

## ОГЛАВЛЕНИЕ

### Авторский коллектив

**Александрова Евгения Владимировна** — невролог, канд. мед. наук, отделение нейротравмы ФГБНУ НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.

**Зайцев Олег Семенович** — психиатр, д-р мед. наук, руководитель психиатрической группы ФГБНУ НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.

**Тенедиева Валерия Дмитриевна** — канд. мед. наук, руководитель лаборатории гормональных исследований ФГБНУ НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко (ушла из жизни в 2014 г.).

**Потапов Александр Александрович** — нейрохирург, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заместитель директора, руководитель отделения нейротравмы ФГБНУ НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.

**Горайнов Сергей Алексеевич** — нейрохирург, канд. мед. наук, отделение нейротравмы ФГБНУ НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.

**Дамбинова Светлана Александровна** — нейробиолог, проф., д-р биол. наук, Декальб Медикал, Джорджия, США.

**Данилов Глеб Валерьевич** — нейрохирург, аспирант отделения нейротравмы ФГБНУ НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.

**Захарова Наталья Евгеньевна** — нейрорентгенолог, д-р мед. наук, старший научный сотрудник отделения нейрорентгенологии ФГБНУ НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.

**Ошоров Андрей Васильевич** — реаниматолог, канд. мед. наук, врач отделения нейрореанимации ФГБНУ НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.

**Изыкенова Галина Александровна** — химик, канд. хим. наук, Декальб Медикал, Джорджия, США.

**Пискунов Алексей Константинович** — биолог, канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории гормональных исследований ФГБНУ НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.

**Полупан Александр Александрович** — реаниматолог, канд. мед. наук, врач отделения нейрореанимации ФГБНУ НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.

**Сычев Александр Анатольевич** — реаниматолог, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения нейрореанимации ФГБНУ НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.

**Шурхай Всеволод Андреевич** — нейрохирург, аспирант отделения нейротравмы ФГБНУ НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.

Список сокращений .....	7
Предисловие .....	10
Список основных работ авторов .....	14
Введение .....	16
Глава 1. Сознание и бессознательное состояние. <i>Александрова Е.В.</i> .....	20
Глава 2. Анатомические основы бессознательных состояний <sup>1</sup> . <i>Александрова Е.В., Потапов А.А., Захарова Н.Е.</i> .....	52
Глава 3. Структура и функции основных нейромедиаторных систем мозга <sup>2</sup> . <i>Александрова Е.В.</i> .....	72
Глава 4. Нейромедиаторные основы сознания и бессознательных состояний. <i>Александрова Е.В.</i> .....	105
Глава 5. Нейроиммуноэндокринология бессознательных состояний при черепно-мозговой травме. <i>Тенедиева В.Д., Александрова Е.В., Воробьев Ю.В.</i> .....	132
Глава 6. Нейромедиаторные основы организации двигательных функций. <i>Александрова Е.В.</i> .....	168
Глава 7. Синдромы дисфункции нейромедиаторных систем при тяжелой травме мозга. <i>Александрова Е.В., Тенедиева В.Д., Потапов А.А.</i> .....	206
Глава 8. Прогноз восстановления сознания после тяжелой черепно-мозговой травмы. <i>Потапов А.А., Александрова Е.В., Данилов Г.В., Захарова Н.Е., Пискунов А.К., Дамбинова С.А., Изыкенова Г.А.</i> .....	220
Глава 9. Фармакологическая модуляция сознания: медикаментозная седация. <i>Александрова Е.В., Сычёв А.А., Ошоров А.В., Полупан А.А.</i> .....	284
Глава 10. Фармакологическая модуляция сознания: терапия посткоматозных бессознательных состояний. <i>Александрова Е.В., Зайцев О.С., Потапов А.А.</i> .....	306
Глава 11. Перспективные направления решения проблемы восстановления сознания: интерфейс мозг — компьютер <sup>3</sup> . <i>Шурхай В.А., Потапов А.А., Горайнов С.А.</i> .....	338
Глава 12. Перспективные направления решения проблемы восстановления сознания: роль нейрохирургии. <i>Горайнов С.А., Потапов А.А., Шурхай В.А.</i> .....	356

<sup>1</sup> При поддержке гранта РФФИ офи-м № 13-04-12061/14.

<sup>2</sup> При поддержке гранта РФФИ № 14-15-00197.

<sup>3</sup> При поддержке гос. контракта от 7.04.14 № 14411.2049999.19.012.

Послесловие .....	382
Приложения .....	384
Приложение 1. Шкала комы Глазго (Teasdale P., Jennett B., 1974)....	384
Приложение 2. Шкала FOUR (Wijdicks E.F.M. et al., 2005) .....	385
Приложение 3, а. Питтсбургская шкала оценки степени повреждения ствола головного мозга. ....	386
Приложение 3, б. Уровни нарушения сознания по шкале А.Р. Шахновича (Шахнович А.Р. и соавт., 1986). ....	386
Приложение 4. Посткоматозные состояния в соответствии с представлениями о стадиях восстановления психической деятельности (Доброхотова Т.А. и соавт., 1985; Зайцев О.С., 1993) .....	388
Приложение 5. JFK Coma Recovery Scale-Revised (Giacino J.T. et al., 2004) .....	389
Приложение 6. Шкала исходов Глазго (Jennett B., Bond M., 1975) .....	390
Приложение 7. Шкала исходов Глазго расширенная (Wilson J.T. et al., 1998) .....	392
Приложение 8. Модифицированная шкала исходов Глазго (Зайцев О.С., 1993; Доброхотова Т.А. и др., 1994) .....	393
Приложение 9. Классификация тяжелой черепно-мозговой травмы по данным компьютерной томографии головного мозга (Maxwell W.L., Irvine A., Graham D.I. et al., 1991) .....	393
Приложение 10. Классификация диффузного аксонального повреждения по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга (Firshing R. et al., 2001) .....	394

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ♣ — обозначение торговых наименований лекарственных средств
- ∅ — обозначение не зарегистрированных в РФ лекарственных средств
- ⊗ — обозначение аннулированных в РФ лекарственных средств

АКМ — акинетический мутизм  
АН — адреналин  
АРП — активность ренина плазмы  
АХ — ацетилхолин  
БС — бессознательное состояние  
ВМГ — внутримозговая гематома  
ВП — вызванные потенциалы  
ВРАС — восходящая ретикулярная активирующая система  
ВС — вегетативное состояние  
ГАМК —  $\gamma$ -аминомасляная кислота  
ДА — дофамин  
ДАП — диффузное аксональное поражение  
ДМК — дополнительная двигательная кора  
ДС — дезинтегрированное сознание  
ИВЛ — искусственная вентиляция легких  
КА — катехоламины  
КОМТ — катехол-О-метилтрансферазы  
КСТ — кортикоспинальный тракт  
КТ — компьютерная томография  
МАО-А, -В — моноаминоксидазы А и В  
МПР — мутизм с пониманием речи  
МРС — магнитно-резонансная спектроскопия  
МРТ — магнитно-резонансная томография  
НА — норадреналин  
НСЭ — нейрон-специфическая энолаза  
ПМК — первичная моторная кора  
ПРЛ — пролактин  
ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография  
РСТ — руброспинальный тракт  
СГД — синдром глутаматергической диссоциации  
СГИ — синдром глутаматергической избыточности  
СГН — синдром глутаматергической недостаточности  
СДН — синдром дофаминергической недостаточности

## Глава 8

**ПРОГНОЗ ВОССТАНОВЛЕНИЯ СОЗНАНИЯ ПОСЛЕ  
ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ***А.А. Потапов, Е.В. Александрова*

У вас должна быть мечта, чтобы  
вы могли вставать по утрам.

*Билли Уайлдер*

В мире прогнозирование исходов при ЧМТ приобрело особую актуальность в связи с социально-экономической значимостью проблемы ввиду того, что травма является лидирующей причиной инвалидизации населения трудоспособного возраста. Определение вероятности и пределов восстановления психической деятельности — ключевое не только для оценки реабилитационного потенциала, но и прежде всего для родственников получившего травму пациента. Это неудивительно, ведь именно семья вынуждена в дальнейшем справляться со всеми последствиями тяжелой травмы мозга, такими, как отсутствие коммуникации, двигательный дефицит, когнитивные, поведенческие, эмоционально-личностные расстройства и др. Понимая, насколько осведомленность родственников пациента в проблеме бессознательных состояний важна для дальнейшего восстановления пациента, Е.А. Freeman посвятил данной теме монографию «Катастрофа комы» (1987). В ней, в частности, подчеркивается, что первостепенная задача на пути реабилитации — восстановление сознания.

В целом молодой возраст, травматическая причина бессознательного состояния и небольшая продолжительность последнего сильно увеличивают шансы на хорошее восстановление (The Multi-Society Task Force on PVS, 1994). Очевидно, что пациенты, перешедшие в СМПС спустя 1 мес после травмы, имеют более благоприятный прогноз для дальнейшего восстановления, чем пациенты, находящиеся в вегетативном состоянии в этот же период времени. Продолжительность жизни пациентов в хроническом вегетативном состоянии варьирует от 2 до 5 лет, хотя в ряде случаев она может достигать и более 10 лет. Описаны

даже единичные случаи выхода из ВС или СМПС через много лет после травмы (Wijdicks E., 2006; Voss H.U. et al., 2006).

В последнее время также поднимается вопрос об этической стороне проблемы восстановления сознания после тяжелой ЧМТ. В частности, вопрос о прерывании или продлении жизни таких пациентов. Недавний опрос врачей и смежных специалистов ( $n=2475$ ), проведенный в Европе, показал, что 66% из них поддерживают эвтаназию пациентов в хроническом вегетативном состоянии, и только 28% высказались за эвтаназию пациентов в состоянии минимальных проявлений сознания (Demertzi A. et al., 2011). Более того, 82% клиницистов предпочли бы эвтаназию, если бы сами оказались в хроническом вегетативном состоянии, и 67% из них поступили бы также в случае хронического состояния минимальных проявлений сознания. На самом деле это один из самых сложных вопросов, который, по-видимому, никогда не будет иметь однозначного ответа. Однако в данной главе мы постараемся обобщить и оценить все известные в настоящее время клинические, нейровизуализационные, электрофизиологические и биохимические факторы, которые отягощают прогноз или, напротив, делают его более благоприятным.

**КЛИНИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ИСХОДА ТЯЖЕЛОЙ  
ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ**

Клиническая, и прежде всего неврологическая, оценка служит основным критерием для оценки течения и прогноза при любой патологии мозга. Ключевым при неврологическом осмотре является обнаружение признаков осмысленных реакций пациента на окружающее, в том числе выполнение простых инструкций. Таким образом, первый шаг на пути установления прогноза — разрешение вопроса об уровне сознания пациента: ВС (кома, вегетативное состояние или АКМ) или СМПС.

Во многих исследованиях доказана корреляция длительности бессознательного состояния с тяжестью исхода ЧМТ. В частности, в исследовании 135 пациентов с ВС длительностью более 2 нед вследствие тяжелой ЧМТ «продолжительная кома» отмечалась у 4% пациентов, авторы связали такую длительность с неблагоприятным прогнозом для восстановления: 30% пациентов умерли в течение первого года, а среди выживших 8% находились в вегетативном состоянии, 31% достигли уровня «тяжелой инвалидизации», 31% — «умеренной инвалидизации» (Bricolo A. et al., 1980). Поэтому вторым шагом будет оценка длительности бессознательного состояния.

Отдаленные исходы тяжелой травмы мозга принято оценивать по общепринятым шкалам. Это удобно для ранжирования пациентов и

проведения корреляционного анализа с другими (клиническими и неклиническими) факторами для понимания их влияния на прогноз. Самая распространенная шкала для оценки исходов как травматического, так и нетравматического повреждения мозга — ШИГ (Jennett V. and Bond M.R., 1975). Она включает всего 5 градаций:

- летальный исход;
- вегетативный статус;
- тяжелая инвалидизация;
- умеренная инвалидизация (важный критерий — способность пользоваться общественным транспортом);
- хорошее восстановление (социальная активность, возвращение к труду, возможность управления транспортом) (см. приложение 6).

Шкала характеризуется большой степенью воспроизводимости. При независимой оценке неврологом и нейрохирургом из Глазго 150 пациентов через 6 и 12 мес после тяжелой ЧМТ доля совпадений составила более 90% (Jennett V. et al., 1981).

Однако ШИГ имеет свои ограничения. Так, она обладает низкой чувствительностью для оценки небольших, но значимых положительных изменений в состоянии пациента. В частности, очень большое количество пациентов с различной степенью восстановления попадают под критерии «тяжелой инвалидизации». Поэтому для большей детализации были разработаны более подробные шкалы, такие, как расширенная ШИГ (Wilson J.T. et al., 1998), модифицированная ШИГ (Зайцев О.С., 1993; Доброхотова Т.А. и соавт., 1994), шкала оценки инвалидизации (Rappaport M. et al., 1982). Расширенная ШИГ включает 8 градаций (см. приложение 7), модифицированная — 11 градаций (см. приложение 8). Шкала оценки инвалидизации более сложно организована, в баллах от 0 до 3–5 оценивается каждый параметр: открывание глаз, речь, двигательные ответы, пользование туалетом, питание, уход за собой, зависимость и трудоспособность. Оценка может составить от 0 до 30 баллов (см. приложение 9).

В целом, несмотря на все ограничения, наиболее широко используемой для проведения клинических исследований благодаря своей удобности является ШИГ. Наиболее оптимальный срок для оценки исхода по данной шкале составляет 6 мес после ЧМТ, как было показано в исследовании, включавшем 500 пациентов с ЧМТ. Среди всех пациентов, достигших хорошего восстановления или умеренной инвалидизации в течение 1 года, оказалось, что 67% из них достигли этого уровня исхода через 3 мес, 90% — через 6 мес, 10% через 12 и только 5% через 18 мес после травмы (Jennett V., Teasdale G., 1981). Эти данные были подтверждены и рядом дру-

гих исследований (Roberts A.H., 1979). Оценка исходов через 6 мес после травмы была рекомендована для клинических исследований эффективности лечения, проводимого в остром периоде ЧМТ (Clifton G.L. et al., 1992).

В частности, нами с использованием этой шкалы была проведена оценка значимости клинических синдромов нейромедиаторной дисфункции в остром периоде тяжелой травмы мозга для прогнозирования исхода.

При оценке через 6 мес выявлена большая частота неблагоприятных исходов (1–2 балла по ШИГ) при синдроме холинергической недостаточности по сравнению с синдромом глутаматергической недостаточности ( $p=0,0003$ ) и глутаматергической избыточности ( $p=0,001$ ). Частота благоприятных исходов (4 и 5 баллов по ШИГ) через 6 мес после травмы была значительно выше у пациентов с синдромом глутаматергической избыточности по сравнению с синдромом глутаматергической недостаточности ( $p=0,002$ ) и холинергической недостаточности ( $p=0,02$ ) (табл. 8.1). Таким образом, правомерность выделения изучаемых синдромов подтверждается и их прогностическим значением.

Таблица 8.1

#### Виды исходов через 6 мес при основных неврологических синдромах нейромедиаторных нарушений

Вид исхода (по шкале исходов Глазго)	Через 6 мес (N=68)		
	СХН N=19	СГН N=23	СГИ N=26
Смерть	5 (26,3%)	1 (4,3%)	1 (3,8%)
Вегетативный статус	4 (21,1%)	1 (4,3%)	1 (3,8%)
Тяжелая инвалидизация	3 (15,8%)	<b>11 (47,8%)</b>	6 (23,1%)
Умеренная инвалидизация	5 (26,3%)	8 (34,8%)	<b>13 (50%)</b>
Хорошее восстановление	2 (10,5%)	2 (8,9%)	5 (19,2%)

**Примечание:** СХН — синдром холинергической недостаточности; СГН — синдром глутаматергической недостаточности; СГИ — синдром глутаматергической избыточности. Жирным шрифтом выделены преобладающие виды исходов при каждом синдроме.

Следует отметить, что, хотя клиническая оценка по шкалам представляет собой важный этап рандомизации пациентов для оценки течения заболевания, эффективности проводимого лечения (особенно при проведении мультицентровых исследований), она не всегда является достаточно воспроизводимой. Даже при оценке по 5-балльной

ШИГ вероятность ошибки составляет от 17 (Marmarou A., 2001) до 40% (Wilson J.T. et al., 2007). Это соответствует уровню ошибочной диагностики вегетативного состояния у пациентов с СМПС, который также варьирует от 37 до 43% (Childs N.L. et al., 1993; Andrews K. et al., 1996; Schnakers C. et al., 2009). Кроме того, с увеличением количества градаций ШИГ до восьми процент ошибок ранжирования и, соответственно, невоспроизводимость возрастают (Choi S.C. et al., 2002; Maas A.I. et al., 1983). Важно, что это может существенно влиять на оценку результатов изучения эффективности лечебных мероприятий, в том числе при проведении мультицентровых исследований (Choi S.C. et al., 2002; Lu J. et al., 2008). Поэтому для более точной оценки состояния пациента в процессе лечения и прогнозирования исхода необходимо сочетать различные клинические и неклинические методики.

Так, в остром периоде наиболее значимыми плохими прогностическими факторами для выживания при аноксической коме являются:

- отсутствие движений или децеребрационная ригидность на боль;
- отсутствие зрачковых и/или корнеальных рефлексов;
- эпилептический статус;
- изоэлектрическая кривая на ЭЭГ;
- отсутствие соматосенсорных вызванных потенциалов (N=20);
- повышение сывороточной концентрации нейрон-специфической енолазы (Boveroux P. et al., 2008; Kirsch M. et al., 2008; Wijdicks E.F. et al., 2006).

Для тяжелой ЧМТ в остром периоде основными неблагоприятными прогностическими факторами являются:

- низкая оценка по ШКГ при поступлении;
- возраст;
- размер зрачков (более 4 мм) и отсутствие фотореакции;
- артериальная гипотензия (менее 90 мм рт.ст.);
- изменения на КТ (компрессия базальных цистерн, смещение срединных структур на уровне прозрачной перегородки, субарахноидальное и внутрижелудочковое кровоизлияние) (Chesnut R.M. et al., 2000).

Дальнейшая оценка прогноза выхода из комы, вегетативного состояния и степени последующего восстановления сознания становится более затруднительной. Шансы на хорошее восстановление уменьшаются с увеличением возраста пациента, наличием сопутствующих соматических патологий, артериальной гипотензии, гипоксии, гипертермии, гипергликемии в остром периоде, длительностью и глубиной коматозного состояния, присоединением сосудистых факторов (ишемии), инфекции, посттравматических церебральных осложнений

(гидроцефалии, менингита, атрофии мозга). Немаловажную роль могут играть и генетические факторы, которые в настоящее время еще недостаточно хорошо изучены.

### СТРУКТУРНЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ МОЗГА И ПРОГНОЗ ВОССТАНОВЛЕНИЯ СОЗНАНИЯ

Исходя из данных, описанных во 2-й главе, в основе любых вариантов бессознательных состояний при ЧМТ лежат морфологические повреждения определенных структур мозга. Теперь подробнее остановимся на том, повреждения каких структур мозга будут приводить к наиболее длительным нарушениям сознания. Иначе говоря, при наличии каких повреждений можно ожидать затянувшиеся или хронические варианты комы и посткоматозных бессознательных состояний, которые будут негативно влиять на прогноз восстановления целостной психической деятельности. Большое значение в изучении этой проблемы играет развитие современных режимов магнитно-резонансной томографии (МРТ), таких, как SWI (SWAN) или T2\*GRE для верификации микрокровоизлияний (Scheid R. et al., 2003) или диффузионная тензорная визуализация для диагностики целостности проекционных, комиссуральных и ассоциативных волокон. Стандартные режимы при ЧМТ также крайне важны для диагностики структурных изменений различного характера (ушибов, гематом, ишемических очагов, отека мозга). Режимы с подавлением сигнала свободной воды и T2-SE позволяют хорошо диагностировать отек мозга, ушибы, гематомы, субарахноидальное кровоизлияние. Общее число повреждений, визуализированное с помощью данных последовательностей, коррелирует с тяжестью исхода травмы по ШИГ (Carpentier A. et al., 2006; Yanagawa Y. et al., 2000). Режим 3D T1 позволяет оценить выраженность атрофических процессов (Trivedi M.A. et al., 2007). По данным большинства исследований, повреждения (особенно двусторонние) моста, среднего мозга и базальных ганглиев ассоциированы с неблагоприятным прогнозом для восстановления после тяжелой ЧМТ (Galanaud D. et al., 2007; Weiss N. et al., 2008; Kampfl A. et al., 1998; Firsching R. et al., 1998). Однако в силу часто возникающих трудностей проведения МРТ в ранние сроки после травмы в остром периоде ЧМТ большее значение для определения тактики лечения и прогноза имеет КТ-классификация по L.F. Marshal (1991) (см. приложение 9).

Известно, что глубина повреждения мозга коррелирует с тяжестью исхода травмы. Поэтому в 2001 г. R. Firshing разработал шкалу для

классификации тяжелой ЧМТ на основе данных МРТ, которая включает 4 градации, учитывающие полушарный и три стволовых уровня поражения (см. приложение 10). Эта шкала имеет большое клиническое значение, поскольку коррелирует с длительностью комы, исходом по ШИГ.

При анализе данных МРТ головного мозга 162 пациентов с различной тяжестью травмы процент неблагоприятного исхода значительно различался не только при учете полушарного и стволового уровней поражения, но и отдельно мозолистого тела, базальных ядер, таламуса (рис. 8.1) (Захарова Н.Е., 2013).

Для более детальной оценки структурных травматических повреждений мозга при анализе 162 пациентов с различной тяжестью ЧМТ была разработана расширенная МРТ-шкала, включающая 8 градаций в зависимости от глубины повреждения мозга (табл. 8.2). Данная шкала хорошо коррелирует со ШКГ и ШИГ и может использоваться для прогнозирования исхода травматической болезни мозга (Захарова Н.Е., 2013).



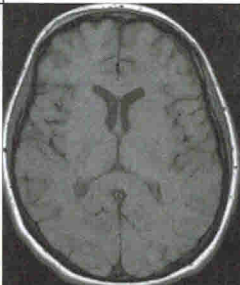


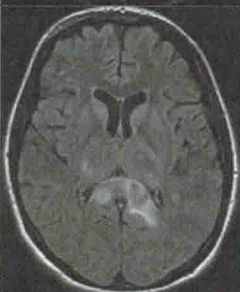
Рис. 8.1. Соотношение частоты повреждения различных структур мозга по данным МРТ и частоты неблагоприятного исхода по шкале исходов Глазго через 3 мес у 162 пациентов с черепно-мозговой травмой (по данным Захаровой Н.Е., 2013)

Таблица 8.2

Градация (магнитно-резонансная томография) тяжести повреждения мозга при черепно-мозговой травме (Захарова Н.Е., 2013)

Градация	N пациентов	ШКГ < 9	ШИГ < 3
I. Нет повреждений	10	10%	0
II. Кортико-подкорковые очаги	31	29%	13%
III. Мозолистое тело	24	67%	29%
IV. Базальные ядра, внутренняя капсула, таламус	21	57%	48%

Окончание табл. 8.2

Градации	N пациентов	ШКГ < 9	ШИГ < 3	
V. Одностороннее повреждение ствола	29	86%	52%	
VI. Двустороннее повреждение среднего мозга	30	93%	90%	
VII. Двустороннее повреждение моста	15	93%	100%	
VIII. Двустороннее повреждение продолговатого мозга	2	50%	50%	

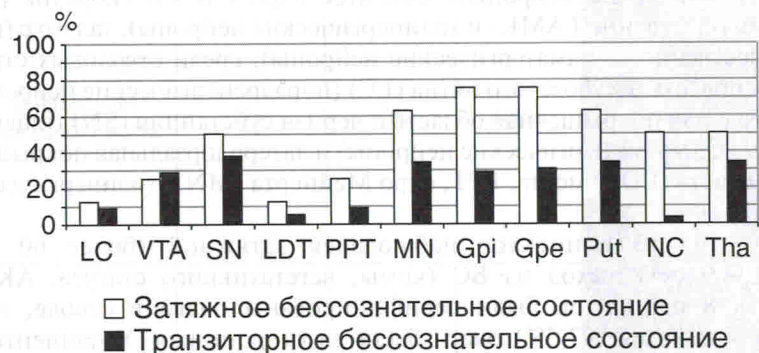
В частности, с использованием методов нейровизуализации нами был проведен детальный анализ влияния повреждения отдельных подкорковых и стволовых структур, служащих звеньями различных нейромедиаторных систем, на длительность бессознательного состояния (БС), как комы, так и посткоматозных бессознательных состояний (Александрова Е.В., 2013). В анализ были включены 43 пациента (29 мужчин, 14 женщин, средний возраст  $28,6 \pm 9,5$  лет) с тяжелой ЧМТ, которым было проведено МРТ головного мозга в стандартных режимах (T1, T2, режим с подавлением сигнала свободной воды) и режимах SWI/T2\* GRE, диффузионно-взвешенного изображения, что позволило оценить как ишемические, так и мелкие геморрагические очаговые повреждения. У 31 пациента было диагностировано ДАП головного мозга, у 12 человек — сочетание ДАП и сдавления гематомой. В последнем случае всем пациентам была проведена декомпрессивная краниоэктомия и удаление гематомы, у 1 пациента проведена декомпрессия без удаления гематомы.

У каждого пациента оценивалось повреждение отдельных подкорковых структур и зон ствола головного мозга, где расположены источники основных нейромедиаторных систем мозга, участвующих в поддержании уровня сознания и обеспечении двигательных функций. Среди подкорковых структур в оценку были включены наружный и внутренний сегменты бледного шара (GPe, GPi) (преимущественно ГАМК-эргические нейроны), хвостатое ядро (NC) и скорлупа (Put) (преимущественно ГАМК- и холинергические нейроны), таламус (преимущественно глутаматергические нейроны), среди стволовых структур — область голубоватого пятна (LC) (норадренергические нейроны), вентральная покрышечная область и черная субстанция (SN) (главным образом, дофаминергические нейроны) и латеродорзальная покрышечная область (LDT) моста, РРТ, ядро Мейнерта (MN) (холинергические нейроны).

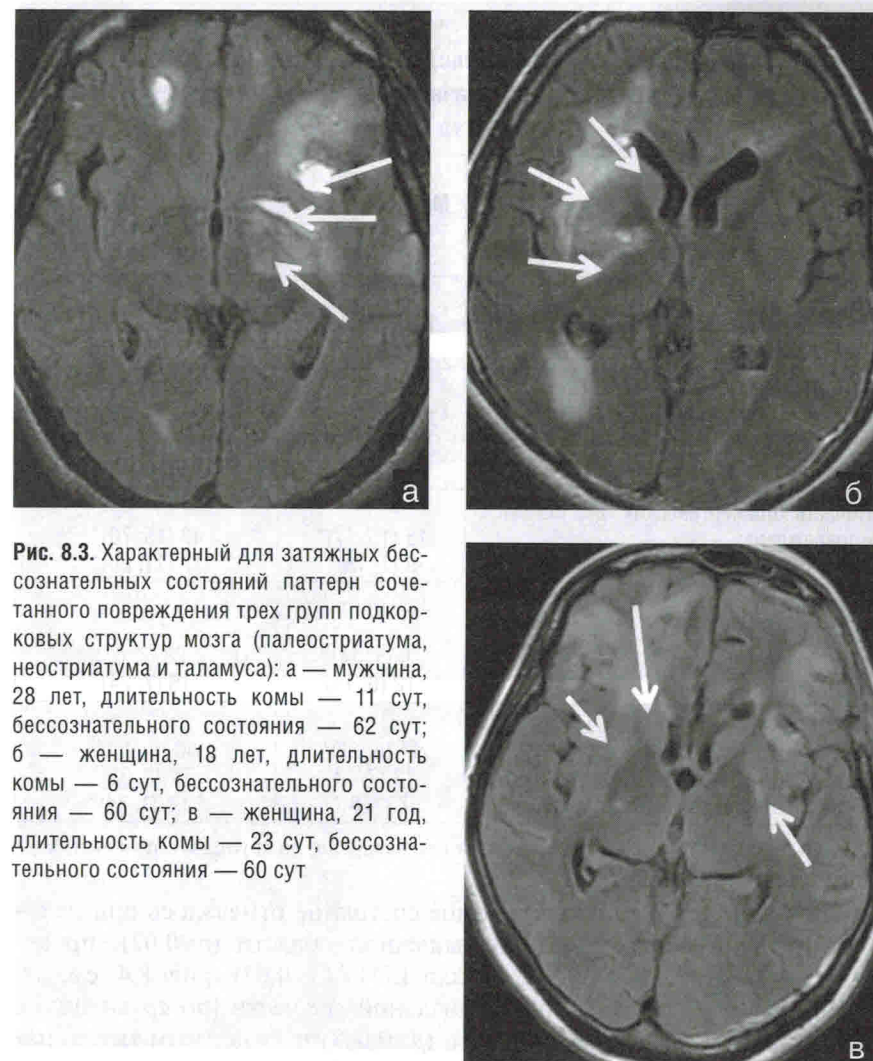
У 8 из 43 пациентов наблюдался затяжной (более 60 сут,  $85,5 \pm 34,9$  сут) выход из БС (комы, вегетативного статуса, АКМ). У всех 8 пациентов были верифицированы очаги в стволе, причем у 7 человек (87,5%) очаги были двусторонними. У пациентов с длительностью БС менее 60 сут ( $17,3 \pm 9,4$  сут) двусторонние очаги в стволе отмечались лишь в 40% случаев, т.е. значительно реже, чем при большей длительности БС ( $p=0,01$ ). У пациентов с затяжным БС также часто присутствовали повреждения базальных ядер [наружного и/или внутреннего сегмента бледного шара ( $p=0,02$ ), хвостатого ядра ( $p=0,003$ )] (рис. 8.2). У всех таких пациентов присутствовали сочетанные повреждения трех подкорковых структур (рис. 8.3): палеостриа-

тума (наружного или внутреннего сегмента бледного шара), неостриатума (хвостатого ядра или скорлупы) и таламуса. Среди пациентов с транзиторным БС сочетанные повреждения подкорковых структур отмечались только у 7 человек (20%), что значительно реже, чем при затяжном ( $p=0,001$ ) (см. рис. 8.2).

В литературе часто обсуждается влияние локализации очагов повреждения в стволе головного мозга, особенно в области ядер ретикулярной формации, и медиальных отделов таламуса на развитие коматозного состояния при различных патологиях ЦНС. В связи с этим мы изучили влияние локализации очагов повреждения в стволе и подкорковых структурах отдельно на длительность комы и всего периода бессознательного состояния (комы, вегетативного статуса и АКМ) у пациентов с изолированным ДАП головного мозга (31 человек). Выделение этой группы позволило исключить влияние на длительность коматозного состояния выраженной дислокации мозга, как правило, требующей хирургического лечения, агрессивной интенсивной терапии и продленной седации. В табл. 8.3 представлены результаты данного анализа: средняя длительность бессознательного состояния, в частности комы, у пациентов с ДАП при повреждении нейромедиаторных ядер ствола, медиальных отделов таламуса, подкорковых структур.



**Рис. 8.2.** Частота повреждения подкорковых и стволовых структур мозга при затяжном ( $N=8$ ) и транзиторном ( $N=35$ ) БС. Условные сокращения: LC — проекция голубоватого пятна; VTA — вентральная покрышечная область; SN — черная субстанция; LDT — латеродорзальная покрышечная область моста; PPT — педункулопонтинная покрышечная область моста; MN — ядро Мейнерта; Gpi — внутренний сегмент бледного шара; Gpe — наружный сегмент бледного шара; Put — скорлупа; NC — хвостатое ядро; Tha — таламус



**Рис. 8.3.** Характерный для затяжных бессознательных состояний паттерн сочетанного повреждения трех групп подкорковых структур мозга (палеостриатума, неостриатума и таламуса): а — мужчина, 28 лет, длительность комы — 11 сут, бессознательного состояния — 62 сут; б — женщина, 18 лет, длительность комы — 6 сут, бессознательного состояния — 60 сут; в — женщина, 21 год, длительность комы — 23 сут, бессознательного состояния — 60 сут



Таблица 8.3

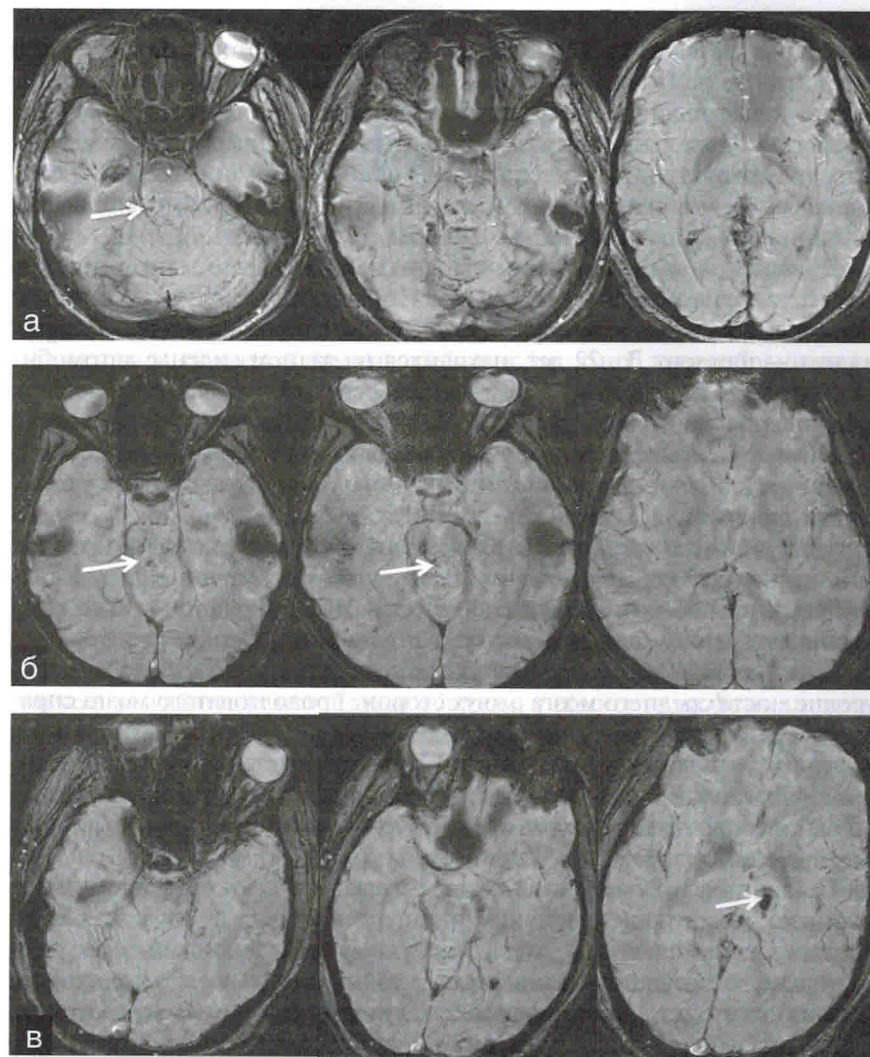
**Длительность комы и всего периода бессознательного состояния при очаговых повреждениях значимых стволовых и подкорковых структур мозга**

Структуры головного мозга	Кома, сут. Медиана и пер- центили (25–75%)	Бессознательное состояние, сут. Медиана и перцентили (25–75%)
Центральная покрышечная область: • повреждена; • интактна	14,5 (14; 17)* 9 (7; 13)*	31 (15; 75) 17 (11; 28)
Повреждение таламуса. Повреждение медиальной части. Повреждение немедиальной части. Интактность таламуса	14 (9; 17) & 17 (15; 21)* # 11 (7; 14) # 8 (7; 12)* &	28 (11; 66) 53 (21,5; 71,5)* 28 (11; 58) 13 (10; 18)*
Область холинергических ядер ствола: • повреждена; • интактна	15 (15; 17)* 9 (7; 13)*	40 (15; 70)* 17 (11; 28)*
Область дофаминергических ядер ствола: • повреждена; • интактна	9 (5; 14) 12 (6; 14)	28 (7; 0) 16 (7; 24)
Сочетанное повреждение неостриатума, палеостриатума и таламуса. Повреждение подкорковых структур. Интактность подкорковых структур	14 (6; 17)* 13 (7; 14) 7 (1; 8)*	40 (9; 75)* 21 (9; 32) 12,5 (1; 14)*

\*# и & — статистически значимые различия между двумя группами, помеченными этими символами ( $p < 0,05$ )

Наиболее длительное коматозное состояние отмечалось при наличии очагов в центральной покрышечной области ( $p=0,02$ ), проекции холинергических ядер (PPT или LDT) ( $p=0,02$ ) (рис. 8.4, см. цв. вклейку), таламусе, особенно медиальной его части [по сравнению с повреждением немедиальной части ( $p=0,007$ ) и интактным таламусом ( $p=0,001$ )] (см. рис. 8.4; 8.6). Повреждение области ствола, где расположены нейроны дофаминергической системы (вентральной тегментарной области и черной субстанции), не оказывало значимого влияния на продолжительность комы и бессознательного состояния в целом.

Болеe длительное БС отмечалось при повреждении медиальной части таламуса по сравнению с интактным таламусом ( $p=0,03$ ) и локализации повреждения в проекции холинергических ядер моста. Соче-



**Рис. 8.6.** Повреждения глубинных структур мозга при диффузном аксональном поражении, сопровождающемся длительной комой: а — повреждение в проекции холинергических ядер моста, женщина, 22 года, кома 17 сут, посткоматозное бессознательное состояние 23 сут (SWAN); б — повреждение центральной покрышечной области среднего мозга, подросток, 15 лет, кома 15 сут, затем выход в мутизм с пониманием речи (T2\*GRE); в — повреждение таламуса, мужчина, 22 года, кома 14 сут, посткоматозное бессознательное состояние 5 сут (T2\*GRE)

танное повреждение трех подкорковых структур: неостриатума (хвостатого ядра или скорлупы), палеостриатума (наружного или внутреннего сегмента бледного шара) и таламуса — оказывало значимое влияние на продолжительность бессознательного состояния (рис. 8.5, см. цв. вклейку). Длительность его при наличии сочетанного повреждения этих трех структур была несколько выше, чем при повреждении подкорковых структур в других сочетаниях ( $p=0,13$ ), и значительно выше, чем при интактности последних ( $p=0,02$ ).

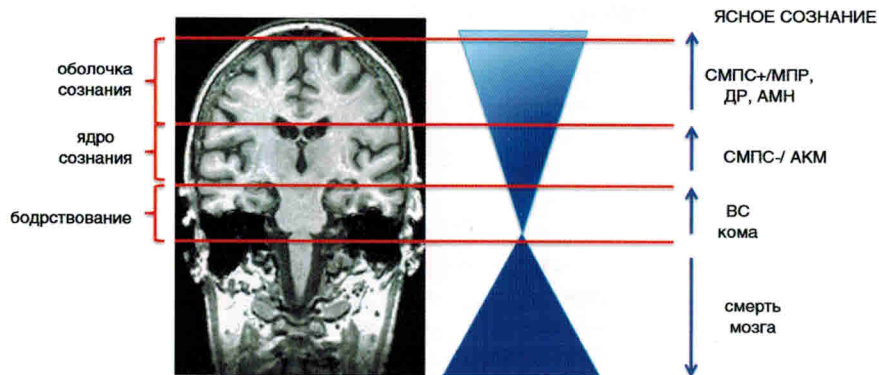
Приведем в качестве примера два наблюдения с длительностью коматозного состояния более 30 сут. Оба пациента получили тяжелую травму в результате дорожно-транспортного происшествия. Первый из них — пациент Д., 22 лет, находился на заднем сиденье автомобиля (рис. 8.7). Переведен в ИНХ из ГКБ через 15 ч после травмы. При поступлении состояние крайне тяжелое, уровень сознания — кома 2 (ШКГ — 4 балла), реакция на боль вне седации по типу децеребрационной ригидности, зрачки средних размеров,  $D=S$ , фотореакции ослаблены, корнеальные рефлексы отсутствуют, рефлекторный взор вверх отсутствует, сухожильные рефлексы низкие, мышечная гипотония, спонтанные движения в конечностях отсутствуют, менингеальных знаков нет. Диагноз: острая закрытая тяжелая ЧМТ. Диффузное аксональное повреждение головного мозга IV степени: геморрагические очаги в полушариях большого мозга, подкорковых структурах, стволе мозга на уровне моста среднего мозга с двух сторон, продолговатого мозга справа. Массивное субарахноидальное кровоизлияние (конвекситальных и базальных ликворных пространств). Внутрижелудочковое кровоизлияние. Перелом костей свода черепа: лобной, правой верхнечелюстной кости с распространением на орбиту. Кровоизлияние в правую лобную и левую гайморову пазуху. Ушиб легких.

По данным КТ головного мозга, отмечались выраженный диффузный отек мозга, гиподенсивные и гиперденсивные очаги в стволе на уровне среднего мозга и моста, массивное субарахноидальное кровоизлияние, охватывающая цистерна компремирована с двух сторон, срединные структуры не смещены, желудочки сужены. В первые сутки пациенту установлен датчик внутричерепного давления, проводился контроль внутричерепного давления в течение 10 сут, отмечались многократные его повышения до 40–50 мм рт.ст., которые купировались противоотечной терапией, гипервентиляцией, глубокой седацией, анальгезией, управляемой гипотермией до 35° системой Cool Guard. В остром периоде также отмечалась нестабильность гемодинамики в виде тенденции к артериальной гипотензии, требующей инфузии допамина и норэпинефрина (норадреналин\*), и брадикардии от 33 до

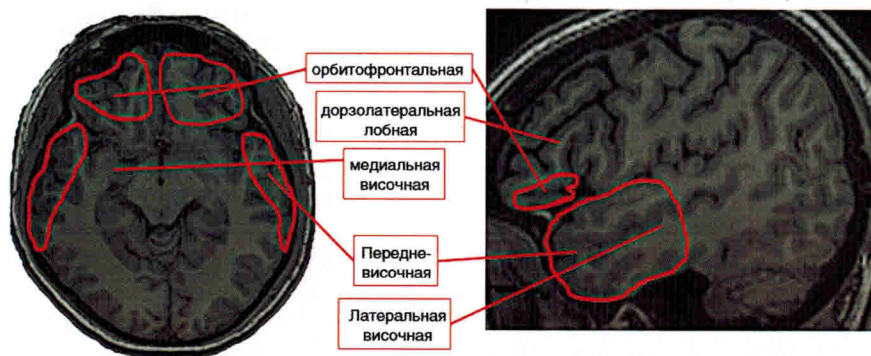
55 в минуту. Также отмечалась кишечная гипотония. Таким образом, учитывая неврологическую картину (мышечную гипотонию, низкие сухожильные рефлексы, ослабленные фотореакции), а также сопутствующие брадикардию и гипотонию кишечника, у пациента в остром периоде травмы выявлялись признаки холинергической недостаточности.

На 25-е сутки после травмы состояние тяжелое, продолжается ИВЛ. Сатурация 100%. Гемодинамика стабильная. АД — 120–140/80–90 мм рт.ст., частота сердечных сокращений — 68–76 в минуту. Живот мягкий. Перистальтика сохранена. Зондовое питание усваивает. Темп диуреза адекватен водной нагрузке. Неврологически: периодически спонтанные познотонические реакции по типу децеребрационной ригидности. На боль — децеребрационные реакции, глаза не открывает. При пассивном открывании глаз — сходящееся косоглазие с заведением взора вниз (больше со стороны левого глаза). Зрачки  $S > D$ , фотореакции ослаблены (хуже слева). Рефлекторный взор вверх отсутствует. Корнеальные рефлексы угнетены. Оромандибулярная активность, гиперсаливация. Выраженный тризм. Сухожильные рефлексы с рук живые, с ног высокие с расширением зон без четкой разницы сторон. Клоноиды стоп, стопные рефлексы выпали. Мышечный тонус меняется в процессе осмотра от легкого до выраженного повышения в разгибателях рук (больше справа), постоянно выражено повышен тонус в разгибателях ног. Таким образом, у пациента на фоне длительного коматозного состояния (кома 2, ШКГ 4 балла) отмечается активация стволовых структур в виде спонтанных познотонических реакций, оромандибулярной активности, сохраняется двусторонняя стволовая симптоматика с уровня покрышки, основания среднего мозга, моста. С точки зрения нейромедиаторных нарушений синдром холинергической недостаточности сменился синдромом глутаматергической избыточности.

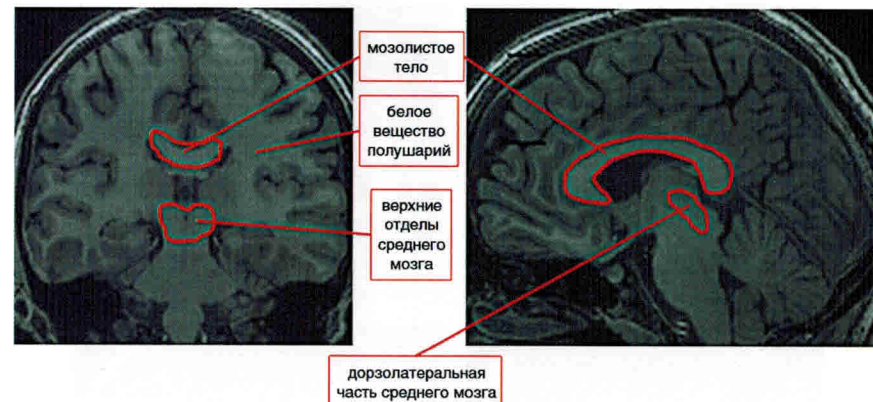
Спустя 40 сут отмечился переход в ВС; неврологически: лежит в приданной позе с открытыми глазами, фиксации и слежения нет, ноги разогнуты, приведены, стопы в положении конских, патологическое разгибание правой руки, левая рука согнута и приведена к туловищу, дистоническая установка правой кисти. На боль — сгибание в левой руке, повороты головы, мимическая реакция отсутствует. При пассивном открывании глаз сходящееся косоглазие с заведением взора вниз (больше со стороны левого глаза). Есть спонтанные движения правого глаза до средней линии. Зрачки чуть шире средних,  $D \geq S$ , фотореакции живые. Рефлекторный взор вверх выражено ограничен. Корнеальные рефлексы снижены. Оромандибулярная активность, тризм, периоди-



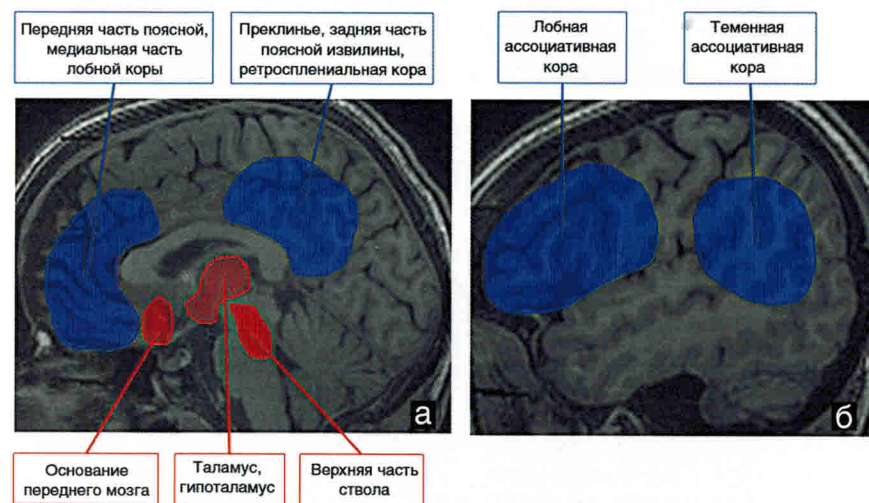
**Рис. 1.3.** Соотношение стадий восстановления сознания (по отечественной и зарубежной классификациям) и трех компонентов сознания с анатомическими уровнями преимущественной дисфункции мозга. Условные обозначения: ВС — вегетативное состояние; СМПС — состояние минимальных проявлений сознания; АКМ — акинетический мутизм; МГПР — мутизм с пониманием речи; ДР — дезинтеграция речи; АМН — амнестическая спутанность



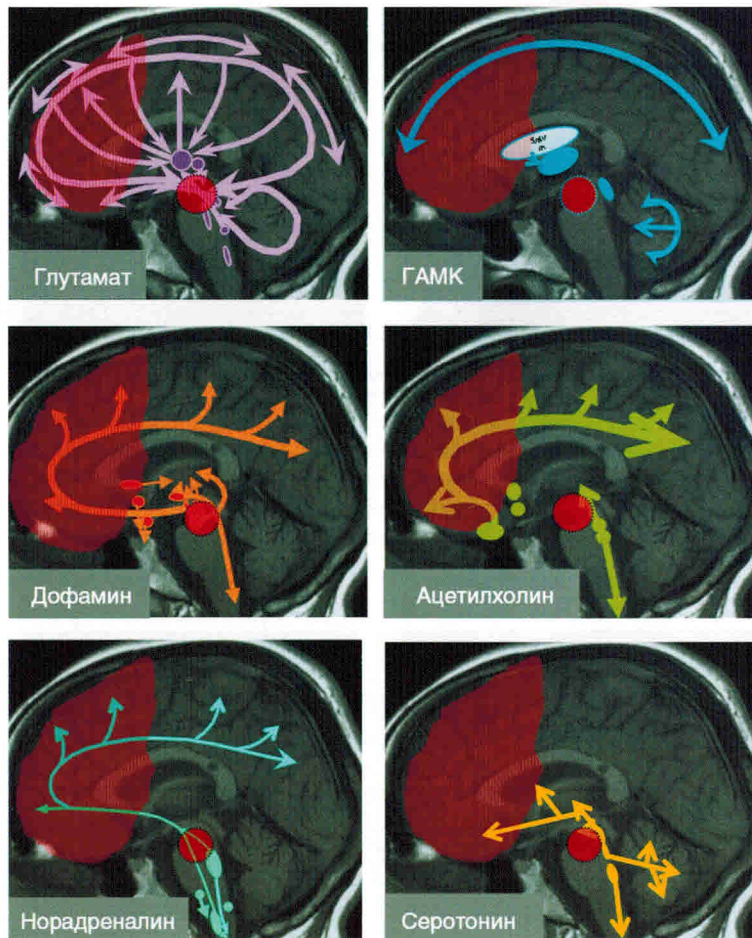
**Рис. 2.1.** Структуры мозга, наиболее часто повреждающиеся при очаговых ушибах



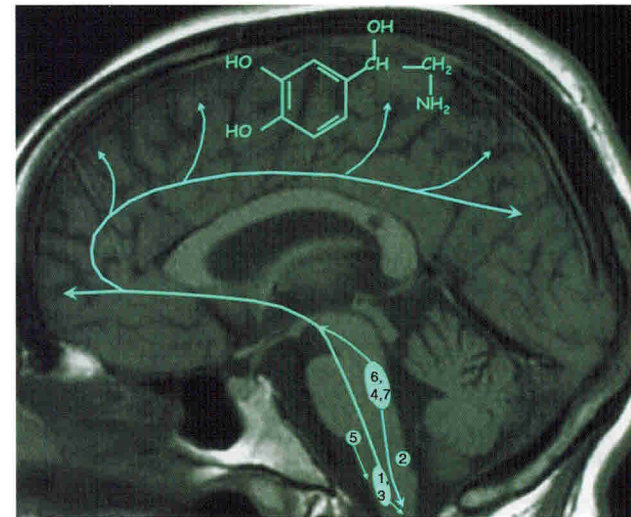
**Рис. 2.2.** Структуры мозга, наиболее часто повреждающиеся при диффузном аксональном повреждении



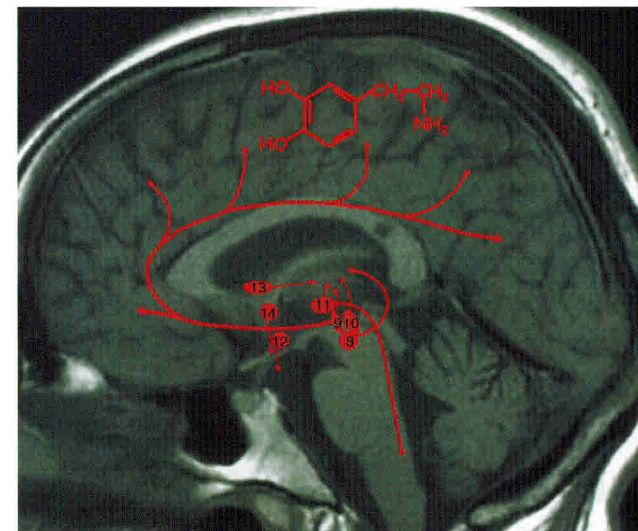
**Рис. 2.3.** Основные анатомические структуры мозга, участвующие в обеспечении сознания: а — медиальная поверхность; б — латеральная поверхность мозга. Кортиковые «системы сознания» (выделены синим цветом) включают медиальную и латеральную поверхность лобной и теменной долей. Подкорковые системы (выделены красным цветом) представлены базальными отделами переднего мозга, гипоталамусом, таламусом и активирующей системой верхних отделов ствола (по Blumenfeld Н., 2010)



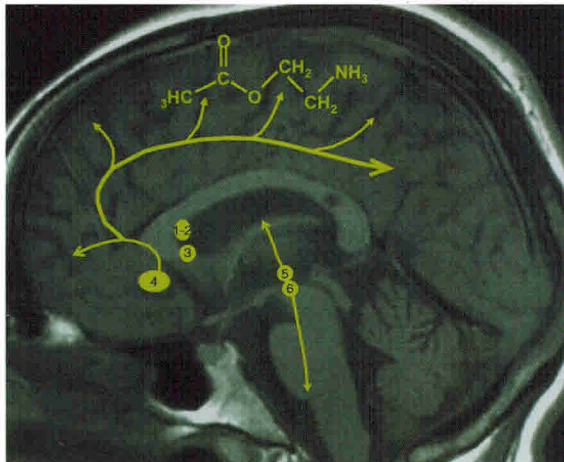
**Рис. 3.1.** Взаимоотношение между локализацией ядер и путей основных нейромедиаторных систем и структурами мозга, наиболее подверженными повреждению при контактном и ротационном механизмах травмы. Локализация основного центра масс в области ростральных отделов ствола при ротационном механизме позволяет наиболее глубоко залегающим ядрам норадренергической и серотонинергической нейромедиаторных систем чаще всего оставаться интактными, тогда как ядра DA- и холинергической систем при данном виде травмы повреждаются достаточно часто. Любые виды травмы приводят к повреждению глутаматергической и ГАМК-эргической систем благодаря их диффузной распространенности в структурах головного мозга. Красным цветом выделены области мозга, наиболее часто повреждающиеся при ротационном (верхние отделы ствола) и контактном (лобные доли) механизмах травмы. Другими цветами обозначены локализация источников нейромедиаторных систем мозга и их проекции (стрелки)



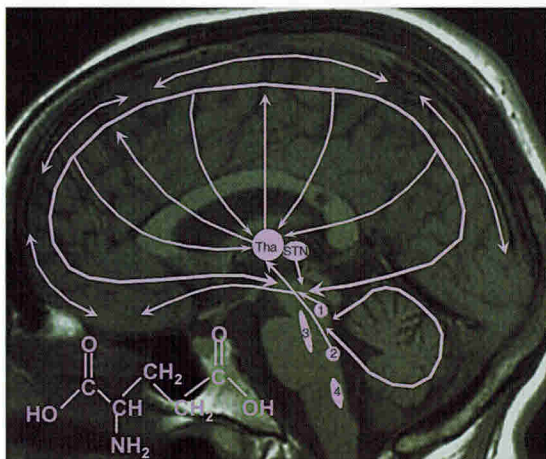
**Рис. 3.2.** Норадренергическая система включает ядра, локализованные в мосте (LC-A6, A4, A7) и продолговатом мозге (A1, A2, A3, A5)



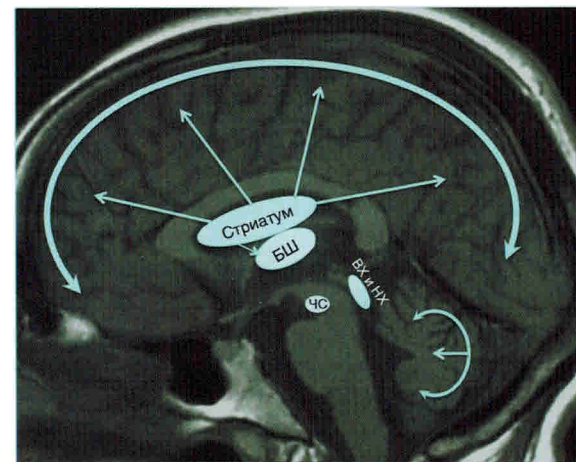
**Рис. 3.4.** Дофаминергическая система: компактная часть черной субстанции (A9); ретрорубральная зона (A8); покрышка среднего мозга (A10); аркуатное ядро гипоталамуса (A12) и околожелудочковые ядра моста, среднего и промежуточного мозга (A14) (тубероинфундулярная система); zona incerta (A13), область рядом с паравентрикулярным ядром гипоталамуса (A14) и область заднего гипоталамуса (A11)



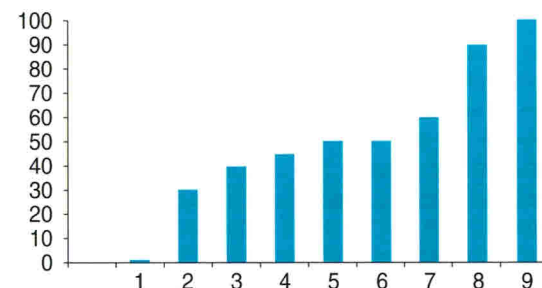
**Рис. 3.5.** Холинергическая система головного мозга включает: 5, 6 — педункулопонтинное (PPN) и латеральное и дорзальное покрышечные ядра (LDT); базальные отделы переднего мозга (1 — медиальное ядро перегородки, 2 — диагональная полоска Брока, 3 — горизонтальная полоска Брока, 4 — ядро Мейнерта, крупноклеточная область преоптического ядра и substantia innominata)



**Рис. 3.6.** Глутаматергическая система головного мозга представлена: 1) обширными корково-корковыми, корково-таламическими, кортико-стриарными, кортико-нигральными связями; 2) проекциями от субталамического ядра к бледному шару, от таламуса к коре; 3) глутаматергическими ядрами ретикулярной формации среднего мозга (1) и моста (парабрахиальное ядро — 2); 4) чувствительными черепными ядрами ствола (3 и 4); 5) слоем гранулярных клеток мозжечка, проецирующихся на красное ядро



**Рис. 3.7.** ГАМК-эргическая система головного мозга представлена: 1) интернейронами коры, гипоталамуса, таламуса, ствола головного мозга; 2) корково-подкорковыми и подкорково-подкорковыми связями (БШ — бледный шар); 3) нейронами верхних и нижних холмиков крыши среднего мозга; 4) ретикулярной частью черной субстанции среднего мозга; 5) клетками Пуркинье мозжечка, проецирующихся на латеральное вестибулярное ядро и ядра мозжечка (ядро шатра, пробковидное, шаровидное и зубчатое)



1. Смерть мозга
2. Перманентное вегетативное состояние
3. Вегетативное состояние
4. Общая анестезия
5. Кома
6. Состояние минимальных проявлений сознания
7. Глубокий сон
8. Синдром «запертого человека»
9. Ясное сознание

**Рис. 4.1.** Уровни церебрального метаболизма при различных бессознательных состояниях, ясном сознании и синдроме «запертого человека»