

Оценка циркадности для прогноза исхода вегетативного состояния

А.А.Белкин^{✉1,2}, Е.В.Алексеева¹, А.М.Алашеев², Н.С.Давыдова², И.Н.Лейдерман^{1,2}, П.Н.Ников¹, Е.А.Пинчук¹, Т.Ю.Сафонова¹, М.П.Семянникова¹, Е.Г.Федоров¹, В.А.Белкин¹

¹АНО «Клинический институт мозга». 623700, Россия, Свердловская обл., Березовский, ул. Шиловская, д. 28/6;

²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

✉belkin@neuro-ural.ru

Кома, в истинном понимании, — снаподобное состояние, продолжается не более 3 нед, после чего переходит в стадию вегетативного состояния как этап восстановления сознания, кроме тех пациентов, кто умер или сразу восстановил сознательное бодрствование. Число зарегистрированных случаев вегетативного состояния достигает 100 на 1 млн населения (S.Ashwal и соавт., 1996). Эта категория пациентов остается terra incognita даже для междисциплинарного анализа неврологов и реаниматологов. Между тем эмоциональные и финансовые затраты на курацию этой категории пациентов самые значительные. В поисках прогностических критериев исхода вегетативного состояния авторы обратились к анализу одной из самых ранних в филогенезе вегетативных функций — сну. Основываясь на гипотезе «без восстановления сна не может быть восстановления когнитивного статуса», на базе реабилитационной клиники Клинического института мозга в период с 2008 по 2014 г. проведено полисомнографическое исследование 64 пациентам в вегетативном состоянии, а у 10 пациентов оценена динамика концентрации мелатонина в крови в период лечения. Полученные предварительные результаты указывают на непосредственную связь между указанными модальностями циркадного статуса и исходом вегетативного состояния.

Ключевые слова: вегетативное состояние, полисомнография, электроэнцефалографический мониторинг, мелатонин.

Для цитирования: Белкин А.А., Алексеева Е.В., Алашеев А.М. и др. Оценка циркадности для прогноза исхода вегетативного состояния. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 19–23.

Short survey

Evaluation of circadence to predict the outcome of a vegetative state

A.A.Belkin^{✉1,2}, E.V.Alekseeva¹, A.M.Alasheev², N.S.Davydova², I.N.Leyderman^{1,2}, P.N.Nikov¹, E.A.Pinchuk¹, T.Yu.Safonova¹, M.P.Semyannikova¹, E.G.Fedorov¹, V.A.Belkin¹

¹Clinical Institute of the Brain. 623700, Russian Federation, Sverdlovsk region, Berezhovskiy, ul. Shilovskaya, d. 28/6;

²Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 620028, Russian Federation, Yekaterinburg, ul. Repina, d. 3

✉belkin@neuro-ural.ru

Abstract

Coma in a true sense of dreamlike state lasts no more than 3 weeks, after which it enters the vegetative stage of recovery of consciousness, except in those patients who died or regained conscious wakefulness. The number of registered cases of vegetative state reaches 100 per 1 million population (S.Ashwal et al., 1996). This category of patients remains terra incognita even for an interdisciplinary analysis of neurologists and emergency physicians. Meanwhile, the emotional and financial costs of care for this category of patients is the most significant. In search of prognostic criteria for selection of a vegetative state the authors applied to the analysis of one of the earliest in the phylogeny of the autonomic functions — sleep. Based on the hypothesis: no sleep recovery — there can be recovery of cognitive status, on the basis of the rehabilitation clinic of the Clinical Brain Institute in the period from 2008 to 2014 conducted polysomnographic study of 64 patients in a vegetative state, and 10 patients evaluated the dynamics of the concentration of melatonin in the blood during treatment. Preliminary results indicate a direct relationship between these modalities circadian status and outcome of a vegetative state.

Key words: vegetativestate, polysomnography, electroencephalography monitoring, melatonin.

For citation: Belkin A.A., Alekseeva E.V., Alasheev A.M. et al. Evaluation of circadence to predict the outcome of a vegetative state. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 19–23.

Окончанием коматозного состояния принято считать появление бодрствования у пациента. Бодрствование как готовность больного взаимодействовать с окружающим миром проявляется спонтанным открыванием глаз [1]. В норме бодрствование наполнено познанием себя и окружающего мира, что определяется как сознание [2]. В раннем посткоматозном периоде бодрствование как более древняя функция мозга может восстановиться раньше, чем познание. Состояние, когда после комы пациент бодрствует без познания себя и мира вокруг, принято называть вегетативной стадией. У части таких пациентов познание восстанавливается со временем. Появляются осмысленные действия и эмоции, контакт с миром вокруг, речевая продукция [3]. Сегодня нет четких клинических дифференциальных признаков, позволяющих выделить больных в вегетативной стадии, у которых познание не восстановится в дальнейшем. Также нет определенных временных рамок, когда восстановление сознания уже невозможно. Но, согласно исследованию

Multi-Society Task Force [4], шанс выхода на сознание значительно снижается через 1,5 года вегетативной стадии после травматического или через 6 мес после нетравматического поражения мозга. Поиск метода прогнозирования восстановления сознания у бодрствующего посткоматозного больного является актуальной и нерешенной проблемой.

С 1998 г. на базе Клинического института мозга ведется работа по реабилитации больных в вегетативном состоянии разной этиологии. За это время накоплен опыт по диагностике и лечению более 200 пациентов. В качестве основных диагностических парадигм реабилитационного потенциала используются данные полисомнографии (ПСГ), функциональной магнитно-резонансной томографии, функционального навигационного магнитного картирования (NBS-Nexstim) и динамический контроль уровня мелатонина. В совокупности с другими модальностями нейрофизиологического и клинического тестирования эти методики продемонстрировали наиболее высокую инфор-

Таблица 1. Основные характеристики больных				
Признак		Исход		Статистика, <i>p</i>
		неблагоприятный (n=66)	благоприятный (n=48)	
Возраст*, лет		45,5 (29–59)	36 (18–47,5)	0,018
Пол	мужской	21 (58%)	21 (75%)	0,260
	женский	15 (42%)	15 (25%)	
Природа комы	Структурная травматическая	6 (17%)	9 (32%)	0,394
	Структурная нетравматическая	14 (39%)	9 (32%)	
	Гипоксическая**	12 (33%)	5 (18%)	
	Токсическая или дисметаболическая	4 (11%)	5 (18%)	

*Медиана, в скобках межквартильный интервал; **включая пострепарационную болезнь.

Таблица 2. Основные результаты оценки фоновой ЭЭГ-активности						
Признак		Исход				Статистика, <i>p</i>
		неблагоприятный (n=36)		благоприятный (n=28)		
		абс.	%	абс.	%	
Преобладающая фоновая активность	Легкие нарушения	2	6	20	71	<0,001
	Крайне тяжелые нарушения	17	47	0	0	
	Выраженные нарушения	16	44	8	29	
	Умеренные нарушения	1	3	0	0	
Зональные различия	нет	24	67	5	18	<0,001 ОШ 9,2 (ДИ 2,8–30,2)
	есть	12	33	23	82	
Эпилептиформная актив-ность	нет	31	86	27	96	0,331
	есть	5	14	1	4	
Примечание. ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.						

Примечание. ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

мативность в определении прогноза вегетативного состояния. В этой статье мы остановимся на данных, касающихся исследования циркадных ритмов: ПСГ и определении концентрации мелатонина.

Цель настоящей публикации в том, чтобы обозначить направление изучения циркадных ритмов у больных в вегетативном состоянии как варианта комплексного подхода к прогнозированию исхода данного состояния.

Структура сна у пациентов в вегетативном состоянии и ее прогностическое значение

Исследования сна у пациентов в вегетативном статусе проводятся с 1960-х годов, но выводы основаны на небольшом количестве наблюдений. На электроэнцефалограмме (ЭЭГ) больных в вегетативном статусе паттерны сна могут отсутствовать [5]. В тех случаях, когда стадии сна определяются, преобладает I–II стадия [6]. Пациенты чаще просыпаются, им требуется больше времени для засыпания после пробуждения [7]. Чередуемость фаз внутри цикла сна нарушено, атипично, может быть скачкообразным. REM-сон присутствует не всегда, и его появление непредсказуемо. Средняя продолжительность эпизодов REM-сна снижена. Реже встречаются феномены REM-сна: быстрые движения глаз, вздрагивание подбородка и нижних конечностей [8]. Сонные веретена отсутствуют более чем на 1/2 полисомнограмм, а их продолжительность и частота снижены [9].

Наличие фаз сна на биоэлектрической активности мозга у больных с разным уровнем сознания на 1 и 2-й неделе после тяжелой черепно-мозговой травмы является благоприятным прогностическим признаком [10]. Логично предположить, что формирование структуры сна у больного в вегетативном статусе имеет такое же прогностическое значение, но на данный момент только в одном исследовании [11] указано, что отсутствие циклов сон-бодрствование

при ПСГ или мониторинге ЭЭГ может указывать на неблагоприятный исход.

В подтверждение нашей гипотезы о том, что восстановление сознания после комы проходит через стадию формирования циркадного ритма сон-бодрствование и наличие любого паттерна сна в сравнении с его отсутствием имеет благоприятное прогностическое значение, мы провели собственное полисомнографическое исследование у больных в вегетативной стадии после комы разной этиологии.

В исследование были включены 64 больных после коматозного состояния разной этиологии (табл. 1), находившихся на лечении в отделениях реанимации Екатеринбург в период с 1998 по 2007 г. ПСГ выполнялась в первые 3 дня от начала формирования вегетативного состояния. В исследование не включались пациенты в сознании, т.е. без диссоциации бодрствования и познания, а также пациенты, неспособные проявить свое познание (синдром «запертого человека» или с ожидаемой тотальной афазией). Всем пациентам выполнена компьютерная или магнитно-резонансная томография для исключения корригируемых причин нарушения сознания. ПСГ выполнялась на аппаратах Pegasus или Jager прикроватно в условиях отделения реанимации в течение 24 ч сотрудниками лаборатории нейромониторинга Клинического института мозга или в условиях сомнологической лаборатории Grass Telefactor. Исход вегетативной стадии оценивался через 2 мес по шкале Glasgow Outcome Scale (GOS) [3]. Благоприятным исходом считалось появление минимального познания более 2 по GOS. Смерть или вегетативный статус (менее 3 по GOS) к окончанию срока наблюдения регистрировались как неблагоприятный исход.

Подробно методика проведения данных исследований ранее была нами описана [1, 2], что дает основание на ней не останавливаться, а представить основные результаты.

Таблица 3. Основные результаты оценки полисомнографических данных.

Признак		Исход				Статистика
		неблагоприятный (n=36)		благоприятный (n=28)		
		абс.	%	абс.	%	
Признаки сна	есть	11	31	27	96	$p<0,001$ ОШ 61,4 (ДИ 7,4–80,3)
	нет	25	69	1	4	

Таблица 4. Результаты сопоставления динамики концентрации мелатонина и исхода вегетативного состояния

	Значение мелатонина, пг/мл		Абсолютная разница значений	Прогноз по данным ПСГ	Фактический исход по шкале исходов Glasgow
	до	после			
Ж1	2,15	2,45	0,30	<3	2
Ж2	69,50	122,50	53,00	>2	4
Ж3	1,85	11,34	9,49	>2	3
М1	7,40	20,80	13,40	<3	2
М2	2,45	17,21	14,76	<3	2
М3	7,55	113,90	106,35	>2	1
М4	11,05	31,97	20,92	>2	2
М5	48,76	165,80	117,04	>2	4
М6	22,17	39,80	17,63	>2	3
М7	5,60	77,10	71,50	>2	3

Примечание. М и Ж – пол пациентов.

При сравнении полисомнограмм здоровых и больных в вегетативной стадии были выявлены следующие закономерности (табл. 2):

1. Отсутствовали упорядоченные циркадные циклы сон–бодрствование, соответствующие циклу день–ночь. Стадии сна регистрировались в записи фрагментированно и хаотично.
2. Отсутствовала организация сна, присущая здоровому человеку, где сон представлен циклами, сменяющими друг друга, каждый из которого состоит из повторяющихся разных стадий сна (стадии медленного сна – быстрый сон). Короткие эпизоды разных стадий сна наступали независимо друг от друга, без какой-либо закономерности.
3. В целом было отмечено снижение эффективности сна у пациентов в вегетативной стадии (эффективность сна – процентное соотношение количества сна к количеству бодрствования).
4. Отсутствовали стадии сна как таковые, сон был представлен отдельными признаками или паттернами сна, характерными для определенных стадий.
5. В большинстве стадий отсутствовали признаки быстрого (REM) сна или представлялись паттерны его была значительно сокращена («активный мозг в парализованном теле»).
6. Сокращено время глубокого медленного сна.

При сравнении полисомнограмм пациентов с разными исходами установлено (табл. 1, 3):

1. Пациенты с благоприятным прогнозом были моложе.
2. В их фоновой биоэлектрической активности преобладали волны α -диапазона, присутствовали зональные различия и при ПСГ выявлялись паттерны сна.
3. По данным логистической регрессии вероятность благоприятного исхода была связана только с наличием сна и с фоновой активностью ближе к α -диапазону.

В целом сохранение паттернов сна отмечено у 96% (27 из 28) пациентов с благоприятным исходом против 31% (11 из 36) пациентов с неблагоприятным исходом.

Результаты исследования укрепили нас в правоте выдвинутой гипотезы о том, что для восстановления сознания требуется восстановление функции филогенетически более древних структур, отвечающих за формирование цик-

лических изменений на ЭЭГ, характерных для периодов сна и бодрствования. Так было сформулировано одно из правил определения прогноза исхода вегетативного состояния: отсутствие фаз сна на протяжении 24-часовой ПСГ является предиктором отрицательного прогноза восстановления качественного уровня сознания. Наш опыт лечения больных продемонстрировал высокую чувствительность и специфичность данного правила.

Уровень мелатонина у больных в вегетативном состоянии

Последующие рассуждения были построены на физиологическом принципе: сон – внешнее проявление циркадности биологических ритмов, гормональным маркером которого является гормон шишковидной железы мелатонин, следовательно, его уровень может быть также маркером восстановления сознания.

Действительно, циркадные ритмы являются результатом эндогенно генерируемых сигналов супрахиазмального ядра гипоталамуса. Истинный цикл возможен, только если «мастер циркадных часов» и его нейронные и гуморальные пути функционируют должным образом. Мелатонин считается лучшим индикатором циркадной фазы состояния человека, потому что он действует в качестве эндогенного синхронизатора, способного стабилизировать и укрепить циркадные ритмы. Никогда прежде исследование мелатонина на проводилось у пациентов в хроническом ареактивном состоянии. Единственная публикация на эту тему [12] появилась в 2014 г. и описывала 6 клинических наблюдений. Откликаясь на нее, мы решили проанализировать собственные данные о 10 случаях (табл. 4) измерения уровня мелатонина на фоне лечения пациентов в вегетативном состоянии в сопоставлении с результатами полисомнографического исследования.

Определение мелатонина проводилось методом иммуноферментного анализа пробы крови, взятой в период с 4 до 5 утра. За нормальное принималось значение 70–100 пг/л. При анализе становится очевидным, что у большинства пациентов уровень гормона существенно ниже нормы. Только в 2 случаях (Ж2 и М5), которые завершились благопри-

ятно, отмечены исходно нормальные значения мелатонина. Достижение нормального диапазона в ходе лечения у больных М6 и М7 также привело к положительному исходу, но в случае М3 закончилось летально по экстрацеребральной причине (тромбозомия легочной артерии). Пациенты Ж1, М1, М2, М4 с исходно крайне низким уровнем мелатонина, несмотря на положительный рост его концентрации, к исходу 2 мес остались в вегетативном состоянии. Пациентка Ж3 проделала положительную динамику, хотя значение гормона оставалось низким.

Любопытно сопоставление данных ПСГ с показателями концентрации мелатонина в плане реализации прогноза исхода. За исключением случая М3 сомнологический прогноз оправдался у всех пациентов.

Обсуждение

Хронобиологический подход к оценке прогноза пациентов в ходе эволюции вегетативного состояния демонстрирует определенные перспективы. Положенная в его основу концепция присутствия структурированного сна как необходимого условия для восстановления высших функций нервной системы подтвердилась и вошла в клиническую практику. Положительная корреляция между уровнем гормона мелатонина и качественным уровнем сознания подтверждает существование причинно-следственной связи между генерацией циркадных ритмов и их реализацией на уровне процесса смены сна и бодрствования. Но для установления подробностей этой связи необходима репрезентативная выборка, которая будет получена в ближайшее время. Это позволит ответить на важнейшие вопросы: какая из рассматриваемых модальностей мониторинга циркадности обладает большей специфичностью для прогноза, нужно ли их параллельное использование, какие лечебные практики влияют на положительную динамику восстановления нормального циркадного статуса? Обо всем этом нам предстоит в ближайшее время узнать, но уже сегодня рекомендуется обеспечивать пациенту условия поддержания физиологических биоритмов для профилактики синдрома «после интенсивной терапии» (ПИТ-синдром) [13] на всех этапах лечения. В недавно утвержденных клинических рекомендациях «Реабилитация в интенсивной терапии» этому посвящен специальный раздел. В частности, кроме гигиены сна всем пациентам, пребывающим в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии, рекомендовано назначение препаратов мелатонина для профилактики снижения его содержания в организме в связи с особенностями обстановки (постоянный свет, шум аппаратуры, ноч-

ное кормление и т.д.). Насколько это мера обеспечит сохранение циркадных ритмов и защитит от нарушений сознания, покажут будущие исследования.

Вывод

Установленная связь между качеством сна и восстановлением сознания у пациентов в вегетативном состоянии открывает перспективы новых лечебных стратегий, в том числе с применением препаратов мелатонина.

Литература/References

1. Белкин А.А., Алашеев А.М., Алексеева Е.В. Полисомнография. В кн.: Вегетативное состояние. М., 2014; с. 46–52. / Belkin A.A., Alashev A.M., Alekseeva E.V. Polisomnografiya. V kn.: Vegetativnoe sostoyanie. M., 2014; s. 46–52. [in Russian]
2. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. Lancet 1975; 1: 480–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(75)92830-5
3. Алексеева Е.В., Алашеев А.М., Белкин А.А. и др. Прогностическая оценка сна у пациентов в вегетативном состоянии. Анестезиология и реаниматология. 2010; 4: 38–42. / Alekseeva E.V., Alashev A.M., Belkin A.A. i dr. Prognosticheskaya otsenka sna u patsientov v vegetativnom sostoianii. Anesteziologiya i reanimatologiya. 2010; 4: 38–42. [in Russian]
4. Medical aspects of the persistent vegetative state (1). The Multi-Society Task Force on PVS. N Engl J Med 1994; 330 (21): 330.
5. Landsness E, Bruno MA, Noirhomme Q et al. Electrophysiological correlates of behavioural changes in vigilance in vegetative state and minimally conscious state. Brain 2011; 134 (8): 2222–32. DOI:10.1093/brain/awr152
6. Isono M, Wakabayashi Y, Fujiki MM et al. Sleep cycle in patients in a state of permanent unconsciousness. Brain Injury 2002; 16 (8): 705–12.
7. Giubilei F, Formisano R, Fiorini M et al. Sleep abnormalities in traumatic apallic syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995; 58 (4): 484–6.
8. Cologan V, Schabus M, Ledoux D et al. Sleep in disorders of consciousness. Sleep Med Rev 2010; 14 (2): 97–105. DOI: 10.1016/j.smrv.2009.04.003
9. Cologan V, Drouot X, Parapatics S et al. Sleep in the unresponsive wakefulness syndrome and minimally conscious state. J Neurotrauma 2013; 30 (5): 339–46. DOI: 10.1089/neu.2012.2654
10. Evans BM, Bartlett JR. Prediction of outcome in severe head injury based on recognition of sleep related activity in the polygraphic electroencephalogram. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995; 59 (1): 17–25.
11. Valente M, Placidi F, Oliveira AJ et al. Sleep organization pattern as a prognostic marker at the subacute stage of post-traumatic coma. Clin Neurophysiol 2002; 113 (11): 1798–805.
12. Guaraldi P, Sancisi E, La Morgia C et al. Nocturnal melatonin regulation in post-traumatic vegetative state: A possible role for melatonin supplementation? Chronobiol Int 2014; 1–5. DOI: 10.3109/07420528.2014.901972
13. Белкин А.А., Давыдова Н.С., Лейдерман И.Н. и др. Клинические рекомендации. Анестезиология и реаниматология. Под ред. И.Б.Заболотских, Е.М.Шифмана. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016; с. 833–58. / Belkin A.A., Davydova N.S., Leiderman I.N. i dr. Klinicheskie rekomendatsii. Anesteziologiya i reanimatologiya. Pod red. I.B.Zabolotskikh, E.M.Shifmana. M.: GEOTAR-Media, 2016; s. 833–58. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Белкин Андрей Августович – д-р мед. наук, проф. ФГБОУ ВО УГМУ, дир. АНО КИМ

Алексеева Елена Виленовна – зав. сомнологической лаб. АНО КИМ

Алашеев Андрей Марисович – канд. мед. наук, ассистент каф. анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО УГМУ

Давыдова Надежда Степановна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО УГМУ

Лейдерман Илья Наумович – д-р мед. наук, проф. ФГБОУ ВО УГМУ, зав. отд. реанимации АНО КИМ

Ников Павел Николаевич – ст. лаб. сомнологической лаборатории АНО КИМ

Пинчук Елена Анатольевна – канд. мед. наук, врач-невролог АНО КИМ

Сафонова Татьяна Юрьевна – канд. мед. наук, врач-терапевт АНО КИМ

Семянникова Мария Павловна – врач-сомнолог АНО КИМ

Федоров Евгений Геннадьевич – ст. технолог нейрофизиологической лаб. АНО КИМ

Белкин Владимир Андреевич – врач-невролог АНО КИМ