствующих о сохранности некоторых трактов мозолистого тела. Применение методики суперселективной внутриартериальной инфузии с правильным выбором сосудистого бассейна позволило создать условия, благоприятные для реализации имеющегося функционального потенциала – в результате удалось добиться быстрого восстановления сознания.

Клинический пример: пациентка Т., 21 год (история болезни №1287/С2010). Доставлена в стационар после дорожно-транспортного происшествия с диагнозом «сочетанная тяжелая травма, ОЧМТ, ушиб головного мозга с наличием множественных контузионных очагов в лобных долях, в стволе головного мозга, открытый перелом верхней челюсти справа, закрытый перелом костей носа, гемосинусит

справа. Закрытый вывих левого бедра с переломом заднего края вертлужной впадины и смещением отломков; закрытая травма грудной клетки, осложненная пневмотораксом слева. Травматический шок 2-й степени».

Больная поступила в отделение через 3 месяца после ЧМТ. При поступлении: состояние стабильное, компенсированное; дыхание спонтанное, адекватное; трахеостомический ход зажил. Уровень сознания – ВС, по шкале CRS-R – 8 баллов: слуховая функция – 1 балл, зрительная – 1, двигательная – 2, оромоторная/вербальная – 2, коммуникация – 0, бодрствование – 2. Глазные яблоки были постоянно отклонены влево, тризм, глоточный рефлекс низкий, питание через назогастральный зонд. Тетрапарез с повышением тонуса по экстрапирамидному типу до 3 баллов по шкале Ашворта. На МРТ головного мозга визуализируются признаки диффузного аксонального поражения вещества мозга, очаги поражения локализируются в субкортикальных отделах больших полушарий, мозолистом теле, левом таламусе, стволе мозга. В левой лобной доле очаги сливались в крупную зону гипоинтенсивного сигнала. В мозолистом теле очаги располагались в левой половине корпуса и валика. На ДТР МРТ – выраженное разрушение, обеднение правого кортикоспинального тракта на уровне моста (рисунок 90).

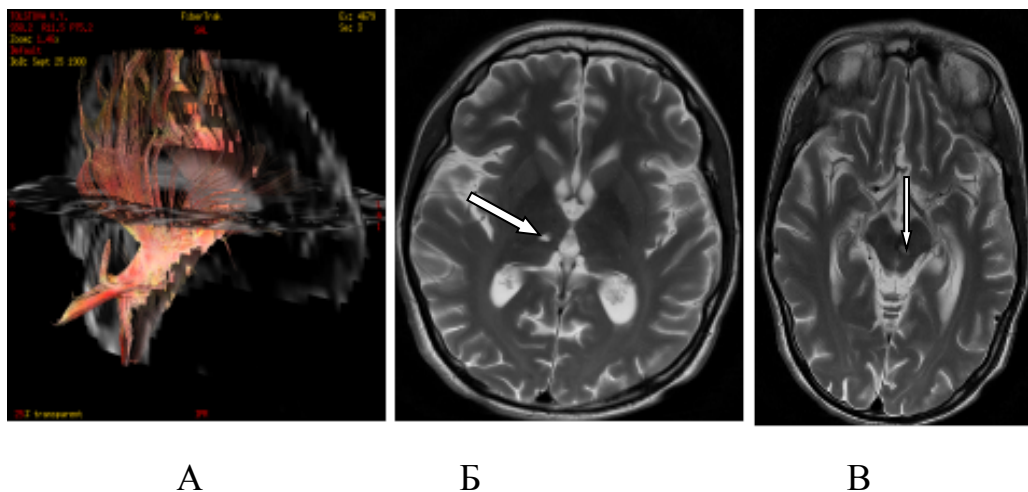


Рисунок 90 – МРТ и ДТР МРТ пациентки Т.: А – ДТИ МРТ: выраженное разрушение, повреждение проводников в левой половине ствола и валика мозолистого тела, но КФА снижены умеренно; Б – МРТ: в правом таламусе киста размерами 6 мм в диаметре, в левом – 3 мм в диаметре. В левой половине среднего мозга – очаг размерами 10x8 мм

На ЭЭГ регистрировали третий вариант кривой, проба с бензодиазепинами положительная. При проведении ^{18}F -ФДГ ПЭТ через 5 месяцев после ЧМТ – метаболизм ^{18}F -ФДГ в коре передних половин обеих верхних лобной извилин был диффузно снижен на 15% по сравнению с корой задней половины лобных долей. Гипометаболизм в коре обеих височных долей (в задних отделах латеральной коры височных долей и смежных отделах теменных и затылочных долей снижение на 15–19%, в медиальной коре левой височной доли – на 18% и в передней половине латеральной коры этой доли – на 13% по сравнению с контралатеральным участком). В таламусах метаболизм снижен на 13% без значимой асимметрии, снижение метаболизма регистрировали также в мозжечке (на 22% в его левом и на 12% в правом полушариях) (рисунок 91).

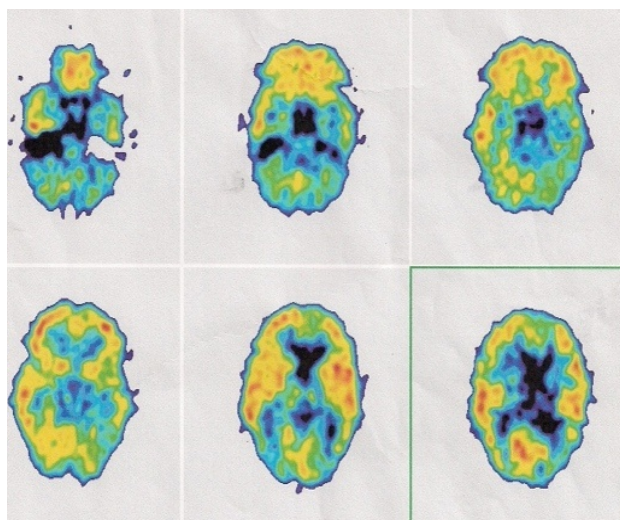


Рисунок 91 – Результаты ^{18}F -ФДГ ПЭТ пациентки Т. до проведения в/а инфузии (описание в тексте)

Катетер был установлен в бассейне левой ВСА, через 14 суток после окончания курса в/а инфузии выполнен повторный ^{18}F -ФДГ ПЭТ. В задних отделах латеральной коры височных долей и смежных отделах коры теменных и затылочных долей уровень метаболизма находился в пределах нормальных значений (первоначально было выявлено снижение в лобных долях: на 15% в правой и на 19% в левой). В медиальной коре левой височной доли и в передней половине латеральной

коры этой доли метаболизм был в пределах нормальных значений (ранее отмечено снижение на 18% и 13% соответственно по сравнению с контралатеральными участками). В мозжечке метаболизм был снижен на 10% в левом и на 6% в правом полушариях (ранее было снижение на 22% и 12% соответственно). В коре передних половин обеих верхних лобных извилин сохранялся гипометаболизм прежней степени выраженности. После проведения в/а инфузии получена положительная динамика в виде увеличения метаболизма ^{18}F -ФДГ в различных зонах коры больших полушарий и мозжечке, но при этом наблюдали диссоциацию между данными ^{18}F -ФДГ ПЭТ, ЭЭГ (свидетельствующими о наличии потенциала для дальнейшего восстановления сознания) и сохранением угнетения сознания до уровня ВС. Было сделано предположение о том, что в структуре ВС у данной больной есть элемент «скрытого сознания». Это предположение подтвердилось через 10 месяцев – у пациентки восстановилось сознание, причем достаточно быстро: в течение месяца наблюдали его расширение до уровня ВСМС.



Рисунок 92 – Фото пациентки Т. после восстановления сознания и перехода в ВСМС

8.6. Результаты применения амантадина сульфата у пациентов в вегетативном состоянии

Выбор амантадина сульфата для терапии пациентов в ВС был обусловлен большим количеством публикаций о результатах как рандомизированных исследований, так и случаев из практики о его хорошем эффекте у пациентов с ХНС различной этиологии и продолжительности [Giacino J.T. et al., 2018]. 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.

Таблица 108 – Результаты применения амантадина сульфата у пациентов с различными паттернами ВС

Паттерн ВС	Средний балл по шкале CRS-R		
	до применения амантадина сульфата	через месяц после применения амантадина сульфата	разница баллов
паттерн I, n=61	5,18±0,82	8,89±1,33	3,71
паттерн III, n=35	6,90±1,63	9,29±1,99	2,39
паттерн IV, n=46	7,64±1,25	14,50±1,49	6,86

Клинический пример: пациентка Б., 23 лет (история болезни № 1900/С2012) попала в ДТП (пассажир мотороллера), в результате чего получила открытую ЧМТ, ушиб головного мозга тяжелой степени, перелом свода и основания черепа. Первоначально поступила в стационар в тяжелом состоянии с признаками дислокации мозговых структур в коме 1 (оценка по шкале Four Score Scale – E0 M0 B3 R0). Произведено экстренное оперативное вмешательство – декомпрессивная трепанация черепа, удаление субдуральной гематомы слева. Затем выполнено повторное оперативное вмешательство – удаление остатков субдуральной гематомы левого полушария. Через месяц после травмы уровень сознания расценен как ВС. В связи с признаками гидроцефалии выполнено вентрикулоперитонеальное шунтирование с постановкой программируемой системы. Продолжительность ВС на момент перевода в отделение составила 2 месяца. По шкале CRS-R – 3 балла: слуховая функция – 0, зрительная – 0, двигательная – 1, ороторная/вербальная – 1, коммуникация – 0, бодрствование – 1. Мышечный тонус – 1 балл по шкале Ашворта, сухожильные рефлексы симметрично снижены до 1+баллов. У пациентки наблюдали I паттерн ВС. При проведении МРТ головного мозга выявлены обширные кистозно-атрофические изменения левой височной доли. Сходные изменения обнаружены в проекции левых лобной и теменной долей, полюса правой височной доли, а также в передних отделах правой височной доли. В правых лобной, теменной, височной, затылочной долях, а также в левой лобной доле, в проекции скорлупы мозга – мелкие зоны кистозно-атрофических изменений. Выполнен фМРТ – в ответ на пассивную парадигму № 2 отчетливо визуализирована зона Вернике в правом полушарии головного мозга, активация достаточная, статистически достоверная, зона активации массивная. Исходя из данных фМРТ, можно было сделать вывод о том, что пациентка способна воспринимать звуки речи как лингвистически значимые. По данным ДТР МРТ на фоне общего уменьшения числа отображаемых волокон проводников супратенториальных отделов головного мозга и снижения КФА, отмечена выраженная асимметрия проводников лучистого венца с уменьшением объема и значений КФА левого полушария на уровне пре- и постцентральных извилин. Значения КФА были снижены в среднем на 30% от нормальных значений. При

регистрации ЭЭГ – второй вариант кривой, проба с бензодиазепинами отрицательная. Проведена терапия амантадином сульфатом.



Рисунок 93 – ЭЭГ пациентки Б. до проведения терапии амантадином сульфатом

Через месяц после лечения отмечена положительная динамика в виде увеличения периодов бодрствования, но пациентка по-прежнему находилась в ВС. Однако получена положительная динамика по данным ЭЭГ в виде увеличения количества быстрых волн на фоне применения амантадина сульфата.

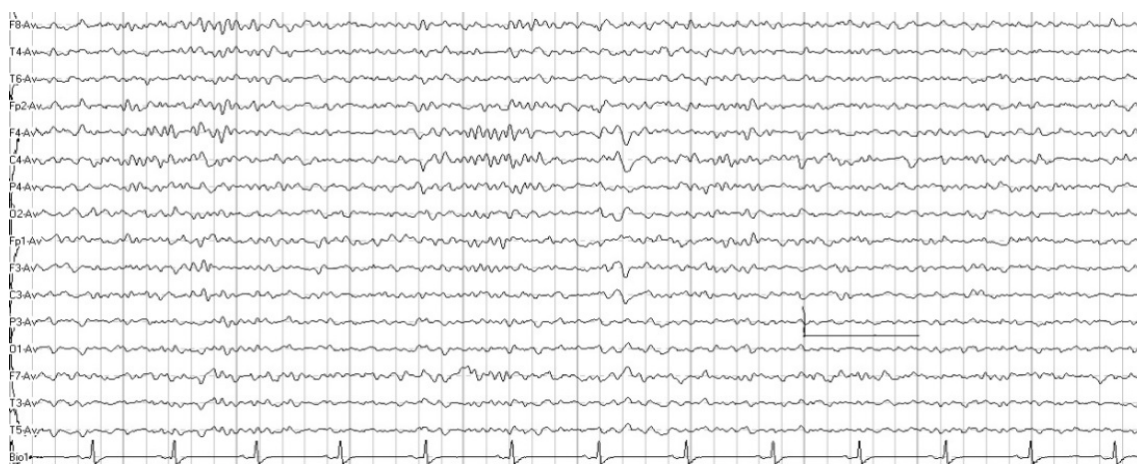


Рисунок 94 – ЭЭГ пациентки Б. во время введения амантадина сульфата

В течение последующих нескольких месяцев произошло расширение сознания до уровня СМС «плюс», а в течение года – до уровня ВСМС (22 баллов по шкале CRS-R). На рисунках 95–97 представлены основные этапы восстановления пациентки.



Рисунок 95 – Пациентка Б., I паттерн ВС, периоды бодрствования кратковременны



Рисунок 96 – Пациентка Б., мышечный тонус низкий



Рисунок 97 – Пациентка Б. через 12 месяцев с момента ЧМТ, уровень сознания – ВСМС

Резюме

Представленные в данной главе результаты лечения пациентов в ВС обращают внимание на ряд обстоятельств.

Во-первых, эта группа больных еще так мало изучена, что методики лечения одновременно являются методиками исследования и прогнозирования. Комплексное воздействие на все звенья патологической системы были обязательным условием успешной терапии.

Во-вторых, в процессе лечения и немедикаментозной реабилитации этих пациентов целесообразней работать в парадигме «создание условий для восстановления сознания». Это ближе к действительности, а главное эффективнее, чем терапия, направленная на восстановление сознания. Казалось бы, различие небольшое, но принципиальное. Терпеливое, последовательное, тщательное создание условий существенно расширяет методологический подход к лечению этой категории больных.

Нормализацию ликвородинамики расценивали как необходимое условие для адекватного течения саногенетических процессов восстановления, поэтому до проведения оперативного вмешательства мы не применяли нейромедиаторную терапию. Показания к проведению ликворошунтирующей операции у пациентов с ХНС и критерии оценки эффективности проведенного вмешательства остаются дискуссионными. Возможно, более подробное исследование церебральной перфузии позволит не только уточнить показания к ликворошунтирующим операциям у этой группы больных, но и разработать критерии оценки результата лечения.

Изменение содержания в сыворотке крови микроэлементов, витаминов у пациентов с ХНС требует дальнейшего изучения. Уровень селена и витамина Д были низкими у всех обследованных пациентов. В настоящее время опубликовано много результатов исследований, посвященных изучению роли витамина Д в оксидативном стрессе, воспалительных процессах, регуляции синтеза стероидов. Дальнейшее изучение роли недостаточности витамина Д в регуляции многих процессов гомеостаза, на наш взгляд, чрезвычайно важно, так как пациенты с ХНС проводят большую часть времени в стационаре или дома, т. е. не получают достаточной

инсоляции. Возможно, у части больных с ХНС своевременная коррекция данных показателей позволит добиться лучших результатов лечения воспалительных и нейродистрофических процессов.

Полученные данные демонстрировали необходимость комплексного подхода к лечению пациентов в ВС. 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 ^{18}F -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.

Может создаться впечатление, что в результате наших исследований возникло больше вопросов, чем методов лечения. На наш взгляд, сложилась новая стратегия терапии этой категории больных, в центре которой не восстановление сознания, а коррекция, сформировавшейся после тяжелого повреждения головного мозга, системной патологической интеграции жизнедеятельности – перевод аллостаза в гомеостаз, эрготрофного статуса в трофотропный. В таком контексте лежат

все современные протоколы по лечению больных с тяжелой ЧМТ. Основным в этих протоколах является нормализация внутричерепных взаимоотношений, температуры тела, содержания глюкозы в крови, артериального давления, напряжения газов в крови и прочее. Предлагаемый подход к лечению пациентов с ХНС – это не только нормализация, но и активный поиск функционального состояния головного мозга, оптимального для восстановления сознания, в том числе с использованием методики «переключения» функциональной активности мозга. В этой стратегии есть множество нерешенных частных вопросов, но общее направление, методология, на наш взгляд, определены достаточно четко.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные методики обследования пациентов с ХНС позволяют лучше понять природу этого состояния и дополнить концепцию формирования сознания в целом. Важными для практической работы являются следующие вопросы: как прогнозировать восстановление сознания, и являются ли предлагаемые критерии прогноза показанием для дифференцированного подхода к лечению, в том числе к отказу от медицинской помощи пациентам с отсутствием потенциала для восстановления сознания? Как следует оценивать и лечить боль у пациентов с ХНС? На какие критерии следует полагаться при выборе тактики лечения, направленной на восстановления сознания, а также в какие сроки и по каким показателям оценивать эффект от проведенного лечения?

Эти вопросы стали отправной точкой для данного исследования, направленного на выделение наиболее часто встречающихся комбинаций неврологических симптомов – паттернов ВС, а также на исследование структурно-функциональных нарушений, лежащих в основе данных клинических вариантов течения ВС и разработки дифференцированных методик лечения.

В работе 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. I паттерн – ареактивный – характеризовали снижение бодрствования и спонтанных рефлекторных реакций. II и III паттерны отличали преобладание симптомов «раздражения». Так, характерными проявлениями II паттерна были устойчивые гиперкинезы от фокальных до генерализованных. При III паттерне доминировали примитивные негативные эмоциональные реакции – гримаса недовольства и боли, плач, нечленораздельные звуки. При IV паттерне ведущими неврологическими проявлениями были признаки экстрапирамидных нарушений: изменения мышечного тонуса по типу «зубчатого колеса», тремор, гипомимия и кататония. 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 ^{18}F -ФДГ ПЭТ показали неоднородность структурных поражений внутри каждого паттерна ВС. При проведении ДТР МРТ значения КФА были снижены в изучаемых структурах головного мозга, что свидетельствовало о грубых структурных нарушениях у данной категории пациентов. Независимо от этиологии поражения мозга наиболее прогностически значимыми были снижение КФА в колоне и валике мозолистого тела. Так, у пациентов, достигших уровня ВСМС, тракты, проходящие через колону 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 (т.е. переход в СМС «плюс» или ВСМС) - значимых различий в значениях КФА между наблюдениями, в которых уровень сознания восстановился до СМС «плюс» и ВСМС, не выявлено.

При разделении пациентов в зависимости от этиологии поражения мозга обнаружено, что наиболее значимые различия КФА в мозолистом теле (корпусе и колоне), 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. У пациентов с гипоксическим поражением мозга получены 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.

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. Так, у пациентов в ВС с последствием ЧМТ снижение значения NAA/Cr в медиальных отделах подушек таламусов, передних ядрах левого таламуса, своде мозга, коре височной доли, а также внутренней капсуле (больше левой) сочеталось с плохим прогнозом восстановления сознания – переходом в ХВС. У пациентов с гипоксическим характером прогностическое значение имело значение NAA/Cr в среднем мозге – у пациентов с низким значением наблюдали переход в ХВС. 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 капсуле и среднем мозге.

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. У пациентов с II и III паттернами из-за

артефактов от насильственных 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». Эксперты Европейской академии неврологии в последних рекомендациях по диагностике ХНС указывают на то, что пассивная парадигма фМРТ имеет большую чувствительность и рекомендована для исследовательских протоколов в отличие от активной парадигмы (уровень доказательности низкий) [Kondziella D. et al., 2020]. Также в данных рекомендациях отмечено, что отсутствие признаков активации определенных участков мозга при проведении фМРТ на данный момент не расценивают как отсутствие признаков сознания у пациентов в ВС.

Анализ метаболических изменений в различных структурах мозга при ^{18}F -ФДГ ПЭТ был наиболее чувствительным методом как при прогнозировании исхода, так и при определении паттернов ВС. Наиболее сохранный уровень метаболизма ^{18}F -ФДГ в коре больших полушарий и мозжечке получен у пациентов с IV паттерном, а у пациентов с I паттерном, наоборот, самый низкий уровень метаболизма ^{18}F -ФДГ. Наилучшая корреляция с разделением на паттерны ВС получена по значениям метаболизма ^{18}F -ФДГ в корковых отделах левого полушария (латеральных отделах префронтальной коры слева) и изменением метаболизма мозжечка. У пациентов с I и III паттернами течения чаще наблюдали снижение метаболизма в структурах ствола мозга, а 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 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) коррелировала с определением пациента к III паттерну 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 ^{18}F -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 ^{18}F -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. Результаты ^{18}F -ФДГ ПЭТ показали важность оценки уровня метаболизма в мозжечке мозга для выделения паттерна клинического течения ВС. Последний факт оказался не учтен при составлении моделей структурно-функциональных нарушений. Возможно, полученные данные будут иметь практическое значение для разработки программ реабилитации. В рекомендациях Европейской академии неврологии отмечено, что метод ^{18}F -ФДГ ПЭТ позволяет дифференцировать ВС и СМС и рекомендован для мультимодальной оценке пациентов с ХНС (уровень доказательности низкий) [Kondziella D. et al., 2020].

В настоящее время рассматривают роль визуализационного анализа ЭЭГ в выявлении пациентов со «скрытым сознанием». На основе анализа двух исследований, которые включили в общей сложности 117 пациентов, визуальный анализ ЭЭГ позволял дифференцировать пациентов в ВС и СМС с высокой специфичностью, но низкой чувствительностью [Kondziella D. et al., 2020]. 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-R > 6 баллов чаще наблюдали положительную бензодиазепиновую пробу.

При прогнозировании исхода у пациентов в ВС различной этиологии необходимо придерживаться следующей схемы, представленной на рисунке 98.

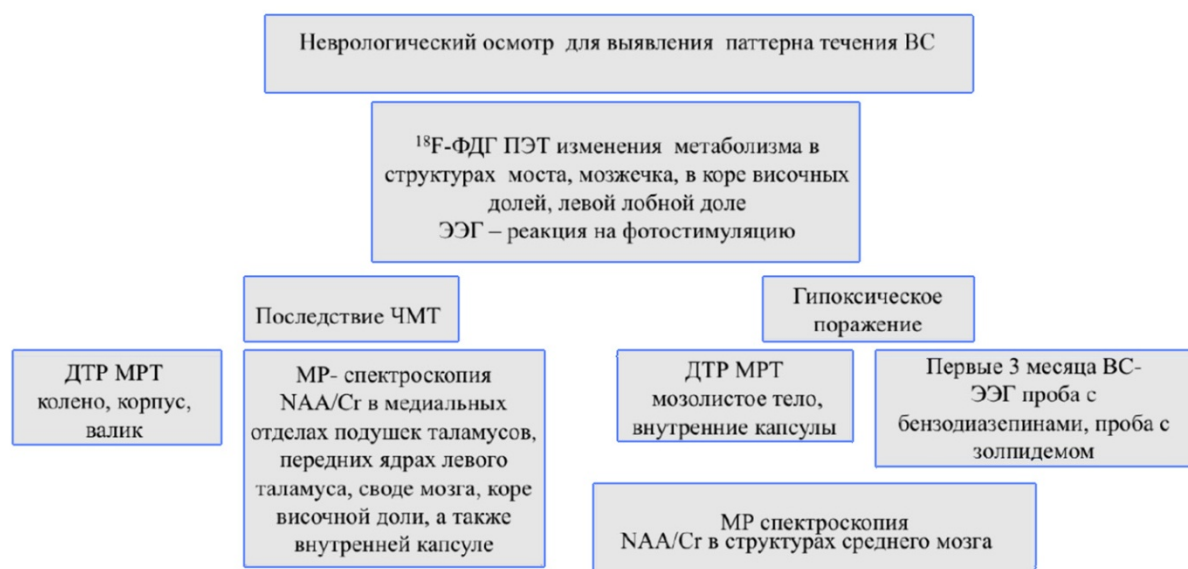


Рисунок 98 – Алгоритм прогнозирования исхода у пациента в ВС с применением нейрофизиологических и нейровизуализационных методик

Наиболее чувствительными методиками при выявлении «скрытого сознания» и формировании прогноза по результатам нашей работы были ¹⁸F-ФДГ ПЭТ и ЭЭГ с проведением РФС, а также фармакологические пробы с бензодиазепинами. Для пациентов с гипоксической этиологией дополнительно рекомендовано

применение пробы с золпидемом. При травматическом поражении мозга также рекомендовано использовать ДТР МРТ и МРС.

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 перmissive эффекты гормонов у пациентов в ВС.

Нарушение интегративной функции ЦНС у пациентов с ХНС лежит в основе отсутствия биологически целесообразно организованной деятельности различных морфофункциональных систем организма человека, в частности, эндокринной. В связи с неостребованностью своей деятельности эти системы постепенно утрачивают свою изначальную морфофункциональную 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. Полученные данные не согласуются с результатами других исследований, свидетельствующих о снижении секреции мелатонина у пациентов в ВС [Белкин А.А. и соавт., 2017; Isono M., 2002].

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. 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 – уже и на этом уровне саморегуляции формируются устойчивые патологические системы. 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 иммуносупрессивным 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 устойчивых проявлениях симпатикотонии, разобщенности реакций вегетативной и эндокринной систем, инверсии ритма секреции кортизола, устойчивых проявлениях СВР.

Одной из тактик коррекции сложившегося варианта функционирования, помимо терапии, направленной на лечение сложившегося патологического состояния (купирование проявлений СГ, подбор антибиотикотерапии для лечения воспалительного очага, выполнение методик, направленных на восстановление сознания), является коррекция возможной недостаточности микроэлементов, витаминов, нормализация состава микробиоты кишки.

На наш взгляд, частая встречаемость симпатотонических реакций нервной системы у больных с ХНС в определенной степени обусловлена сенсibilизацией, повышенной реактивностью симпатической нервной системы к небольшим количествам симпатомиметиков. Определенную роль играет и пермиссивный эффект. В условиях измененного гомеостаза действие гормонов, нейромедиаторов изменяется, расширяется, становятся «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. Как уже говорилось выше, признаки вегетативной нестабильности возникали как спонтанно, когда не удавалось установить их взаимосвязь с какими-либо внешними факторами, так и являлись компонентом стереотипных реакций в ответ на болевую импульсацию, активацию двигательного режима, а также применения методов, направленных на «стимуляцию» восстановления сознания - различные методики транскраниальной стимуляции мозга, применение фармакологических препаратов. На наш взгляд, 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.

Многоплановость проблемы боли у пациентов с ХНС заключена уже в самом определении боли, данным международной ассоциацией по изучению боли [Brennan F. et al., 2007]: «Боль – неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с истинным или потенциальным повреждением ткани или описанное в терминах такого повреждения». Прежде всего, возникает вопрос: возможно ли сенсорное или эмоциональное «переживание» у этой категории больных, тем более, возможно ли создание образа потенциального повреждения? По-видимому, об осознанном восприятии боли у этой категории больных говорить не приходится. В то же время у пациентов с ХНС постоянно присутствует множество процессов при сохранном сознании, однозначно являющихся афферентными сигналами боли: спастичность, контрактуры, гетеротопическая оссификация, 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 коже и аппаратного метода изучения кардионтервалографии с помощью аппарата ANI. 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-адреноагониста 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,

подведенный к одному из церебральных сосудов, которая разработана в РНХИ им А.Л. Поленова. Первые результаты применения данной методики были получены совместно с нейрохирургами и изложены в работе М. Х. Чачхалии [2013]. Дальнейшее 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.

На наш взгляд, 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.

Однако пока мы еще далеки от выделения устойчивых вариантов ХНС, которые играли бы определяющее значение при выборе тактики терапии. Основной задачей применения препаратов с нейромедиаторным механизмом действия у пациентов с ХНС является поиск и создание функционального состояния мозга, оптимального в каждом конкретном случае для расширения гармоничной активности мозга, вплоть до восстановления сознания.

Как оценивать эффективность терапии, направленной на восстановление сознания, и возможно ли полагаться только на основной критерий – восстановление сознания как определяющий в суждении об эффективности того или иного методов лечения? В приведенных выше работах критерием эффективности любого препарата, применяемого у пациентов с ХНС с целью ускорения восстановления сознания или расширения объема контакта, является именно восстановление сознания и улучшение функционального исхода. Процесс восстановления сознания сложен, на его реализацию влияют множество факторов: степень дефицита нейрональной массы после повреждения мозга, особенности кровотока в пострадавших и

прилежащих к ним зонах мозга, наличие соматических осложнений, а также болевого синдрома, спастичности, и т. д. Не все из перечисленных факторов доступны для объективной регистрации. Возможно, первоначальную оценку эффективности препарата с психостимулирующим действием у пациентов с ХНС следует проводить, используя методики функциональной нейровизуализации и нейрофизиологического мониторинга. Перестройка исходной ЭЭГ, увеличение мозгового кровотока и метаболизма на фоне применения нейромедиаторных препаратов, вероятно, будут являться достаточно информативными критериями эффективности. Приведут ли положительные изменения этих показателей к восстановлению сознания в будущем или нет – это уже отдельная проблема, требующая изучения.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с хроническим нарушением сознания 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 колоне 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 хронического нарушения сознания.

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 прокальцитонина.

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 амантидина 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 парадигмами 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 колоне 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 парадигмами), 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 скорлупе, внутренней капсуле и среднем мозге).

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

4. 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.

5. 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.

6. 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.

7. 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.

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

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

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

11. 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абабков, В.А. Неврология: нац. руководство: в 2 т. / В.А. Абабков, Е.И. Гусев, О.Б. Белоусова; под ред. Е.И. Гусева. А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – Т. 1. – 880 с.
2. Александрова, Е.В. Активность симпато–адреналовой системы в остром периоде тяжелой черепно–мозговой травмы: значение нейроанатомических факторов / Е.В. Александрова, А.С. Тоноян, А.А. Сычев [и др.] // Вестн. Рос. фонда фундам. исслед. – 2016. – Т. 90, №2. – С. 39–46.
3. Александрова, Е.В. Клинические синдромы дисфункции нейромедиаторных систем при тяжелой травме мозга / Е.В. Александрова, А.А. Потапов, О.С. Зайцев // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, №7. – С. 40–46.
4. Александрова, Е.В. Новые возможности магнитно–резонансной томографии: алгоритм csd–hardi трактографии в построении волокон ретикулярной формации ствола / Е.В. Александрова, А.И. Баталов, Э.Л. Погосбекян [и др.] // Журн. «Вопр. нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко». – 2018. – №1. – С. 5–12.
5. Анохин, П.К. Системные механизмы высшей нервной деятельности / П.К. Анохин. – М.: Наука, 1979. – 453 с.
6. Белкин, А.А. Использование амантадина сульфата (ПК–Мерц) в период выхода из комы: результаты многоцентрового исследования / А.А. Белкин, А.В. Щеголев, А.Н. Кондратьев, И.Д. Бубнова // Анестезиология и реаниматология. – 2008. – №2. – С. 70–73.
7. Белкин, А.А. Оценка циркадности для прогноза исхода вегетативного состояния / А.А. Белкин, Е.В. Алексеева, А.М. Алашеев [и др.] // Consilium Medicum. – 2017. – Т. 19, №2. – С. 1–4.
8. Белкин, А.А. Реабилитация в интенсивной терапии клинические рекомендации / А.А. Белкин, И.А. Авдюнина, Н.А. Варако [и др.] // Вестн. восстанов. медицины. – 2017. – №2 (78). – С. 139–143.

9. Белкин, В.А. Диагностика феномена когнитивно–моторного разобщения у пациентов с хроническими нарушениями сознания / В.А. Белкин, Д.Г. Поздняков, А.А. Белкин // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2019. – №11; прил.3. – С. 46–51.
10. Белова, А.Н. Нейрореабилитация. – 3-е изд., перераб. и доп. / А.Н. Белова, С.В. Прокопенко. – М., 2010. – 1288 с.
11. Бехтерева, Н.П. Здоровый и больной мозг человека / Н.П. Бехтерева. – Л.: Наука, 1988. – 260 с.
12. Вегетативное состояние / под ред. Е.А. Кондратьева, И.В. Яковенко. – М.: Медицина, 2014. – 361 с.
13. Галанин, И.В. Атипичная гипертермия, как проявление вегетативной дисфункции / И.В. Галанин, А.Г. Нарышкин, Т.А. Скоромец [и др.] // Трудный пациент. – 2016. – Т. 14, № 2/3. – С. 35–38.
14. Гнездицкий, В.В. Нейрофизиология комы и нарушения сознания: (анализ и интерпретация клинических наблюдений) / В.В. Гнездицкий, М.А. Пирадов. – Иваново: ООО Нейрософт; ООО ПресСто, 2015. – 524 с.
15. Гречко, А.В. Современные аспекты взаимосвязи функционального состояния автономной нервной системы и клинико–лабораторных показателей гомеостаза организма при повреждениях головного мозга / А.В. Гречко, Ю.Ю. Кирячков, М.В. Петрова // Вестн. интенсив. терапии. – 2018. – №2. – С. 79–86.
16. Григорьев Е.В., Михайлова А.А., Шукевич Д.Л., Плотников Г.П., Радивилко А.С., Матвеева В.Г. Восстановление критических пациентов – системный подход. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019;8(2):116–124
17. Гусев Е.И., Крыжановский Г.Н., Дизрегуляторная патология нервной системы // Издательство Медицинского информационного агентства, 2009 г, 512 с.
18. Доброхотова, Т.А. Изучение механизмов восстановления психической деятельности человека, перенесшего длительную кому / Т.А. Доброхотова, В.Г. Амчеславский, Н.Н. Брагина [и др.] // Информ. бюл. РФФИ. – 1995. – Т. 3, №4. – С. 79–79.

19. Доброхотова, Т.А. Обратимые посткоматозные бессознательные состояния / Т.А. Доброхотова, А.А. Потапов, О.С. Зайцев [и др.] // Соц. и клин. психиатрия. – 1996. – Т. 6, №2. – С. 26–36.
20. Зайцев, О.С. Возвращение после комы / О.С. Зайцев, Н.Е. Иванова, Г.С. Минаева // Рос. нейрохирург. журн. – 2016. – Т. 8, №4. – С. 63–66.
21. Зайцев, О.С. Вопросы учета слабого медиаторного звена в фармакотерапии посткоматозных состояний / О.С. Зайцев, С.В. Царенко, М.В. Челябинка [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2016. – Т. 8, №4. – С. 87–90.
22. Зайцев, О.С. Психопатологические последствия тяжелой диффузной и очаговой травмы мозга / О.С. Зайцев, А.А. Потапов, Л.Б. Лихтерман [и др.] // Рос. нейрохирург. журн. – 2018. – Т. 10; спец. вып. – С.90.
23. Зайцев, О.С. Психопатология тяжелой черепно–мозговой травмы / О.С. Зайцев. – М.: МЕДПРЕСС–информ, 2011. – 336 с.
24. Захарова, Н.Е. Изменения параметров диффузионно–куртозисной МРТ у пациентов с диффузным аксональным повреждением / Н.Е. Захарова, А.А. Потапов, И.Н. Пронин // Журн. «Вопр. нейрохирургии. им. Н.Н. Бурденко». – 2019. – Т. 83, №3. – С. 5–16.
25. Захарова, Н.Е. Прогностическое значение МРТ–классификации уровней и локализации травматического повреждения мозга в зависимости от сроков обследования пациентов / Н.Е. Захарова, Г.В. Данилов, А.А. Потапов [и др.] // Журн. «Вопр. нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко». – 2019. – Т. 83, №4. – С. 45–55.
26. Зачиняев Г.В. Системные гомеостатические реакции и аллостатические изменения при периоперационном стрессе // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2017 №2 (69)
27. Иванова, Г.Е. Как организовать медицинскую реабилитацию? Г.Е. Иванова, Е.В. Мельникова, А.А. Белкин [и др.] // Вестн. восстанов. медицины. – 2018. – №2 (84). – С. 2–12.
28. Иванова, Г.Е. Организационные аспекты обеспечения восстановления психической деятельности в процессе нейрореабилитации / Г.Е. Иванова, О.С. Зайцев,

О.А. Максакова [и др.] // Вестн. восстанов. медицины. – 2018. – №2 (84). – С. 37–40.

29. Кондратьев, А.Н. Неврологическая диагностика при заболеваниях и повреждениях центральной нервной системы / А.Н. Кондратьев, В.В. Крылов, М.А. Пирадов [и др.] // Интенсивная терапия. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Б.Р. Гельфанда, И.Б. Заболотских. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – С. 251–281.

30. Кондратьев, А.Н. Нейровегетативная стабилизация как патогенетическая терапия повреждения головного мозга / А.Н. Кондратьев, Л.М. Ценципер, Е.А. Кондратьева [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2014. – №1. – С. 82–84.

31. Кондратьева Е. А., Вознюк И.А. Руководство по неврологическому осмотру пациента с длительным нарушением сознания. СПб. Фолиант; 2019. 56 с.

32. Кондратьева Е.А. Вегетативное состояние: диагностика, интенсивная терапия, прогнозирование исхода. автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.А. Кондратьева – СПб., 2005. – 24 с.

33. 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 др.] // Рос. нейрохирург. журн. – 2019. – Т. 11, №2. – С. 48–52.

34. Копачка, М.М. Опыт применения ритмической транскраниальной магнитной стимуляции у пациентов, находящихся в затяжном бессознательном состоянии после черепно–мозговой травмы / М.М. Копачка, Е.В. Александрова, Е.В. Шарова [и др.] // Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация: материалы шестой науч.–практ. конф. с междунар. участием. – СПб., 2018. – С. 68–69.

35. Кравчук, А.Д. Ликворшунтирующие операции у пациентов с посттравматической гидроцефалией в вегетативном статусе и состоянии минимального сознания / А.Д. Кравчук, Я.А. Латышев, А.А. Потапов и др. // Журн. Вопр. нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2019. –Т.83, №1. – С. 17–28.

36. Крыжановский, Г.Н. Общая патофизиология нервной системы. Руководство / Г.Н. Крыжановский. – М.: Медицина, 1997. – 352 с.

37. Крылов, В.В. Нейрореаниматология: практ. руководство / В.В. Крылов, Г.Р. Рамазанов, А.А. Солодов. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 176 с.
38. Крылов, В.В. Эпидемиология и патофизиология черепно–мозговой травмы / В.В. Крылов, А.Э. Талыпов, А.А. Гринь [и др.] // Хирургия тяжелой черепно–мозговой травмы / под ред. В.В. Крылова, А.Э. Талыпова, О.В. Левченко. – М.: АБВ-пресс, 2019. – С. 9–57.
39. Куприянов Р.В., Жданов Р.И. Стресс и аллостаз: проблемы, перспективы и взаимосвязь // Журнал высшей нервной деятельности, 2014, том 64, №1, С. 21–31
40. Латышев, Я.А. Современная диагностика и лечение посттравматической гидроцефалии / Я.А. Латышев, А.Д. Кравчук, Л.Б. Лихтерман [и др.] // Журн. «Вопр. нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко». – 2018. – Т. 82, №3. – С. 81–87.
41. Лихтерман, Л.Б. Классификация последствий черепно–мозговой травмы / Л.Б. Лихтерман, А.А. Потапов, А.Д. Кравчук [и др.] // Неврол. журн. – 1998. – Т. 3, №3. – С. 12–14.
42. Лихтерман, Л.Б. Клиника и хирургия последствий черепно–мозговой травмы / Л.Б. Лихтерман, А.Д. Кравчук, А.А. Потапов [и др.] // Consilium Medicum. – 2013. – №1. – С. 42–50.
43. Лихтерман, Л.Б. Посттравматическая гидроцефалия: клиника, диагностика, лечение / Л.Б. Лихтерман, А.Д. Кравчук, В.А. Охлопков [и др.] // Неврология и ревматология. – 2018. – №2. – С. 36–40.
44. Лихтерман, Л.Б. Современная нейрохирургия и нейроэтика / Л.Б. Лихтерман, Б.Л. Лихтерман // Нейрохирургия. – 2017. – №3. – С. 3–10.
45. Лихтерман, Л.Б. Современные подходы к диагностике и лечению черепно–мозговой травмы и ее последствий / Л.Б. Лихтерман, А.А. Потапов, А.Д. Кравчук // Журн. Вопр. нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 1996. – №1. – С. 35–37.
46. Лихтерман, Л.Б. Черепно–мозговая травма: градации сознания и клинической тяжести состояния пострадавших / Л.Б. Лихтерман, А.Д. Кравчук, В.А. Охлопков [и др.] // Человек и лекарство. – 2019. – №9 (120). – С. 106–111.

47. Лихтерман, Л.Б. Черепно–мозговая травма: градации сознания и клинической тяжести состояния пострадавших / Л.Б. Лихтерман, А.Д. Кравчук, В.А. Охлопков [и др.] // Неврология и ревматология. – 2018. – №1. – С. 48–52.

48. Мочалова, Е.Г. Русскоязычная версия пересмотренной Шкалы восстановления после комы (Coma Recovery Scale–Revised) – стандартизированный метод оценки пациентов с хроническими нарушениями сознания / Е.Г. Мочалова, Л.А. Легостаева, А.А. Зимин [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Вып. 2. – С. 25–31.

49. Нарышкин, А.Г. Нейрофизиологические аспекты и лечебная стратегия при вегетативном посттравматическом состоянии / А.Г. Нарышкин, И.В. Галанин, А.Л. Горелик [и др.] // Соврем. медицина. – 2016. – №1 (1). – С. 29–32.

50. Нейротравматология: справочник / А.Н. Коновалова, Л.Б. Лихтермана, А.А. Потапова. – М.: Вазар–Ферро, 1994. – 576 с.

51. Пат. 2672278С1 RU, МПК А61В5/055. Способ дифференциальной диагностики вегетативного состояния и состояния минимального сознания у больных с хроническим нарушением сознания / С.Н. Морозова, Е.И. Кремнева, Л.А. Легостаева [и др.]. – №2017146356; заявл.27.12.2017 ; опубл.13.11.2018 // Изобретения. Полезные модели: офиц. бюл. – М.: ФИПС,2018. – №32.

52. Пирадов, М.А. Хронические нарушения сознания: терминология и диагностические критерии. Результаты первого заседания Российской рабочей группы по проблемам хронических нарушений сознания / М.А. Пирадов, Н.А. Супонева, И.А. Вознюк, А.Н. Кондратьев и др. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2020. – 14(1). – С. 5–16.

53. Пирадов, М.А. Возможности современных методов нейровизуализации в изучении спонтанной активности головного мозга в состоянии покоя / М.А. Пирадов, Н.А. Супонева, Ю.А. Селиверстов [и др.] // Неврол. журн. – 2016. – №21(1). – С. 4–12.

54. Пирадов, М.А. Структурно–функциональные основы хронических нарушений сознания / М.А. Пирадов, Н.А. Супонева, Д.В. Сергеев [и др.] Анналы клин. и эксперим. неврологии. – 2018. –Т. 12, №5. – С. 6–15.

55. Пирадов, М.А. Шкала подробной оценки состояния ареактивных пациентов (full outline of unresponsiveness): перевод и лингвокультурная адаптация русскоязычной версии / М.А. Пирадов, Н.А. Супонева, Ю.В. Рябинкина [и др.] // *Анналы клин. и эксперим. неврологии*. – 2019. – Т. 13, №3. – С. 47–54.

56. Пойдашева, А.Г. Метод ТМС–ЭЭГ: возможности и перспективы / А.Г. Пойдашева, И.С. Бакулин, Л.А. Легостаева [и др.] // *Журн. высш. нервной деятельности им. И.П. Павлова*. – 2019. – Т. 69, №3. – С. 267–279.

57. Попугаев, К.А. Управление температурой в интенсивной терапии: актуальные вопросы / К.А. Попугаев, А.А. Солодов, В.С. Суряхин [и др.] // *Анестезиология и реаниматологи*. – 2019. – №3. – С. 43–55.

58. Потапов, А.А. Нейроанатомические основы травматической комы: клинические и магнитно–резонансные корреляты / А.А. Потапов, Н.Е. Захарова, В.Н. Корниенко [и др.] // *Журн. «Вопр. нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко»*. – 2014. – Т. 78, №1. – С. 4–13.

59. Потапов, А.А. Рекомендации по диагностике и лечению тяжелой черепно–мозговой травмы. Интенсивная терапия и нейромониторинг / А.А. Потапов, В.В. Крылов, А.Г. Гаврилов [и др.] // *Журн. «Вопр. нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко»*. – 2016. – Т. 80, №1. – С. 98–106.

60. Прокопенко, С.В. Нейрорепарация: современные взгляды на проблему / С.В. Прокопенко, Е.Г. Шанина, М.М. Петрова [и др.] // *Фарматека*. – 2014. – №13 (286). – С. 20–25.

61. Селиверстова, Е.В. Функциональная магнитно–резонансная томография покая: новые возможности изучения физиологии и патологии мозга / Е.В. Селиверстова, Ю.А. Селиверстов, Р.Н. Коновалов [и др.] // *Анналы клин. и эксперим. неврологии*. – 2013. – №7(4). – С. 39–44.

62. Угрюмов, В.М. Висцеральная патология при поражении центральной нервной системы / В.М. Угрюмов. – Л.: Медицина, 1975. – 303 с.

63. Фуфаева, Е.В. Применение МРТ у детей в сниженных состояниях сознания после повреждения головного мозга / Е.В. Фуфаева // *Нейрореабилитация: сб. материалов конгр.* — М., 2016. — С. 32.

64. Хатькова, С.Е. Очаговое повреждение головного мозга у взрослых: синдром спастичности: клин. рекомендации / С.Е. Хатькова. – М.: МЕДпрессинформ, 2017. – 96 с.
65. Ценципер, Л.М. N-Терминальный промозговой натрий Уретический Пептид – Биомаркер острого повреждения головного мозг / Л.М. Ценципер, А.Н. Кондрачев, Н.В. Дрягина // Анестезиология и реаниматология. – 2015. – Т. 60 №4. – С. 24–27.
66. Чачхалия, М.Х. Результаты нейромедиаторной и метаболической терапии с применением суперселективной катетеризации церебральных сосудов у пациентов в вегетативном состоянии: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.Х. Чачхалия. – СПб., 2013. – 23 с.
67. Челяпина, М.В. Клинико–энцефалографический синдром дофаминергической недостаточности у пациентов с угнетением сознания // М.В. Челяпина, Е.В. Шарова, О.С. Зайцев // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, №4. – С. 9–15.
68. Челяпина, М.В. Клинические и электроэнцефалографические эффекты сульфата амантадина (ПК–Мерц) на фоне угнетенного сознания вследствие тяжелой травмы головного мозга / М.В. Челяпина, Е.В. Шарова, О.С. Зайцев // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – Т. 111, №5. – С. 24–28.
69. Челяпина, М.В. Синдром холинергической недостаточности при длительном угнетении сознания после тяжелой черепно–мозговой травмы / М.В. Челяпина, Е.В. Шарова, О.С. Зайцев // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т. 116, №7. – С. 17–24.
70. Aimaretti, G. Residual pituitary function after brain injury-induced hypopituitarism: a prospective 12-month study / G. Aimaretti, M.R. Ambrosio, C. Di Somma et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 90, №11. – P. 6085–6092.
71. Alstott, J. Modeling the impact of lesions in the human brain / J. Alstott, M. Breakspear, P. Hagmann et al. // PLoS. Comput. Biol. – 2009. – Vol. 5, №6. – e 1000408.

72. Andrews, K. Misdiagnosis of the vegetative state: retrospective study in a rehabilitation unit / K. Andrews, L. Murphy, R. Munday et al. // *Br. Med. J.* – 1996. – Vol. 313. – P. 13–16.
73. Annen, J. Regional brain volumetry and brain function in severely braininjured patients / J. Annen, G. Frasso, J.S. Crone et al. // *Ann. Neurol.* – 2018. – Vol. 83, №4. – P. 842–853.
74. Ansell, B.J. The Western Neuro Sensory Stimulation Profile: a tool for assessing slow-to-recover head-injured patients / B.J. Ansell, J.E. Keenan // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* – 1989. – Vol. 70. – P. 104–108.
75. Arnaldi, D. The prognostic value of sleep patterns in disorders of consciousness in the subacute phase / D. Arnaldi, M. Terzaghi, R. Cremascoli et al. // *Clin. Neurophysiol.* – 2016. – Vol. 127, №2. – P. 1445–1451.
76. Aru, J. Distilling the neural correlates of consciousness / J. Aru, T. Bachmann, W. Singer et al. // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2012. – Vol. 36, №2. – P. 737–746.
77. Baguley, I.J. Paroxysmal sympathetic hyperactivity after acquired brain injury: Consensus on conceptual definition, nomenclature, and diagnostic criteria / I.J. Baguley, I.E. Perkes, J.F. Fernandez-Ortega et al. // *J. Neurotrauma.* – 2014. – Vol. 31, №17. – P. 1515–1520.
78. Baguley, I.J. Pharmacological management of dysautonomia following traumatic brain injury / I.J. Baguley, I.D. Cameron, A.M. Green et al. // *Brain Injury.* – 2004. – Vol. 18, №5. – P. 409–417.
79. Baker, R. Altered activity in the central medial thalamus precedes changes in the neocortex during transitions into both sleep and propofol anesthesia / R. Baker, T.C. Gent, Q. Yang et al. // *J. Neurosci.* – 2014. – Vol. 34, №40. – P. 13326–13335.
80. Barton, D.J. Persistent Hypogonadotropic Hypogonadism in Men After Severe Traumatic Brain Injury: Temporal Hormone Profiles and Outcome Prediction / D.J. Barton, R.G. Kumar, E.H. McCullough et al. // *J. Head Trauma Rehabil.* – 2016. – Vol. 31, №4. – P. 277–287.

81. Bedini, G. Period3 gene in disorder of consciousness: The role of neuroimaging in understanding the relationship between genotype and sleep. A brief communication / G. Bedini, A. Bersano // *J. Neurol. Sci.* – 2017. – Vol. 381. – P. 220–225.
82. Bekinschtein, T.A. Sea slugs, subliminal pictures, and vegetative state patients: boundaries of consciousness in classical conditioning / T.A. Bekinschtein, M. Peeters, D. Shalom et al. // *Front. Psychol.* – 2011. – Vol. 2. – P. 337.
83. Bender, A. Persistent Vegetative State and Minimally Conscious State: A systematic review and meta-analysis of diagnostic procedures / A. Bender, R.J. Jox, E.Grill // *Dtsch. Arztebl. Int.* – 2015. – Vol. 112, №14. – P. 235–242.
84. Beuthien–Baumann, B..Persistent vegetative state: evaluation of brain metabolism and brain perfusion with PET and SPECT / B. Beuthien–Baumann, W, Handrick, T. Schmidt et al. // *Eur. J. Neurol.* – 2002. – Vol. 9, №6. – P. 671–617.
85. Bhowmick, S. Traumatic brain injuryinduced downregulation of Nrf2 activates inflammatory response and apoptotic cell death / S. Bhowmick, V. D'Mello, D. Caruso et al. // *J. Mol. Med. (Berl).* – 2019. – Vol. 97, №12. – P. 1627–1641.
86. Bodart, O. Measures of metabolism and complexity in the brain of patients with disorders of consciousness / O. Bodart, O. Gosseries, S. Wannez et al. // *NeuroImage Clin.* – 2017. – Vol. 14. – P. 354–362.
87. Boeve, B.F. Paroxysmal sympathetic storms («diencephalic seizures») after severe diffuse axonal head injury / B.F. Boeve, E.F. Wijdicks, E.E. Benarroch // *Mayo Clin. Proc.* – 1998. – Vol. 73, №2. – P. 148–152.
88. Bohannon, R.W. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity / R.W. Bohannon, M.B. Smith // *Phys. Ther.* – 1987. – Vol. 67, №2. – P. 206–207.
89. Boly, M. Auditory processing in severely brain injured patients: differences between the minimally conscious state and the persistent vegetative state / M. Boly, M.E. Faymonville, P. Peigneux et al. // *Arch. Neurol.* – 2004. – Vol. 61, №2. – P. 233–238.
90. Boly, M. Cerebral processing of auditory and noxious stimuli in severely brain injured patients: differences between VS and MCS / M. Boly, M.E. Faymonville, P. Peigneux et al. // *Neuropsychol. Rehabil.* – 2005. – Vol. 15, №3/ 4. – P. 283–289.

91. Boly, M. Functional connectivity in the default network during resting state is preserved in a vegetative but not in a brain dead patient / M. Boly, L. Tshibanda, A. Vanhaudenhuyse et al. // *Hum. Brain Mapp.* – 2009. – Vol. 30, №8. – P. 2393–2400.
92. Boly, M. Functional 'unlocking': bedside detection of covert awareness after severe brain damage / M. Boly, S. Laureys // *Brain.* – 2018. – Vol. 141, №5. – P. 1239–1241.
93. Boly, M. Hierarchical clustering of brain activity during human nonrapid eye movement sleep / M. Boly, V. Perlberg, G. Marrelec et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2012. – Vol. 109, №15. – P. 5856–5861.
94. Boly, M. Preserved feedforward but impaired top–down processes in the vegetative state / M. Boly, M.I. Garrido, O. Gosseries et al. // *Science.* – 2011. – Vol. 332, №6031. – P. 858–862.
95. Boly, M. When thoughts become action: an fMRI paradigm to study volitional brain activity in non–communicative brain injured patients / M. Boly, M.R. Coleman, M.H. Davis et al. // *NeuroImage.* – 2007. – Vol. 36, №3. – P. 979–992.
96. Bomalaski, M.N. Zolpidem for the Treatment of Neurologic Disorders: A Systematic Review / M.N. Bomalaski, E.S. Claflin, W. Townsend et al. // *JAMA Neurol.* – 2017. – Vol. 74, №9. – P. 1130–1139.
97. Braakman, R. Prognosis of the posttraumatic vegetative state / R. Braakman, W.B. Jennett, J.M. Minderhoud // *Acta Neurohir.* – 1988. – Vol. 95, №1/2. – P. 49–52.
98. Braiman, C. Cortical response to the natural speech envelope correlates with neuroimaging evidence of cognition in severe brain injury / C. Braiman, M.M. Conte, N.D. Schiff et al. // *Curr. Biol.* – 2018. – Vol. 28, №23. – P. 3833–3839.
99. Brefel–Courbon, C. Clinical and imaging evidence of zolpidem effect in hypoxic encephalopathy / C. Brefel–Courbon, P. Payoux, F. Ory et al. // *Ann. Neurol.* – 2007. – Vol. 62, №1. – P. 102–125.
100. Brennan, F. Pain management: a fundamental human right / F. Brennan, D. Carr M. // *Anesth. Analg.* – 2007. – Vol. 105, №1. – P. 205–221.
101. Brenner, R.P. The interpretation of the EEG in stupor and coma / R.P. Brenner // *Neurologist.* – 2005. – Vol. 11, №5. – P. 271–284.

102. Brooks, W.M. Metabolic and cognitive response to human traumatic brain injury: a quantitative proton magnetic resonance study/ W.M. Brooks, C.A. Stidley, H. Petropoulos et al. // *J. Neurotrauma*. – 2000. – Vol. 17, №8. – P. 629–640.

103. Bruno, M.A. From unresponsive wakefulness to minimally conscious PLUS and functional locked-in syndromes: recent advances in our understanding of disorders of consciousness / M.A. Bruno, A. Vanhaudenhuyse, A. Thibaut et al. // *J. Neurol.* – 2011. – Vol. 258, №7. – P. 1373–1384.

104. Bruno, M.A. Functional neuroanatomy underlying the clinical subcategorization of minimally conscious state patients / M.A. Bruno, S. Majerus, M. Boly et al. // *J. Neurol.* – 2012. – Vol. 259, №6. – P. 1087–1098.

105. Bruno, M.A. Multimodal neuroimaging in patients with disorders of consciousness showing "functional hemispherectomy" / M.A. Bruno, D. Fernández-Espejo, R. Lehenbre et al. // *Prog. Brain Res.* – 2011. – Vol. 193. – P. 323–333.

106. Bruno, M. Transitory vegetative state / unresponsive wakefulness syndrome: Does it exist? / M. Bruno, D. Ledoux, S. Laweys // *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine* / Ed. by J. – L. Vincent. – Berlin : Springer, 2012. – Vol. 1. – P. 759–770.

107. Calabro, R.S. Transient awakening from vegetative state: is high-dose zolpidem more effective? / R.S. Calabro, I. Arico, S. De Salvo et al. // *Psychiatry Clin. Neurosci.* – 2015. – Vol. 69, №2. – P. 122–123.

108. Carpentier, A. Early morphologic and spectroscopic magnetic resonance in severe traumatic brain injuries can detect "invisible brain stem damage and predict "vegetative states" / A. Carpentier, D. Galanaud // *J. Neurotrauma*. – 2006. – Vol. 23, №5. – P. 674–685.

109. Casali, A.G. A theoretically based index of consciousness independent of sensory processing and behavior / A.G. Casali, O. Gosseries, M. Rosanova et al. // *Sci. Transl. Med.* – 2013. – Vol. 5, iss. 198. – P. 105.

110. Cauda, F. Disrupted intrinsic functional connectivity in the vegetative state / F. Cauda, B.M. Micon, K. Sacco et al. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2009. – Vol. 80, №4. – P. 429–431.

111. Charland–Verville, V. The Role of Neuroimaging Techniques in Establishing Diagnosis, Prognosis and Therapy in Disorders of Consciousness / Francesca Pistoia / V. Charland–Verville, A. Carolei, S. Sacco et al. // *Open Neuroimag. J.* – 2016. – Vol. 10. – P. 52–68.
112. Chatelle, C. A sensitive scale to assess nociceptive pain in patients with disorders of consciousness / C. Chatelle, S. Majerus, J. Whyte et al. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2012. – Vol. 83, №12. – P. 1233–1237.
113. Chatelle, C. Changes in cerebral metabolism in patients with a minimally conscious state responding to zolpidem / C. Chatelle, A. Thibaut, O. Gosseries et al. // *Front. Hum. Neurosci.* – 2014. – Vol. 8. – P. 917.
114. Chatelle, C. Is the Nociception Coma Scale–revised a useful clinical tool for managing pain in patients with disorders of consciousness? / C. Chatelle, M.D. De Val, A. Catano et al. // *Clin. J. Pain.* – 2016. – Vol. 32, №4. – P. 321–326.
115. Chelyapina–Postnikova, M.V. A comparative clinical and encephalographic study on manifestation of the choline and dopamine deficiency syndromes in consciousness recovery after severe traumatic brain injury / M.V. Chelyapina–Postnikova, E.V. Sharova, O.S. Zaitsev // *Int. J. Med. Sci. Clin. Invent.* – 2019. – Vol. 6, №5. – P. 4468–4471.
116. Chennu, S. Brain networks predict metabolism, diagnosis and prognosis at the bed side in disorders of consciousness / S. Chennu, J. Annen, S. Wannez et al. // *Brain.* – 2017. – Vol. 140, №8. – P. 2120–2132.
117. Choe, B.Y. Neuronal dysfunction in patients with closed head injury evaluated by in vivo ¹H magnetic resonance spectroscopy / B.Y. Choe, T.S. Suh, K.H. Choi et al. // *Invest. Radiol.* – 1995. – Vol. 30. – P. 502–506.
118. Cincotta, M. No effects of 20 Hz–rTMS of the primary motor cortex in vegetative state: A randomised, sham–controlled study / M. Cincotta, F. Giovannelli, R. Chiaramonti et al. // *Cortex.* – 2015. – Vol. 71. – P. 368–376.
119. Cirillo, G. Neurobiological aftereffects of noninvasive brain stimulation / G. Cirillo, G. Di Pino, F. Capone et al. // *Brain Stimul.* – 2017. – Vol. 10, №1. – P. 1–18.

120. Ciurleo, R. Pharmacotherapy for disorders of consciousness: are 'awakening' drugs really a possibility? / R. Ciurleo, P. Bramanti, R.S. Calabro // *Drugs*. – 2013. – Vol. 73, №17. – P. 1849–1862.
121. Clauss, R.P. Drug induced arousal from the permanent vegetative state / R.P. Clauss, W. Nel // *NeuroRehabilitation*. – 2006. – Vol. 21, №1. – P. 23–28.
122. Clauss, R.P. Effect of zolpidem on brain injury and diaschisis as detected by ^{99m}Tc HMPAO brain SPECT in humans / R.P. Clauss, W.H. Nel // *Arzneimittelforschung*. – 2004. – Vol. 54, №10. – P. 641–646.
123. Clauss, R.P. Extraordinary arousal from semi-comatose state on zolpidem. A case report / R.P. Clauss, W.M. Guldenpfennig, H.W. Nel et al. // *Med. J.* – 2000. – Vol. 90, №1. – P. 68–72.
124. Cohen, S.I. Increased arousal in a patient with anoxic brain injury after administration of zolpidem / S.I. Cohen, T.T. Duong // *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* – 2008. – Vol. 87, №3. – P. 229–231.
125. Consensus Conference. Rehabilitation of persons with traumatic brain injury. NIH consensus development panel on rehabilitation of persons with traumatic brain injury // *JAMA*. – 1999. – Vol. 282, №10. – P. 974–983.
126. Corral L. Impact of nonneurological complications in severe traumatic brain injury outcome / L. Corral, C.F. Javierre, J.L. Ventura // *Crit. Care*. – 2012. – Vol.16, №2. – R44.
127. Crone, J.S. Altered network properties of the fronto-parietal network and the thalamus in impaired consciousness / J.S. Crone, A. Soddu, Y. Höller et al. // *Neuroimage Clin*. – 2014. – Vol. 4. – P. 240–248.
128. Crone, J.S. Altered network properties of the fronto-parietal network and the thalamus in impaired consciousness / J.S. Crone, A. Soddu, Y. Holler et al. // *Neuroimage Clin*. – 2013. – Vol. 4. – P. 240–248.
129. Crone, J.S. Deactivation of the default mode network as a marker of impaired consciousness: an fMRI study / J.S. Crone, G. Ladurner, Y. Holler et al. // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 6, №10. – e26373.

130. Cruse, D. Bedside detection of awareness in the vegetative state: a cohort study / D. Cruse, S. Chennu, C. Chatelle et al. // *Lancet*. – 2011. – Vol. 378, №9809. – P. 2088–2094.
131. Danielsen, E.R. Magnetic resonance spectroscopy diagnosis of neurological diseases / E.R. Danielsen, B. Ross. – New York: Marcel Dekker, 1999. – 319 p.
132. De Graaf, T.A. The ‘correlates’ in neural correlates of consciousness / T. A. de Graaf, P. J. Hsieh, A.T. Sack // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2012. – Vol. 36, №1. – P. 191–197.
133. Dehaene, S. Cerebral mechanisms of word masking and unconscious repetition priming / S. Dehaene, L. Naccache, L. Cohen et al. // *Nat. Neurosci.* – 2001. – Vol. 4, №7. – P. 752–758.
134. Dehaene, S. Conscious, preconscious, and subliminal processing: a testable taxonomy / S. Dehaene, J.P. Changeux, L. Naccache et al. // *Trends Cogn. Sci.* – 2006. – Vol. 10, №5. – P. 204–211.
135. Dehaene, S. Towards a cognitive neuroscience of consciousness: basic evidence and a workspace framework / S. Dehaene, L. Naccache // *Cognition*. – 2001. – Vol. 79, №1/2. – P. 1–37.
136. Demertzi, A. Dualism persists in the science of mind / A. Demertzi, C. Liew, D. Ledoux et al. // *Ann. New York Acad. Sci.* – 2009. – Vol. 1157. – P. 1–9.
137. Demertzi, A. Intrinsic functional connectivity differentiates minimally conscious from unresponsive patients / A. Demertzi, G. Antonopoulos, L. Heine et al. // *Brain*. – 2015. – Vol. 138, №9. – P. 2619–2631.
138. Demertzi, A. Multiple fMRI system-level baseline connectivity is disrupted in patients with consciousness alterations / A. Demertzi, F. Gómez, J.S. Crone et al. // *Cortex*. – 2014. – Vol. 52. – P. 35–46.
139. Demertzi, A. Pain perception in disorders of consciousness: Neuroscience, clinical care, and ethics in dialogue / A. Demertzi, E. Racine, M.A. Bruno et al. // *Neuroethics*. – 2013. – Vol. 6. – P. 37–50.

140. Demotte, R. Politique de la santé à mener à l'égard des patients en état végétatif persistant ou en état paucirelationnel / R. Demotte // *Moniteur Belge*. – 2004. – Vol. 69. – P. 334–340.
141. Deshpande, G. Instantaneous and causal connectivity in resting state brain networks derived from functional MRI data / G. Deshpande, P. Santhanam, X. Hu // *Neuroimage*. – 2011. – Vol. 54, №2. – P. 1043–1052.
142. Di Perri, C. Limbic hyperconnectivity in the vegetative state / C. Di Perri, S. Bastianello, A.J. Bartsch et al. // *Neurology*. – 2013. – Vol. 81, №16. – P. 1417–1424.
143. Di, H. Assessment of visual fixation in vegetative and minimally conscious states / H. Di, Y. Nie, X. Hu et al. // *BMC Neurol*. – 2014. – Vol. 14. – P. 147.
144. Di, H. Neuroimaging activation studies in the vegetative state: predictors of recovery? / H. Di, M. Boly, X. Weng et al. // *Clin. Med. (Lond.)* – 2008. – Vol. 8, №5. – P. 502–507.
145. Dolce, G. Clinical signs and early prognosis in vegetative state: a decisional tree, data– mining study / G. Dolce, M. Quintieri, S. Serra et al. // *Brain Inj.* – 2008. – Vol. 22, iss.7/8. – P. 617–623.
146. Dolce, G. Dysautonomia and clinical outcome in vegetative state / G. Dolce, M. Quintieri, E. Leto et al. // *J. Neurotrauma*. – 2008. – Vol. 25. – P. 1079–1082.
147. Du, B. Zolpidem arouses patients in vegetative state after brain injury: quantitative evaluation and indications / B. Du, A. Shan, Y. Zhang et al. // *Am. J. Med. Sci.* – 2014. – Vol. 347, №3. – P. 178–182.
148. Dubowitz, D.J. MR of hypoxic encephalopathy in children after near drowning: Correlation with quantitative proton MR spectroscopy and clinical outcome / D.J. Dubowitz, S. Bluml // *Am. J. Neuroradiol.* – 1998. – Vol. 19, №9. – P. 1617–1627.
149. Dusick, J.R. Pathophysiology of hypopituitarism in the setting of brain injury / J.R. Dusick, C. Wang, P. Cohan et al. // *Pituitary*. – 2012. – Vol. 15, №1. – P. 2–9.
150. Edlow, B.L. Early detection of consciousness in patients with acute severe traumatic brain injury / B.L. Edlow, C. Chatelle, C.A. Spencer et al. // *Brain*. – 2017. – Vol. 140. – P. 2399–2414.

151. Estraneo, A. Clinical and electroencephalographic on–off effect of amantadine in chronic non–traumatic minimally conscious state / A. Estraneo, A. Pascarella, P. Moretta et al. // *J. Neurol.* – 2015. – Vol. 262, №6. – P. 1584–1586.

152. Estraneo, A. Standard EEG in diagnostic process of prolonged disorders of consciousness / A. Estraneo, V. Loreto, I. Guarino et al. // *Clin. Neurophysiol.* – 2016. – Vol. 127, №6. – P. 2379–2385.

153. Fernández–Espejo, D. A role for the default mode network in the bases of disorders of consciousness / D. Fernández–Espejo, A. Soddu, D. Cruse et al. // *Ann. Neurol.* – 2012. – Vol. 72, №3. – P. 335–343.

154. Fernández–Espejo, D. A thalamocortical mechanism for the absence of overt motor behavior in covertly aware patients / D. Fernández–Espejo // *JAMA Neurol.* – 2015. – Vol. 72, №12. – P. 1442–1450.

155. Fernández–Espejo, D. Combination of diffusion tensor and functional magnetic resonance imaging during recovery from the vegetative state / D. Fernández–Espejo, C. Junque, D. Cruse et al. // *BMC Neurol.* – 2010. – Vol. 10. – P. 77.

156. Fernández–Ortega, J.F. Prognostic influence and computed tomography findings in dysautonomic crises after traumatic brain injury / J.F. Fernández–Ortega, M.A. Prieto–Palomino, A. Muñoz–López et al. // *J. Trauma.* – 2006. – Vol. 61, №5. – P. 1129–1133.

157. Forgacs, P. B. Preservation of electroencephalographic organization in patients with impaired consciousness and imaging–based evidence of command–following / P. B. Forgacs, M.M. Conte, E.A. Fridman et al. // *Ann. Neurol.* – 2014. – Vol. 76, №6. – P. 869–879.

158. Formisano, R. An international survey on diagnostic and prognostic protocols in patients with disorder of consciousness / R. Formisano, M. Giustini, M. Aloisi et al. // *Brain Inj.* – 2019. – Vol. 33, №8. – P. 974–984.

159. Formisano, R. Functional locked–in syndrome as recovery phase of vegetative state / R. Formisano, M. D’Ippolito, S. Catani // *Brain Inj.* – 2013. – Vol. 27, №11. – P. 1332–1332.

160. Fridman, E.A. Neuromodulation of the conscious state following severe brain injuries / E.A. Fridman, N.D. Schiff // *Curr. Opin. Neurobiol.* – 2014. – Vol. 29. – P. 172–177.
161. Fuller, P. M. Reassessment of the structural basis of the ascending arousal system / P. M. Fuller, P. Fuller, D. Sherman et al. // *J. Comp. Neurol.* – 2011. – Vol. 519, №5. – P. 933–956.
162. Ganesh, S. Medical comorbidities in disorders of consciousness patients and their association with functional outcomes / S. Ganesh, A. Guernon, L. Chalcraft et al. // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* – 2012. – Vol. 94, №10. – P. 1899–1907.
163. Garg, R.K. Subacute sclerosing panencephalitis / R.K. Garg, A. Mahadevan, H.S. Malhotra et al. // *Rev. Med. Virol.* – 2019. – Vol. 29, №5. – e 2058.
164. Garnett, M.R. Early proton magnetic resonance spectroscopy in normal-appearing brain correlates with outcome in patients following traumatic brain injury / M.R. Garnett, A.M. Blamire, R.G. Corkill et al. // *Brain.* – 2000. – Vol. 123, №10. – P. 2046–2054.
165. Giacino, J.T. Diagnostic and prognostic guidelines for the vegetative and minimally conscious states / J.T. Giacino, K. Kalmar // *Neuropsychol. Rehabil.* – 2005. – Vol. 15, №3/4. – P. 166–174.
166. Giacino, J.T. Disorders of consciousness after acquired brain injury: the state of the science / J.T. Giacino, J.J. Fins, S. Laureys et al. // *Nat. Rev. Neurol.* – 2014. – Vol. 10, №2. – P. 99–114.
167. Giacino, J.T. Minimum Competency Recommendations for Programs that Provide Rehabilitation Services for Persons with Disorders of Consciousness: A Position Statement of the American Congress of Rehabilitation Medicine and the National Institute on Disability, Independent Living and Rehabilitation Research Traumatic Brain Injury Model Systems [Electronic resource] / J.T. Giacino, J. Whyte, R. Nakase-Richardson et al. // *Arch. Phys. Med. Rehab.* – 2020. – Access mode: <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2020.01.013>.
168. Giacino, J.T. Monitoring rate of recovery to predict outcome in minimally responsive patients / J.T. Giacino, M.A. Kezmarsky, J. DeLuca et al. // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* – 1991. – Vol. 72, №11. – P. 897–901.

169. Giacino, J.T. Placebocontrolled trial of amantadine for severe traumatic brain injury / J.T. Giacino, J. Whyte, E. Bagiella et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 366, №9. – P. 819–826.

170. Giacino, J.T. The JFK Coma Recovery Scale–Revised: measurement characteristics and diagnostic utility / J.T. Giacino, K. Kalmar, J. Whyte // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* – 2004. – Vol. 85, №12. – P. 2020–2029.

171. Giacino, J.T. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria / J.T. Giacino, S. Ashwal, N. Childs et al. // *Neurology.* – 2002. – Vol. 58, №3. – P. 349–353.

172. Giacino, J.T. The vegetative and minimally conscious states: A comparison of clinical features and outcome / J.T. Giacino, K. Kalmar // *J. Head Trauma Rehabil.* – 1997. – Vol. 12. – P. 36–51.

173. Giacino, J.T. The vegetative and minimally conscious states: consensus-based criteria for establishing diagnosis and prognosis / J.T. Giacino // *NeuroRehabilitation.* – 2004. – Vol. 19, №4. – P. 293–298.

174. Giacino, J.T. Practice guideline update recommendations summary: disorders of consciousness: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology; the American Congress of Rehabilitation Medicine; and the National Institute on Disability, Independent Living, and Rehabilitation Research / J.T. Giacino, D.I. Katz, N.D. Schiff et al. // *Neurology.* – 2018. – Vol. 91, №10. – P. 450–460.

175. Giovannetti, A.M. Children in vegetative state and minimally conscious state: patients' condition and caregivers' burden / A.M. Giovannetti, M. Pagani, D. Sattin et al. // *Sci. World J.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 232149.

176. Gosseries, O. Amantadine, apomorphine and zolpidem in the treatment of disorders of consciousness / O. Gosseries, V. Charland–Verville, M. Thonnard et al. // *Curr. Pharm. Des.* – 2014. – Vol. 20, №26. – P. 4167–4184.

177. Gosseries, O. Measuring consciousness in severely damaged brains / O. Gosseries, H. Di, S. Laureys et al. // *Annu. Rev. Neurosci.* – 2014. – Vol. 37. – P. 457–478.

178. Gosseries, O. Recent advances in disorders of consciousness: focus on the diagnosis / O. Gosseries, N.D. Zasler, S. Laureys // *Brain Inj.* – 2014, №9. – Vol. 28. – P. 1141–1150.
179. Gusnard, D.A. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain / D.A. Gusnard, M.E. Raichle // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2001. – Vol. 2, №10. – P. 685–694.
180. Hagmann, P. Mapping the structural core of human cerebral cortex / P. Hagmann, L. Cammoun, X. Gigandet et al. // *PLoS Biol.* – 2008. – Vol. 6, №7. – e159.
181. Hall, C.N. Capillary pericytes regulate cerebral blood flow in health and disease / C.N. Hall, C. Reynell, B. Gesslein et al. // *Nature.* – 2014. – Vol. 508(7494). – P. 55–60.
182. Hammond, F.M. Disorders of consciousness due to traumatic brain injury: functional status ten years postinjury / F.M. Hammond, J.T. Giacino, R. Nakase Richardson et al. // *J. Neurotrauma.* – 2019. – Vol. 36. – P. 1136–1146.
183. Hannawi, Y. Resting brain activity in disorders of consciousness: a systematic review and meta-analysis / Y. Hannawi, M.A. Lindquist, B.S. Caffo et al. // *Neurology.* – 2015. – Vol. 84, №12. – P. 1272–1280.
184. Heiss, W.D. PET in coma and in vegetative state / W.D. Heiss // *Eur. J. Neurol.* – 2012. – Vol. 19, №2. – P. 207–211.
185. Hermans, G. Interobserver agreement of Medical Research Council sum-score and handgrip strength in the intensive care unit / G. Hermans, B. Clerckx, T. Vanhullebusch et al. // *Muscle Nerve.* – 2012. – Vol. 45. – P. 18–25.
186. Hofmeijer, J. EEG in postanoxic coma: Prognostic and diagnostic value / J. Hofmeijer, M. D. van Putten // *Clin. Neurophysiol.* – 2016. – Vol. 127, №4. – P. 2047–2055.
187. Holshouser, B.A. Prospective longitudinal proton magnetic resonance spectroscopic imaging in adult traumatic brain injury / B.A. Holshouser, K.A. Tong // *J. Magn. Reson. Imaging.* – 2006. – Vol. 24, №1. – P. 33–40.
188. Honey, C.J. Dynamical consequences of lesions in cortical networks / C.J. Honey, O. Sporns // *Hum. Brain. Mapp.* – 2008. – Vol. 29, №7. – P. 802–809.

189. Honey, C.J. Predicting human resting-state functional connectivity from structural connectivity / C.J. Honey, O. Sporns, L. Cammoun et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2009. – Vol. 106, №6. – P. 2035–2040.
190. Horiguchi, J. Effects of long-term amantadine treatment on clinical symptoms and EEG of a patient in a vegetative state / J. Horiguchi, Y. Inami, T. Shoda // *Clin. Neuropharmacol.* – 1990. – Vol. 13, №1. – P. 84–88.
191. Huisman, T. Diffusion-weighted imaging for the evaluation of diffuse axonal injury in closed head injury / T. Huisman, A. Sorensen, K. Hergan et al. // *J. Comput. Assist. Tomogr.* – 2003. – Vol. 27, №1. – P. 5–11.
192. Iazeva, E.G. A russian validation study of the coma recovery scale-revised (crs-r) / E.G. Iazeva, L.A. Legostaeva, A.A. Zimin et al. // *Brain Injury.* – 2019. – Vol. 33, №2. – P. 218–225.
193. Isono, M. Sleep cycle in patients in a state of permanent unconsciousness / M. Isono // *Brain Inj.* – 2002. – Vol. 16, №8. – P. 705–712.
194. Ito, T. Serum cortisol as a predictive marker of the outcome in patients resuscitated after cardiopulmonary arrest / T. Ito, D. Saitoh, A. Takasu et al. // *Resuscitation.* – 2004. – Vol. 62, №1. – P. 55–60.
195. Izzo, G. Pituitary dysfunction and its association with quality of life in traumatic brain injury / G. Izzo, A. Tirelli, E. Angrisani et al. // *Int. J. Surg.* – 2016. – Vol. 284; suppl. 1. – S103–108.
196. Jennett, B. Persistent vegetative state after brain damage: a syndrome in search of a name / B. Jennett, F. Plum // *Lancet.* – 1972. – Vol. 299, №7753. – P. 734–737.
197. Jennett, B. The vegetative state / B. Jennett // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 73, №4. – P. 355–357.
198. Jennett, B. Thirty years of the vegetative state: clinical, ethical and legal problems / B. Jennett // *Prog. Brain Res.* – 2005. – Vol. 150. – P. 537–543.
199. Jennett, B. Years of the vegetative state: clinical, ethical and legal problems / B. Jennett // *The boundaries of consciousness: neurobiology and neuropathology* / Ed. by S. Laureys. – Amsterdam: Elsevier, 2005. – Vol. 150. – P. 541–548.

200. Kang, X. Development of a simple score to predict outcome for unresponsive wakefulness syndrome / X. Kang, L. Li, D. Wei et al. // *Crit Care*. –2014. – Vol. 18, №1. – R 37.

201. Kaplan, P. W. Clinical correlates and prognosis in early spindle coma / P. W. Kaplan // *Clin. Neurophysiol.* – 2000. –Vol. 111, №4. – P. 584–590.

202. Kassubek, J. Activation of a residual cortical network during painful stimulation in long-term postanoxic vegetative state: a 15O–H₂O PET study / J. Kassubek, F.D. Juengling, T. Els et al. // *J. Neurol. Sci.* – 2003. –Vol. 212, №1/2. – P. 85–91.

203. Katz, D.I. Natural history of recovery from brain injury after prolonged disorders of consciousness: outcome of patients admitted to inpatient rehabilitation with 1–4 year follow-up / D.I. Katz, M. Polyak, D. Coughlan et al. // *Prog. Brain Res.* – 2009. –Vol. 177. – P. 73–88.

204. Kim, J. How well does structural equation modeling reveal abnormal brain anatomical connections? An fMRI simulation study / J. Kim, B. Horwitz // *Neuroimage*. – 2009. –Vol. 45, №4. – P. 1190–1198.

205. Koch, C. Neural correlates of consciousness: progress and problems / C. Koch, M. Massimini, M. Boly et al. // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2016. –Vol. 17, №5. – P. 307–321.

206. Kondziella, D. European Academy of Neurology guideline on the diagnosis of coma and other disorders of consciousness [Electronic resource] / D. Kondziella, A. Bender, K. Diserens et al. // *Eur. J. Neurol.* – 2020. – Vol. 23. – Access mode: [http : // doi. 10.1111/ene.14151](http://doi.10.1111/ene.14151).

207. Kondziella, D. Functional MRI for assessment of the default mode network in acute brain injury / D. Kondziella, P. M. Fisher, V.A. Larsen et al. // *Neurocrit. Care*. – 2017. – Vol. 27. – P. 401–406.

208. Kondziella, D. Preserved consciousness in vegetative and minimal conscious states: systematic review and meta-analysis / D. Kondziella, C.K. Friberg, V.G. Frokjaer et al. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2016. – Vol. 87, №5. – P. 485–492.

209. Kondziella, D. Public perception of the vegetative state/unresponsive wakefulness syndrome: a crowdsourced study / D. Kondziella, M.C. Cheung, A. Dutta // *Peer J*. – 2019. – Vol. 7. – e 6575.

210. Kremneva, E.I. Feasibility of non-gaussian diffusion metrics in chronic disorders of consciousness / E.I. Kremneva, L.A. Legostaeva, S.N. Morozova et al. // *Brain Sci.* – 2019. – Vol. 9, №5. – e 123.

211. Kuo, H.I. Acute and chronic effects of noradrenergic enhancement on transcranial direct current stimulation-induced neuroplasticity in humans / H.I. Kuo, W. Paulus, G. Batsikadze et al. // *J. Physiol.* – 2017. – Vol. 595. – P. 1305–1314.

212. Lammi, M.H. The minimally conscious state and recovery potential: a follow-up study 2 to 5 years after traumatic brain injury / M.H. Lammi, V.H. Smith, R.L. Tate et al. // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* – 2005. – Vol. 86. – P. 746–754.

213. Laureys, S. Brain function in the vegetative state / S. Laureys, S. Antoine, M. Boly et al. // *Nucl. Med. Commun.* – 2003. – Vol. 24, №6. – P. 643–649.

214. Laureys, S. Cerebral metabolism during vegetative state and after recovery to consciousness / S. Laureys, C. Lemaire, P. Maquet et al. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 67, №1. – P. 121.

215. Laureys, S. Cortical processing of noxious somatosensory stimuli in the persistent vegetative state / S. Laureys, M.E. Faymonville, P. Peigneux et al. // *Neuroimage.* – 2002. – Vol. 17, №2. – P. 732–741.

216. Laureys, S. Impaired effective cortical connectivity in vegetative state: preliminary investigation using PET / S. Laureys, S. Goldman, C. Phillips et al. // *Neuroimage.* – 1999. – Vol. 9, №4. – P. 377–382.

217. Laureys, S. Restoration of thalamocortical connectivity after recovery from persistent vegetative state / S. Laureys, M.E. Faymonville, A. Luxen et al. // *Lancet.* – 2000. – Vol. 355, №9217. – P. 1790–1791.

218. Laureys, S. The changing spectrum of coma / S. Laureys, M. Boly // *Nat. Clin. Pract. Neurol.* – 2008. – Vol. 4, №10. – P. 544–546.

219. Laureys, S. Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome / S. Laureys, G.G. Celesia, F. Cohadon et al. // *BMC Med.* – 2010. – Vol. 8, №1. – P. 68.

220. Laureys, S. What is it like to be vegetative or minimally conscious? / S. Laureys, M. Boly // *Curr. Opin. Neurol.* – 2007. – Vol. 20, №6. – P. 609–613.

221. Legostaeva, L. Stimulation of the angular gyrus improves the level of consciousness / L. Legostaeva, A. Poydasheva, E. Iazeva et al. // *Brain Sci.* – 2019. – Vol. 9, №5. – P. 103.

222. Lehnerer, S.M. Awakening with amantadine from a persistent vegetative state after subarachnoid haemorrhage / S.M. Lehnerer, F. Scheibe, R. Buchert et al. // *BMJ Case Rep.* – 2017. – Vol.2017. – pii.bcr–2017–220305.

223. Letzkus, L. Paroxysmal sympathetic hyperactivity: Autonomic instability and muscle over-activity following severe brain injury / L. Letzkus, J. Keim–Malpass, C. Kennedy // *Ann. Neurol.* – 2010. – Vol. 68, №2. – P. 126–135.

224. Lissauer, M.E. Coagulation and complement protein differences between septic and uninfected systemic inflammatory response syndrome patients / M.E. Lissauer, S.B. Johnson, G. Siuzdak et al. // *J. Trauma.* – 2007. – Vol. 62, №5. – P. 1082–1092.

225. Liu, P. Effects of High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Cerebral Hemodynamics in Patients with Disorders of Consciousness: A Sham-Controlled Study / P. Liu, J. Gao, S. Pan et al. // *Eur. Neurol.* – 2016. – Vol.76, №1/2. – P. 1–7.

226. Lo, Y. Zolpidem and its effects on hypoxic encephalopathy / Y. Lo, E. Tan, P. Ratnagopal et al. // *Ann. Neurol.* – 2008. – Vol. 64, №4. – P. 477–478.

227. Luaute, J. Long-term outcomes of chronic minimally conscious and vegetative states / J. Luaute, D. Maucort–Boulch, L. Tell et al. // *Neurology.* – 2010. – Vol. 75, №3. – P. 246–252.

228. Lucca, L.F. Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity Rate in Vegetative or Minimally Conscious State after Acquired Brain Injury Evaluated by Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity Assessment Measure / L.F. Lucca, L. Pignolo, E. Leto et al. // *J. Neurotrauma.* – 2019. – Vol. 36, №16. – P. 2430–2434.

229. Lutkenhoff, E.S. Thalamic and extrathalamic mechanisms of consciousness after severe brain injury / E.S. Lutkenhoff, J. Chiang, L. Tshibanda et al. // *Ann. Neurol.* – 2015. – Vol. 78, №1. – P. 68–76.

230. Machado, C.A. Cuban perspective on management of persistent vegetative state / C. Machado, M. Estévez, R. Rodríguez // *Med. Rev.* – 2012. – Vol. 14, №1. – P. 44–48.

231. Machado, C. Autonomic, EEG, and behavioral arousal signs in a PVS case after zolpidem intake / C. Machado, M. Estévez, J. Pérez–Nellar et al. // *Can. J. Neurol. Sci.* – 2011. – Vol. 38, №2. – P. 341–344.

232. MacVicar, B.A. Astrocyte regulation of blood ow in the brain / B.A. MacVicar, E.A. Newman // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* – 2015. – Vol. 7, №5. – pii: a020388.

233. Malinowska, U. Electroencephalographic profiles for differentiation of disorders of consciousness / U. Malinowska, C. Chatelle, M. A. Bruno et al. // *BioMed. Eng. Online.* – 2013. – Vol. 12. – P. 109.

234. Marino, S. Acute metabolic brain changes following traumatic brain injury and their relevance to clinical severity and outcome / S. Marino, E. Zei, M. Battaglini et al. // *J. Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2007. – Vol. 78, №5. – P. 501–507.

235. Marino, S. Functional connectivity in disorders of consciousness: methodological aspects and clinical relevance / S. Marino, L. Bonanno, A. Giorgio // *Brain Imaging Behav.* – 2016. – Vol. 10, №2. – P. 604–608.

236. Measure Harald Scales and Scores in Neurology Quantification of Neurological deficits in Research and Practice / Harald Measure, K.Papke. – Stuttgart; New York: Thieme, 2004. – 448 p.

237. Medical aspects of the persistent vegetative state. The Multi–Society Task Force on persistent vegetative state // *N. Engl. J. Med.* – 1994. – Vol. 330, №21. – P. 1499–1508.

238. Mhuirheartaigh, R.N. Cortical and subcortical connectivity changes during decreasing levels of consciousness in humans: a functional magnetic resonance imaging study using propofol / R.N. Mhuirheartaigh, D. Rosenorn–Lanng, R .Wise et al. // *J. Neurosci.* – 2010. – Vol. 30, №27. – P. 9095–9102.

239. Moffett, J.R. N–acetylaspartate in the CNS: from neurodiagnostics to neurobiology / J.R. Moffett, B. Ross, P. Arun et al. // *Prog. Neurobiol.* – 2007. –Vol. 81. – P. 189–131.

240. Monti, M.M. Dynamic change of global and local information processing in propofol–induced loss and recovery of consciousness / M.M. Monti, E.S. Lutkenhoff, M. Rubinov et al. // *PLoS Comput. Biol.* – 2013. – Vol. 9, №10. – e1003271.

241. Monti, M.M. Thalamofrontal connectivity mediates topdown cognitive functions in disorders of consciousness / M.M. Monti, M. Rosenberg, P. Finoia et al. // *Neurology*. – 2015. – Vol. 84. – P. 167–73.
242. Monti, M.M. Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness / M.M. Monti, A. Vanhaudenhuyse, M.R. Coleman et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362, №7. – P. 579–589.
243. Munno, I. Evaluation of hypothalamic–pituitary–adrenocortical hormones and inflammatory cytokines in patients with persistent vegetative state / I. Munno, S. Damiani, R. Scardapane et al. // *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* – 1998. – Vol. 20, №4. – P. 519–522.
244. Naccache, L. Minimally conscious state or cortically mediated state? / L. Naccache // *Brain*. – 2018. – Vol. 141. – P. 949–960.
245. Nakayama, N. Relationship between regional cerebral metabolism and consciousness disturbance in traumatic diffuse brain injury without large focal lesions: an FDG–PET study with statistical parametric mapping analysis / N. Nakayama, A. Okumura, J. Shinoda et al. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2006. – Vol. 77, №7. – P. 856–862.
246. Newcombe, V.F. J. Aetiological differences in neuroanatomy of the vegetative state: insights from diffusion tensor imaging and functional implications / V.F. J. Newcombe, G.B. Williams, D. Scoffings et al. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2010. – Vol. 81, №5. – P. 552–561.
247. Norton, L. Disruptions of functional connectivity in the default mode network of comatose patients / L. Norton, R.M. Hutchison, G.B. Young et al. // *Neurology*. – 2012. – Vol. 78, №3. – P. 175–181.
248. Oksenberg, A. Phasic activities of rapid eye movement sleep in vegetative state patients / A. Oksenberg // *Sleep*. – 2001. – Vol. 24, №6. – P. 703–706.
249. Okumura, Y. Brain activation by music in patients in a vegetative or minimally conscious state following diffuse brain injury / Y. Okumura, Y. Asano, S. Takenaka et al. // *Brain Inj.* – 2014. – Vol. 28, №7. – P. 944–950.
250. Owen, A.M. Detecting awareness in the vegetative state / A.M. Owen, M.R. Coleman, M. Boly et al. // *Science*. – 2006. – Vol. 313, №5792. – P. 1402.

251. Owen, A.M. *Into the Gray Zone: A Neuroscientist Explores the Mysteries of the Brain and the Border Between Life and Death* / A.M. Owen. – Hardcover: Scribner, 2017. – 320 p.

252. Panagiotaropoulos, T.I. Subjective visual perception: from local processing to emergent phenomena of brain activity / T.I. Panagiotaropoulos, V. Kapoor, N.K. Logothetis // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* – 2014. – Vol. 369, №1641: 20130534.

253. Pattoneri, P. Circadian blood pressure and heart rate changes in patients in a persistent vegetative state after traumatic brain injury / P. Pattoneri // *J. Clin. Hypertens (Greenwich)*. – 2005. – Vol. 7, №12. – P. 734–739.

254. Peng, W.G. Suppression of glymphatic fluid transport in a mouse model of Alzheimer's disease / W.G. Peng, T.M. Achariyar, B.M. Li et al. // *Neurobiol Dis.* – 2016. – Vol. 93. – P. 215–225.

255. Perkes, I. A review of paroxysmal sympathetic hyperactivity after acquired brain injury / I. Perkes, I.J. Baguley, M.T. Nott // *Brain Inj.* – 2016. – Vol. 30, №10. – P. 1181–1185.

256. Perlberg, V. Relation between brain lesion location and clinical outcome in patients with severe traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging study using voxel-based approaches / V. Perlberg, L. Puybasset, E. Tollard et al. // *Hum. Brain Mapp.* – 2009. – Vol. 30, №12. – P. 3924–3933.

257. Phillips, C.L. Relevance vector machine consciousness classifier applied to cerebral metabolism of vegetative and locked-in patients / C.L. Phillips, M.A. Bruno, P. Maquet et al. // *Neuroimage.* – 2011. – Vol. 56, №2. – P. 797–808.

258. Pignolo, L. Decreasing incidence of paroxysmal Sympathetic Hyperactivity Syndrome in the vegetative state / L. Pignolo, S. Rogano, M. Quintieri et al. // *J. Rehabil. Med.* – 2012. – Vol. 44, №6. – P. 502–504.

259. Pistoia, F. Silencing the brain may be better than stimulating it. The GABA effect / F. Pistoia, M. Sarà, S. Sacco et al. // *Curr. Pharm. Des.* – 2014. – Vol. 20, №26. – P. 4154–4166.

260. Plog, B.A. The glymphatic system in central nervous system health and disease: past, present, and future / B.A. Plog, M. Nedergaard // *Annu. Rev. Pathol.* – 2018. – Vol. 13. – P. 379–394.
261. Poidasheva, A.G. Rtms application in disorders of consciousness / A.G. Poidasheva, L.A. Legostaeva, E.G. Mochalova et al. // *Clin. Neurophysiol.* – 2018. – Vol. 129, №1. – e153.
262. Posner, J.B. Plum and Posner's diagnosis of stupor and coma / J.B. Posner, C.B. Saper, N.D. Schiff et al. – 4 th ed. – New York: Oxford University Press, 2007. – 416 p.
263. Potentials, A. Vegetative versus Minimally Conscious States: A Study Using TMS–EEG, Sensory and Event–Related / A. Potentials, C. Ragazzoni, D.Pirulli et al. // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, №2. – e57069.
264. Power, J.D. Functional network organization of the human brain / J.D. Power, A.L. Cohen, S.M. Nelson et al. // *Neuron.* – 2011. – Vol. 72, №4. – P. 665–678.
265. Power, J.D. Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion / J.D. Power, K.A. Barnes, A.Z. Snyder et al. // *Neuroimage.* – 2012. – Vol. 59, №3. – P. 2142–2154.
266. Qin, P. How are different neural networks related to consciousness? / P. Qin, X. Wu, Z. Huang et al. // *Ann. Neurol.* – 2015. – Vol. 78, №4. – P. 594–605.
267. Rabinstein, A.A. Paroxysmal sympathetic hyperactivity in the neurological intensive care unit / A.A. Rabinstein // *Neurol. Res.* – 2007. – Vol. 29. – P. 680–682.
268. Rappaport, M. Evaluation of coma and vegetative states / M. Rappaport, A.M. Dougherty, D.L. Kelting // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* – 1992. – Vol. 73. – P. 628–634.
269. Rappaport, M. The Coma/Near Coma Scale [Electronic resource] / M. Rappaport. – Access mode : <http://www.tbims.org/combi/cnc>.
270. Reynolds, J.C. Methylphenidate and amantadine to stimulate reawakening in comatose patients resuscitated from cardiac arrest / J.C. Reynolds, J.C. Rittenberger, C.W. Callaway // *Resuscitation.* – 2013. – Vol. 84, №6. – P. 818–824.
271. Rodriguez–Rojas, R. Zolpidem induces paradoxical metabolic and vascular changes in a patient with PVS / R. Rodriguez–Rojas, C. Machado, L. Alvarez et al. // *Brain Inj.* – 2013. – Vol. 27, №11. – P. 1320–1329.

272. Rohaut, B. Uncovering consciousness in unresponsive ICU patients: technical, medical and ethical considerations / B. Rohaut, A. Eliseyev, J. Claassen // *Crit. Care.* – 2019. – Vol. 23. – P. 78.

273. Roquet, D. Resting-state networks distinguish locked-in from vegetative state patients / D. Roquet, J.R. Foucher, P. Froehlig et al. // *Neuroimage Clin.* – 2016. – Vol. 12. – P. 16–22.

274. Rosanova, M. Recovery of cortical effective connectivity and recovery of consciousness in vegetative patients / M. Rosanova, O. Gosseries, S. Casarotto et al. // *Brain.* – 2012. – Vol. 135, pt. 4. – P. 1308–1320.

275. Rosazza, C. Multimodal study of default-mode network integrity in disorders of consciousness / C. Rosazza, A. Andronache, D. Sattin et al. // *Ann. Neurol.* – 2016. – Vol. 79, №5. – P. 841–853.

276. Royal College of Physicians. Prolonged disorders of consciousness: National clinical guidelines. – London: RCP, 2013. – 132 p.

277. Royal College of Physicians. Prolonged disorders of consciousness following sudden onset brain injury: National clinical guidelines. – London, 2020. – 200p.

278. Rudolf, J. The correlation between cerebral glucose metabolism and benzodiazepine receptor density in the acute vegetative state / J. Rudolf, J. Sobesky, M. Ghaemi et al. // *Brain.* – 2002. – Vol. 125, pt. 6. – P. 1210–1234.

279. Satterthwaite, T.D. Impact of in-scanner head motion on multiple measures of functional connectivity: relevance for studies of neurodevelopment in youth / T.D. Satterthwaite, D.H. Wolf, J. Loughead et al. // *Neuroimage.* – 2012. – Vol. 60, №1. – P. 623–632.

280. Sav, A. Pituitary pathology in traumatic brain injury: a review / A. Sav, F. Rontondo, L.V. Syro et al. // *Pituitary.* – 2019. – Vol. 22, №3. – P. 201–211.

281. Schabus, M. Hemodynamic cerebral correlates of sleep spindles during human non-REM sleep / M. Schabus // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2007. – Vol. 104, №32. – P. 13164–13169.

282. Schiff, N.D. Behavioural improvements with thalamic stimulation after severe traumatic brain injury / N.D. Schiff, J.T. Giacino, K. Kalmar et al. // *Nature*. – 2007. – Vol. 448. – P. 600–603.

283. Schiff, N.D. Central thalamic deep-brain stimulation in the severely injured brain: rationale and proposed mechanisms of action / N.D. Schiff // *Ann. New York Acad. Sci.* – 2009. – Vol. 1157. – P. 101–116.

284. Schiff, N.D. Cognitive motor dissociation following severe brain injuries / N.D. Schiff // *JAMA Neurol.* – 2015. – Vol. 72. – P. 1413.

285. Schiff, N.D. Recovery of consciousness after brain injury: a mesocircuit hypothesis / N.D. Schiff // *Trends Neurosci.* – 2010. – Vol. 33, №1. – P. 1–9.

286. Schiff, N.D. Recovery of consciousness after severe brain injury: the role of arousal regulation mechanisms and some speculation on the heart–brain interface / N.D. Schiff // *Cleve Clin. J. Med.* – 2010. – Vol. 77; suppl. 3. – P. 27–33.

287. Schiff, N.D. Residual cerebral activity and behavioural fragments can remain in the persistently vegetative brain / N.D. Schiff, U. Ribary, D.R. Moreno et al. // *Acta Neurol. Belg.* – 2002. – Vol. 102, №4. – P. 177–185.

288. Schiff, N. Therapeutic interventions in patients with prolonged disorders of consciousness / N. Schiff, J. Giacino, S. Laureys et al. // *Lancet Neurol.* – 2019. – Vol. 18, №6. – P. 600–614.

289. Schnakers, C. Steven Laureys (eds.) *Coma and Disorders of consciousness*, second edition, Springer 2018

290. Schnakers, C. Cognitive function in the locked-in syndrome / C. Schnakers, S. Majerus, S. Goldman et al. // *J. Neurol.* – 2008. – Vol. 255, №3. – P. 323–330.

291. Schnakers, C. Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment / C. Schnakers, A. Vanhaudenhuyse, J. Giacino et al. // *BMC Neurol.* – 2009. – Vol. 9. – P. 35.

292. Schnakers, C. Measuring the effect of amantadine in chronic anoxic minimally conscious state / C. Schnakers, R. Hustinx, G. Vandewalle et al. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2008. – Vol. 79, №2. – P. 225–227.

293. Schnakers, C. The Nociception Coma Scale: a new tool to assess nociception in disorders of consciousness / C. Schnakers, C. Chatelle, A. Vanhaudenhuyse et al. // *Pain*. – 2010. – Vol. 148, №2. – P. 215–219.

294. Seel, R.T. Assessment scales for disorders of consciousness: evidence–based recommendations for clinical practice and research / R.T. Seel, M. Sherer, J. Whyte, et al. // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* – 2010. – Vol. 91, №12. – P. 1795–1813.

295. Seel, R.T. Specialized early treatment for persons with disorders of consciousness: program components and outcomes / R.T. Seel, J. Douglas, A.C. Dennison et al. // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* – 2013. – Vol. 94, №10. – P. 1908–1923.

296. Seet, R.C. Spindle coma from acute midbrain infarction / R.C. Seet, E.C. Lim, E.P. Wilder–Smith // *Neurology*. – 2005. – Vol. 64, №12. – P. 2159–2160.

297. Shames, J.L. Transient reversal of anoxic brain injury–related minimally conscious state after zolpidem administration: a case report / J.L. Shames, H. Ring // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* – 2008. – Vol. 89, №2. – P. 386–388.

298. Shiel, A. Can behaviours observed in the early stages of recovery after traumatic brain injury predict poor outcome? / A. Shiel, B.A. Wilson // *Neuropsychol. Rehabil.* – 2005. – Vol. 15. – P. 494–502.

299. Shiel, A. The Wessex Head Injury Matrix (WHIM) main scale: a preliminary report on a scale to assess and monitor patient recovery after severe head injury / A. Shiel, S.A. Horn, B.A. Wilson et al. // *Clin. Rehabil.* – 2000. – Vol. 14, №4. – P. 408–416.

300. Shin, S.S. Alterations in Cholinergic Pathways and Therapeutic Strategies Targeting Cholinergic System after Traumatic Brain Injury / S.S. Shin, C.E. Dixon // *J. Neurotrauma*. – 2015. – Vol. 32, №19. – P. 1429–1440.

301. Shirer, W.R. Decoding subjectdriven cognitive states with wholebrain connectivity patterns / W.R. Shirer, S. Ryali, E. Rykhlevskaia et al. // *Cereb. Cortex*. – 2012. – Vol. 22, №1. – P. 158–165.

302. Silva, A. Comparison of anesthetic depth indexes based on thalamocortical local field potentials in rats / A. Silva, H. Cardoso–Cruz, F. Silva et al. // *Anesthesiology*. – 2010. – Vol. 112, №2. – P. 355–363.

303. Singh, R. Zolpidem in a minimally conscious state / R. Singh, C. McDonald, K. Dawson et al. // *Brain Inj.* – 2008. – Vol. 22, №1. – P. 103–106.
304. Sitt, J.D. Large scale screening of neural signatures of consciousness in patients in a vegetative or minimally conscious state / J.D. Sitt, J.R.R. King, I. Karoui et al. // *Brain.* – 2014. – Vol. 137. – P. 2258–2270.
305. Soddu, A. Identifying the default-mode component in spatial IC analyses of patients with disorders of consciousness / A. Soddu, A. Vanhaudenhuyse, M.A. Bahri et al. // *Hum. Brain Mapp.* – 2012. – Vol. 33, №4. – P. 778–796.
306. Spritzer, M.D. Testosterone and Adult Neurogenesis / M.D. Spritzer, E.A. Roy // *Biomolecules.* – 2020. – Vol. 10, №2. – P. 225.
307. Stelmaschuk, S. Amantadine to treat cognitive dysfunction in moderate to severe traumatic brain injury / S. Stelmaschuk, M.C. Will, T. Meyers // *J. Trauma Nurs.* – 2015. – Vol. 22, №4. – P. 194–203.
308. Stender, J. Diagnostic precision of PET imaging and functional MRI in disorders of consciousness: a clinical validation study / J. Stender, O. Gosseries, M.A. Bruno et al. // *Lancet.* – 2014. – Vol. 384, №9942. – P. 514–522.
309. Stender, J. Quantitative rates of brain glucose metabolism distinguish minimally conscious from vegetative state patients / J. Stender, R. Kupers, A. Rodell et al. // *Cereb. Blood Flow Metab.* – 2015. – Vol. 35, №1. – P. 58–65.
310. Stender, J. The Minimal Energetic Requirement of Sustained Awareness after Brain Injury / J. Stender, K.N. Mortensen, A. Thibaut et al. // *Curr. Biol.* – 2016. – Vol. 26, №11. – P. 1494–1499.
311. Su, D.H. Hypopituitarism: a sequela of severe hypoxic encephalopathy / D.H. Su, K.M. Liao, H.W. Chen et al. // *J. Formos. Med. Assoc.* – 2006. – Vol. 105, №7. – P. 536–541.
312. Sullan, M.J. Glymphatic system disruption as a mediator of brain trauma and chronic traumatic encephalopathy / M.J. Sullan, B.M. Asken, M.S. Jaffee et al. // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2018. – Vol. 84. – P. 316–324.
313. The Stress Response of Critical illness: metabolic and hormonal aspects /Ed. Jean–Charles Preiser. – Basel: Springer, 2016. – 245 p.

314. Thibaut, A. Minimally conscious state "plus": diagnostic criteria and relation to functional recovery [Electronic resource] / A. Thibaut, Y.G. Bodien, S. Laureys et al. // *J. Neurol.* – 2019. – Vol. 26. – Access mode: [http://doi : 10.1007/s00415-019-09628-y](http://doi.org/10.1007/s00415-019-09628-y).
315. Thibaut, A. Therapeutic interventions in patients with prolonged disorders of consciousness / A. Thibaut, N. Schiff, J. Giacino et al. // *Lancet. Neurol.* – 2019. – Vol. 18, №6. – P. 600–614.
316. Thonnard, M. Effect of zolpidem in chronic disorders of consciousness: a prospective open label study / M. Thonnard, O. Gosseries, A. Demertzi et al. // *Funct. Neurol.* – 2013. – Vol. 28, №4. – P. 259–264.
317. Tollard, E. Experience of diffusion tensor imaging and 1H spectroscopy for outcome prediction in severe traumatic brain injury: preliminary results / E. Tollard, D. Galanaud, V. Perlberg et al. // *Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 37. – P. 1448–1455.
318. Tracey, K.J. The inflammatory reflex K.J. Tracey // *Nature.* – 2002. – Vol. 420, №6917. – P. 853–859.
319. Tshibanda, L. Magnetic resonance spectroscopy and diffusion tensor imaging in coma survivors: promises and pitfalls / L. Tshibanda, A. Vanhaudenhuyse, D. Galanaud et al. // *Prog. Brain Res.* – 2009. – Vol. 177. – P. 215–229.
320. Tucker, C. The Effectiveness of Zolpidem for the Treatment of Disorders of Consciousness / C. Tucker, K. Sandhu // *Neurocrit. Care.* – 2016. – Vol. 24, №3. – P. 488–493.
321. Uzan, M. Thalamic proton magnetic resonance spectroscopy in vegetative state induced by traumatic brain injury / M. Uzan, S. Albayram, S.G. Dashti et al. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 74. – P. 33–38.
322. Van Erp, W.S. The vegetative state: prevalence, misdiagnosis, and treatment limitations / W. S. van Erp, J.C. M. Lavrijsen, P. E. Vos et al. // *J. Am. Med. Dir. Assoc.* – 2015. – Vol. 16, №1. – P. 9–14.
323. Van, Dijk K.R. The influence of head motion on intrinsic functional connectivity MRI / K.R. Van Dijk, M.R. Sabuncu, R.L. Buckner // *Neuroimage.* – 2012. – Vol. 59, №1. – P. 431–438.

324. Voss, H.U. Possible axonal regrowth in late recovery from the minimally conscious state / H.U. Voss, A.M. Uluğ, J.P. Dyke et al. // *J. Clin. Invest.* – 2006. – Vol. 116. – P. 2005–2011.

325. Wagner, A.K. Acute Serum Hormone Levels: Characterization Prognosis after Severe Traumatic / A.K. Wagner, E.H. McCullough, C. Niyonkuru et al. // *J. Neurotrauma.* – 2011. – Vol. 28, №6. – P. 871–888.

326. Whyte, J. Medical complications during inpatient rehabilitation among patients with traumatic disorders of consciousness / J. Whyte, A.M. Nordenbo, K. Kalmar et al. // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* – 2013. – Vol. 94, №10. – P. 1877–1883.

327. Whyte, J. Incidence of clinically significant responses to zolpidem among patients with disorders of consciousness: a preliminary placebo controlled trial / J. Whyte, R. Myers // *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* – 2009. – Vol. 88, №5. – P. 410–418.

328. Whyte, J. Predictors of outcome in prolonged posttraumatic disorders of consciousness and assessment of medication effects: a multicenter study / J. Whyte, D. Katz, D. Long et al. // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* – 2005. – Vol. 86, №3. – P. 453–462.

329. Whyte, J. Zolpidem and restoration of consciousness / J. Whyte, R. Rajan, A. Rosenbaum et al. // *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* – 2014. – Vol. 93, №2. – P. 101–113.

330. Wijdicks, E.F. Validation of a new coma scale: the FOUR score / E.F. Wijdicks, W.R. Bamlet, B.V. Maramattom et al. // *Ann. Neurol.* – 2005. – Vol. 58, №4. – P. 585–593.

331. Williams, S.T. Common resting brain dynamics indicate a possible mechanism underlying zolpidem response in severe brain injury / S.T. Williams, M.M. Conte, A.M. Gold et al. // *Elife.* – 2013. – Vol. 2. – e 01157.

332. Wilson, S.L. Early indications of emergence from vegetative state derived from assessment with the SMART—a preliminary report / S.L. Wilson, H. Gill-Thwaites // *Brain Inj.* – 2000. – Vol. 14, №4. – P. 319–331.

333. Wu, X. White Matter Deficits Underlying the Impaired Consciousness Level in Patients with Disorders of Consciousness / X. Wu, J. Zhang, Z. Cui et al. // *Neurosci. Bull.* – 2018. – Vol. 34, №4. – P. 668–678.

334. Yan, C. Driving and driven architectures of directed small-world human brain functional networks / C. Yan, Y. He // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 6, №8. – e 2346.
335. Yang, S.H. Neuroendocrine mechanism for tolerance to cerebral ischemia–reperfusion injury in male rats / S.H. Yang, R. Liu, Y. Wen et al. // *J. Neurobiol.* – 2005. – Vol. 62, №3. – P. 341–351.
336. Yang, S.H. Testosterone increases neurotoxicity of glutamate in vitro and ischemia–reperfusion injury in an animal model / S.H. Yang, E. Perez, J. Cutright et al. // *J. Appl. Physiol.* – 2002. – Vol. 92, №1. – P. 195–201.
337. Yasokawa, Y. T... Correlation between diffusion–tensor magnetic resonance imaging and motor–evoked potential in chronic severe diffuse axonal injury / Y.T. Yasokawa, J. Shinoda, A. Okumura et al. // *J. Neurotrauma*. – 2007. – Vol. 24, №1. – P. 163.
338. Yoshimoto, H. Anterior pituitary function in the vegetative state / H. Yoshimoto, T. Uozumi // *Neurol. Med. Chir (Tokyo)*. – 1989. – Vol. 29, №6. – P. 490–495.
339. Zafonte, R. Amantadine: a potential treatment for the minimally conscious state / R. Zafonte, T. Watanabe, N. Mann // *Brain Inj.* – 1998. – Vol. 12, №7. – P. 617–621.
340. Zeman, A. Consciousness / A. Zeman // *Brain*. – 2001. – Vol. 124. – P. 1263–1289.
341. Zigmantovich, A.S. Task–related reorganization of functional connectivity in early detection of consciousness in patients with severe brain injury / A.S. Zigmantovich, L.B. Oknina, M.M. Kopachka et al. // *Biomed. Res. Int.* – 2019. – Vol. 3, №6. – P. 374–385.

Таблица 15 – Оценка по шкале гиперкинезов пациентов со II паттерном ВС

Пациент	Этиология	Оценка гиперкинеза на момент поступления	Балл
Пациент 1	Гипоксия	Л ₁ 1 Л ₂ 0 Р ₁ 1 Р ₂ 1 Н ₁ 2 Н ₂ 1 Т ₀	6
Пациент 2	Менингоэнцефалит	Л ₁ 3 Л ₂ 3 Р ₁ 3 Р ₂ 3 Н ₁ 3 Н ₂ 3 Т ₃	18
Пациент 3	Гипоксия	Л ₁ 0 Л ₂ 0 Р ₁ 1 Р ₂ 1 Н ₁ 1 Н ₂ 1 Т ₀	4
Пациент 4	Гипоксия	Л ₁ 0 Л ₂ 0 Р ₁ 2 Р ₂ 2 Н ₁ 2 Н ₂ 2 Т ₀	8
Пациент 5	Гипоксия	Л ₁ 3 Л ₂ 3 Р ₁ 1 Р ₂ 1 Н ₁ 0 Н ₂ 0 Т ₀	8
Пациент 6	Менингоэнцефалит	Л ₁ 3 Л ₂ 3 Р ₁ 3 Р ₂ 3 Н ₁ 3 Н ₂ 3 Т ₀	18
Пациент 7	Гипоксия	Л ₁ 3 Л ₂ 3 Р ₁ 3 Р ₂ 3 Н ₁ 0 Н ₂ 0 Т ₀	12
Пациент 8	ЧМТ	Л ₁ 0 Л ₂ 0 Р ₁ 1 Р ₂ 2 Н ₁ 0 Н ₂ 0 Т ₀	2
Пациент 9	Гипоксия	Л ₁ 3 Л ₂ -3 Р ₁ -1 Р ₂ 1 Н ₁ 0 Н ₂ 0 Т ₀	8
Пациент 10	Менингоэнцефалит	Л ₁ 1 Л ₂ 1 Р ₁ 2 Р ₂ 2 Н ₁ 0 Н ₂ 0 Т ₁	7
Пациент 11	Гипоксия	Л ₃ 0 Л ₃ 0 Р ₃ 2 Р ₂ 1 Н ₁ 0 Н ₂ 0 Т ₂	4
Пациент 12	Гипоксия	Л ₁ 1 Л ₂ 1 Р ₁ 1 Р ₂ 1 Н ₁ 0 Н ₂ 0 Т ₀	4
Пациент 14	ЧМТ	Л ₁ 0 Л ₂ 0 Р ₁ 3 Р ₂ 0 Н ₁ 0 Н ₂ 0 Т ₀	3
Пациент 15	Гипоксия	Л ₁ 3 Л ₂ 3 Р ₁ 2 Р ₂ 2 Н ₁ 2 Н ₂ 2 Т ₂	16
Пациент 16	ЧМТ	Л ₁ 0 Л ₂ 1 Р ₁ 1 Р ₂ 1 Н ₁ 1 Н ₂ 1 Т ₁	6
Пациент 17	Гипоксия	Л ₁ 1 Л ₂ 1 Р ₁ 2 Р ₂ 1 Н ₁ 1 Н ₂ 1 Т ₀	7
Пациент 18	Гипоксия	Л ₁ 0 Л ₂ 1 Р ₁ 1 Р ₂ 0 Н ₁ 0 Н ₂ 0 Т ₁	3
Пациент 19	Менингоэнцефалит	Л ₁ 0 Л ₂ 0 Р ₁ 1 Р ₂ 0 Н ₁ 0 Н ₂ 0 Т ₀	1
Пациент 20	ЧМТ	Л ₁ 0 Л ₂ 0 Р ₁ 0 Р ₂ 1 Н ₀ Н ₂ 0 Т ₁	2
Пациент 21	Гипоксия	Л ₁ 1 Л ₂ 0 Р ₁ 1 Р ₂ 1 Н ₁ 0 Н ₂ 0 Т ₁	4
Пациент 22	ЧМТ	Л ₁ 0 Л ₂ 0 Р ₁ 0 Р ₂ 1 Н ₁ 0 Н ₂ 0 Т ₀	1
Пациент 23	ЧМТ	Л ₁ 0 Л ₂ 0 Р ₁ 0 Р ₂ 1 Н ₁ 0 Н ₂ 0 Т ₁	2

Продолжение таблицы 15

Пациент 24	Гипоксия	Л ₁ 0 Л ₂ 1 Р ₁ 1 Р ₂ 1 Н ₁ 0 Н ₂ 0 Т1	4
Пациент 25	ЧМТ	Л ₁ 0 Л ₂ 0 Р ₁ 0 Р ₂ 1 Н ₁ 0 Н ₂ 0 Т1	2
Пациент 26	ЧМТ	Л ₁ 0 Л ₂ 0 Р ₁ 0 Р ₂ 1 Н ₁ 0 Н ₂ 0 Т0	1
Пациент 27	Менингоэнцефалит	Л ₁ 0 Л ₂ .0 Р ₁ -0 Р ₂ 1 Н ₁ 0Н ₂ 0Т0	1
Пациент 28	Гипоксия	Л ₁ 2 Л ₂ .2Р ₁ 3 Р ₂ 3 Н ₁ 2 Н ₂ 2 Т1	15
Пациент 29	ЧМТ	Л ₁ 0 Л ₂ 0 Р ₁ 0 Р ₂ 1 Н ₁ 0 Н ₂ 0 Т0	1
Пациент 30	ЧМТ	Л ₁ 0 Л ₂ 0 Р ₁ 0 Р ₂ 1 Н ₁ 0 Н ₂ 0 Т1	2
Пациент 31	Гипоксия	Л ₁ 1 Л ₂ 1 Р ₁ 0 Р ₂ 0 Н ₁ 0 Н ₂ 0 Т0	2
Пациент 32	ЧМТ	Л ₁ 0 Л ₂ 1 Р ₁ 0 Р ₂ 1 Н ₁ 0 Н ₂ 0 Т0	2
Пациент 33	Гипоксия	Л ₁ 0 Л ₂ 1 Р ₁ 1Р ₂ 1 Н ₁ 0 Н ₂ 0 Т0	3
Пациент 34	ЧМТ	Л ₁ 0 Л ₂ 1 Р ₁ 1 Р ₂ 0 Н ₁ 0 Н ₂ 0 Т0	2
Пациент 35	Менингоэнцефалит	Л ₁ 3 Л ₂ 3 Р ₁ 2 Р ₂ 2 Н ₁ 1 Н ₂ 0 Т1	12
Пациент 36	Гипоксия	Л ₁ 2 Л ₂ 2 Р ₁ 2 Р ₂ 2 Н ₁ 1 Н ₂ 1 Т2	11
Пациент 37	Гипоксия	Л ₁ 2 Л ₂ 2 Р ₁ 2 Р ₂ 2 Н ₁ 0 Н ₂ 0 Т0	8
Пациент 38	Гипоксия	Л ₁ 0 Л ₂ 0 Р ₁ 1 Р ₂ 0 Н ₁ 1 Н ₂ 0 Т1	3
Пациент 39	Гипоксия	Л ₁ 1 Л ₂ 1 Р ₁ 1 Р ₂ 1 Н ₁ 0 Н ₂ 0 Т0	4
Пациент 40	Гипоксия	Л ₁ 2 Л ₂ 1 Р ₁ 1 Р ₂ 1 Н ₁ 0 Н ₂ 0 Т1	6
Пациент 41	ЧМТ	Л ₁ 0 Л ₂ 1 Р ₁ 0 Р ₂ 3 Н ₁ 0 Н ₂ 0 Т0	4
Пациент 42	ЧМТ	Л ₁ 0 Л ₂ 1 Р ₁ 0 Р ₂ 1 Н ₁ 0 Н ₂ 0 Т0	2
Пациент 43	ЧМТ	Л ₁ 0 Л ₂ 2 Р ₁ 0 Р ₂ 1 Н ₁ 0 Н ₂ 0 Т0	3
Пациент 44	Гипоксия	Л ₁ 0 Л ₂ 1 Р ₁ 0 Р ₂ 1 Н ₁ 0 Н ₂ 0 Т0	2
Пациент 45	ЧМТ	Л ₁ 0 Л ₂ 0 Р ₁ 3 Р ₂ 0 Н ₁ 0 Н ₂ 0 Т0	2
Пациент 46	Гипоксия	Л ₁ 1 Л ₂ 1 Р ₁ 0 Р ₂ 1 Н ₁ 0 Н ₂ 0 Т0	3

Таблица 23 – Значения КФА в различных структурах головного мозга у пациентов с исходом в ХВС

Коэффициент корреляции между рассматриваемыми значениями		Мозолистое тело			Внутренняя капсула				Мезенцефальные отделы ствола		
		Колено	Валик	Корпус	Переднее бедро		Заднее бедро		Ножки мозга		
					левое	правое	левое	правое	левая	права	
Мозолистое тело	Колено	1,0000	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Корпус	0,6930	1,0000	-	-	-	-	-	-	-	
	Валик	0,7992	0,4810	1,0000	-	-	-	-	-	-	
Внутренняя капсула	Переднее бедро	левое	0,6152	0,4939	0,5003	1,0000	-	-	-	-	
		правое	0,4375	0,4112	0,2785	0,7369	1,0000	-	-	-	
	Заднее бедро	левое	0,5178	0,4422	0,6274	0,6987	0,4007	1,0000	-	-	
		правое	0,5382	0,4064	0,6012	0,5588	0,4261	0,7142	1,0000	-	
Мезенцефальные отделы ствола	Ножки мозга	левая	0,1631	0,1485	0,2948	0,3678	0,3947	0,0544	0,2197	1,0000	-
		правая	0,3624	0,3001	0,3330	0,2636	0,3861	0,0725	0,3547	0,6581	1,0000

Таблица 24 – Значения КФА в различных структурах головного мозга у пациентов с исходом в СМС «плюс»

Коэффициент корреляции между рассматриваемыми значениями		Мозолистое тело			Внутренняя капсула				Мезенцефальные отделы ствола		
		Колено	Валик	Корпус	Переднее бедро		Заднее бедро		Ножки мозга		
					левое	правое	левое	правое	левая	правая	
Мозолистое тело	Колено	1,0000	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Корпус	0,4662	1,0000	-	-	-	-	-	-	-	
	Валик	0,3918	0,5553	1,0000	-	-	-	-	-	-	
Внутренняя капсула	Переднее бедро	левое	0,5009	0,2815	0,4920	1,0000	-	-	-	-	
		правое	0,4384	0,5418	0,3972	0,6195	1,0000	-	-	-	
	Заднее бедро	левое	0,2492	0,4878	0,5578	0,2618	0,1465	1,0000	-	-	
		правое	0,4708	0,5855	0,3284	0,1733	0,6368	0,2958	1,0000	-	-
Мезенцефальные отделы ствола	ножка мозга	левая	0,2527	0,4876	0,5421	0,2258	0,3020	0,5480	0,4259	1,0000	-
	ножка мозга	правая	0,3534	0,3013	0,3169	0,2271	0,2625	0,2849	0,3688	0,6763	1,0000

Таблица 25 – Показатели КФА в различных структурах мозга у пациентов с вариантом исхода – ВСМС

Коэффициент корреляции между рассматриваемыми значениями		Мозолистое тело			Внутренняя капсула				Мезенцефальные отделы ствола	
		Колено	Корпус	Валик	Переднее бедро		Заднее бедро		Ножки мозга	
					левое	правое	левое	правое	левая	правая
Мозолистое тело	Колено	1,0000	-	-	-	-	-	-	-	-
	Корпус	0,1161	1,0000	-	-	-	-	-	-	-
	Валик	0,4487	0,1679	1,0000	-	-	-	-	-	-
Внутренняя капсула	Переднее бедро	левое	0,4317	-0,1199	0,3820	1,0000	-	-	-	-
		правое	0,6969	-0,0827	0,6119	0,6749	1,0000	-	-	-
	Заднее бедро	левое	0,5183	0,1707	0,2930	0,8320	0,4417	1,0000	-	-
		правое	0,5859	0,0510	0,6911	0,7685	0,6106	0,7438	1,0000	-
Мезенцефальные отделы ствола	Левая ножка мозга	0,2260	-0,3154	0,3895	0,3182	0,2959	0,1461	0,1035	1,0000	-
	Правая ножка мозга	-0,1234	-0,3967	0,1089	0,2210	0,1601	0,0138	-0,1724	0,7555	1,0000

Таблица 44 – Результаты сопоставления изменений метаболизма ^{18}F -ФДГ в различных структурах головного мозга с исходом ВС

Результаты ^{18}F -ФДГ ПЭТ	ХВС, n=61*	СМС «плюс», n=52*	ВСМС, n=30*
Диализ	1	5	6
Ствол головного мозга - снижение метаболизма	16 (от 3 до 40%)	11 (от 8 до 50%)	6 (от 10 до 12%)
Ствол головного мозга - повышение метаболизма	3 (от 12 до 35%)	2 (от 8 до 10%)	2 (от 10 до 37%)
Правое полушарие мозжечка - снижение метаболизма	24 (от 10 до 45%)	25 (от 5 до 80%)	12 (от 10 до 39%)
Левое полушарие мозжечка - снижение метаболизма	23 (от 10 до 58%)	18 (от 8 до 50%)	11 (от 10 до 22%)
Правая височная доля- снижение метаболизма	50 (от 10 до 80%)	36 (от 10 до 55%)	21 (от 10 до 80%)
Левая височная доля- снижение метаболизма	52 (от 10 до 80%)	40 (от 10 до 65%)	19 (от 9 до 50%)
Правая лобная доля – снижение метаболизма	45 (от 10 до 80%)	32 (от 10 до 50%)	22 (от 5 до 50%)
Левая лобная доля – снижение метаболизма	50 (от 10 до 67%)	37 (от 10 до 50%)	23 (от 10 до 48%)
Правая теменная доля - снижение метаболизма	26 (от 13 до 50%)	16 (от 10 до 50%)	12 (от 10 до 52%)
Левая теменная доля - снижение метаболизма	30 (от 10 до 50%)	19 (от 10 до 50%)	10 (от 9 до 52%)
Правая затылочная доля - снижение метаболизма	22 (от 12 до 50%)	16 (от 10 до 52%)	4 (от 19 до 50%)
Левая затылочная доля - снижение метаболизма	22 (от 10 до 50%)	15 (от 10 до 50%)	4 (от 12 до 37%)
Правый таламус – снижение метаболизма	19 (от 10 до 50%)	18 (от 10 до 40%)	14 (от 10 до 30%)
Левый таламус – снижение метаболизма	25 (от 12 до 50%)	21 (от 10 до 44%)	12 (от 10 до 25%)
Правые базальные ганглии – снижение метаболизма	18 (от 1 до 50%)	9 (от 5 до 40%)	9 (от 5 до 80%)
Левые базальные ганглии – снижение метаболизма	14 (от 10 до 50%)	18 (от 5 до 50%)	9 (от 5 до 27%)
Правые базальные ганглии – повышение метаболизма	7 (от 10 до 35%)	9 (от 10 до 50%)	1 (13%)
Левые базальные ганглии – повышение метаболизма	7 (от 10 до 35%)	9 (от 14 до 50%)	1 (30%)
Лобные доли - повышение метаболизма	3 (от 13 до 20%)	3 (от 11 до 20%)	1 (22%)
Височные доли - повышение метаболизма	0	1 (26%)	2 (от 15 до 17%)

Примечание: количество пациентов (% повышения или снижения метаболизма глюкозы по отношению к мозжечку)

Таблица 45 – Изменения метаболизма ^{18}F -ФДГ в различных структурах головного мозга в зависимости от паттерна течения ВС

Структуры, в которых изучали метаболизм ^{18}F -ФДГ	Паттерн I, n=56	Паттерн II, n=26	Паттерн III, n=31	Паттерн IV, n=30
Ствол головного мозга снижение метаболизма	13 (от 5 до 50%)	3 (от 10 до 30%)	10 (от 10 до 40%)	7 (от 3 до 30%)
Ствол головного мозга повышение метаболизма	1 (8%)	2 (10%)	3 (от 35 до 37%)	1 (12%)
Правое полушарие мозжечка – снижение метаболизма	24 (от 8 до 80%)	9 (от 5 до 45%)	11 (от 10 до 40%)	17 (от 10 до 30%)
Левое полушарие мозжечка – снижение метаболизма	17 (от 8 до 50%)	8 (от 10 до 58%)	11 (от 10 до 40%)	16 (от 10 до 30%)
Правая височная доля – снижение метаболизма	38 (от 10 до 80%)	20 (от 12 до 48%)	26 (от 10 до 50%)	23 (от 10 до 80%)
Левая височная доля – снижение метаболизма	39 (от 9 до 60%)	22 (от 10 до 50%)	28 (от 10 до 80%)	22 (от 10 до 65%)
Правая лобная доля – снижение метаболизма	36 (от 10 до 50%)	17 (от 13 до 50%)	24 (от 5 до 50%)	22 (от 9 до 80%)
Левая лобная доля – снижение метаболизма	40 (от 10 до 50%)	19 (от 10 до 50%)	27 (от 10 до 67%)	24 (от 10 до 50%)
Правая теменная доля – снижение метаболизма	21 (от 10 до 50%)	11 (от 11 до 24%)	12 (от 14 до 52%)	10 (от 10 до 50%)
Левая теменная доля – снижение метаболизма	19 (от 9 до 50%)	14 (от 10 до 50%)	13 (от 14 до 52%)	13 (от 10 до 50%)
Правая затылочная доля – снижение метаболизма	13 (от 13 до 52%)	11 (от 10 до 30%)	12 (от 19 до 40%)	6 (от 10 до 50%)

Продолжение таблицы 45

Левая затылочная доля – снижение метаболизма	14 (от 12 до 40%)	9 (от 10 до 50%)	10 (от 19 до 50%)	8 (от 10 до 50%)
Правый таламус – снижение метаболизма	22 (от 10 до 40%)	10 (от 10 до 30%)	8 (от 10 до 50%)	11 (от 11 до 40%)
Левый таламус- снижение метаболизма	23 (от 10 до 40%)	10 (от 10 до 33%)	9 (от 10 до 50%)	16 (от 11 до 30%)
Правые подкорковые ядра- снижение метаболизма	13 (от 10 до 80%)	7 (от 5 до 40%)	8 (от 5 до 50%)	8 (от 1 до 50%)
Левые подкорковые ядра – снижение метаболизма	15 (от 10 до 50%)	6 (от 5 до 40%)	10 (от 5 до 50%)	11 (от 10 до 40%)
Правые подкорковые ядра – повышение метаболизма	1 (13%)	7 (от 10 до 40%)	5 (от 10 до 50%)	4 (от 15 до 30%)
Левые подкорковые ядра – повышение метаболизма	-	8 (от 14 до 40%)	5 (от 10 до 50%)	4 (от 15 до 30%)
Лобные доли – повышение метаболизма	3 (от 11 до 14%)	1 (17%)	3 (от 20 до 22%)	-
Височные доли – повышение метаболизма	-	3 (от 15 до 26%)	-	-

Таблица 51 – Значения коэффициента корреляции между исследуемыми показателями метаболизма ^{18}F -ФДГ в различных структурах

Исследуемые показатели и корреляция между ними	Задняя часть левой поясной извилины	Прекунеус правый	Прекунеус левый	Верхние отделы правой теменной доли	Верхние отделы левой теменной доли	Нижние отделы правой теменной доли	Нижние отделы левой теменной доли	Ассоциативная кора правой затылочной	Ассоциативная кора левой затылочной	Первичная зрительная кора правого	Первичная зрительная кора левого
Прекунеус правый	0,800	1,000		-	-	-	-	-	-	-	-
Прекунеус левый	0,623	0,647	1,000	-	-	-	-	-	-	-	-
Верхние отделы правой теменной доли	0,789	0,919	0,628	1,000	-	-	-	-	-	-	-
Верхние отделы левой теменной доли	0,818	0,930	0,645	0,942	1,000	-	-	-	-	-	-
Нижние отделы правой теменной доли	0,707	0,900	0,650	0,938	0,903	1,000		-	-	-	-
Нижние отделы левой теменной доли	0,725	0,805	0,664	0,841	0,926	0,790	1,000	-	-	-	-
Ассоциативная кора правой затылочной доли	0,762	0,969	0,670	0,951	0,912	0,914	0,828	1,000	-	-	-
Ассоциативная кора левой затылочной доли	0,797	0,864	0,662	0,903	0,920	0,825	0,893	0,913	1,000	-	-
Первичная зрительная кора правого полушария	0,727	0,896	0,667	0,848	0,863	0,818	0,717	0,911	0,859	1,000	-
Первичная зрительная кора левого полушария	0,735	0,798	0,627	0,806	0,834	0,752	0,707	0,850	0,905	0,938	1,000
Латеральная кора правой височной доли	0,649	0,769	0,580	0,855	0,808	0,876	0,800	0,804	0,765	0,686	0,564
Латеральная кора левой височной доли	0,607	0,683	0,612	0,747	0,787	0,726	0,904	0,732	0,837	0,653	0,637
Верхние отделы левой теменной доли	0,704	0,727	0,622	0,637	0,644	0,751	0,615	0,687	0,657	0,672	0,615

Таблица 71 – Средние значения мелатонина, АКТГ, кортизола, пролактина, СТГ у пациентов в ХВС и СМС «плюс» в зависимости от времени забора образца

Этиология	Исход ВС	Средние значения некоторых гормонов и мелатонина в различное время забора											
		3 ч		8 ч		15 ч		18 ч		21 ч		24 ч	
		ХВС	СМС «плюс»	ХВС	СМС «плюс»	ХВС	СМС «плюс»	ХВС	СМС «плюс»	ХВС	СМС «плюс»	ХВС	СМС «плюс»
ЧМТ	6-сульфат оксимелатонин (моча), нг/мл	12,864	14,069	-	-	3,665	6,615	-	-	-	-	-	-
	Мелатонин (кровь), нг/мл	0,033	0,041	0,013	0,007	0,010	0,005	-	-	0,010	0,008	0,018	0,025
	АКТГ, пг/мл	58,433	33,898	45,300	36,678	37,189	34,468	22,000	63,817	40,000	32,100	40,956	34,428
	Кортизол, мкг/дл	18,621	12,836	18,710	18,474	17,567	20,026	6,240	12,532	14,603	12,049	16,864	14,139
	Пролактин, нг/мл	16,547	16,268	14,189	12,284	13,901	13,437	10,000	10,938	12,008	12,809	13,269	13,721
	СТГ, нг/мл	3,097	2,934	3,057	1,534	1,858	1,788	0,063	0,648	1,745	2,701	3,391	2,807

Гипоксия	6-сульфа- токси-мела- тонин (моча), нг/мл	34,508	22,396	-	-	5,961	4,093	-	-	-	-	-
	Мелатонин (кровь), нг/мл	0,050	0,036	0,030	0,021	0,018	0,009	-	0,039	0,016	0,041	0,025
	АКТГ, пг/мл	31,947	25,888	33,940	32,275	43,457	32,100	30,467	32,273	23,863	28,953	21,475
	Кортизол, мкг/дл	16,142	13,789	18,420	17,363	18,188	16,534	20,028	14,532	11,891	13,169	13,081
	Пролактин, нг/мл	13,253	24,234	13,041	19,140	13,626	9,421	12,107	12,959	20,775	10,371	22,445
	СТГ, нг/мл	1,719	2,112	1,038	2,899	1,345	1,273	1,590	2,176	2,059	2,839	2,804
Другие вари- анты нетравма- тической этио- логии	Мелатонин (кровь), нг/мл		0,091		0,032		0,012	-		0,027		0,053
	АКТГ пг/мл	42,700	21,467	57,200	22,700	29,200	25,300	-	24,500	30,600	20,000	30,300
	Кортизол, мкг/дл	19,800	11,770	16,500	21,033	23,400	19,833	-	24,100	19,800	16,300	16,933
	Пролактин, нг/мл	8,070	15,563	6,660	11,087	7,340	16,080	-	5,910	18,567	6,780	19,767
	СТГ, нг/мл	0,931	1,606	0,300	6,737	0,508	0,798	-	1,100	1,745	2,490	1,267

Таблица 80 – Взаимосвязь показателей СВР, СГ, гуморального ответа и исходов и у пациентов в ВС травматического генеза

	ХВС			СМС «плюс»			ВСМС			НОРМА
	среднее значение	доверительный интервал		среднее значение	доверительный интервал		среднее значение	доверительный интервал		
		нижняя граница	верхняя граница		нижняя граница	верхняя граница		нижняя граница	верхняя граница	
Степень СГ	0,979	0,678	1,28	1,098	0,858	1,338	1,227	0,887	1,568	0
Степень СВР	1,277	0,952	1,601	1,311	1,099	1,524	1,136	0,851	1,421	0
АКТГ (7ч), пг/мл	43,143	29,387	56,899	39,136	32,166	46,107	52,177	29,143	75,211	0,00–46,0
Кортизол (7 ч), мкг/дл	17,582	15,56	19,603	18,722	16,635	20,81	17,447	15,66	19,234	2,5–12,5
АКТГ (21 ч), пг/мл	32,605	28,325	36,884	34,4	29,013	39,786	27,973	23,914	32,031	0,00–46,0
Кортизол (21 ч), мкг/дл	15,773	12,575	18,972	14,313	12,24	16,385	13,763	10,513	17,012	5,00–25,0
ПКТ: 0 – нет, 1 – полож.	0,244	0,118	0,371	0,246	0,147	0,345	0,273	0,146	0,399	0
ИЛ-6, пг/мл	19,623	13,472	25,775	22,872	12,768	32,977	23,057	17,636	28,478	0,00–3,30
ИЛ-8, пг/мл	18,421	12,098	24,744	28,328	20,138	36,519	21,268	15,261	27,274	0,00–10,00
ФНО, пг/мл	16,018	9,695	22,341	16,848	14,098	19,598	15,683	11,822	19,545	0,00–8,10
ИЛ-10, пг/мл	8,425	0,857	15,992	11,071	9,882	12,26	8,738	6,742	10,734	0,00–9,10

L, x10 ⁹ /л	15,714	14,109	17,32	14,398	13,225	15,572	16,675	14,961	18,389	4,00–9,00
СОЭ, мм/ч	29,496	25,82	33,173	32,886	29,908	35,865	28,947	24,589	33,305	0,00–15
Общий белок, г/л	70,462	68,307	72,618	72,513	70,553	74,474	70,23	68,069	72,39	65–85
Альбумин, г/л	36,645	35,148	38,142	35,617	34,365	36,869	35,124	33,608	36,64	34–48
СРБ, мг/мл	35,734	22,903	48,565	37,122	26,514	47,73	26,756	16,034	37,478	0,00–5,00
Фибриноген, г/л	3,953	3,611	4,295	4,082	3,832	4,332	4,318	3,931	4,705	2,0–4,0

Таблица 81 – Взаимосвязь показателей СВР, СГ, гуморального ответа и исходов и у пациентов в ВС
нетравматического генеза

	ХВС			СМС «плюс»			ВСМС			НОРМА
	среднее значение	доверительный интервал		среднее значение	доверительный интервал		среднее значение	доверительный интервал		
		нижняя граница	верхняя граница		нижняя граница	верхняя граница		нижняя граница	верхняя граница	
Степень СГ	1,000	0,781	1,219	1,275	0,910	1,640	0,957	0,488	1,425	0
Степень СВР	1,196	0,969	1,424	1,475	1,131	1,819	0,783	0,435	1,130	0
АКТГ (7 ч), пг/мл	36,624	29,610	43,638	34,162	26,777	41,548	45,381	26,148	64,614	0,00–46,0
Кортизол (7 ч), мкг/дл	16,738	14,686	18,790	17,691	14,805	20,576	17,011	13,110	20,912	2,5–12,5
АКТГ (21 ч), пг/мл	29,134	25,016	33,252	22,871	19,630	26,113	27,583	18,985	36,180	0,00–46,0
Кортизол (21ч), мкг/дл	12,880	10,630	15,129	15,384	10,557	20,212	13,995	10,861	17,129	5,00–25,0
ПКТ 0 – нет, 1 – полож.	0,236	0,143	0,330	0,282	0,139	0,425	0,130	-0,010	0,271	0
ИЛ-6 пг/мл	17,927	14,322	21,532	21,282	11,150	31,413	13,299	8,855	17,743	0,00 –3,30
ИЛ-8 пг/мл	19,819	16,282	23,357	19,422	13,179	25,664	11,828	8,748	14,908	0,00-10,00
ФНО пг/мл	14,084	12,240	15,927	10,807	8,672	12,943	11,354	8,458	14,251	0,00–8,10
ИЛ-10 пг/мл	10,529	4,490	16,568	5,702	5,255	6,150	5,986	5,282	6,690	0,00–9,1
L, x10 ⁹ /л	9,422	8,639	10,204	9,457	8,613	10,302	9,445	8,178	10,713	4,00–9,00
СОЭ, мм/ч	37,103	33,816	40,390	34,504	30,483	38,526	37,205	31,044	43,365	0,00–15
общий белок, г/л	65,903	64,087	67,719	66,755	64,315	69,194	62,873	59,462	66,284	65-85
альбумин, г/л	34,763	33,655	35,872	35,032	33,268	36,795	33,095	30,920	35,270	34–48
СРБ, мг/мл	48,696	33,844	63,548	48,568	27,642	69,494	37,014	20,481	53,547	0,00–5,00
Фибриноген, г/л	4,251	3,979	4,523	4,032	3,670	4,394	4,102	3,678	4,527	2,0–4,0