

Трёхгодичная выживаемость и динамика уровня сознания у пациентов с последствиями тяжёлых повреждений головного мозга на амбулаторном этапе

Ю.Ю. Некрасова¹, А.В. Гречко¹, М.М. Канарский¹, И.В. Борисов¹, П. Прадхан¹, А.В. Мухин¹, Д.С. Янкевич¹, М.В. Петрова^{1,2}

¹ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Московская область, Россия;

²ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

Аннотация

Введение. Статистические данные о пациентах с хроническими нарушениями сознания (ХНС) во всём мире представлены недостаточно полно. В России данные такого рода отсутствуют.

Целью работы было проведение первого в России исследования выживаемости и динамики уровня сознания у пациентов с ХНС на амбулаторном этапе после выписки из стационара, а также поиск предикторов выживаемости и повышения уровня сознания.

Материалы и методы. Все участники исследования ($n = 142$) проходили лечение и реабилитацию в ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» с января 2016 г. по январь 2020 г. Изменения в жизненном статусе и уровне сознания фиксировались в контрольных точках, соответствующих 3, 6, 12, 24 и 36 мес от события, повлёкшего ХНС, на стационарном и амбулаторном этапах. Для проведения анализа выживаемости был использован метод Каплана–Мейера. Для определения корреляции между предикторами выживаемости и положительной динамикой уровня сознания на исходном уровне и через 36 мес после травмы использовали модель логистической регрессии.

Результаты. Смертность в исследуемой группе через 3 года после события, повлёкшего ХНС, составила 86,6%. Независимо от выживаемости, в течение 3 лет после повреждения головного мозга у 22,5% пациентов значимо (с восстановлением коммуникативных навыков) повысился уровень сознания. Регрессионный анализ показал значимую окончательную модель для 142 пациентов, в которой более молодой возраст и более высокий общий балл по шкале CRS-R были достоверно связаны с выживаемостью. Применение модели логистической регрессии к выжившим пациентам для поиска предикторов положительной динамики уровня сознания не дало значимых результатов.

Выводы. Продемонстрированная в исследовании высокая смертность среди пациентов, повысивших уровень сознания при выписке из стационара, может свидетельствовать о нефункциональности амбулаторного этапа реабилитации на текущий момент и необходимости мер по его совершенствованию. Авторы надеются, что полученные данные лягут в основу их разработки.

Ключевые слова: хронические нарушения сознания; выживаемость; эволюция уровня сознания; амбулаторный этап реабилитации

Этическое утверждение. Информированное согласие с разъяснением деталей исследования получено во всех случаях от родственников или законных представителей пациентов. В случае отсутствия последних документ о согласии заверен тремя подписями присутствующих сотрудников ФГБНУ ФНКЦ РР. Исследование одобрено этическим комитетом ФНКЦ РР (протокол 5/20/4 от 23.12.2020).

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Адрес для корреспонденции: 141534, Россия, Московская область, Солнечногорский район, д. Лыткино, д. 777, к. 1. ФГБНУ «ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии». E-mail: nekrasova84@yandex.ru. Некрасова Ю.Ю.

Для цитирования: Некрасова Ю.Ю., Гречко А.В., Канарский М.М., Борисов И.В., Прадхан П., Мухин А.В., Янкевич Д.С., Петрова М.В. Трёхгодичная выживаемость и динамика уровня сознания у пациентов с последствиями тяжёлых повреждений головного мозга на амбулаторном этапе. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2023;17(3):31–40.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.3.4>

Поступила 26.12.2022 / Принята в печать 18.05.2023 / Опубликовано 25.09.2023

Three-Year Survival Rate and Changes in the Level of Consciousness in Outpatients After Severe Brain Injuries

Iuliia Yu. Nekrasova¹, Andrey V. Grechko¹, Mikhail M. Kanarskii¹, Ilya V. Borisov¹, Pranil Pradhan¹, Alexey V. Mukhin¹, Dmitry S. Yankevich¹, Marina V. Petrova^{1,2}

¹Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow region, Russia;

²Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. There is a worldwide lack of statistical data about the patients with chronic disorders of consciousness (DOC). In Russia, there are no such data at all. **Objective:** to perform the first study in Russia to assess the survival rate and changes in the level of consciousness in outpatients with the chronic DOC after their hospital discharge as well as to identify the predictors of survival and improvement in the level of consciousness.

Materials and methods. All the participants ($n = 142$) underwent their treatment and rehabilitation in Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology from January 2016 to January 2020. We recorded the changes in patient's vital status and their level of consciousness at the end-points of 3, 6, 12, 24, and 36 months from the brain injury (both for hospital and outpatient stages). We used the Kaplan–Meier method to assess the survival rate. We also used the logistic regression model to determine the correlation between the predictors of the survival and the improvement in the level of consciousness at baseline and 36 months after the injury.

Results. The mortality rate in the study group 3 years after the brain injury was 86.6%. Regardless of the survival rate, the level of consciousness had significantly improved (i.e., they regained communication) in 22.5% of patients within 3 years after the index event. The statistically significant final model of the regression analysis (for 142 patients) showed that younger age and higher overall CRS-R score improved the survival rate. The logistic regression model used to determine the predictors of the improvement in the level of consciousness among the survivors gave no significant results.

Conclusions. High mortality rate among the outpatients, whose level of consciousness had improved at discharge, proves the ineffectiveness of the outpatient rehabilitation. Thus, we need to find a way to improve it. The authors hope that the data obtained in this study will form the basis of their research.

Keywords: chronic disorders of consciousness; survival rate; improvement in the level of consciousness; ambulatory rehabilitation

Ethics approval. The patients' relatives or legal representatives have signed the informed consent form providing all the details about the study. In case there were no legal representatives, three attending members of the Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology have signed the informed consent form. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (protocol No. 5, December 23, 2020).

Source of funding. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: 141534, Russia, Moscow Region, Solnechnogorsk district, Lytkino village, 777, build. 1. Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology. E-mail: nekrasova84@yandex.ru. Nekrasova I. Yu.

For citation: Nekrasova I. Yu., Grechko A. V., Kanarskii M. M., Borisov I. V., Pradhan P., Mukhin A. V., Yankevich D. S., Petrova M. V. Three-year survival rate and changes in the level of consciousness in outpatients after severe brain injuries. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2023;17(3):31–40. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.3.4>

Received 26.12.2022 / Accepted 18.05.2023 / Published 25.09.2023

Введение

Эпидемиологический переход, наблюдаемый в последние годы в западных странах, приводит к увеличению числа пациентов, переживших тяжёлое приобретённое повреждение головного мозга (ГМ), вызванное черепно-мозговой травмой, сосудистыми катастрофами, глобальной ишемией и другими причинами. В первые дни после события тяжёлое повреждение ГМ обычно вызывает коматозное состояние, являющееся, по сути, транзиторным острым нарушением сознания и разрешающимся в 12–14% случаев [1] хроническим нарушением сознания (ХНС). ХНС характеризуется наличием бодрствования на фоне полного или почти полного отсутствия содержания сознания (осознания себя и окружающей действительности). Содержание сознания обычно проявляет себя в интенциональном поведении, отсутствие которого в настоящее время чаще всего

интерпретируется как признак отсутствия восприятия себя и окружающего.

К ХНС относятся такие состояния, как вегетативное состояние (ВС) [2] или, в современной терминологии, синдром безответного (ареактивного) бодрствования [3] и состояние минимального сознания (СМС) [4]. Наряду с отсутствием преднамеренного поведения у больных в ВС отсутствуют признаки целенаправленного реагирования на внешние раздражители, понимания речи и поддержания внимания при нерегулярном чередовании состояний сна и бодрствования [5]. Они не контролируют функции тазовых органов и имеют частично или полностью сохранные стволовые и спинномозговые рефлексы. СМС — клиническое состояние, сопровождающееся выраженными нарушениями сознания, при котором, тем не менее, имеются отчётливые, хотя и минимальные и часто неустойчивые, признаки

интенционального поведения [6]. Пациенты в СМС могут фиксировать взгляд на значимом объекте и демонстрировать эмоциональные реакции, такие как улыбка или плач, в ответ на стимулы в случае СМС— либо следовать инструкциям и давать простой ответ на вопрос (например, да/нет) с помощью жестов в случае СМС+.

Распространённость ХНС в мире составляет около 0,5–5,0 случаев на 100 000 населения [7], количество новых случаев составляет 2,5 на 100 000 населения в год [8]. В Германии, по данным исследования W.S. van Eyr и соавт. [9], 1500–5000 человек постоянно живут в ВС, распространённость ВС на 100 000 населения в Австралии составляет 3,36 случая, в Нидерландах — 0,2 [10], в Японии — 1,9 [11], в США — 4–10 [1]. Расхождения между вышеприведёнными цифрами может быть связано с различными критериями включения в исследования, низким методологическим качеством некоторых исследований, а также с вопросами окончания жизни таких пациентов в странах, где соответствующее законодательство имеет место [12, 13].

Продолжительность жизни таких пациентов после повреждения ГМ оценивается в среднем в 2–5 лет [14, 15], хотя наблюдались случаи с гораздо большей продолжительностью этого состояния — вплоть до десятков лет [16, 17]. После стабилизации соматического состояния и разрешения инфекционных осложнений такие пациенты в силу дороговизны нахождения в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) оказываются дома, где качество ухода ограничено компетенциями родственников, зачастую не обладающих специальными навыками по ведению длительно иммобилизованных пациентов с низким уровнем сознания. Специализированных центров для пациентов, обладающих низким когнитивным потенциалом с минимальной возможностью реинтеграции в социум, в России недостаточно. Это, в свою очередь, приводит к соматическим осложнениям и возвращению пациента в ОРИТ. Образуется замкнутый круг, в котором и сам пациент, и его родственники, и система здравоохранения несут обоюдные и значительные потери.

В этих условиях затраты на пациента с ХНС вне острого этапа, хотя с трудом подлежат подсчёту в силу объективных причин, оцениваются достаточно высоко. Так, один день пребывания пациента в больнице длительного пребывания оценивается в 262 евро [18]. С другой стороны, домашний уход за ребёнком в ВС в США в последнее десятилетие XX в. стоил $129\,000 \pm 51\,000$ долл. в 1-й год после события, повлёкшего ХНС. Затраты на 2-й год снизились в среднем на 32 000 долл. США на 1 пациента [19]. С поправкой на инфляцию можно подсчитать, что сегодня эта сумма составила бы примерно 237 тыс. долл. V. Covelli и соавт. сообщают о расходах в размере 1000 евро в месяц на 1 пациента [20]. В России данные такого рода, включая статистические, полностью отсутствуют. Для этой группы пациентов не существует отдельного регистра, что значительно затрудняет их статистический учёт.

Наше когортное лонгитюдное исследование является первым в России, выполненным на относительно большой группе пациентов с ХНС, в котором были собраны данные о выживаемости и динамике уровня сознания пациентов, поступивших на лечение и реабилитацию в ФГБНУ ФНКЦ РР и выписанных после прохождения курса лечения и реабилитации.

Материалы и методы

Участники исследования

В нашем исследовании приняли участие 142 пациента (81 мужчина и 61 женщина; медианный возраст — 45 [32; 60] лет) с ХНС, поступившие в ФГБНУ ФНКЦ РР с января 2016 г. по январь 2020 г. Основной компетенцией ФГБНУ ФНКЦ РР является ранняя реабилитация в отделениях реанимации пациентов вне острого этапа болезни. Таким образом, к концу периода сбора данных у всех пациентов период после события, повлёкшего ХНС, составил более 3 лет.

Критериями включения в исследование были ХНС вследствие тяжёлых повреждений головного мозга. Этиологии ХНС, рассмотренные в данном исследовании: черепно-мозговая травма (ЧМТ), аноксическое повреждение головного мозга, сосудистые катастрофы, а также в меньшей пропорции инфекционные заболевания центральной нервной системы, последствия оперативных вмешательств.

Во время лечения и реабилитации в ФГБНУ ФНКЦ РР пациенты получали медикаментозную терапию. В число принимаемых препаратов входили β-адреноблокаторы, миорелаксанты, антиконвульсанты, бензодиазепины и Z-препараты для повышения консолидации сна. Для уменьшения спастичности, помимо центральных миорелаксантов, применяли препараты дофаминергической группы, такие как агонисты дофаминовых рецепторов и предшественники дофамина. Немедикаментозная терапия включала мультимодальную сенсорную стимуляцию наиболее сохраненных афферентных анализаторов, транскраниальную магнитную стимуляцию и стимуляцию постоянными токами. Верификацию наиболее интактных анализаторов проводили нейрофизиологическими методами, в том числе с помощью вызванных потенциалов головного мозга. С пациентами проводили занятия логопед и нейропсихолог. С целью профилактики соматических осложнений и синдрома последствий интенсивной терапии больным назначали симптоматическую терапию, мобилизационные мероприятия (вертикализацию), массаж и другие физиотерапевтические процедуры в доступном им объёме.

К критериям невключения относили: отсутствие угнетения сознания до комы вследствие повреждения центральной нервной системы в острейшем периоде, возраст старше 80 лет, левополушарные ишемические инсульты в связи с проблемой дифференциальной диагностики тотальной афазии, агнозии и апраксии от СМС—.

Оценка уровня сознания и сбор данных

Два независимых невролога перед включением в исследование установили участникам диагноз ХНС, подтвердив его по стандартизованным клиническим критериям для ВС, СМС+ и СМС— с использованием русскоязычной версии шкалы CRS-R при включении в исследование. В случаях разногласия между неврологами в отношении диагноза для установления степени ХНС использовали инструментальные методы диагностики: электроэнцефалограмму, полисомнографию, когнитивные вызванные потенциалы. С целью исключения из когорты пациентов с синдромом запятого человека мы провели компьютерное или маг-

нитно-резонансное томографическое исследование и исключили пациентов с характерным для данного синдрома структурным повреждением ствола головного мозга.

Далее во время пребывания в стационаре еженедельно проводили контроль уровня сознания по шкале CRS-R. При каждой оценке медицинский персонал, участвующий в лечении пациентов, тщательно опрашивался для учёта возможных флуктуаций уровня сознания. У всех пациентов во время оценки уровня сознания контролировали наличие электролитных, метаболических, инфекционных и других нарушений, которые могли повлиять на уровень сознания.

Изменения жизненного статуса и состояния сознания участников исследования регистрировали в 5 контрольных точках: через 3, 6, 12, 24 и 36 мес после события, приведшего к ХНС. Выбор контрольных точек обоснован более пристальным вниманием к 1-му году восстановления после повреждения головного мозга. После выписки из стационара оценку уровня сознания проводили посредством телекоммуникаций с родственниками (опекунами) и самими больными, если последнее было возможно. Кроме того, неврологи проводили видеоконференции для оценки состояния пациента в 70% описанных случаев. В остальных 30% случаев жизненный статус и уровень сознания оценивали со слов родственников. В случае летального исхода собиралась информация о дате смерти пациента.

Учитывая возможные ограничения дистанционной диагностики, мы решили разделить пациентов с ХНС в зависимости от возможности коммуникации (коммуницирующие/

некоммуницирующие пациенты), что отражает степень повреждения центральной нервной системы. К группе некоммуницирующих пациентов нами были отнесены пациенты в ВС и СМС⁻, к группе коммуницирующих — пациенты в СМС⁺ и сознании. В случаях, когда родственники сомневались в наличии или отсутствии коммуникации или фиксировали признаки коммуникации однократно, пациенты относились нами к некоммуницирующей группе. Это связано с тенденцией родственников «преувеличивать» уровень коммуникативности их близкого, и принятый нами подход, как мы полагаем, позволяет снизить погрешность при дистанционном определении уровня сознания.

Систематизация полученных данных

Собранные сведения были сведены в базу данных пациентов с ХНС, проходивших лечение и реабилитацию в ФГБНУ ФНКЦ РР. ER-модель (entity–relationship модель или модель «сущность–связь») данных, заносящихся в базу, представлен на рис. 1.

База данных включает в себя 5 связанных таблиц. Пациент, поступающий на лечение и реабилитацию в ФГБНУ ФНКЦ РР, вносится в базу данных со следующими атрибутами: ФИО, № истории болезни, возраст, пол, диагноз, этиология заболевания, дата события, повлекшего повреждение ГМ, дата поступления в ФГБНУ ФНКЦ РР, уровень сознания при поступлении, оценки по шкалам (CRS-R, Шкала комы Глазго и др.). После выписки пациента отслеживается его новое местонахождение (другой стационар, учреждение паллиативной помощи, дом), в базу данных

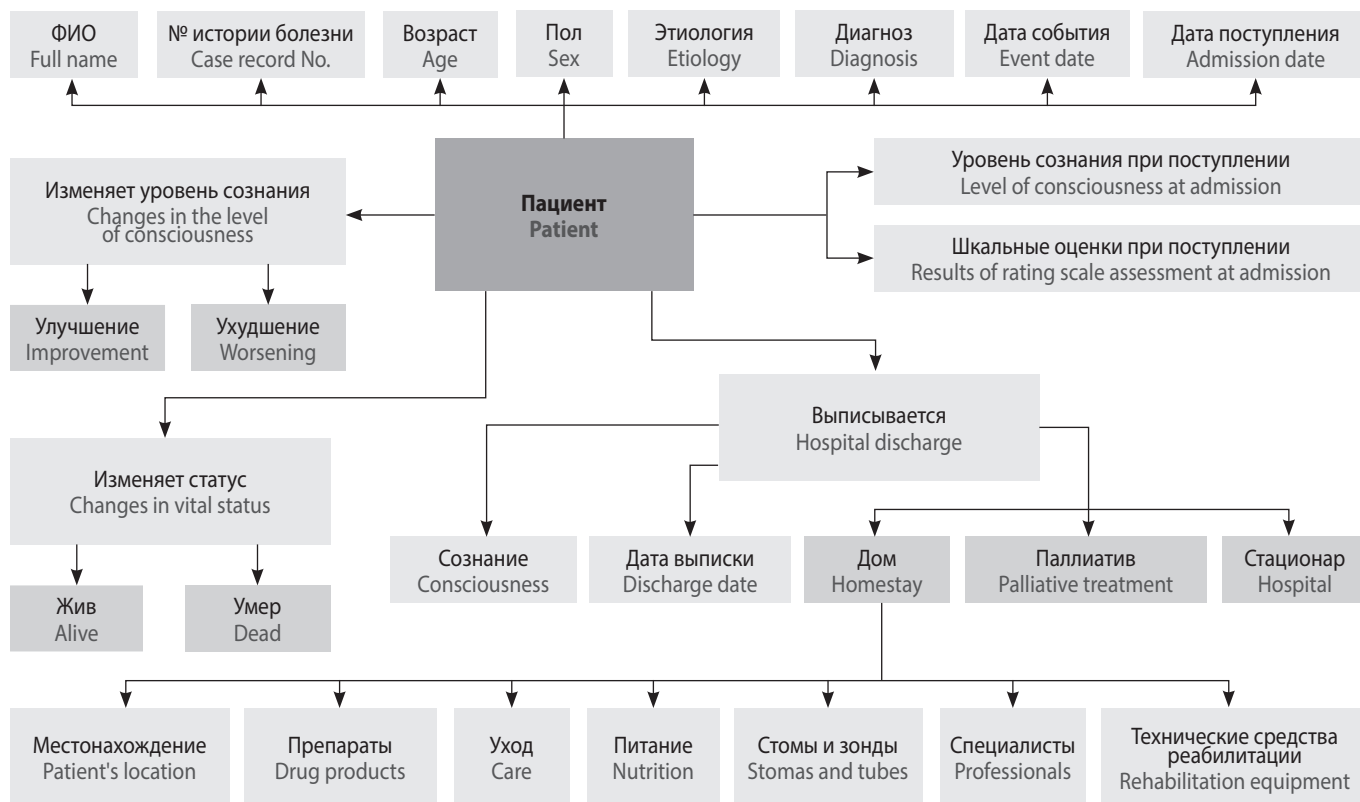


Рис. 1. ER-модель базы данных пациентов с ХНС.

Fig. 1. ER data model for patients with CDC.

заносятся дата выписки из ФГБНУ ФНКЦ РР, уровень сознания, шкальные оценки при выписке. Если пациент после выписки находится дома, в базу данных заносятся сведения о домашней реабилитационной среде:

- город (село, деревня);
- кем осуществляется уход за пациентом (родственники, сиделка и пр.);
- наличие медицинских стом и зондов;
- каким питанием пользуется пациент (домашнее или специализированные смеси);
- какие препараты принимает пациент на постоянной основе;
- какие технические средства реабилитации имеются в наличии;
- к каким специалистам обращается пациент (его родственники) для удовлетворения реабилитационных потребностей пациента;
- приблизительная сумма месячных затрат на пациента.

Данные, внесённые в базу, пополняются регулярно в указанных выше точках от даты события, повлёкшего ХНС, в атомарной форме.

На основании полученных данных автоматически рассчитываются следующие показатели:

- число дней от события до госпитализации в ФГБНУ ФНКЦ РР;
- число дней госпитализации;
- дата смерти;
- число дней дожития от повреждения ГМ до смерти;
- бинарный показатель «смерть в отделении»;
- статус (жив/умер) через 3, 6, 12, 24, 36 мес от даты события;
- бинарный показатель «улучшение по сознанию» через 3, 6, 12, 24, 36 мес от даты события;
- бинарный показатель «значимые улучшение по сознанию» через 3, 6, 12, 24, 36 мес от даты события;
- бинарный показатель «ухудшение по сознанию» через 3, 6, 12, 24, 36 мес от даты события;
- бинарный показатель «коммуникация при поступлении»;
- бинарный показатель «коммуникация» через 3, 6, 12, 24, 36 мес от даты события.

База данных имеет в наличии дополнительные поля для комментариев, ссылок на результаты дополнительных исследований, анализов.

Для управления базой данных была разработана система управления базой данных в реляционной системе «Microsoft Office Access».

Статистические методы

Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись с использованием программы «Statistica v. 10» (разработчик — «StatSoft Inc.»). Количественные данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Для проверки характера распределения интервальных переменных использовали непараметрический тест Колмогорова–Смирнова, для определения наличия взаимосвязей

между качественными переменными — тест χ^2 Пирсона. Для установления силы связей рассчитывали коэффициент V Крамера. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Для проведения анализа выживаемости был использован метод Каплана–Мейера. Для определения взаимосвязей переменных, собранных при включении в исследование, с двумя показателями исхода (жив/умер или коммуницирует/не коммуницирует) мы провели многопараметрический логистический регрессионный анализ. Выбор модели обусловлен отсутствием информации о статусе пациентов в периоды между контрольными точками исследования [21–23].

Юридические вопросы

Информированное согласие с разъяснением деталей исследования получено во всех случаях от родственников или законных представителей пациентов. В случае отсутствия последних документ о согласии заверен подписями 3 присутствующих сотрудников ФГБНУ ФНКЦ РР. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ ФНКЦ РР (протокол № 5/20/4 от 23.12.2020).

Исследование выполнено согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, утверждённой на 18-й генеральной Ассамблее ВМА (Хельсинки, Финляндия, июнь 1964), с изменениями 59-й Генеральной Ассамблее ВМА (Сеул, октябрь 2008); Конституции Российской Федерации, ст. 21; Федеральному закону от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», приказам Минздрава России.

Результаты

Демографические и клинические данные

Клинические данные пациентов, принявших участие в исследовании, сведены в табл. 1. В группе из 142 человек по этиологии преобладала ЧМТ (35,9%). Больше количество лиц мужского пола среди пациентов с последствиями ЧМТ объясняется в целом более активным участием этой гендерной группы в травмоопасных видах деятельности. Второе место по частоте причин, приводящих к ХНС в рассматриваемой выборке, занимают аноксическое поражение и последствия сосудистых катастроф (29,6%), другие причины — 4,9% от общего числа пациентов. По уровню сознания 62,7% составили пациенты в ВС, 27,5% — в СМС⁻, 9,8% — в СМС⁺.

Смертность

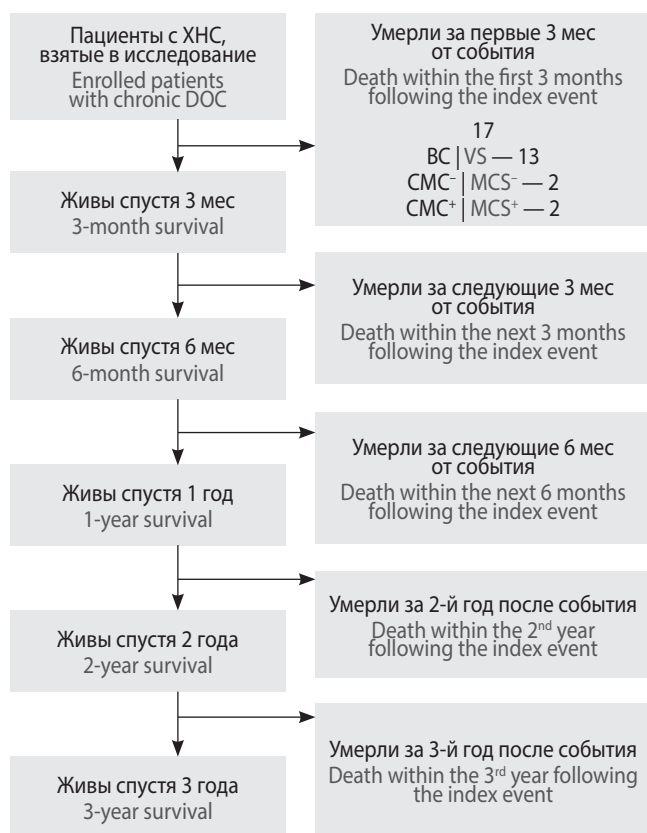
Для всех 142 участников был строго соблюден протокол исследования. Единственной причиной неучастия во всех этапах протокола была смерть пациента. При невозможности установления контакта с пациентом на последующей контрольной точке пациент выбивал из исследования начиная с этапа включения в исследование. Таким образом, для всех 142 пациентов в каждой контрольной точке известен его статус (жив/умер) и уровень сознания у живых по редуцированной нами системе (коммуницирует/не коммуницирует). Поточковая диаграмма исследования с учётом летальных исходов представлена на рис. 2.

В течение 1-го года после события смертность составила 61,9% (88 человек) от общего числа участников исследо-

Таблица 1. Демографические и клинические данные пациентов на момент начала исследования

Table 1. Baseline patients' demographic and clinical data

Этиология Etiology	Всего (мужчины/женщины) Total (men/women)	BC VS	CMC ⁻ MCS ⁻	CMC ⁺ MCS ⁺	Медианное количество баллов по шкале CRS-R Median CRS-R score
Аноксическое поражение головного мозга Anoxic brain injury	42 (18/24)	31	11	0	6 [4; 7]
ЧМТ Traumatic brain injury	51 (37/14)	26	17	8	8 [6; 13]
Сосудистые катастрофы Cerebrovascular accidents	42 (22/20)	29	7	6	7 [5; 10]
Другое Other	7 (4/3)	3	4	0	7 [4; 9]
Всего по уровню сознания Total (according to the level of consciousness)	142	89	39	14	7 [5; 10]

Рис. 2. Протокол исследования.
Fig. 2. Study protocol.

вания (табл. 2). Из них за первые 3 мес умерло 17 человек (11,9% от общего числа участников исследования). К моменту прохождения второй контрольной точки (через 6 мес после события, повлекшего ХНС) умер 41 больной (28,9% от общего числа участников исследования).

В течение 2 лет после события умерло 111 пациентов, т.е. общая смертность в контрольной точке, соответствующей 24 мес после травмы, составила 78,2% от общего числа участников исследования.

Таблица 2. Смертность пациентов, включённых в исследование, в зависимости от уровня сознания на протяжении 3 лет от события, повлекшего ХНС

Table 2. Mortality rate in patients enrolled in the study, according to their level of consciousness within 3 years after the brain injury

Уровень сознания Level of consciousness	Срок после события, повлекшего ХНС, мес Time after the brain injury				
	3	6	12	24	36
Всего Total	17	41	88	111	123
BC VS	13	29	61	76	82
CMC ⁻ MCS ⁻	2	7	21	26	31
CMC ⁺ MCS ⁺	2	5	6	9	10

Смертность в исследуемой группе через 3 года после события, повлекшего ХНС, составила 123 (86,6%) человека из 142 участников исследования. После прохождения последней контрольной точки выжили 19 человек.

В группе некоммуницирующих больных, первоначально насчитывавшей 128 человек, в последней контрольной точке (через 36 мес после повреждения головного мозга) умерло 113 (88,3%) человек, что составило 90,1% от общего числа участников исследования. Группа коммуницирующих пациентов включала 14 человек. В течение 3 лет умерло 10 (71,4%) пациентов, что составило 7% от общего числа участников исследования. Таким образом, определяется статистически значимая прямая средняя корреляция между 36-месячной выживаемостью и исходным уровнем сознания ($\chi^2 = 6,835$; $p = 0,033$; M Крамера = 0,22).

Смертность пациентов в зависимости от этиологии ХНС представлена в табл. 3. Смертность среди пострадавших с ЧМТ в течение 36 мес после травмы составила 78,4% от числа пациентов с ЧМТ на момент начала исследования (см. табл. 1). Из группы пациентов с аноксическим поражением головного мозга к завершению исследования умерло 90,5%, среди пациентов с последствиями сосудистых поражений — 92,8%. Корреляция между травматической этиологией и исходом заболевания в контрольной точке 36 мес прямая, сильная ($\chi^2 = 70,835$; $p < 0,01$; V Крамера = 0,706).

Таблица 3. Смертность пациентов, включённых в исследование, в зависимости от этиологии заболевания на протяжении 3 лет от события, повлёкшего ХНС

Table 3. Mortality rate in patients enrolled in the study, according to the disorder etiology within 3 years after the brain injury

Этиология Etiology	Срок после события, повлёкшего ХНС, мес Time after the brain injury				
	3	6	12	24	36
Всего Total	17	41	88	111	123
ЧМТ Traumatic brain injury	1	5	27	37	40
Аноксия Anoxic brain injury	7	14	28	33	38
Сосудистые катастрофы Cerebrovascular accidents	7	20	31	37	39
Другое Other	2	2	2	4	6

Для оценки выживаемости в течение 36 мес после события, повлёкшего ХНС, использовалась оценка по методу Каплана–Мейера (рис. 3). Самый высокий процент смертности приходится на 1-й год после травмы.

Динамика уровня сознания

В течение 1-го года после повреждения ГМ у 63 больных отмечалось повышение уровня сознания. При этом у 26 пациентов из 63 (18,3% от общего числа участников исследования) произошло существенное улучшение уровня сознания, т.е. переход из некомуницирующей группы в коммуницирующую (табл. 4). В течение 2-го года после по-

Таблица 4. Динамика уровня сознания пациентов, включённых в исследование, на протяжении 3 лет от события, повлёкшего ХНС

Table 4. Changes in the level of consciousness in patients enrolled in the study within 3 years after the CDC-inducing event

Уровень сознания Level of consciousness	Значимое повышение/снижение уровня сознания Significant improvement/worsening in the level of consciousness			Без изменения уровня сознания No change in the level of consciousness		
	за 1-й год within the 1 st year	за 2-й год within the 2 nd year	за 3-й год within the 3 rd year	за 1-й год within the 1 st year	за 2-й год within the 2 nd year	за 3-й год within the 3 rd year
	Всего Total	26	4	2	44	27
По уровню сознания According to the level of consciousness						
BC VS	13	1	1	25	12	6
CMC- MCS-	12	3	1	12	10	7
CMC+ MCS+	1	0	0	7	5	4
По этиологии ХНС According to the etiology of chronic DOC						
ЧМТ Traumatic brain injury	13	3	1	19	11	10
Аноксия Anoxic brain injury	7	0	0	11	9	4
Сосудистые катастрофы Cerebrovascular accidents	5	0	1	10	5	2
Другое Other	1	1	0	4	2	1

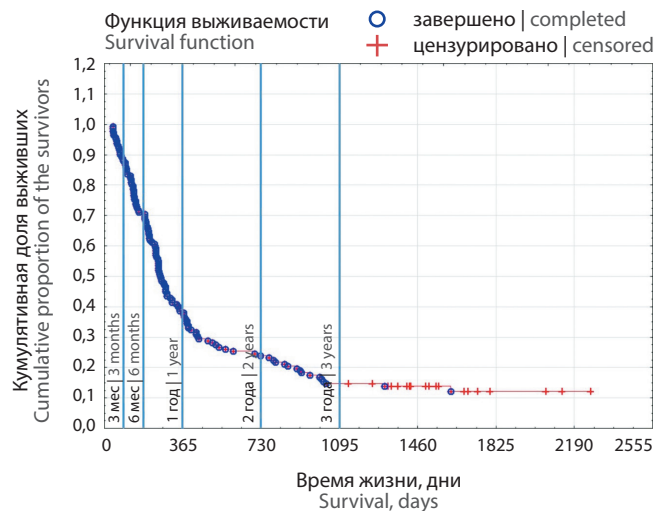


Рис. 3. Оценка выживаемости по методу Каплана–Мейера.
Fig. 3. Kaplan–Meier estimate.

вреждения ГМ уровень сознания существенно улучшился только у 4 больных. На 3-м году значимо повысили уровень сознания ещё 2 пациента.

Таким образом, независимо от выживаемости, в течение 3 лет после повреждения ГМ у 32 (22,5%) больных значимо повысился уровень сознания.

Количество коммуницирующих пациентов через 3 года после повреждения ГМ было относительно выше при травматической этиологии ХНС. Тем не менее статистически значимая корреляция между этими факторами отсутствует ($p = 0,067$).

Факторы, влияющие на выживаемость и динамику уровня сознания на амбулаторном этапе

Для построения модели логистической регрессии использовались данные о выживаемости и динамике уровня сознания, полученные в контрольной точке «24 мес», в которой количество выживших пациентов составило 31 человек, в то время как в точке «36 мес» количество выживших пациентов статистически не репрезентативно (19 человек).

При построении модели были рассмотрены следующие параметры:

- пол: 0 — мужской; 1 — женский;
- этиология: 0 — черепно-мозговая травма; 1 — нетравматическое поражение ГМ (аноксия и прочие повреждения);
- сознание: 0 — отсутствие коммуникации; 1 — наличие коммуникации;
- исход: 0 — умерли; 1 — выжили.

Регрессионный анализ показал значимую окончательную модель для 142 пациентов (коэффициент правдоподобия: $\chi^2 = 46,591$; $p < 0,001$). В этой модели более молодой возраст и более высокий общий балл CRS-R были достоверно связаны с выживаемостью, тогда как пол, этиология и уровень сознания при поступлении в ФГБНУ ФНКЦ РР (коммуникативная/не коммуникативная группа) — нет (табл. 5).

Применение модели логистической регрессии к выжившим в течение года (3 лет) пациентам для поиска предикторов положительной динамики уровня сознания не дало значимых результатов ($\chi^2 = 5,63$; $p = 0,22$).

Обсуждение

Целью исследования являлись сбор и оценка демографических, анамнестических и клинических данных по отдалённым результатам (до 36 мес) у лиц с тяжёлыми приобретёнными повреждениями ГМ в вегетативном состоянии (ВС) или в состоянии минимального сознания (СМС).

По результатам исследования представляется, что рассматриваемая выборка является репрезентативной по демо-

графическим данным. Так, эпидемиологические данные, полученные в результате проведённого исследования, говорят о преобладании ЧМТ среди этиологий, приводящих к ХНС, что согласуется с данными других крупных исследований [24]. Пациенты с последствиями ЧМТ в среднем моложе, чем представители других нозологических форм, что также подтверждается результатами исследований других авторов [25, 26].

В части этиологии ХНС полученные результаты не расходятся с данными других исследований [25], а именно: аноксическое поражение является самой неблагоприятной причиной нарушений сознания в отношении положительной динамики уровня сознания, а также годичной выживаемости. По результатам исследования можно заключить, что в группе пациентов с ЧМТ исходный уровень сознания можно считать надёжным предиктором выживаемости. У пациентов с сосудистыми поражениями ГМ отмечается высокая смертность, сопоставимая со смертностью пациентов с последствиями аноксического поражения. Стоит отметить, что для данной этиологической группы критически важными для благоприятного прогноза в отношении выживаемости являются первые 6 мес.

На основании проведённого регрессионного анализа можно сделать вывод о том, что половозрастные характеристики не влияют на выживаемость и динамику уровня сознания, однако более молодой возраст можно считать благоприятным фактором в отношении выживаемости. Более высокий балл по шкале CRS-R, выявленный при первичном осмотре, коррелирует с положительной динамикой в отношении выживаемости, что также согласуется с данными других исследований [27, 28].

Проведённое исследование показало, что демографические и клинические характеристики пациентов с ХНС могут помочь в прогнозировании долгосрочной смертности и клинической эволюции. А именно: предикторами благоприятного исхода в отношении выживаемости можно назвать более молодой возраст и травматическую этиологию ХНС в зависимости от степени поражения ГМ. Наиболее неблагоприятный прогноз в отношении выживаемости и повышения уровня сознания представлен в группе с аноксическим и сосудистым поражением.

Таблица 5. Применение модели логистической регрессии к поиску предикторов выживаемости пациентов с ХНС

Table 5. Determining the predictors of the survival in patients with CDC via the logistic regression model

Фактор Factor	Эталон Reference	β	p	ОШ (95% ДИ) OR (95% CI)
Возраст Age		-0,05	< 0,001	0,94 (0,92-0,97)
Пол (мужчины) Sex (men)	Женщины Women	-0,17	0,61	0,84 (0,43-1,63)
Этиология (ЧМТ) Etiology (traumatic brain injury)	Нетравматическая Non-traumatic	-0,12	0,74	0,88 (0,42-1,84)
Статус (некоммуницирующий — ВС и СМС-) Status (non-communicating — VS и MCS-)	Коммуницирующий — СМС+ Communicating — MCS+	-0,65	0,47	0,52 (0,08-3,2)
CRS-R		0,25	< 0,001	1,29 (1,08-1,53)

Примечание: ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

Note. OR — odds ratio; CI — confidence interval.

Несмотря на то, что СМС— является убедительным маркером благоприятной динамики уровня сознания, частота перехода пациентов из группы некоммуницирующих в группу коммуницирующих является чрезвычайно низкой, что ставит под сомнение необходимость дивергенции ВС и СМС— в группе некоммуницирующих пациентов для долгосрочного прогноза.

Заключение

Продемонстрированная в исследовании высокая смертность среди пациентов, повысивших уровень сознания при выписке из стационара, может говорить о нефункциональности амбулаторного этапа реабилитации на текущий момент и о необходимости мер по его совершенствованию в части профилактики последствий ПИТ-синдрома (комплекс патологических состояний, развившихся или обострившихся в связи с проведением интенсивной терапии и ограничивающих повседневную активность) при уходе за пациентом на дому. Из полученных данных также следует, что подавляющее большинство пациентов, повысивших уровень сознания и обретших способность коммуницировать, не восстанавливаются функционально и требуют контроля и комплекса реабилитационных мероприятий со стороны родственников и социальных служб.

Список источников / References

- Multi-Society Task Force on PVS. Medical aspects of the persistent vegetative state (1). *N. Engl. J. Med.* 1994;330(21):1499–1508. DOI: 10.1056/NEJM199405263302107
- Jennett B., Plum F. Persistent vegetative state after brain damage. *Lancet.* 1972;299(7753):734–737. DOI: 10.1016/S0140-6736(72)90242-5
- Laureys S., Celesia G.G., Cohadon F. et al. Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome. *BMC Med.* 2010;8:68. DOI: 10.1186/1741-7015-8-68
- Owen A.M. Detecting consciousness: a unique role for neuroimaging. *Annu. Rev. Psychol.* 2013;64(1):109–133. DOI: 10.1146/annurev-psych-113011-143729
- Giacino J.T., Katz D.I., Schiff N.D. et al. Practice guideline update recommendations summary: Disorders of consciousness: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology; the American Congress of Rehabilitation Medicine; and the National Institute on Disability, Independent Living, and Rehabilitation Research. *Neurology.* 2018;91(10):450–460. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005926
- Giacino J.T., Ashwal S., Childs N. et al. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology.* 2002;58(3):349–353. DOI: 10.1212/WNL.58.3.349
- Wade D.T. How many patients in a prolonged disorder of consciousness might need a best interests meeting about starting or continuing gastrostomy feeding? *Clin. Rehabil.* 2018;32(11):1551–1564. DOI: 10.1177/0269215518777285
- Pichler G., Fazekas F. Cardiopulmonary arrest is the most frequent cause of the unresponsive wakefulness syndrome: a prospective population-based cohort study in Austria. *Resuscitation.* 2016;103:94–98. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2016.02.023
- van Erp W.S., Aben A.M.L., Lavrijsen J.C.M. et al. Unexpected emergence from the vegetative state: delayed discovery rather than late recovery of consciousness. *J. Neurol.* 2019;266(12):3144–3149. DOI: 10.1007/s00415-019-09542-3
- Goudarzi F., Abedi H., Zarea K. Information seeking experiences of family caregivers of patients with persistent vegetative state: a qualitative study. *Iran J. Nurs. Midwifery Res.* 2020;25(5):393–400. DOI: 10.4103/ijnmr.IJNMR.187.18
- Kodama N., Suzuki J. Vegetative state patients in Japan. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo).* 1976;16(PT1):155–160. DOI: 10.2176/nmc.16pt1.155
- Mroz S., Dierickx S., Deliens L. et al. Assisted dying around the world: a status questionnaire. *Ann. Palliat. Med.* 2021;10(3):3540–3553. DOI: 10.21037/apm-20-637
- Fins J.J. Disorders of consciousness and disordered care: families, caregivers, and narratives of necessity. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2013;94(10):1934–1939. DOI: 10.1016/j.apmr.2012.12.028

К ограничениям проведённого исследования можно отнести:

- Дистанционный метод определения уровня сознания на постгоспитальном этапе, что не исключает ошибок в дифференциальной диагностике ХНС. Для минимизации ошибочных результатов мы отказались от шкальной оценки, которую возможно провести только при непосредственном контакте с пациентом.
- Относительно небольшую длительность проведённого исследования. В контексте тенденций к отмене термина «перманентный» в отношении ХНС более рационально оценить вышеперечисленные показатели на более длительном этапе.
- В данном исследовании не учитывался фактор коморбидности у пациентов ФГБНУ ФНКЦ РР, а также причины смерти пациентов дома в силу сложности сбора данных такого рода.
- Риск наличия систематической ошибки отбора ввиду того, что пациенты, с которыми была потеряна связь, игнорировались в анализе.

Дальнейшие исследования должны быть посвящены особенностям протекания осложнений иммобилизационного синдрома во всех подгруппах с ХНС, т.к. высокий уровень сознания в совокупности с тяжёлым функциональным дефицитом не снимает соматических рисков, что также продемонстрировано в нашем исследовании.

- Practice parameters: assessment and management of patients in the persistent vegetative state (summary statement). The Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 1995;45(5):1015–1018. DOI: 10.1212/wnl.45.5.1015
- Парфенов А.Л., Петрова М.В., Пичугина И.М., Лугинина Е.В. Формирование коморбидности у пациентов с тяжёлым повреждением мозга и исходом в хроническое критическое состояние (обзор). *Общая реаниматология.* 2020;16(4):72–89. Parfenov A.L., Petrova M.V., Pichugina I.M., Luginina E.V. Comorbidity development in patients with severe brain injury resulting in chronic critical condition (review). *General Reanimatology.* 2020;16(4):72–89. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-4-72-89
- Leonardi M., Giovannetti A.M., Pagani M. et al. Burden and needs of 487 caregivers of patients in vegetative state and in minimally conscious state: results from a national study. *Brain Injury.* 2012;26(10):1201–1210. DOI: 10.3109/02699052.2012.667589
- Lavrijsen J.C.M. Prevalence and characteristics of patients in a vegetative state in Dutch nursing homes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2005;76(10):1420–1424. DOI: 10.1136/jnnp.2004.058198
- Raso M.G., Arcuri F., Liperoti S. et al. Telemonitoring of patients with chronic traumatic brain injury: a pilot study. *Front. Neurol.* 2021;12:598777. DOI: 10.3389/fneur.2021.598777
- Fields A.I., Coble D.H., Pollack M.M. et al. Outcomes of children in a persistent vegetative state. *Crit. Care Med.* 1993;21(12):1890–1894. DOI: 10.1097/00003246-199312000-00016
- Covelli V., Cerniauskaite M., Leonardi M. et al. A qualitative study on perceptions of changes reported by caregivers of patients in vegetative state and minimally conscious state: the “Time Gap Experience”. *Sci. World J.* 2014;2014:1–9. DOI: 10.1155/2014/657321
- Estraneo A., De Bellis F., Masotta O. et al. Demographical and clinical indices for long-term evolution of patients in vegetative or in minimally conscious state. *Brain Injury.* 2019;33(13–14):1633–1639. DOI: 10.1080/02699052.2019.1658220
- Estraneo A., Moretta P., Loreto V. et al. Predictors of recovery of responsiveness in prolonged anoxic vegetative state. *Neurology.* 2013;80(5):464–470. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31827f0f31
- Estraneo A., Fiorenza S., Magliacano A., et al. Multicenter prospective study on predictors of short-term outcome in disorders of consciousness. *Neurology.* 2020;95(11):e1488–e1499. DOI: 10.1212/WNL.0000000000010254
- Пирадов М.А., Супонева Н.А., Вознюк И.А. и др. Хронические нарушения сознания: терминология и диагностические критерии. Результаты

первого заседания Российской рабочей группы по проблемам хронических нарушений сознания. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2020;14(1):5–16. Piradov M.A., Suponeva N.A., Voznyuk I.A. et al. Chronic disorders of consciousness: terminology and diagnostic criteria. The results of the first meeting of the Russian Working Group for Chronic Disorders of Consciousness. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2020;14(1):5–16. DOI: 10.25692/ACEN.2020.1.1

25. Steppacher I., Kaps M., Kissler J. Will time heal? A long-term follow-up of severe disorders of consciousness. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2014;1(6):401–408. DOI: 10.1002/acn3.63

26. Estraneo A., Moretta P., Loreto V. et al. Late recovery after traumatic, anoxic, or hemorrhagic long-lasting vegetative state. *Neurology*. 2010;75(3):239–245. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181e8e8cc

27. Bagnato S., Boccagni C., Sant'Angelo A. et al. Longitudinal assessment of clinical signs of recovery in patients with unresponsive wakefulness syndrome after traumatic or nontraumatic brain injury. *J. Neurotrauma*. 2017;34(2):535–539. DOI: 10.1089/neu.2016.4418

28. Lee H.Y., Park J.H., Kim A.R. et al. Neurobehavioral recovery in patients who emerged from prolonged disorder of consciousness: a retrospective study. *BMC Neurol.* 2020;20(1):198. DOI: 10.1186/s12883-020-01758-5

Информация об авторах

Некрасова Юлия Юрьевна — к.т.н., н.с., ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4435-8501>

Гречко Андрей Вячеславович — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3318-796X>

Канарский Михаил Михайлович — м.н.с. ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7635-1048>

Борисов Илья Владимирович — м.н.с. ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5707-118X>

Прадхан Правнил — м.н.с. ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3505-7504>

Мухин Алексей Вячеславович — врач ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1086-9354>

Янкевич Дмитрий Станиславович — к.м.н., зам. руководителя НИИ реабилитологии по инновациям, зав. лаб. двигательной реабилитации, восстановления глотания и речи ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5143-7366>

Петрова Марина Владимировна — д.м.н., профессор, зам. директора по научно-клинической деятельности ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва, Россия; зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4272-0957>

Вклад авторов. Некрасова Ю.Ю., Канарский М.М. — создание концепции исследования, проведение исследования; Борисов И.В. — анализ данных, программное обеспечение; Прадхан П., Мухин А.В. — проведение исследования; Гречко А.В., Петрова М.В., Янкевич Д.С. — руководство научно-исследовательской работой.

Information about the authors

Iuliia Yu. Nekrasova — Cand. Sci. (Tech.), researcher, Research and Clinical Center for Reanimatology and Rehabilitation, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4435-8501>

Andrey V. Grechko — D. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Research and Clinical Center for Reanimatology and Rehabilitation, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3318-796X>

Mikhail M. Kanarskii — junior researcher, Research and Clinical Center for Reanimatology and Rehabilitation, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7635-1048>

Ilya V. Borisov — junior researcher, Research and Clinical Center for Reanimatology and Rehabilitation, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5707-118X>

Pravnil Pradhan — junior researcher, Research and Clinical Center for Reanimatology and Rehabilitation, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3505-7504>

Aleksey V. Mukhin — physician, Research and Clinical Center for Reanimatology and Rehabilitation, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1086-9354>

Dmitry S. Yankevich — Cand. Sci. (Med.), Deputy Head, Research Institute of Rehabilitology for Innovations, Head, Laboratory of motor rehabilitation, restoration of swallowing and speech, Research and Clinical Center for Reanimatology and Rehabilitation, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5143-7366>

Marina V. Petrova — D. Sci. (Med.), Prof., Deputy director for scientific and clinical activities, Research and Clinical Center for Reanimatology and Rehabilitation, Moscow, Russia; Head, Department of anesthesiology and resuscitation, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4272-0957>

Author contribution. Nekrasova I.Yu., Kanarskii M.M. — creation of the concept of research, conducting research; Borisov I.V. — data analysis, software; Pradhan P., Mukhin A.V. — conducting research; Grechko A.V., Petrova M.V., Yankevich D.S. — management of research work.