

На правах рукописи

БЕЛКИН ВЛАДИМИР АНДРЕЕВИЧ

**ФЕНОМЕН КОГНИТИВНО-МОТОРНОГО РАЗОБЩЕНИЯ У
ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ СОЗНАНИЯ**

3.1.24. – Неврология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Рябинкина Юлия Валерьевна

Официальные оппоненты:

Литвиненко Игорь Вячеславович, доктор медицинских наук, профессор, начальник кафедры и клиники нервных болезней им. М.И. Аствацатурова ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»;

Шамалов Николай Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, директор Института цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России;

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский центр им. В.А. Алмазова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2021 г. в «___:___» часов на заседании Диссертационного совета 24.1.186.01 при ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, дом 80.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, дом 80 и на сайте www.neurology.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2021 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета 24.1.186.01,

кандидат медицинских наук

Кузнецова Полина Игоревна

1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Хронические нарушения сознания (ХНС) объединяют в себе все виды сознания, отличные от ясного, сохраняющиеся или развившиеся после момента нарушения сознания без восстановления в течение острого периода, т.е. срока в 4 недели, вне зависимости от генеза церебрального повреждения [Giacino J.T. et al., 2018]. Проблематика пациентов с хроническими нарушениями сознания заключается в неопределенности прогноза на повышение содержания сознания, крайне высокой зависимости от наличия и качества ухода, большого количества осложнений, возникающих по мере течения заболевания [Пирадов М.А. и соавт., 2019; Kondziella D. et al., 2020].

Одним из наихудших возможных исходов для пациентов, переживших тяжелое повреждение головного мозга, является вегетативное состояние (ВС), из этических соображений ныне переименованное в синдром ареактивного бодрствования (САБ) [Laureys S. et al., 2010]. Пациента в ВС/САБ характеризует исключительно рефлекторное поведение, такое как спонтанное открывание глаз и дыхание, при этом не отмечается никаких признаков осознания пациентом себя или окружающей среды [Jennett B., Plum F., 1972]. Пациенты в состоянии минимального сознания (СМС) демонстрируют восстановление целенаправленного поведения, но остаются недоступными для полноценного общения [Giacino J.T. et al., 2002]. При этом, по данным литературы, частота ошибочной дифференциальной диагностики между ВС/САБ и СМС достигает 40% [Gosseries O. et al., 2014]. Помимо вышеупомянутых видов в ХНС в последние годы началось обсуждение феномена когнитивно-моторного разобщения (КМР) [Schiff N., 2015] при котором пациенты внешне недоступны контакту, но демонстрируют признаки наличия сознания при использовании активных парадигм нейрофизиологических методов исследования [Monti M. et al. 2010], таких как функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) или комбинации транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) с высокоплотной электроэнцефалографией (ЭЭГ) [Cruse et al., 2011]. Обнаружение таких данных у пациентов, клинически соответствующих ВС/САБ, является доказательством сохранности высших корковых центров, и, предположительно, признаком положительного прогноза возможного восстановления сознания.

В России описания случаев установленного КМР до настоящего времени отсутствуют. Также не разработаны критерии и алгоритмы диагностики КМР, применимые для использования в отечественном здравоохранении. Работы, посвященные комплексному нейрофизиологическому и нейровизуализационному обследованию таких пациентов, отсутствуют.

В мировой практике до настоящего времени основные подходы к диагностике КМР заключаются в использовании фМРТ и ЭЭГ, однако стандартизированного протокола диагностики КМР не существует, и вариации, используемые в разных клинических центрах, могут значительно отличаться друг от друга, а моноцентровые исследования не обладают достаточной мощностью и объемом выборки. В выборке российских пациентов с ХНС подобные исследования ранее не проводились.

Цель исследования: изучить феномен когнитивно-моторного разобщения в выборке российских пациентов с хроническими нарушениями сознания различного генеза и определить его значимость в качестве предиктора восстановления сознания и индикатора реабилитационного потенциала при оказании помощи в условиях специализированных реабилитационных центров.

Задачи исследования

1. Разработать критерии диагностики феномена когнитивно-моторного разобщения у ареактивных пациентов с ХНС различного генеза.
2. Установить частоту феномена когнитивно-моторного разобщения среди данной группы пациентов.
3. Определить наличие связи между феноменом когнитивно-моторного разобщения у пациентов с ХНС и последующим восстановлением уровня сознания.
4. Оценить прогностическую значимость факта выявления феномена когнитивно-моторного разобщения в сравнении с другими клиническими и нейрофизиологическими признаками на основании изучения анамнеза данной категории пациентов и сопоставления их исходов с наличием у них предполагаемых клинических и нейрофизиологических предикторов восстановления сознания.

5. Модифицировать существующий алгоритм маршрутизации пациентов с хроническими нарушениями сознания путем интеграции в него клинико-диагностического протокола диагностики КМР для определения этапности оказания реабилитационной помощи и оценить его эффективность.

Научная новизна

Впервые в России доказано, что выборка российских пациентов с ХНС, расцениваемых как пациенты в вегетативном состоянии, неоднородна и включает подгруппу пациентов в статусе «скрытого сознания», одним из вариантов которого является феномен когнитивно – моторного разобщения.

Получено нейрофизиологическое обоснование существования феномена когнитивно-моторного разобщения, описана его клиническая и инструментальная семиотика.

Показана необходимость мультимодального подхода к клинической и нейрофизиологической оценке различных форм хронических нарушений сознания.

Впервые в мировой науке продемонстрирована чувствительность и специфичность методики диагностической навигационной транскраниальной магнитной стимуляции (нТМС) для выявления феномена когнитивно-моторного разобщения.

Впервые в отечественной науке установлено, что выявление феномена КМР повышает вероятность восстановления сознания у пациентов с ХНС.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическое значение работы заключается в разработке клинических и нейрофизиологических критериев диагностики феномена когнитивно-моторного разобщения. Вопреки высказанному ведущими специалистами мнению о высокой сложности диагностики этого состояния, была не только доказана теоретическая возможность его диагностики, но и создан и внедрён в повседневную практику клинико-диагностический протокол. Переоценено значение широко применяемых для изучения хронических нарушений сознания модальностей нейрофизиологической функциональной диагностики и показано их прогностическое значение.

Практическое значение работы заключается в разработке клинико-диагностического протокола по выявлению пациентов с КМР среди других ХНС и внедрении данного феномена в клиническую практику в качестве показателя высокого реабилитационного потенциала, служащего обоснованием для направления пациента на реабилитационное лечение.

Методология и методы исследования

С использованием комплексного алгоритма проведено обследование 100 пациентов взрослого возраста с ХНС травматического и нетравматического генеза. В ходе первого этапа исследования проводился подробный неврологический осмотр с использованием специализированных шкал и комплекс нейрофизиологических исследований. На втором этапе исследования при помощи телемедицинского консультирования пациентов были установлены исходы. На основании полученных данных проводилось сопоставление клинических и нейрофизиологических характеристик пациентов с исходами. На третьем этапе на основании проведенного статистического анализа была оценена значимость использованных методик с точки зрения диагностики скрытого сознания, в результате чего диагностический протокол был пересмотрен. На основании данных катамнеза были исследованы закономерности исходов у пациентов с признаками КМР и без таковых; сформулирован клинико-диагностический протокол и алгоритм маршрутизации пациентов с ХНС для диагностики КМР и определения дальнейшей тактики ведения.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Феномен когнитивно-моторного разобщения может быть выявлен у пациентов с ХНС при помощи клинико-диагностического протокола, основанного на нТМС-КМР-тесте, включающем в себя регистрацию активации коркового моторного центра в ответ на слуховую команду исследователя без двигательной реализации.
2. Метод навигационной транскраниальной магнитной стимуляции является чувствительным, специфичным и воспроизводимым инструментом диагностики КМР. Остальные исследованные инструментальные методики не могут служить инструментами непосредственного выявления КМР, однако обладают

прогностической ценностью для определения долгосрочного исхода и необходимы для исключения ложноотрицательной диагностики КМР.

3. Выявление КМР у пациентов с ХНС ассоциировано с более высокой вероятностью восстановления сознания по сравнению с пациентами с ХНС без признаков КМР.
4. Наличие КМР указывает на наличие реабилитационного потенциала и показаний к интенсивному реабилитационному лечению.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности результатов обусловлена достаточным объёмом группы обследованных пациентов, чёткой постановкой цели и задач, применением современных и нейрофизиологических методов исследования, адекватной статистической обработкой полученных результатов.

Диссертация апробирована и рекомендована к защите на заседании сотрудников 1, 2, 3, 5 неврологических и научно-консультативного отделения с лабораторией нейроурологии и уродинамики, отделения анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии, отделения лучевой диагностики, клинической нейрофизиологии, научно-координационного и образовательного отделов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии», а также сотрудников отделения реанимации и интенсивной терапии общества с ограниченной ответственностью «Клиника Института Мозга» (Протокол № 3 от 22 апреля 2021 года).

Материалы диссертации были представлены в виде постерных и устных докладов на следующих конференциях: X Международном конгрессе «Нейрореабилитация – 2018» (Москва, Россия, 31 мая - 1 июля 2018 г.); 21st European Congress of Physical and Rehabilitation Medicine (Вильнюс, Литва, 1-6 мая 2018 г.), 1st International Conference on Teleneurorehabilitation, (Кротоне, Италия, 10-11 мая 2019 г.), 22nd European Congress of Physical and Rehabilitation Medicine (Белград, Сербия, в режиме он-лайн, 19-22 сентября 2020 г.), XII Международный конгресс «Нейрореабилитация – 2020» (он-лайн, 15 - 16 октября 2020 г.), IV Российском конгрессе с международным участием «Физическая и реабилитационная медицина» (он-лайн, 17-18 декабря 2020 г.), VIII Международном конгрессе РУНЕЙРО 2020 (он-лайн, 22-23 декабря 2020 г.), Межрегиональной научно-

практической конференции неврологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа РФ «XIX Северная школа» (он-лайн, 18-20 марта 2021 г).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе 6 статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Внедрение результатов работы

Полученные результаты использованы в деятельности ФГБНУ НЦН при обследовании и лечении пациентов с хроническими нарушениями сознания травматического и нетравматического генеза.

Разработанный в ходе исследования клиничко-диагностический протокол внедрен в практику работы отделения реанимационной реабилитации Клиники Института Мозга (г. Березовский, Свердловская область). Разработанный алгоритм мониторинга и маршрутизации внедрен в практику реабилитационной службы Свердловской области Российской Федерации.

Личный вклад автора

Автору принадлежит определяющая роль в модификации и реализации клиничко-диагностического протокола, постановке цели и задач исследования, обосновании выводов и практических рекомендаций. Все этапы клинического осмотра и интерпретация нейрофизиологических данных выполнены автором лично. Автором также проведена интерпретация результатов статистической обработки данных, сформулированы выводы по итогам работы, подготовлены статьи с их публикацией в научных журналах.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 159 листах машинописного текста, содержит 41 таблицу и иллюстрирована 45 рисунками. Диссертация построена из следующих разделов: оглавление, введение, обзор литературы, материалы, методология и методы исследования, результаты исследования, обсуждение, выводы и практические рекомендации, список литературы, приложения. Библиографический указатель содержит

28 отечественных и 70 зарубежных источников литературы, а также 8 собственных публикаций автора, подготовленных по теме диссертационной работы.

2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общий дизайн и методология исследования

Основой научно-исследовательской работы явилось доказательство существования феномена когнитивно-моторного разобщения в выборке российских пациентов с хроническими нарушениями сознания и его значимости в качестве индикатора благоприятного реабилитационного и медико-социального прогноза при оказании помощи в условиях специализированного реабилитационного центра.

Исследование выполнено на базе круглосуточного стационара Клиники Института Мозга (КИМ), г. Березовский, Свердловская область. Отбор пациентов для госпитализации проводился путем предварительного телемедицинского консультирования с ЛПУ по месту нахождения пациента с нарушением сознания давностью более 28 суток. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН (протокол №1-4/20 от 12.02.2020 г.).

Критериями включения являлись возраст более 18 лет, наличие установленного хронического нарушения сознания на момент госпитализации на стационарный этап, отсутствие противопоказаний к пребыванию в условиях реабилитационного стационара, связанных с выраженными нарушениями соматических функций. **Критерии не включения:** возраст менее 18 лет; обнаружение у пациента ясного сознания при поступлении в стационар, не выявленного на этапе отбора в силу причин, не связанных с органическим поражением головного мозга (неполное прекращение действия седативных препаратов, некупированные гиповолемия и электролитные нарушения, выявление синдрома «запертого человека», обусловленного поражением ствола головного мозга и проч.), декомпенсация соматической патологии. **Критерии исключения:** наличие у пациента противопоказаний к нахождению в условиях реабилитационного стационара, ведущих к преждевременному выбыванию из клиники и неполному проведению протокола исследования; потеря контакта с родственниками пациента, не позволяющая установить отдаленный исход.

На телемедицинских консультациях были представлены 595 пациентов с предполагаемым ХНС. По результатам отбора маршрутизировано на стационарный этап и обследовано 159 пациентов с диагнозом ХНС. В 59 случаях у пациентов были выявлены факторы, препятствующие демонстрации истинного уровня сознания.

Таким образом, в финальную выборку было включено 100 пациентов (68 мужчин (68%), возраст на момент включения в исследование 38,5 [18; 76] лет, длительность нарушения сознания на момент включения в исследование 104 [38; 690] дня). Распределение пациентов по генезу ОЦН было следующим: травматический генез – 46%, нетравматический генез – 54%.

Исследование выполнялось в несколько последовательных этапов (Рисунок 1).

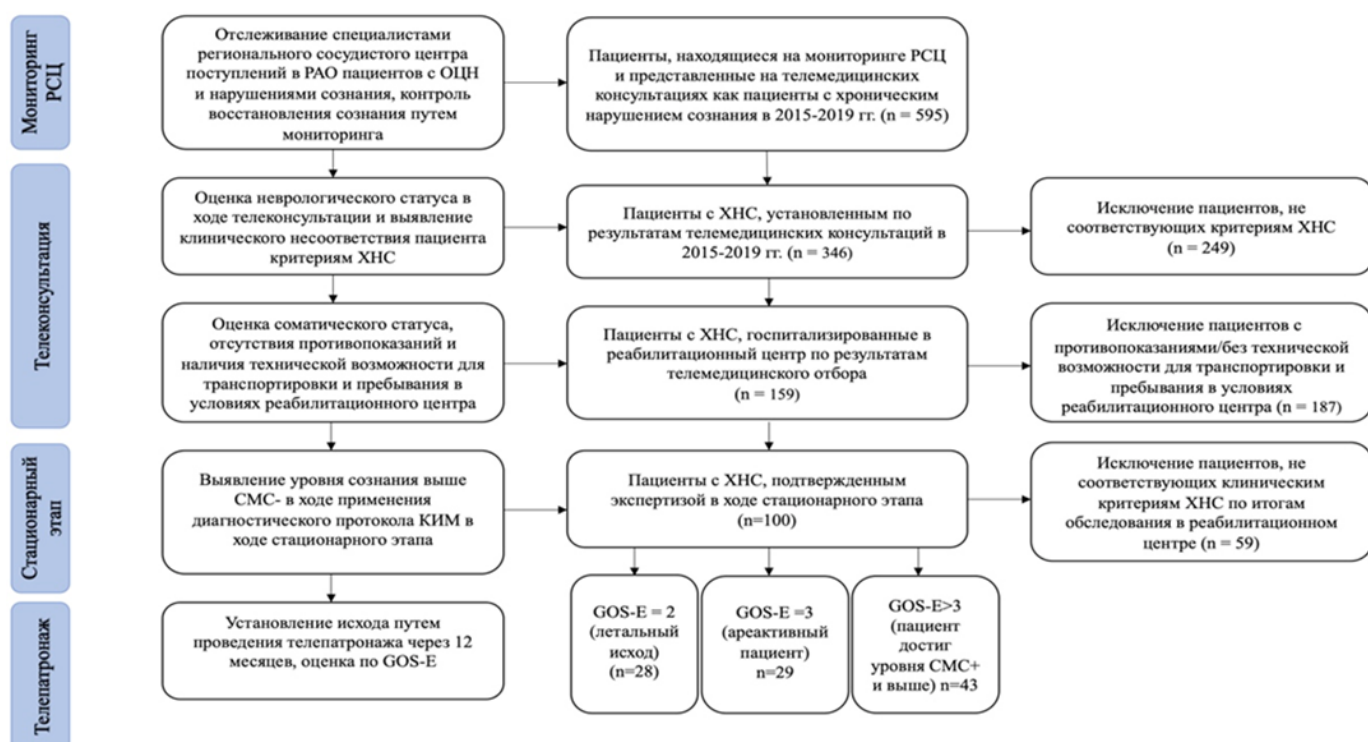


Рисунок 1 - Структура исследования: отбор пациентов на стационарный этап, установление исходов.

2.2. Структура клинико-диагностического протокола исследования

На основании данных литературы с 2015 года в КИМ был сформирован диагностический протокол для пациентов с ХНС [Kondziella et al., 2014]. Протокол предполагал оценку неврологического статуса с использованием шкал MRC, Эшворт, BPS, 5-кратную оценку уровня сознания пациента по шкалам CRS-R и NCS, использование акустических стволовых, зрительных, соматосенсорных вызванных

потенциалов и P300. Также в протокол входил суточный мониторинг ЭЭГ с анализом структуры сна и проведением ряда стимулов с последующим анализом реактивности [Malinowska U. et al., 2013]. При этом, исходя из литературных данных, наличие структурированного сна расценивалось как благоприятный прогностический признак [Алексеева Е.В. с соавт., 2010]. Регистрация реактивности на стимулы трактовалась как возможный признак наличия скрытого сознания.

При наличии технической возможности проводился нТМС-КМР-тест, предполагавший локализацию моторных центров с их последующей стимуляцией и сравнением амплитуд моторных ответов на стимул, сопровождавшийся устной инструкцией по осуществлению движения и без таковой. Значимый (более 20%) прирост амплитуд на стимул, сопровождавшийся устной инструкцией, трактовался как положительный результат тест, указывающий на попытку пациента выполнить инструкцию и наличие у такого пациента когнитивно-моторного разобщения.

Электромиография мышц верхних и нижних конечностей использовалась как вспомогательная методика, позволяющая оценить объем поражения периферической нервной, возможно, скрывающего истинный уровень сознания пациента за счет ограничения способности к осуществлению произвольных движений системы [Алашеев А.М. и соавт., 2013]. Протокол представлен в Таблице 1. После выписки пациенты продолжали находиться под наблюдением исследователей. Контроль проводился спустя 6 и 12 месяцев после выписки из КИМ.

Исходы были установлены у всех пациентов. Исходы по GOS-E спустя 12 месяцев от момента включения в исследования варьировали от 2 до 7 баллов. Сроки от момента выписки до проведения последнего телепатронажа составили 38,2 месяца (12; 52). За время наблюдения у 40 пациентов отмечалось восстановление сознания выше уровня ВС/САБ. В 36 случаях был зафиксирован летальный исход. Средний срок наступления летального исхода от момента развития ХНС составил среди пациентов с исходом GOS-E <3 составил 288 суток. К моменту подведения итогов и передаче данных для статистического анализа (на 12.2019) под наблюдением продолжали находиться 29 пациентов, потому как сохранявшийся на указанный момент ареактивный статус пациента не исключал эволюции в более позднем периоде.

Продолжение Таблицы 1

Соматосенсорные вызванные потенциалы			x															
Навигационная транскраниальная магнитная стимуляция пирамидных путей				x														
Электромиография			x															

Анамнестические, клинические и нейрофизиологические признаки, зафиксированные в ходе выполнения протокола и считавшиеся предикторами восстановления сознания, сопоставлялись с данными исхода, оцененного по расширенной шкале исходов Glasgow, наличие корреляции определялось путем проведения статистического анализа [McMillan T. et al., 2016].

2.3. Статистическая обработка данных

Для проведения статистического анализа был использован язык программирования статистических расчетов R версии 3.4.3. За уровень статистической значимости было принято значение $p < 0,05$. Значения p были представлены в отчете с точностью до тысячных. Определение распределения пациентов по значениям количественных показателей проводилось с помощью критерия Шапиро-Уилка. Выбор параметрических или непараметрических критериев для тестирования статистических гипотез определялся типом распределения пациентов по значениям показателей. Модель логистической регрессии признавалась статистически значимой при уровне p для модели равном $< 0,05$. В этом случае конкретный показатель считался предиктором отсутствия восстановления сознания при оценке по GOS-E.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Пересмотр клинико-диагностического протокола

Результаты всех проведенных клинических и инструментальных методик вносились в базу данных, при этом для таких параметров, как возраст, вес и оценки по различным шкалам в базу вносились непосредственные цифровые значения, а данные

нейрофизиологических методик зашифровывались в соответствии со степенью выраженности выявленных нарушений. После изучения катамнеза и установления исходов ХНС у всех 100 пациентов, а также проведения статистического анализа, некоторые из модальностей были признаны незначимыми с точки зрения прогноза ХНС. На этом основании первоначальный клинико-диагностический протокол был пересмотрен. Из протокола были исключены: анализ антропометрических показателей, гравитационный градиент, оценка болевого поведения по шкале BPS и ряд параклинических методик - вызванные потенциалы P300, оценка реактивности ЭЭГ и электромиография мышц конечностей. Соотношение статистической значимости результатов клинических и инструментальных исследований как предикторов восстановления сознания представлено на Рисунке 2.

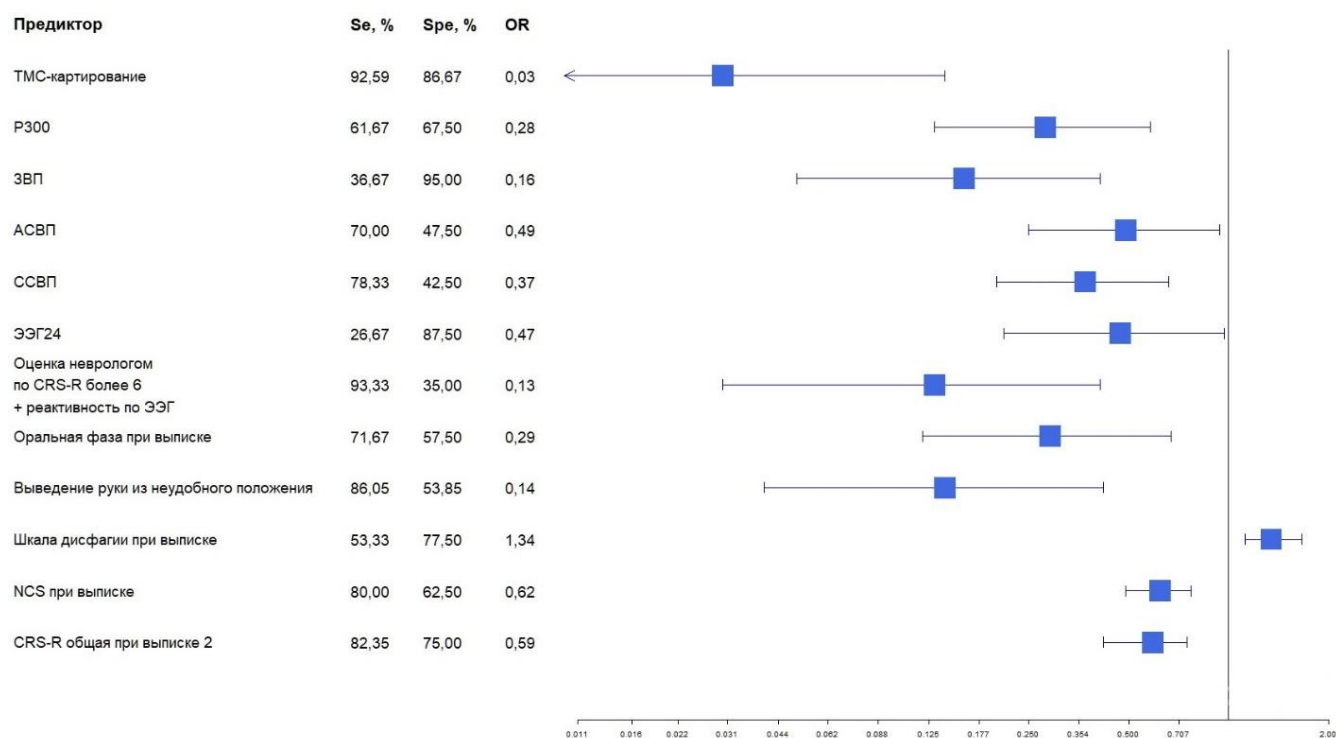


Рисунок 2 - Сравнение прогностической значимости результатов использованных диагностических методик

Высокая прогностическая значимость такого фундаментального фактора, как генез нарушения сознания, по результатам нашей работы получила дополнительное подтверждение. В работах, посвященных анализу исходов ХНС, есть неоднократные упоминания о более частых случаях восстановления сознания у пациентов после черепно-мозговой травмы по сравнению с пациентами с нетравматическим генезом нарушения

сознания [Giacino J.T., Kalmar K., 1997; Whyte J. et al., 2013]. Закономерности, постулируемые процитированными выше работами и клиническими рекомендациями, посвященными проблематике нарушений сознания [Giacino J.T. et al., 2018], нашли подтверждение и в данной выборке пациентов.

Результаты статистического анализа антропометрических данных были трактованы следующим образом. Пациенты с ХНС в силу иммобилизации и явлений мышечной атрофии с течением времени, как правило, демонстрировали снижение массы тела и производного от нее индекса массы тела. Наличие повышенной массы тела/индекса массы тела носило преморбидный характер и могло быть ассоциировано с сопутствующими заболеваниями, такими как гипертоническая болезнь, сахарный диабет и проч. Наличие сопутствующей патологии у пациентов с ХНС могло приводить к летальным исходам по экстрацеребральным причинам, вследствие чего потенциал пациента к восстановлению сознания оставался нереализованным, что и объясняет неблагоприятное влияние повышенной массы тела/индекса массы тела на вероятность выявления КМР и тенденцию к персистенции ареактивного состояния.

Отсутствие корреляции между достижением пациентом гравитационного градиента в 60^0 и более и последующим восстановлением сознания было объяснено исходно низким уровнем вертикализации у подавляющего числа пациентов, а также тем фактом, что адаптация пациентов к более вертикальному положению (до уровня высадки в кресло-каталку) является базовой реабилитационной задачей для всех пациентов вне зависимости от уровня сознания. В связи с этим, данная задача решается в большинстве случаев, за исключением тех, где имеют место абсолютные противопоказания.

Большинство модальностей ВП (зрительные, акустические стволовые, соматосенсорные) оказались значимыми предикторами восстановления сознания, при этом значимость сохранного проведения по слуховым путям непосредственно для диагностики КМР была обусловлена необходимостью наличия данной функции для восприятия пациентом устной инструкции. По аналогии, исследование проведения по зрительным путям при помощи ЗВП является вспомогательным для диагностики скрытого сознания путем проведения фМРТ с применением визуальных стимулов, поскольку служит показателем сохранности зрительной функции. Кроме того, сохранность зрительных центров, как наиболее чувствительных к гипоксии, предположительно свидетельствовала об умеренной выраженности аноксии либо

вторичного аноксического повреждения после травматического поражения головного мозга и, гипотетически, должно было служить предиктором восстановления сознания [Aldrich M.S. et al., 1987; Kandiah P. et al., 2006].

Также в ходе статистического анализа было выявлено, что проведение по ассоциативным путям головного мозга с наличием как нормального, так и отсроченного пика P300 по данным когнитивных ВП у ареактивных пациентов данной выборки не является значимым предиктором восстановления сознания. Отсутствие корреляции между наличием P300 и восстановлением сознания может объясняться редкой регистрацией P300 у пациентов с ХНС (в данной выборке лишь 6%).

Еще менее значимым предиктором для повышения уровня сознания оказалась реактивность ЭЭГ в ответ на устную инструкцию по осуществлению движения. В данной выборке предполагаемая связь между наличием реактивности электроэнцефалограммы на предъявляемые инструкции и последующим восстановлением сознания подтверждена не была. Вероятно, другими исследователями были использованы иные протоколы ЭЭГ и технические подходы, позволившие выявить КМР [Kondziella D. et al., 2018]. В то же время, наличие как минимум элементов структурированного сна по результатам мониторинга ЭЭГ служило значимым предиктором восстановления сознания.

Обнаружение данных, свидетельствующих о попытке выполнения инструкций по данным нТМС-КМР-теста, статистически значимо коррелировало с повышением сознания в отдаленном периоде ($p < 0,001$, $OR=0,03$, 95% ДИ для OR 0-0,14). При сопоставлении случаев выявленного КМР со всей исходной выборкой из 100 пациентов, процент выявления КМР, равный 15%, оказался сходным с результатами работы Claassen et al., однако стоит отметить, что референтный метод нТМС в силу ограничений различного характера был использован только у 43 пациентов [Claassen J. et al., 2019].

Отдельно стоит выделить такие показатели, как наличие оральной фазы глотания и оценка по оригинальной шкале дисфагии КИМ (Таблица 2). С одной стороны, данные методы не являются в чистом виде инструментальными, поскольку при их проведении оценивается непосредственно визуализируемый при помощи клинического и эндоскопического исследования моторный акт глотания пациента, а не какие-либо его инструментальные характеристики, недоступные зрительной оценке специалистом. С другой стороны, поскольку глотание никак не оценивается в рамках шкалы CRS-R, оценка глотания сама по себе не трактуется как клинический признак наличия сознания.

Таблица 2 - Характеристика групп пациентов с КМР и без КМР по результатам нТМС-КМР-теста

Характеристика	Всего пациентов, n=29 (%)	Пациенты без КМР, n=14 (%)	Пациенты с КМР, n=15 (%)
Пол, м/ж	14/15	8 (57%)/6 (43%)	6 (40%)/9 (60%)
Возраст на момент исследования, лет	37,5 (21;71)	37,6 (21;71)	37,4 (22;63)
Длительность нарушения сознания на момент исследования, сутки (медиана/ср. арифметическое)	147,35/178,2 (36; 843)	69/111,7 (38; 690)	183/207,2 (36; 843)
Генез нарушения сознания:			
Нетравматический	12 (42%)	7 (50%)	5 (33%)
Травматический	17 (58%)	7 (50%)	10 (67%)
Оценка по CRS-R на этапе госпитализации (медиана/ср. арифметическое)	6/7,04	6/6,07	6/7,17
Исходы по GOS-E (/ср. арифметическое)	3,76 (2;7)	3 (2,5)	4,46 (2;7)
Реактивность ЭЭГ	13 (45%)	6 (43%)	7 (47%)
Регистрация сна по данным мониторинга ЭЭГ	22 (76%)	8 (57%)	14 (93%)
Сохранное проведение по ЗВП	13 (45%)	3 (21%)	10 (66%)
Сохранное проведение по АСВП	29 (100%)	14 (100%)	15 (100%)
Сохранное проведение по ССВП	24 (83%)	9 (64%)	15 (100%)
Наличие пика P300	5 (17%)	2 (14%)	3 (20%)
Сохранная оральная фаза глотания	20 (69%)	6 (43%)	14 (92%)
Средняя оценка по шкале дисфагии	12	12,9	11,2
Летальный исход в течение периода наблюдения	5 (17%)	4 (29%)	1 (7%)
Исходы по GOS-E в контрольной точке (12.2019)	3,8 (2;7)	2,9 (2;4)	4,6 (3;7)

При сопоставлении групп пациентов с КМР и без КМР отмечается, что данный показатель является признаком, присущим пациентам с КМР: оральная фаза была

сохранена у 92% пациентов с КМР и только 43% пациентов без КМР. По этой причине данные показатели также были расценены как статистически значимые предикторы восстановления сознания, не противоречащие наличию феномена КМР. В то же время, нет оснований считать сохранную оральную фазу глотания неотъемлемым признаком КМР; вероятно, более частое выявление сохранной оральной фазы глотания среди пациентов с КМР обусловлено тем, что наличие оральной фазы глотания является самостоятельным значимым предиктором восстановления сознания. Считаем, что данный вопрос требует дальнейшего изучения.

3.2. Определение когнитивно-моторного разобщения

Диагностика КМР подразумевала выявление признаков скрытого сознания у клинически ареактивных пациентов. На основании данных литературы было принято решение считать ареактивными пациентов, у которых средняя сумма баллов оценки по всем разделам CRS-R не превышала 8 баллов [Bodien Y.G. et al., 2016].

По результатам статистического анализа был сделан вывод о том, что именно положительный результат нТМС-КМР-теста у клинически ареактивного пациента может считаться случаем выявления феномена когнитивно-моторного разобщения; при этом выявление у такого пациента реактивности электроэнцефалограммы суточного ЭЭГ-мониторинга в ответ на инструкцию по осуществлению движения либо регистрация пика P300 по данным когнитивных вызванных потенциалов не позволяют предположить наличие у пациента когнитивно-моторного разобщения.

Исследование скрытого выполнения инструкций при помощи нТМС было определено как референтный метод диагностики КМР. Использование данного протокола у 43 пациентов с предполагаемым КМР позволило ретроспективно распределить их на 3 группы. В первую группу вошли 14 пациентов, у которых отсутствовало проведение по пирамидным путям, что исключало возможность регистрации моторных ответов при оказании стимула. Во вторую группу также вошли 14 пациентов с сохранным проведением по пирамидным путям, не продемонстрировавших роста амплитуд моторных ответов на стимул, сопровождающийся инструкцией по выполнению движения. Третью группу составили 15 пациентов, у которых устная инструкция по выполнению движения приводила к значимому росту амплитуд моторных ответов при одинаковой силе стимула. Распределение результатов представлено на Рисунке 3.



Рисунок 3 - Распределение исходов ХНС среди пациентов, прошедших нТМС-КМР-тест

Полученные данные указывают на значительную долю пациентов с КМР среди пациентов с ХНС, прошедших нТМС-КМР-тест (34%), а также наглядно иллюстрируют преобладание случаев восстановления сознания в группе пациентов с выявленным КМР. Таким образом, частота КМР, выявленного с помощью навигационной ТМС, составила 34%, что существенно превышает частоту обнаружения скрытого сознания с использованием различных диагностических методик (ЭЭГ, фМРТ, ПСС) по данным мета-анализа Kondziella et al. (14,4%), но, в то же время, составляет значительно меньшую долю от общей выборки по сравнению с работой Johr et al. (74%), где инструментом диагностики КМР служила шкала клинической оценки МВТ-Р. Стоит отметить, что в выборку Johr et al. включались пациенты, госпитализированные в остром периоде нарушения сознания, в том числе продемонстрировавшие восстановление сознания до 28 дней, т.е. не сформировавшие ХНС.

3.3. Когнитивно-моторное разобщение как предиктор восстановления сознания

По мере накопления данных на основании результатов клинико-инструментальной экспертизы, установления исходов и их сопоставления с предполагаемыми предикторами восстановления сознания (в том числе пациенты с КМР), все пациенты, отобранные на стационарный этап исследования путем телемедицинской маршрутизации, были разбиты на 5 групп (Рисунок 4).

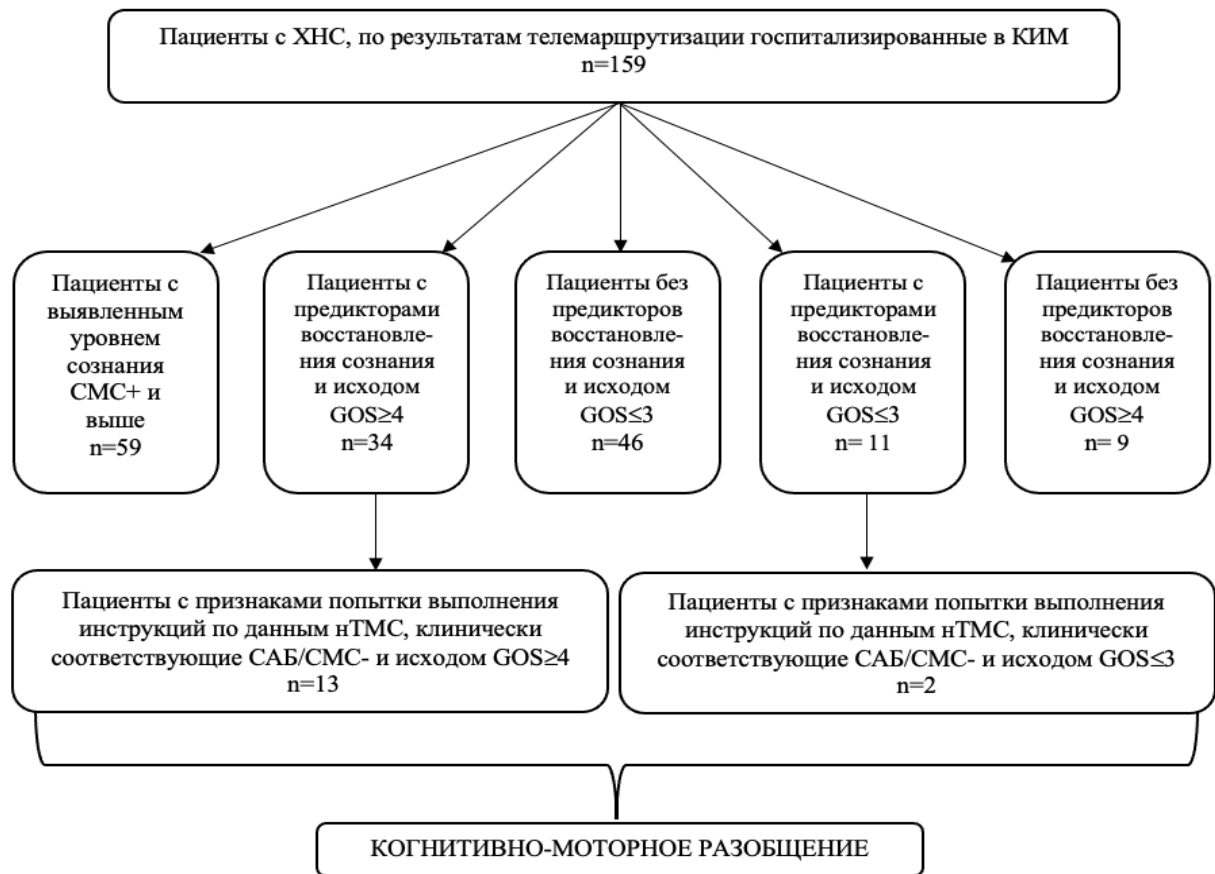


Рисунок 4 - Распределение исходов среди пациентов, отобранных на стационарный этап исследования

Первую группу составили пациенты с выявленным в ходе госпитализации уровнем сознания выше СМС+. Во вторую группу вошли пациенты, у которых наличие предикторов восстановления сознания реализовалось в соответствующий исход; в третью группу - пациенты, у которых отсутствие данных предикторов совпало с сохраняющимся ареактивным статусом. В четвертую группу вошли пациенты, у которых были обнаружены предикторы восстановления сознания, но появления функционального контакта не происходило. Пятая группа включала в себя случаи восстановления сознания у пациентов без соответствующих предикторов. В структуре второй и четвертой групп также были выделены подгруппы пациентов, клинически

соответствовавших ВС/САБ или СМС-, и демонстрировавших наличие исключительно параклинических предикторов восстановления сознания, т. е. пациенты с феноменом когнитивно-моторного разобщения.

При рассмотрении исходов пациентов данных подгрупп было обнаружено, что среди пациентов с КМР, не продемонстрировавших в дальнейшем восстановления выше 3 баллов по GOS-E, в 1 случае имел место летальный исход в течение периода наблюдения: пациент погиб вследствие желудочно-кишечного кровотечения. Еще у 1 пациента на момент наступления 12 месяцев после включения в исследования оставался ареактивным. Таким образом, диагностированное на госпитальном этапе исследования когнитивно-моторное разобщение на момент наступления контрольной точки не реализовалось в дальнейшем восстановление сознания у 2 пациента из 15; у одного из 2 оставшихся пациентов реализации прогноза препятствовал летальный исход. В отношении же непосредственно клинко-инструментальных характеристик пациентов с КМР, разбитых на подгруппы в зависимости от исхода, значимых различий выявлено не было. Оставшиеся 13 пациентов продемонстрировали восстановление функционального контакта в соответствии с прогнозом, выставленным на основании выявления КМР – спустя 12 месяцев от включения в исследования их исходы варьировали в диапазоне от 4 до 7 баллов. Распределение исходов среди пациентов с выявленным феноменом КМР представлено на диаграмме (Рисунок 5).

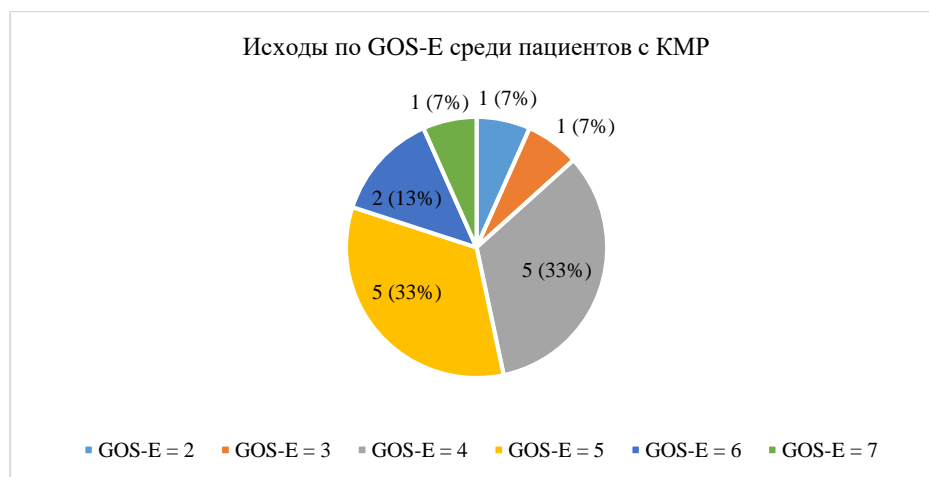


Рисунок 5 - Распределение исходов среди пациентов с КМР

3.4. Практическое использование клинко-диагностического протокола

В период 2015-2019 гг. феномен когнитивно-моторного разобщения был подтвержден у 15 пациентов. Учитывая отсутствие возможности длительного

непрерывного пребывания в реабилитационном стационаре и растянутый во времени процесс восстановления сознания, занимающий, как правило, не менее нескольких месяцев, пациенты с КМР после завершения стационарного этапа направлялись домой под телемедицинское наблюдение, однако, в отличие от пациентов без признаков КМР, при выписке сразу планировалась повторная госпитализация в течение 1-3 месяцев [Katz D.I. et al., 2009; Schiff N., 2010; Bruno, M.A. et al., 2011]. Основной целью повторной госпитализации являлось продолжение интенсивного реабилитационного лечения. Реабилитационная программа включала в себя участие всех членов мультидисциплинарной реабилитационной команды [Белкин А.А. и соавт., 2017; Иванова Г.Е. и соавт., 2018]. Специалисты-кинезиологи проводили вертикализацию с имитацией ходьбы на тренажере Ergo, активизирующие занятия на столе Бобата. Логопеды проводили зондовую и мануальную стимуляцию оральной фазы глотания, тренировочные кормления. Обязательным элементом реабилитационной программы был индивидуальный комплекс мультисенсорной стимуляции, сформированный на основе положительных модальностей первичного ЭЭГ-мониторинга. В качестве модулирующего физиотерапевтического воздействия проводились сеансы лечебной транскраниальной магнитной стимуляции в проекции пирамидных путей и/или дорсолатетальной коры. Общий хронометраж интенсивной реабилитационной программы составлял 5-6 часов ежедневно.

После завершения курса лечения пациент продолжал находиться под контролем телепатронажа до установления перехода на более высокий уровень сознания (СМС+ и выше). При наличии отчетливой динамики в ряде случаев проводились повторные курсы лечения. В период проведения исследования максимальный уровень восстановления сознания среди пациентов с КМР соответствовал 6 баллам GOS-E у 2 пациентов и 7 баллам у 1 пациента. В последующем, за пределами сроков исследования, двое из перечисленных пациентов вернулись к труду, таким образом, в полной мере реализовав высокий реабилитационный потенциал, предположение о наличии которого было выдвинуто на основании выявления когнитивно-моторного разобщения.

3.5. Применение модифицированного алгоритма маршрутизации пациентов с нарушениями сознания

Как было описано выше, нТМС-КМР-тест является наиболее чувствительным и специфичным методом для выявления феномена когнитивно-моторного разобщения из

всех, исследовавшихся в данной работе, вследствие чего он лег в основу клинико-диагностического протокола. В то же время, данная методика является и самой технически сложной, трудоемкой, и соответственно, малодоступной. Очевидно, что даже при гипотетическом отсутствии технических и логистических сложностей, а также медицинских ограничений и противопоказаний для проведения МРТ, провести нТМС-КМР-тест всем пациентам с нарушениями сознания не представляется возможным: в данном виде методика доступна для выполнения только в экспертном центре. Следовательно, необходима организация потока пациентов с целью дифференциации случаев, не нуждающиеся в «тонкой» диагностике. Для решения данной задачи на основании представленного выше диагностического протокола алгоритм маршрутизации по Свердловской области пациентов, перенесших острую церебральную недостаточность, был модифицирован [Белкин В.А. и соавт., 2020]. В частности, в нем зафиксирована возможность направления пациента с выявленным КМР на повторную госпитализацию для проведения интенсивного реабилитационного лечения после контрольного телепатронажа (Рисунок 6). Внедрение в практику данного алгоритма в течение 2020 года позволило по результатам 294 проведенных телеконсультаций маршрутизировать в КИМ на экспертный этап 36 пациентов с предполагаемым ХНС. После применения клинико-диагностического протокола КИМ у 7 пациентов были обнаружены факторы, скрывающие истинный уровень сознания. Еще у 6 пациентов, госпитализированных на экспертизу в раннем периоде формирования ХНС (непосредственно после наступления 29 суток от момента развития нарушения сознания) отмечалось восстановление сознания до уровня посттравматической спутанности в течение госпитализации, что было расценено как отсроченный выход из комы.

Наличие ХНС было клинически установлено у 23 пациентов, у 9 из них имело место СМС- оставшиеся 14 пациентов соответствовали критериям ВС/САБ. нТМС-КМР-тест удалось провести в 11 случаях. В 6 случаях признаков когнитивно-моторного разобщения обнаружено не было. Среди пациентов без КМР в течение периода наблюдения от 1 до 10 месяцев зафиксирован 1 случай восстановления ясного сознания, 1 – восстановления до уровня СМС+, 3 пациента остаются ареактивными, в 1 случае наступил летальный исход. У 5 пациентов был выявлен феномен когнитивно-моторного разобщения.

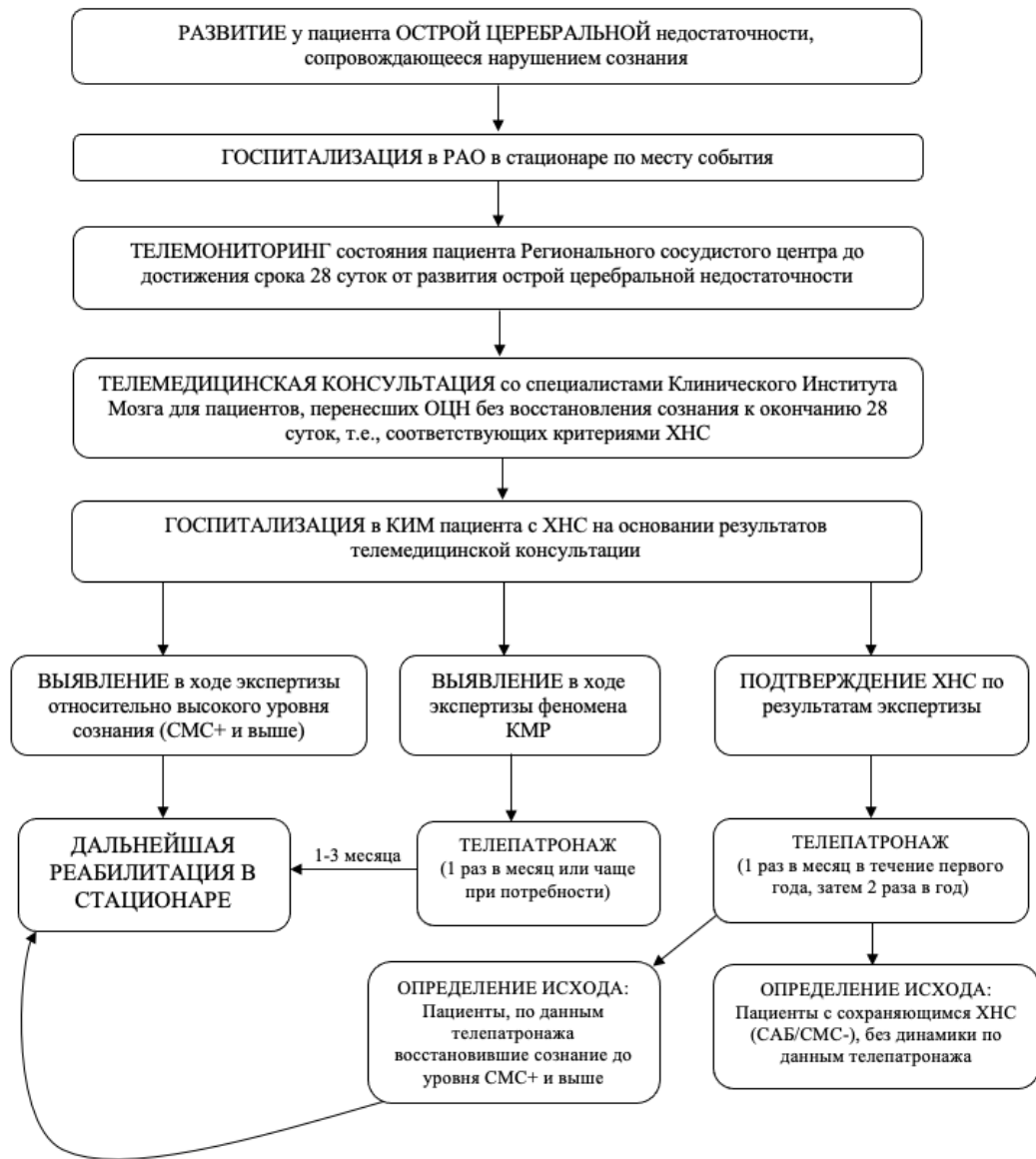


Рисунок 6 - Модифицированный алгоритм маршрутизации пациентов с ХНС после перенесенной ОЦН в Свердловской области

В течение периода наблюдения, составившего от 2 до 7 месяцев, восстановление сознания до уровня СМС+ было отмечено в 1 случае, до уровня ВСМС в 1 случае, ясное сознание с полным восстановлением самообслуживания – в 1 случае, т. е., относительно повышение уровня сознания было зафиксировано у 3 пациентов, что составило 13% от всех госпитализированных в течение 2020 года пациентов с установленным диагнозом ХНС. Под контролем телепатронажа продолжают оставаться 2 пациента.

Таким образом, на примере опыта функционирования данной системы маршрутизации в течение 2020 года применение модифицированного алгоритма маршрутизации и клиничко-диагностического протокола КИМ позволило обеспечить диагностическое, лечебное и реабилитационное сопровождение пациентов с

нарушениями сознания на всех этапах течения заболевания, начиная с момента развития острой церебральной недостаточности и заканчивая поздним восстановительным периодом.

ВЫВОДЫ

1. Феномен когнитивно-моторного разобщения у пациентов с хроническими нарушениями сознания различного генеза может быть представлен клинико-нейрофизиологической картиной: синдромом ареактивного бодрствования или состояния минимального сознания «минус» с попытками реализации пациентами устных инструкций по выполнению заданных движений, зарегистрированными методом навигационной транскраниальной магнитной стимуляции (нТМС-КМР-тест).
2. Феномен когнитивно-моторного разобщения выявляется не менее чем у 15% ареактивных пациентов с хроническими нарушениями сознания, преимущественно травматического генеза.
3. Применение навигационной транскраниальной магнитной стимуляции (нТМС-КМР-теста) в рамках предложенного клинико-диагностического протокола является высокочувствительным методом, позволяющим диагностировать феномен когнитивно-моторного разобщения у 34% ареактивных пациентов с хроническими нарушениями сознания.
4. Выявление феномена когнитивно-моторного разобщения у пациентов с хроническими нарушениями сознания ассоциировано с более высокой вероятностью повышения уровня сознания и более высоким реабилитационным потенциалом по сравнению с пациентами без КМР.
5. Модификация алгоритма маршрутизации пациентов с хроническими нарушениями сознания путем интеграции в него клинико-диагностического протокола, предполагающего выявление когнитивно-моторного разобщения, является эффективной, способствуя повышению уровня сознания не менее чем у 13% пациентов с ХНС.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Перед маршрутизацией пациентов на реабилитационное лечение с предполагаемыми хроническими нарушениями сознания рекомендовано проведение телемедицинского консультирования с целью оценки клинического статуса и уточнения уровня сознания.
2. Пациентов с ХНС целесообразно маршрутизировать в специализированные реабилитационные центры для проведения комплексного обследования и точного определения вида нарушения сознания, включая диагностику феномена КМР при помощи диагностической навигационной транскраниальной магнитной стимуляции или иных методов выявления скрытого сознания.
3. Пациенты с выявленным феноменом КМР должны быть маршрутизированы на восстановительное лечение как пациенты, обладающие высоким реабилитационным потенциалом.
4. С целью уточнения исходов ХНС после завершения госпитализации пациентов рекомендовано проведение телемедицинского патронажа со следующей периодичностью: первые 6 месяцев после развития нарушения сознания – ежемесячно, от 7 до 12 месяцев – 1 раз в 2 месяца, далее – 1 раз в 6 месяцев.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Белкин В.А. Диагностика когнитивного следа у пациентов в хроническом ареактивном состоянии с использованием навигационной транскраниальной магнитной стимуляции/ Белкин А.А., Белкин В.А., Поздняков Д.Г., Супонева Н.А. // **Сборник тезисов V международной конференции «Фундаментальные и прикладные аспекты восстановления сознания после травмы мозга: междисциплинарный подход»**, Нижний Новгород. - 2016. - С. 22-23.

2. Белкин В.А. Оценка циркадности для прогноза исхода вегетативного состояния/ А.А. Белкин, Е.В. Алексеева, В.А. Белкин [и др.] // **Consilium Medicum**. – 2017. - № 19(2). – С. 19–23.

3. Белкин В.А. Особенности нутритивного статуса и белково-энергетического обмена пациентов, перенесших критическое состояние церебрального генеза, на этапе ОРИТ-специализированного центра медицинской реабилитации/ И.Н. Лейдерман, В.А. Белкин, Р.Т. Рахимов [и др.] // **Вестник уральской медицинской академической науки**. - 2018. - Т. 15, № 1. - С. 12–19.

4. 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(3). – С. 46–51.

5. Белкин В.А. Обзор клинических рекомендаций Американского Конгресса Реабилитационной Медицины (ACRM) по диагностике и лечению пациентов с хроническим нарушением сознания / В.А. Белкин // **Фарматека**. – 2019. - № 3. - С.14-19.

6. Белкин В.А. Влияние вертикализации на динамику показателя энергопотребности покоя у пациентов с синдромом безответного бодрствования / И.Н. Лейдерман, А.А. Белкин, Р.А. Жигужевский [и др.] // **Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»**. – 2020. - № 9(3). - С. 356-362.

7. Белкин В.А. Система маршрутизации пациентов с последствиями острой церебральной недостаточности как инструмент сбора эпидемиологических данных о нарушениях сознания / В.А. Белкин, Ю.В. Рябинкина, Г.Е. Иванова [и др.] // **Вестник восстановительной медицины**. – 2020. - № 5. - С. 11-18.

8. Belkin V. Cognitive-motor dissociation diagnosis in patients with chronic disorders of consciousness / 22nd European Congress of Physical and Rehabilitation Medicine, 2020, Abstract Book, p. 670.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВП – вызванные потенциалы

КМР – когнитивно-моторное разобщение

МРТ – магнитно-резонансная томография

нТМС – навигационная транскраниальная магнитная стимуляция

ОЦН – острая церебральная недостаточность

ПИТ-синдром - синдром «последствий интенсивной терапии»

САБ – синдром ареактивного бодрствования

СМС – состояние минимального сознания

ССВП – соматосенсорные вызванные потенциалы

фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография

ХНС – хронические нарушения сознания

ЦВБ – цереброваскулярное заболевание

ЧМТ – черепно-мозговая травма

ЭМГ – электромиография

ЭЭГ – электроэнцефалография

BPS (Behavioral Pain Scale) – шкала болевого поведения

CRS-R (Coma Recovery Scale – Revised) – пересмотренная шкала восстановления

КОМЫ

GOS-E (Glasgow Outcome Scale Extended) – расширенная шкала исходов Глазго

MRC (Medical Research Council) – шкала оценки парезов