

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

На правах рукописи

ЦЕНЦИПЕР  
ЛЮБОВЬ МАРКОВНА

НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ТЯЖЕЛОГО  
ПОВРЕЖДЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

ДИССЕРТАЦИЯ  
на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Научный консультант:  
доктор медицинских наук, профессор  
Кондратьев Анатолий Николаевич

Санкт-Петербург

2020

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
<b>ГЛАВА I. ГУМОРАЛЬНЫЙ ОТВЕТ НА ТЯЖЕЛОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА, ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	
1.1. Реакция организма на повреждение.....	15
1.2. Изменения энергетического метаболизма при стрессе.....	27
1.3. Роль иммунной системы в реакции на стресс.....	29
1.4. Реакции, возникающие в ответ на повреждение головного мозга.....	31
1.5. Нейрогуморальный ответ на тяжелую черепно-мозговую травму.....	39
1.6. Нейрогуморальный ответ на внутричерепное кровоизлияние.....	42
1.7. Нейрогуморальный ответ на операционную травму у нейроонкологических пациентов.....	48
1.8. Биомаркеры.....	52
1.9. Основные направления в лечении пациентов с острым тяжелым повреждением головного мозга.....	57
1.10. Заключение.....	64
<b>ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.....</b>	
<b>ГЛАВА III. НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЙ ОТВЕТ НА ТЯЖЕЛУЮ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВУЮ ТРАВМУ .....</b>	
3.1. Материал и методы.....	76
3.2. Результаты исследования.....	77
3.3. Клинические примеры.....	97
3.4. Обсуждение.....	116
<b>ГЛАВА IV. НЕЙРОГУМОРАЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ НА ОПЕРАЦИОННУЮ ТРАВМУ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ОПЕРАТИВНОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО ПО ПОВОДУ ОПУХОЛИ ГОЛОВНОГО МОЗГА.....</b>	
4.1. Материал и методы.....	121
4.2. Результаты исследования.....	123
4.3. Клинические примеры.....	142
4.4. Обсуждение.....	157

ГЛАВА V. НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЙ ОТВЕТ НА СПОНТАННОЕ ВНУТРИЧЕРЕПНОЕ КРОВОИЗЛИЯНИЕ.....	162
5.1. Материал и методы.....	162
5.2. Результаты исследования.....	163
5.3. Клинические примеры.....	204
5.4. Обсуждение.....	246
ГЛАВА VI СРАВНЕНИЕ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОГО ОТВЕТА МЕЖДУ ИССЛЕДУЕМЫМИ ГРУППАМИ, АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ ОСЛОЖНЕНИЙ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИСХОДА ЗАБОЛЕВАНИЯ.....	252
6.1. Сравнение нейрогуморального ответа у пациентов с ЧМТ с пациентами, перенесшими оперативное вмешательство по поводу опухоли ГМ.....	252
6.2. Сравнение нейрогуморального ответа у пациентов с ЧМТ с пациентами, перенесшими аневризматическое САК.....	254
6.3. Сравнение нейрогуморального ответа у пациентов с ЧМТ с пациентами, перенесшими СВЧК вследствие разрыва АВМ или гипертонического генеза.	255
6.4. Сравнение нейрогуморального ответа у пациентов, перенесших оперативное вмешательство по поводу опухоли головного мозга с больными, перенесшими аневризматическое САК.....	256
6.5. Сравнение нейрогуморального ответа у пациентов, перенесших оперативное вмешательство по поводу опухоли ГМ с больными, перенесшими СВЧК вследствие разрыва АВМ или аневризматического генеза.....	257
6.6. Ранжирование показателей.....	258
6.7. Алгоритмы диагностики осложнений и прогноза исхода заболевания.....	259
6.8. Обсуждение.....	261
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	263
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	269
ВЫВОДЫ.....	270
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	272
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	274
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	277
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	327

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Большой удельный вес черепно-мозговой травмы (ЧМТ) в общей структуре травматизма (30-40%) [69, 90], значительное число спонтанных внутричерепных кровоизлияний делает проблему лечения пациентов с этой патологией приоритетной. Достижения современной нейроонкологии и нейроанестезиологии позволили нейрохирургам оперировать прежде труднодоступные опухоли, образования больших размеров, расположенные на основании черепа, вблизи жизненно важных или функциональных структур, обильно кровоснабжаемые и/или имеющие общую сосудистую сеть со здоровыми тканями головного мозга (ГМ) [69, 358]. Это, с одной стороны, позволило улучшить результаты лечения, с другой привело к увеличению частоты осложненных течений послеоперационного периода. Несмотря на значительные успехи, достигнутые фундаментальными и прикладными научными дисциплинами в понимании патогенеза, диагностики и лечения пациентов с острым, тяжелым повреждением головного мозга, по-прежнему регистрируется высокая инвалидизация и летальность.

Нейрогуморальная регуляция реакции организма на тяжелое повреждение головного мозга объединяет межклеточный, органный уровни ауторегуляции и организацию жизнедеятельности на уровне функциональных систем. Реакции иммунной, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной, вегетативной нервной системы (ВНС) довольно устойчивы, воспроизведимы, в определенной степени автономны [57, 170, 403]. У 15-33% больных с тяжелым повреждением головного мозга первоначально компенсаторные и приспособительные реакции приобретают патологический характер, например, избыточная воспалительный ответ, гормональный дисбаланс, хронизация повышенной активности симпатоадреналовой системы (САС) [267, 321, 337, 409]. Определение границ адекватности нейрогуморального ответа,

медикаментозная модуляция естественных защитных механизмов, своевременное замещение выпавших функций будут способствовать улучшению результатов лечения у данной категории больных.

Оценку нейрогуморального ответа целесообразно проводить в рамках определенного функционального состояния. В клинической практике такими состояниями являются, в том числе, различные варианты нейровегетативной стабилизации (НВС). При этом остается мало изученным, насколько НВС близка к лечебной доминанте, какие варианты реакций эндокринной и иммунной систем следует считать адекватными, какую продолжительность проведения НВС рассматривать как достаточную, по каким критериям.

В РНХИ им. проф. А.Л. Поленова в течение многих лет изучается взаимосвязь повреждения головного мозга и нарушения функций органов и систем [107]. С 90-х годов XX века разрабатываются методики защиты головного мозга путем формирования лечебной доминанты с применением опиоидного анальгетика и альфа-2 адреноагониста [46, 50].

Существенную роль в прогнозировании исхода заболевания, контроле результатов лечения играют биомаркеры повреждения головного мозга. В настоящее время «идеальные» биомаркеры не выявлены, но продолжается их активный поиск [189, 312, 346, 381, 405, 446].

### Степень разработанности темы исследования

При значительном количестве исследований и публикаций их результатов, данные о внутренних взаимосвязях в структуре нейрогуморального ответа в остром периоде повреждения головного мозга весьма ограничены. Практически отсутствуют сведения о связи нейрогуморальных изменений с функциональным состоянием пациента, влиянием вводимых препаратов на активность нейроиммунной и нейроэндокринной систем. Не решены такие вопросы, как выработка четких временных параметров проведения нейровегетативной стабилизации, контроль гормонального статуса и коррекция его нарушений,

диагностика и коррекция вегетативной нестабильности, поиск прогностических биомаркеров. Все эти факторы определяют актуальность нашего исследования.

### Цель исследования

Оптимизация методов консервативной терапии у больных с тяжелым повреждением головного мозга на основе изучения интегрированности нейрорефлекторных, нейрогуморальных и межклеточных реакций.

### Задачи исследования

1. Выявить устойчивые паттерны нейрогуморальных изменений, возникающих в ответ на острое тяжелое повреждение головного мозга.
2. Проанализировать основные различия нейрогуморального ответа в зависимости от причины повреждения (черепно-мозговая травма, кровоизлияние, ишемия).
3. Определить взаимосвязь нейрогуморальных изменений и функционального состояния пациента в ходе проведения нейровегетативной стабилизации и после её прекращения.
4. Выделить биомаркеры, прогностически значимые в определении исхода при тяжелом повреждении головного мозга.
5. Предложить алгоритмы диагностики осложнений острого тяжелого повреждения мозга.
6. Разработать эффективные и обоснованные методы лечения пациентов в остром периоде повреждения головного мозга.

## Научная новизна

Впервые на основании системного анализа взаимосвязи воспалительного, гормонального, метаболического ответа организма на тяжелое повреждение головного мозга выявлены варианты нейрорефлекторного, нейрогуморального и межклеточного уровней регуляции этими процессами.

Впервые проведен сравнительный анализ нейрогуморального ответа в зависимости от этиологии повреждения: ЧМТ, аневризматическое субарахноидальное кровоизлияние (САК), спонтанное внутричерепное кровоизлияние (СВЧК) не аневризматического генеза, послеоперационные ишемические нарушения у нейроонкологических пациентов. Выявлено, что определенные различия существуют только при благоприятном течении заболевания.

Впервые показано, что организованное на уровне центральной нервной системы (ЦНС) функциональное состояние (период проведения нейровегетативной стабилизации) уменьшает выраженность воспалительного ответа, в частности снижается выработка интерлейкина-6.

В ходе исследования динамики содержания в крови и в спинномозговой жидкости (СМЖ) медиаторов воспаления (цитокинов) выявлено, что нейровоспаление значительно более выражено, чем системный воспалительный ответ организма на повреждение.

## Теоретическая и практическая значимость исследования

Выявлены достоверные клинические и лабораторные признаки вегетативной нестабильности, симпатической гиперактивности, разработаны алгоритмы диагностики и лечения пациентов с острым тяжелым повреждением головного мозга. Показано, что нарушение взаимосвязей межклеточного, гормонального и рефлекторного уровней ауторегуляции является актуальной научной и клинической проблемой у этой категории больных.

Разработанный клинический и лабораторный комплекс мониторинга нейрогуморального ответа, предложенные алгоритмы диагностики и терапии позволяют улучшить результаты лечения пациентов с острым тяжелым повреждением головного мозга различного генеза.

В результате проведенного анализа установлены оптимальные сроки проведения нейровегетативной стабилизации.

Выделены предикторы и прогностически значимые биомаркеры исхода заболевания.

### Методология и методы исследования

Методология исследования основана на комплексном системном подходе к изучению нейрогуморальных изменений у пациентов с острым тяжелым повреждением головного мозга различной этиологии. Исследовались клинические, лабораторные, инструментальные показатели. Учитывалось функциональное состояние больного, действие лекарственных препаратов.

Диссертационное исследование выполнялось в несколько этапов. На первом этапе изучалась отечественная и зарубежная литература, формулировались основные проблемы предстоящего исследования, разрабатывался дизайн. На втором этапе осуществлялось исследование пациентов, которые соответствовали критериям проводимого исследования. На 3 этапе проводилась статистическая обработка и анализ полученных данных.

### Положения, выносимые на защиту

1. Течение острого периода тяжелого повреждения головного мозга, нейрогуморальный ответ на повреждение однотипны, существенно не зависят от этиологии повреждения (травма, кровоизлияние, ишемия). Во всех случаях происходит активация гипофизарно-надпочечниковой системы (ГНС), вегетативной нервной системы, формируется системная воспалительная реакция,

развиваются нарушения водно-электролитного гомеостаза, инфекционные осложнения, полиорганная недостаточность. Некоторые различия наблюдаются в степени выраженности нейрогуморального ответа, частоте развития осложнений. Эти различия наиболее выражены среди групп пациентов с благоприятным исходом. Наиболее выраженный ответ со стороны нейроиммunoэндокринной, вегетативной систем, наибольшее количество органных и трофических нарушений наблюдалось у пациентов с ЧМТ.

2. К типовым нарушениям нейроэндокринной регуляции в остром периоде тяжелого повреждения головного мозга относятся: центральный несахарный диабет (НД), синдром церебральной потери соли (*cerebral salt wasting syndrome – CSWS*), стресс-индуцированная гипергликемия, катаболический синдром, пароксизмальная симпатическая гиперактивность (ПСГА), изменение уровней АКТГ, кортизола, ТТГ, свТ3 и свТ4, воспалительная реакция. Кроме симптоматической коррекции, лечение этих состояний должно включать в себя проведение нейровегетативной стабилизации с целью восстановления интегративных связей, нарушенных основным патологическим процессом.

3. Нейровегетативная стабилизация (фентанил, клонидин, тиопентал натрия) является патогенетически обоснованной терапией в остром периоде повреждения головного мозга. Проведение нейровегетативной стабилизации ограничивает избыточную активность гипофизарно-надпочечниковой, симпатоадреналовой систем, воспалительного ответа, сохраняя при этом их функциональную достаточность. Нейровегетативная стабилизация способствует сохранению интегративных и регуляторных функций ствола головного мозга. Клонидин является важным вегетостабилизирующим компонентом.

4. Прогностическими признаками благоприятного исхода являются: сохранение корреляций между основными гомеостатическими показателями, снижение в динамике активности гипофизарно-надпочечниковой, симпатоадреналовой систем и выраженности воспалительного ответа (в пределах функциональной целесообразности).

5. Прогностическими признаками неблагоприятного исхода являются: потеря прямых и обратных связей между центральными и периферическими эндокринными железами, корреляций между основными гомеостатическими показателями, отсутствие реакции на проведение нейровегетативной стабилизации со стороны гипофизарно-надпочечниковой, симпатоадреналовой систем, повышение уровня N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-pro-BNP) более 700 пг/мл и/или отсутствие его снижения в динамике до нормальных показателей; развитие абсолютного или относительного дефицита кортизола, свТ3, свТ4.

6. Прогностически значимыми маркерами развития вторичных осложнений, исхода заболевания являются ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, TNF- $\alpha$ , NT-pro-BNP. Мозговой натрийуретический пептид является надежным предиктором исхода заболевания. В высоких концентрациях он не оказывает натрийуретического эффекта (его уровни не коррелируют с уровнями натрия крови и мочи). Концентрация NT-pro-BNP имеет четкую связь с уровнями провоспалительных цитокинов.

#### Степень достоверности и апробация работы

Официальная апробация диссертации состоялась 21 октября 2020 года на расширенном заседании проблемной комиссии по нейрохирургии и нервным болезням ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Основные положения диссертации были представлены и обсуждены на XIII, XVI, XVII, XVIII Всероссийских конференциях нейрохирургов с международным участием «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 2014, 2017, 2018, 2019 гг.); IX научном конгрессе с международным участием «Рациональная фармакотерапия 2014», Санкт-Петербург 16-18 октября 2014 г; 34 International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine (18-21 march 2014, Brussels, Belgium); V, VI, VIII Балтийских форумах «Актуальные проблемы анестезиологии и

реаниматологии» (Светлогорск, 2014, 2016, 2018 гг.); Нейрошколах под руководством профессора А.Н. Кондратьева (Санкт-Петербург, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019 гг.); Научной сессии «От трансляционных исследований — к инновациям», посвященной 35-летию ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ (Санкт-Петербург, 2015 г.); 591 и 618 заседаниях Санкт-Петербургского научно-практического общества анестезиологов-реаниматологов (Санкт-Петербург, 2016 и 2019 гг.); I и II Всероссийских конгрессах с международным участием «Актуальные вопросы медицины критических состояний» (Санкт-Петербург, 2018, 2019 гг.); I, II и III Съездах анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада с участием медицинских сестер-анестезистов (Санкт-Петербург, 2015, 2017, 2019 гг.); VII и VIII Всероссийских конференциях с международным участием «Беломорский симпозиум» (2017, 2019 гг.); Юбилейной научно-образовательной конференции «Современные проблемы и инновационные технологии в анестезиологии и реаниматологии» (Санкт-Петербург, 2017 г.); XVII Съезде Федерации Анестезиологов и Реаниматологов (Санкт-Петербург, 2018 г.); ESICM LIVES-2018, Paris, France, 20-24 October, 2018; Конференции «Анестезиология и интенсивная терапия в онкологии. Современные тенденции, проблемы и перспективы» (Москва, 2019 г.), Онлайн Форуме анестезиологов-реаниматологов России ФАРР–2020 (25-27 октября 2020 г.).

### Личное участие автора в получении результатов

Автором разработаны идея, задачи и дизайн исследования. Автор непосредственно принимала участие в лечении всех пациентов, включенных в исследование, разработке новых методик лечения. Автором проведен анализ литературных данных, полученного клинического и лабораторного материала. Автор принимала участие в статистической обработке материала. Доля участия автора в проведенном исследовании составляет 100%, в статистической обработке данных – 90%, в анализе и обобщении материала – 100%.

## Возможная область применения

Полученные данные позволяют улучшить лечение пациентов с острым тяжелым повреждением головного мозга, своевременно проводить диагностику осложнений и определять прогноз исхода заболевания. Следовательно, их целесообразно применять в практическом здравоохранении (анестезиология-реаниматология и интенсивная терапия, нейрохирургия, неврология).

## Публикации

По теме диссертации и тесно связанным с ней вопросам опубликована 41 научная работа, из них 14 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов диссертационных исследований, 3 патента на изобретение.

## Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 331 странице машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 6 глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы, приложения, списка сокращений. В работе имеется 73 таблицы и 84 рисунка. Список литературы включает 487 источников, в том числе 370 иностранных.

## Внедрение результатов работы в практику

Полученные результаты исследований неоднократно докладывались на съездах, симпозиумах и конференциях, как в России, так и за рубежом. Они опубликованы в основных печатных изданиях по специальности, выходящих в нашей стране. Практические разработки внедрены и активно используются в ежедневной работе отделений анестезиологии-реанимации РНХИ им. проф. А.Л.

Поленова, филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Северо-Западного Окружного Научно-клинического центра имени Л.Г. Соколова Федерального Медико-биологического Агентства, СПб ГБУЗ «Мариинская больница», ГБУЗ Республики Карелия «Республиканская больница им. В.А. Баранова», в учебном процессе кафедр анестезиологии и реаниматологии, нейрохирургии с циклом нейрофизиологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, включены в пособия и руководства для врачей.

### Достоверность выводов и рекомендаций

Соблюдение медико-этических, современных клинических подходов, строгое следование разработанному дизайну исследования, достаточное число наблюдений, использование данных, полученных на современном клинико-диагностическом оборудовании, комплексный подход к научному анализу, в том числе и статистическому, свидетельствуют о достоверности полученных результатов, правомерности выводов и практических рекомендаций.

## ГЛАВА I. ГУМОРАЛЬНЫЙ ОТВЕТ НА ТЯЖЕЛОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Достижения современной нейрохирургии, нейрореаниматологии способствуют увеличению выживания пациентов с тяжелой патологией головного мозга: опухоли, кровоизлияния, ишемия, гипоксия [29, 469].

Современная реаниматология во многом обязана своими достижениями исследованиям физиологов и патофизиологов, биохимиков и патоморфологов, клинических фармакологов. В то же время, те симптомы и синдромы, которые стали широко выявляться у выживших пациентов, в свою очередь дают повод к новым теоретическим и практическим исследованиям.

### 1.1. Реакция организма на повреждение

Реакция организма в целом и центральной нервной системы (ЦНС) в частности на повреждающее воздействие является комплексной и интегративной [7, 99]. В зависимости от уровня протекания реакции выделяют молекулярные, клеточные, организменные, популяционные, биоценотические стрессовые реакции [18, 32, 67, 68].

В процессе эволюционного развития формировались различные защитные реакции, направленные на предотвращение или скорейшее преодоление повреждения и восстановление гомеостаза. Во всем разнообразии приспособлений живых организмов к неблагоприятным условиям среды можно выделить три основных адаптационных пути. Активный путь – мобилизация всех сил организма для предотвращения патологического воздействия, усиление сопротивляемости, развитие регуляторных процессов, позволяющих поддержать гомеостаз при свершившемся патологическом воздействии [2, 26, 67, 68, 74, 170, 171, 403]. Пассивный путь – подчинение жизненных функций организма изменению факторов среды. Так при недостатке тепла это приводит к угнетению жизнедеятельности и понижению уровня метаболизма, что способствует

экономному использованию энергетических запасов (состояние анабиоза). Компенсаторно повышается устойчивость клеток и тканей организма. Пассивная реакция защиты наилучшим образом реализуется у низших животных. Благодаря ограничению «свободы», «замиранию», они способны существовать при более широких изменениях условий внешней среды, чем высшие животные. Среди млекопитающих и птиц преимущества пассивного приспособления в неблагоприятные периоды года используют гетеротермные виды, впадающие в оцепенение или спячку. У человека в процессе родов плод находится в состоянии эффективной пассивной защиты от экстремального воздействия [26, 73, 74, 112, 172]. По мере взросления человека возможность спонтанного развития такого состояния довольно быстро исчезает. Хотя элементы этой реакции можно найти в таких состояниях как летаргия, кататонический ступор, абсансы, некоторые варианты комы. Согласно теории акад. Л.А. Орбели, пассивные формы защиты, характерные для более ранних этапов эволюции, у высших животных не утрачены и используются при недостаточной эффективности новых активных механизмов [73].

У млекопитающих одной из самых распространенных, типовых является реакция «дерись (бей) или беги», описанная в 1915г. У. Кэнноном [170]. Суть этой реакции заключается в мобилизации всех сил организма на то, чтобы избежать повреждения. Активизация сердечно-сосудистой деятельности, мышечного тонуса, расширение бронхов, замедление перистальтики – все направлено на то, чтобы либо убежать от опасности, либо принять бой. Но организм крайне склонен на формирование большого спектра ответных реакций, большинство из них являются универсальными. Такой универсальной реакцией является «дерись или беги», которая развивается в ответ на любое повреждение: психо-эмоциональное, физическое [26, 112, 170, 171].

Ведущую роль в формировании этой реакции У. Кэннон отводил дорсомедиальной части миндалевидного ядра, откуда по нисходящим путям происходит стимуляция латеральных и задних отделов гипоталамуса, который в

свою очередь активирует работу симпатоадреналовой и гипофизарно-надпочечниковой систем [171].

Гипоталамус – самая древняя формация диэнцефалона [4, 10, 246, 382]. Он является высшим вегетативным центром, координирующим функции внутренних систем, адаптируя их к целостной деятельности организма [5, 97, 246, 382]. Механизмы, с помощью которых оральные отделы ствола головного мозга выполняют свои функции, можно разделить на три функциональные группы: рефлекторный, интегративный, нейрорегуляторный (объединяющий многочисленные амин- и пептидергические системы) [56, 62].

Тесные связи гипоталамуса с другими структурами ЦНС обусловливают его участие во многих физиологических процессах жизнедеятельности организма. Афферентные: с гиппокампом, хвостатым ядром, миндалиной, мамиллярным телом, таламусом, стриопаллидарной системой, стволом головного мозга, корой больших полушарий. Эфферентные: к ретикулярной формации и спинному мозгу, к таламусу от сосцевидных тел, к гипофизу [8, 10, 24, 79]. В гипоталамической области существуют аппараты, иннервирующие внутренние органы. Существуют также структуры, объединяющие функционально ряды органов при их деятельности [107]. Гипоталамус играет важную роль в поддержании оптимального уровня обмена веществ и энергии, в регуляции температурного баланса, деятельности пищеварительной, сердечно-сосудистой, выделительной, дыхательной, иммунной и эндокринной систем. В основе этого лежит способность гипоталамических нейронов специфически реагировать на изменение pH крови, напряжение углекислоты и кислорода, содержание ионов, особенно натрия и калия. Клетки гипоталамуса выполняют функцию рецепторов, воспринимающих изменения гомеостаза, и обладают способностью трансформировать гуморальные изменения внутренней среды в нервный процесс [4, 8, 19, 246, 382].

Работы У. Кэннона получили свое продолжение и развитие в трудах Г. Селье, Н. Е. Введенского, Л.А. Орбели [22, 23, 72, 73, 403].

В соответствии с учением Л.А. Орбели, неоднородные факторы среды вызывают со стороны симпатической нервной системы адаптационную реакцию, которая выражается в изменении ее трофической регуляции [73].

Наиболее подробно неспецифические компоненты адаптации были исследованы Г. Селье [403, 404]. Он показал, что в ответ на действие раздражителей самой различной природы (механических, физических, химических, биологических и психических) в организме возникают стереотипные изменения. Комплекс этих сдвигов получил название общий адаптационный синдром. Такое приспособление выработалось в ходе эволюции как способ адаптации организма с минимизацией затрат морфофизиологических структур.

Состояние организма, вызываемое неблагоприятными воздействиями, Г. Селье назвал реакцией напряжения или стресс-реакцией. Независимо от качества стрессора, т.е. фактора, вызывавшего стресс, реакция напряжения сопровождается совокупностью постоянных симптомов [403, 404].

Ведущая роль в патогенезе стресса принадлежит гипotalamo-ретикулярным структурам головного мозга [98, 100, 191, 415]. Механизм ответной реакции на разнообразные экзо- и эндогенные раздражители представляет собой последовательную цепь нейрогуморальных сдвигов, приводящих к мобилизации симпатоадреналовой, гипotalамо-гипофизарно-надпочечниковой систем (ГГНС) и выбросу в эндогенные среды (кровь, ликвор) катехоламинов, адренокортикотропного гормона (АКТГ), антидиуретического гормона (АДГ), тиреотропного гормона (ТТГ), пролактина (ПРЛ), соматотропного гормона (СТГ), кортизола и других гормонов. [1, 231, 324, 415].

Немедленной реакцией на повреждение является массивный выброс в кровь и другие эндогенные среды катехоламинов. Комплекс голубоватое место - норадреналин управляет в ходе стресс-реакции симпатоадреналовой системой (САС) [307, 324, 415]. Катехоламины способствуют активизации работы сердечно-сосудистой системы, увеличению частоты дыхания (ЧД), расширению бронхов – повышение доставки кислорода, централизации кровообращения, изменению метаболизма. Несколько позднее повышается уровень

кортикостероидных гормонов, которые помимо самых разнообразных эффектов, направленных на мобилизацию энергетических ресурсов организма и факторов немедленной защиты от повреждения, потенцируют и пролонгируют работу САС [37, 38, 235, 307, 324].

Активизация ГГНС начинается с выпуска кортикотропин-релизинг-гормона (КРГ), 41-аминокислотного пептида, выделенного в 1981 году [447]. Гипофизотропные нейроны КРГ находятся в паравентрикулярном ядре гипоталамуса, а негипофизотропные – в лимбических структурах (миндалина, голубое пятно). Центростремительные нейроны ствола головного мозга (ГМ) и лимбической системы активируют нейроны, синтезирующие КРГ [122]. КРГ в свою очередь стимулирует активность САС. Три основные нейромедиаторные системы (серотониновая, норадреналиновая и дофаминовая) тесно взаимодействуют между собой и с КРГ. Так, в голубом пятне, дорсальных ядрах шва и в вентральной области покрышки (важнейшее ядро мезокортиколимбической дофаминергической системы) обнаруживается высокий уровень экспрессии рецепторов 1 и 2 типа, а общий уровень экспрессии этих рецепторов и их соотношение – важный показатель индивидуальной переносимости стресса [324]. Ангиотензин II и серотонин активируют ГГНС, при этом первый из них напрямую стимулирует секрецию КРГ, а второй – через серотонинергические нейроны ядер шва [340]. Ингибирует активность ГГНС гамма-аминомаслянная кислота (ГАМК), которую секретируют магногеллюлярные клетки супраоптического ядра гипоталамуса [194, 393]. Как базовая, так и стресс-индукционная активность ГГНС поддерживается через обратную связь с помощью глюкокортикоидных рецепторов, расположенных в гиппокампе [145, 247].

КРГ вызывает усиление секреции передней долей гипофиза проопиомеланокортина (ПОМК) и, как следствие, производимых из него гормонов передней доли гипофиза: адренокортикотропного гормона,  $\beta$ -эндорфина, липотропного гормона, меланоцитстимулирующего гормона [37, 38]. Стимулируют секрецию АКТГ также и катехоламины, инициируя выпуск КРГ

посредством  $\alpha_1$ -адренергических рецепторов [126]; цитокины - интерлейкины ИЛ-1, ИЛ-6 и фактор некроза опухоли – $\alpha$  (tumor necrosis factor – TNF- $\alpha$ ) [158, 230, 265]. Воздействие КРГ на секрецию АКТГ потенцируется синергетическим действием аргинин вазопрессина (АВП) (антидиуретический гормон – АДГ), продуцируемого нейросекреторными клетками паравентрикулярного ядра гипоталамуса [234, 360]. КРГ и аргинин-вазопрессин при нестрессовых ситуациях секретируются в портальную систему в соответствии с циркадным ритмом [31, 101]. В процессе реализации стресс-реакции амплитуда и синхронизация активности паравентрикулярного ядра, секреции кортиколиберина и аргенин-вазопрессина в гипофизарной портальной системе заметно возрастает [306].

В физиологических условиях синтез глюкокортикоидов (ГК) контролируется, прежде всего, АКТГ [475]. Секрецию этих стероидов АКТГ стимулирует через меланокортиковый рецептор 2 типа (МК-Р2), который экспрессируется в пучковой зоне. После связывания АКТГ с МК-Р2, происходит увеличение протеинкиназы А, опосредующей фосфорилирование острого стероидогенного белка – StAR, который способствует транспорту холестерина, предшественника стероидных гормонов внутри митохондрий, где ряд ферментативных реакций приводит к синтезу глюкокортикоидов [462]. Синтез АКТГ и кортикостероидов в норме происходит в соответствии с циркадными ритмами, максимальное количество выделяется в кровь в ранние утренние часы. В условиях стресса циркадность может быть нарушена [1, 30, 324].

Глюкокортикоиды регулируют активность ГГНС, и, таким образом, собственную продукцию, с помощью механизма обратной связи. На уровне гипоталамуса они подавляют экспрессию и высвобождение КРГ и аргинин вазопрессина, на уровне гипофиза – секрецию АКТГ и транскрипцию ПОМК. [38, 168, 264, 265]. Регуляция ГГНС по механизму обратной связи бывает острой, когда выпуск КРГ тормозится относительно быстро, и хронической, с низким уровнем регуляции экспрессии КРГ и аргинин вазопрессина в нейронах паравентрикулярного ядра [271]. Медленная обратная связь предполагает торможение ПОМК и зависит от концентрации глюкокортикоидов. Кроме

вышеперечисленных регуляторов активности ГГНС, в контроле её деятельности участвует и лимбическая система. При стрессе лимбические структуры регулируют активность ГГНС по-разному. Опиоиды, связываясь с рецепторами, экспрессия которых наблюдается в ядре солитарного тракта и гипоталамусе, тормозят её активность [167]. ГК выполняют очень важную регулирующую роль в управлении функционированием гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и ее завершении ответа на стресс, действуя на экстрагипоталамические регулирующие центры (гипокамп, гипоталамус, гипофиз) [407]. Отрицательная обратная реакция ГК на секрецию АКТГ действует так, чтобы ограничить продолжительность воздействия ГК на ткани, минимизируя антирепродуктивные, иммуносупрессорные, катаболические и другие эффекты этих гормонов [38, 324].

Функции кортикостероидных гормонов необычайно разнообразны. Их роли в обменных процессах, участии в деятельности органов и систем, прямым и пермиссивным эффектам посвящено множество работ. В частности, ГК играют важную роль в обеспечении жизнедеятельности организма, регулируя обмен веществ, пищевое поведение, активность сердечно-сосудистой системы. Кроме иммуносупрессивного действия, они потенцируют защитную реакцию иммунной системы. Под влиянием ГК происходит активация нейтропоэза и тромбоцитопоэза, ингибирование медиаторов воспаления: гистамин, простагландинов. Циркадианное и стресс-индуцированное увеличение уровня ГК необходимо для выживаемости нейронов гиппокампа, консолидации памяти, образования возбуждающих синапсов и дендритов позвоночника [34, 35, 352]. Пермиссивное действие ГК особенно четко проявляется в отношении катехоламинов. Катаболический эффект адреналина обусловлен активацией аденилатциклазы с образованием циклического аденоzinмонофосфата (ЦАМФ), который затем активирует протеинкиназы. Распад ЦАМФ вызывает фосфодиэстераза, которую ингибируют ГК, тем самым, усиливая эффекты катехоламинов. Кроме того, ГК блокируют ферменты инактивирующие катехоламины: моноаминоксидазу содержащуюся в адренергических окончаниях,

и катехол-О-метилтрансферазу, локализующуюся в цитоплазме эффекторных клеток [38, 104].

У пациентов в критическом состоянии могут наблюдаться повышенные уровни кортизола при нормальных уровнях АКТГ. Этот феномен связывают с тем, что стимуляция надпочечников происходит не по ГГНС, группы больных в критическом состоянии нередко отмечается снижение клиренса кортизола [157].

В ЦНС для кортикостероидов выявлена двойная система рецепторов, состоящая из рецепторов к кортикостероидам (тип I - минералокортикоидные рецепторы), которые отвечают на низкие уровни ГК, и классических рецепторов к ГК (тип II), которые отвечают на базальные и стрессовые уровни. Последние участвуют в негативной обратной связи гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. В зависимости от специфики стрессора другие биологически активные вещества типа ангиотензина II, различные цитокины и липидные медиаторы воспаления могут действовать на гипоталамические, гипофизарные и надпочечниковые компоненты ГГНС, модифицируя ее деятельность [285, 385].

Под воздействием стрессорных факторов происходит активация секреции аргинин вазопрессина – гормона окончательно не изученного, обладающего множеством эффектом. Первоначально считалась, что повышение уровня АВП обеспечивает только поддержание объема циркулирующей крови (ОЦК), что особенно важно в условиях кровопотери, централизации кровообращения. Однако, как показывают исследования, КРГ и АВП могут взаимодействовать на уровне гипоталамуса, стимулируя секрецию друг друга [324]. Во время стресса независимо от осмотического статуса организма АВП синтезируется в парвочеллюлярных нейронах паравентрикулярных ядер, откуда транспортируется в переднюю долю гипофиза, где вместе с КРГ стимулирует высвобождение АКТГ [123, 245]. Синергичное действие АВП и КРГ приводит к максимально выраженной стимуляции высвобождения АКТГ [245]. В условиях хронического стресса нарушается отрицательная обратная связь между продукцией АКТГ и повышенными уровнями ГК. Это обусловлено тем, что секреция КРГ снижается, а

продукция АВП остается неизменной, что поддерживает стимуляцию высвобождения АКТГ и вызывает гиперактивацию ГГНС [123, 245]. Ослабление отрицательной обратной связи между повышенными уровнями ГК и высвобождением АКТГ объясняют низкой чувствительностью рецепторов АВП к повышенному уровню ГК и формированием десенсибилизации центральных глюкокортикоидных рецепторов [226, 308].

Реакция гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы на стресс и тяжелое повреждение окончательно не изучена. Большинство исследователей считают, что в условиях стресса (за исключением холодового) происходит снижение секреции тиреоидных гормонов: тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина (T4), трийодтиронина (T3) [5, 326], развитие гипофункции щитовидной железы [102].

Эти изменения носят, вероятно, адаптационный характер, направленный на усиление биоэнергетических механизмов и стимуляцию синтетических процессов, в ответ на стресс. В то же время тиреоидные гормоны, в ответ на истощение симпатической импульсации, стимулируют захват клетками норадреналина, что можно расценить также как адаптационный механизм реакции на стресс [9, 38, 326]. Гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная ось состоит из тиреотропин-рилизинг гормона (ТРГ), вырабатываемого в гипоталамусе, ТТГ, T4 и, в меньшей степени, рецепторно активного гормона T3. Большая часть циркулирующего T3 образуется в результате периферической конверсии T4 внутриклеточными йодтиронин-дегидрогеназами. Секреция ТТГ также контролируется ТРГ, секреция которого подавляется T4 и T3 (длинная обратная связь, петля Фекете–Лечана). [38, 292]. Дополнительными петлями обратной связи являются ультракороткая обратная связь управления секрецией ТТГ (петля Броккена-Версинга-Прумеля) [375] и линейные петли обратной связи, управляющие связыванием белков плазмы. В регуляции синтеза ТТГ также принимают участие ПРЛ, цитокины; дофамин, ГК, СТГ тормозят секрецию ТТГ, а АВП антагонисты – стимулируют [9].

У пациентов в критическом состоянии наблюдаются различные нарушения в системе гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа. В течение нескольких часов

после начала тяжелого заболевания циркулирующие уровни Т3 быстро снижаются, тогда как концентрация реверсивного Т3 в плазме крови увеличивается. Эти характерные изменения обусловлены измененной периферической конверсией Т4 с типичным снижением периферической активности активирующей дейодиназы 1-го типа (D1) и увеличением инактивирующей дейодиназы 3-го типа (D3) [181, 364]. Помимо отсутствия ночного пика секреции ТТГ и быстрого и преходящего повышения ТТГ и Т4, уровни обоих гормонов остаются относительно нормальными [136]. Около 30% госпитализированных пациентов и более 60% пациентов, находящихся в критическом состоянии, имеют транзиторные изменения сывороточных концентраций ТТГ и тиреоидных гормонов. [154, 439, 452]. Характерными паттернами являются низкие уровни свободного и общего Т3 [190, 450, 452], нарушение связывания белков плазмы с тиреоидными гормонами [397] и, в более тяжелых случаях, парадоксально низкие уровни ТТГ при наличии нормальных или даже низких концентраций свободного Т4 [370]. Эти и другие изменения часто называют «нетиреоидными заболеваниями» (НТЗ). Изменения в сродстве белков, связывающих тиреоидные гормоны, транспортеров тиреоидных гормонов также способствуют развитию НТЗ [431, 452]. Особое внимание уделяется синдрому «низкого Т3». Синдром «низкого Т3» – снижение уровня свободного Т3 без выраженных клинических проявлений, развивающийся при тяжелой соматической и хирургической патологии, широко описан в литературе. Основной причиной развития этого синдрома считают нарушение процессов дейодирования в периферических тканях, в том числе, и в передней доле гипофиза [9, 446, 452]. Его клиническое значение до конца не изучено, он может либо защищать ткани от избыточных катаболических реакций, либо усугублять их поражение. Снижение экспрессии ТРГ в гипоталамусе, активности дейодиназ (преимущественно 1 и 3 типа) в ЦНС и периферических тканях по-видимому, играет ключевую роль в некоторых патологических процессах в длительной фазе критического заболевания [9, 446]. Существенную роль в формировании синдрома «низкого Т3» отводят цитокинам. Однако точные механизмы снижения

T3 в сыворотке крови остаются до конца не изученными. Например, A. Boelen et al. выявили сильную корреляционную связь между уровнем T3 и концентрацией интерлейкинов-6, -8, -10 и интерферона [153]. При повышении содержания фактора некроза опухолей отмечается падение уровня T3 [328].

В результате стрессовых воздействий в аркуатном и вентромедиальном ядрах гипоталамуса повышается синтез соматолиберина, который в свою очередь стимулирует синтез СТГ передней долей гипофиза [231]. В отличие от глюкокортикоидов СТГ повышает иммуногенез и синтез антител лимфоидными клетками, стимулирует транспорт глюкозы в мышечные клетки и ее утилизацию, усиливает синтез белка. В настоящее время преимущество отдается метаболическим эффектам этого гормона. Он оказывает мощное анаболическое и антикатаболическое действие, усиливает липолиз, принимает участие в регуляции углеводного обмена, вызывая выраженное повышение уровня глюкозы в крови, увеличивая глюконеогенез. Описано его действие на островковые клетки поджелудочной железы, иммуностимулирующий эффект, усиление поглощения кальция костной тканью и другие [38, 44, 101, 324, 453]. СТГ — не только стимулятор иммуногенеза, но и провоспалительный гормон, обусловливающий высокую интенсивность развития воспаления — этой важнейшей местной реакции защиты. Именно соотношение ката- и анаболических гормонов в крови и будет определять на каждом этапе развития стресса необходимое для организма ослабление или усиление иммунных реакций, торможение или стимуляцию воспаления и т.д. [324, 453]. Многие эффекты гормон роста вызывает непосредственно, но значительная часть его эффектов опосредуется инсулиноподобными факторами роста (ИФР), главным образом ИФР-1 (ранее его называли соматомедином С), который вырабатывается под действием гормона роста в печени [38, 85, 116, 182, 415, 431]. Концентрация СТГ в сыворотке крови начинает повышаться через несколько часов после начала тяжелого заболевания. Увеличение амплитуды и частоты пиков секреции СТГ, а также отсутствие типичных снижений секреции в межимпульсные периоды способствуют повышению концентрации СТГ в сыворотке крови [386, 432]. Кроме того,

угнетается рецепция СТГ в печени, что ведет к снижению выработки ИФР-1 [437]. Снижение уровня ИФР-1 и повышение СТГ приводит к тому, что анаболические эффекты СТГ значительно уменьшаются и начинают превалировать катаболические: липолиз, антагонизм инсулину и иммунная стимуляция [143]. Когда пациенты вступают в хроническую fazу критического заболевания, пульсирующий паттерн секреции СТГ исчезает и пики СТГ притупляются, а уровни ИФР-1 остаются низкими. Межимпульсные концентрации СТГ также снижаются, но все же остаются выше, чем у здоровых людей [453]. Глюокортикоиды также стимулируют секрецию СТГ. Роль СТГ в реализации механизмов адаптации окончательно не изучена. СТГ можно рассматривать как стрессовый гормон, концентрация которого в крови повышается пропорционально увеличению стрессорного воздействия [103]. По ряду свойств СТГ является антагонистом ГК - ускорителей катаболических процессов. Не исключено, что устойчивый дисбаланс гормонов при длительном стрессе может быть источником ряда патологических процессов. В этом случае непосредственной причиной болезней, возможно, становятся не определенные патогенные факторы, а дисбаланс механизмов неспецифической адаптации. Предполагается, что для нормального течения общего адаптационного синдрома существенны не только абсолютные концентрации двух типов гормонов — ГК и СТГ, но и их оптимальное соотношение в каждый данный момент стрессорного процесса [38, 101, 115, 415]. Хронический дефицит СТГ, с уменьшенным анаболизмом и продолжающимся катаболизмом, таким образом, вероятно, способствует синдрому истощения, отличительной чертой хронического критического заболевания [431].

Еще одним «стрессорным гормоном» является пролактин [324, 415]. Наряду с рецепторами СТГ и ИЛ-6, рецепторы ПРЛ относятся к семейству цитокиновых рецепторов I типа. Основной его функцией является индукция и поддержание лактации. Пролактин также играет определенную роль в росте и развитии, водно-электролитном балансе, обмене веществ и иммунорегуляции [155]. Следует отметить, что ПРЛ играет жизненно важную роль в циркуляции и росте

гепатоцитов, увеличивает слизистую оболочку кишечника, индуцирует пролиферацию гладкой мускулатуры сосудов, а также  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Пролактин стимулирует Т- и В-лимфоциты, естественные киллеры, макрофаги, нейтрофилы, CD34+ гемопоэтические клетки и антигенпрезентирующие дендритные клетки. Кроме того, ПРЛ продуцируется жировой тканью, стимулирует адипогенез и ингибирует липолиз, повышает чувствительность к инсулину [351, 355, 385, 395, 457].

В условиях стресса ПРЛ подавляет репродуктивную функцию через подавление гонадотропинрелизинг гормона, и соответственно гонадотропинов: фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинстимулирующего гормона (ЛГ), таким образом ухудшая гонадный стероидогенез у женщин и мужчин [296]. Пролактин играет значительную роль в развитии стресс-индуцированной патологии, включая стресс-индуцированные дисфункции эпителиального барьера кишечника, эпителиального барьера трахеи, сердечную дисфункцию при периферической кардиомиопатии и психологический стресс при развитии сердечно-сосудистой патологии [125, 410, 411, 478].

Экспрессия рецепторов пролактина в коре надпочечников подтверждает эволюционную его роль в стрессовой реакции [258]. Существует множество доказательств, подтверждающих роль ПРЛ в реакции надпочечников на стресс, в том числе то, что гиперпролактинемия увеличивает секрецию АКТГ [280], индуцирует гипертрофию надпочечников и увеличивает накопление сложных эфиров холестерина [258]. Кроме того, считается, что гиперпролактинемия повышает чувствительность коры надпочечников к АКТГ, что приводит к высокому высвобождению кортикостерона даже при низких уровнях АКТГ [296]. Пролактин может также непосредственно индуцировать стероидогенез надпочечников; было обнаружено, что пролактин повышает уровни адреналовых андрогенов, дигидроэпиандростерона и сульфата дигидроэпиандростерона [248], кортизола и альдостерона [224] и стимулирует синтез катехоламинов надпочечниками [155]. Пролактин действует через соединение аденилатциклазы с G-белком и циклическую продукцию АМФ, предполагается, что индуцированное

пролактином высвобождение кортикостерона опосредуется повышенной продукцией цАМФ, а также через активность 3В-гидроксистероиддегидрогеназы [175].

## 1.2. Изменения энергетического метаболизма при стрессе

При неотложных состояниях активность функционирования адаптационных систем отражается на состоянии метаболических процессов на всех уровнях организации целостного организма [88, 89, 100, 108].

В результате повышения уровня биологически активных веществ – гормонов, медиаторов, цитокинов, происходят значительные изменения в работе всех органов и систем, перестройка метаболических процессов. Их основной эволюционный смысл – способствовать борьбе с противником или бегству. Адаптивный ответ на опасную ситуацию пропорционален интенсивности стимула и лежит в диапазоне от простой ограниченной реакции до генерализованного системного состояния, которое захватывает и вовлекает весь организм [231]. В результате происходят следующие реакции: повышение системного артериального давления, возрастание частоты сердечных сокращений и ударного объема, частоты дыхания, снижается диурез, происходит перераспределение кровотока с преимущественным кровоснабжением головного мозга и сердца, повышение биологической доступности субстратов энергетического метаболизма — глюкозы, жирных кислот, аминокислот, кетонов, а также и оптимизацию тканевого метаболизма [38, 39, 67, 83, 373, 415, 451]. Усиливается катаболизм, и энергия используется в основном для снабжения мозга, сердца и мышц [66, 67, 68, 85, 373].

Мобилизация энергоресурсов в первую очередь реализуется в стрессорной гипергликемии, которая является результатом сочетанного действия контринсуллярных гормонов и цитокинов. Концентрация глюкозы в крови начинает увеличиваться в первые же часы после начала острого стресса под влиянием катехоламинов и глюкагона, стимулирующих гликогенолиз и

глюконеогенез [38, 44, 207, 466]. Синтез инсулина снижается [324, 450, 451]. Цитокины (TNF- $\alpha$ , интерлейкины 1, 6) поддерживают инсулинерезистентность тканей и усиливают синтез контринсулярных гормонов [179, 207, 466]. Параллельно происходит мобилизация липидов. Активация липаз жировой ткани, скелетных мышц и сердца происходит под влиянием катехоламинов, глюкагона, кортизола, гормона роста и, возможно, цитокинов [83, 207, 221]. При этом, как и для глюкозы крови, катехоламины и глюкагон обеспечивают быстрый и кратковременный эффект, а кортизол и ТТГ — более длительный. В результате увеличивается сывороточная концентрация продуктов гидролиза триглицеридов — свободных жирных кислот и глицерола [83, 103]. В качестве субстратов энергетического метаболизма могут выступать и аминокислоты, образующиеся в результате катаболизма белков скелетных мышц и рыхлой соединительной ткани под влиянием кортизола [83, 466]. Аминокислоты могут, с одной стороны, включаться в глюконеогенез или метаболизироваться до жирных кислот, с другой — служить субстратами синтеза острофазных белков в печени [38, 179, 207].

Ограничение метаболических процессов на периферии достигается ограничением синтеза гонадотропных гормонов и ТТГ [221, 451, 466].

### 1.3. Роль иммунной системы в реакции на стресс

В последние годы одна из ведущих ролей в формировании и поддержании стрессорной реакции отдается иммунной системе, а именно провоспалительным цитокинам, которые оказывают стимулирующее действие на гипоталамические ядра [57].

На рубеже XX и XXI столетий сформировалась интегративная медико-биологическая дисциплина — нейроиммуноэндокринология. Тесные взаимодействия нервной, иммунной и эндокринной систем сложились в ходе длительного эволюционного пути и наиболее ярко проявляются в реакции адаптации, развивающейся в ответ на любые нарушения гомеостаза. Ведущим нейроэндокринным компонентом единой интегрирующей системы у

млекопитающих является ГГНС, а иммунным – паттерн цитокинов – сигнальных молекул [2, 57, 78, 320]. А.Д. Сперанский впервые показал участие глубоких структур мозга, гипоталамуса в частности, в модуляции защитных функций организма [96]. Научные работы Е.А. Корневой доказали влияние локального повреждения заднего гипоталамического поля на интенсивность процесса продукции антител, угнетение колониеобразования в селезенке, снижение массы тимуса и изменение морфологии лимфоидных органов [54].

Работами последних десятилетий доказана роль центральных нейромедиаторных (серотонинергической, ГАМК-ergicической и допаминергической) систем в регуляции функционирования иммунной системы. При этом реализация иммуномодулирующего действия нейромедиаторных систем возможна только при целостности гипоталамо-гипофизарного комплекса [30, 95]. Изучение продукции медиаторов иммунитета в ЦНС показало, что цитокины — мощные регуляторы функций глиальных клеток в ЦНС. В ЦНС цитокинырабатываются иммуноцитами, глиальными клетками, нейронами, мозговым васкулярным эндотелием и могут выступать нейродегенераторами и нейропротекторами, при этом регенерация нейронов зависит от нейротрофных цитокинов; они модулируют активность нейротрансмиттеров и нейропептидов [303.].

В ответ на любое повреждение макрофаги и лимфоциты выделяют широкий спектр регуляторных пептидов – цитокинов, которые способны проникать в мозг через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в тех его участках, где существуют «окна» для подобного рода веществ. К ним относятся система циркумвентрикулярных органов (срединное возвышение нейрогипофиза, субфорниальный орган, задняя крайняя область или area postrema), в которых существуют специфические механизмы транспорта для цитокинов. Пониженная барьерная активность в таких участках обусловлена особенностями организации, в первую очередь, наличием капилляров с фенестрированным эндотелием, облегчающим транспортировку цитокинов [445].

Попав в мозг, цитокины (в первую очередь, ИЛ-1) стимулирует секрецию КРГ. В свою очередь, КРГ стимулирует секрецию АКТГ в гипофизе, что приводит к стимуляции секреции глюкокортикоидных гормонов в коре надпочечников. Последние при повышенной секреции способны тормозить секрецию ИЛ-1 в макрофагах и тем самым угнетать иммунный ответ в случае его избыточности. Таким образом работают механизмы отрицательной обратной связи, в которых роль триггера выполняет иммунный пептид, а функцию исполнителя - нейрогормон гипоталамуса и гормоны эндокринной системы [28, 147, 445]. Цитокины играют важную роль в повышении циркулирующих уровней СТГ и ПРЛ, быстрым, преходящем повышении уровня ТТГ [431]. Кроме того, было показано, что на уровне гипоталамуса цитокины как стимуляторы местной секреции оксида азота (NO) способны индуцировать апоптоз гипоталамических нейронов и глиальных клеток [323].

Таким образом, комплексной реакцией со стороны нейроиммуноэндокринной системы, достигается многогранный адаптивный эффект оптимизации энергетического метаболизма в острой стадии стресса.

Избыточность или, напротив, недостаточность функций какой-либо системы приводит к нарушению адаптации или дистрессу [404]. Отмечено, что гормональный профиль организма на 1-3 сутки после травмы обусловлен у погибших впоследствии лиц с синдромом низкого содержания тиреоидных гормонов, выраженной гиперинсулинемией, гиперглюкагонемией, увеличением уровня СТГ, гиперальдостеронизмом, выраженным синдромом «низкого содержания тестостерона» у мужчин и резким увеличением уровня эстрадиола и пролактина у женщин. Соотношение гормонов в течение первых 3-х суток после травмы у впоследствии погибших больных указывало на недостаток ГК, чрезмерное угнетение гипоталамо-гипофизарной системы, усиленную или незначительную продукцию панкреатических гормонов, снижение СТГ, ЛГ, ФСГ. При благоприятных ситуациях у больных наблюдалась активизация гипоталамо-гипофизарной системы, менее значительное повышение уровня альдостерона, сохранение эутиреоидного статуса, увеличение содержания в крови инсулина при

нарастании СТГ и нормальной концентрации глюкагона. Длительное сохранение и углубление эндокринных нарушений может свидетельствовать о несостоятельности регуляторных процессов организма [66, 67, 68, 72, 448, 451].

#### 1.4. Реакции, возникающие в ответ на повреждение головного мозга

Существуют достаточно убедительные указания на дизрегуляцию и дезадаптацию жизненно важных систем в зависимости от уровня морфофункциональной перестройки измененной деятельности мозга [2, 67, 68, 191]. Это является предпосылкой для изучения структуры системных нарушений, особенностей адаптационных процессов при поражении ЦНС в условиях клиники. Изучение неспецифических и специфических реакций у больных с тяжелым поражением ГМ дает возможность адекватно оценить состояние пациента и дифференцировать патологические реакции от адаптивных, направленных на восстановление нормальной жизнедеятельности организма. У этих пациентов интегративная деятельность ЦНС в той или иной степени нарушена [2, 47, 48, 49, 80, 191]. Особенности реакций организма на травму, ишемию, гипоксию, кровоизлияние и фармакологические препараты во многом зависят от степени нарушений интегративно-аналитической деятельности мозга. Эти нарушения центральной регуляции нередко определяют клинические проявления, формирование ответных реакций функциональных систем на разнообразные воздействия. Реакция организма на повреждение ЦНС характеризуется сочетанием общих изменений в жизнедеятельности организма, закономерных для любого тяжелого повреждения и специфических, зависящих от локализации и распространенности повреждения головного мозга [47, 49, 98]. Однако, при тяжелом поражении головного мозга, подкорковых и стволовых отделов происходят значительные изменения в структуре адаптационных реакций. Это обусловлено в первую очередь нарушением интегративных и регуляторных функций ЦНС, формированием патологических систем, снижением

или утратой рецепторных и секреторных функций, в частности гипоталамо-гипофизарными структурами [7, 47, 48, 50, 98, 99, 185, 330, 389].

Активность симпатоадреналовой системы, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной систем может значительно меняться в зависимости от степени вовлеченности в патологический процесс гипоталамо-гипофизарных структур. Развитие метаболических нарушений, таких как гипо- или гипергликемия, водно-электролитных нарушений (ВЭН) (центральный несахарный диабет, синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона, синдром церебральной потери соли), нарушений температурного баланса являются одними из самых распространенных при остром тяжелом поражении ГМ различного генеза [93, 94, 250, 272, 367, 400]. Помимо этого, при повреждении ЦНС нарушаются: система взаимодействия симпатической и парасимпатической систем; корковый и стволовой контроль над регуляторными и интегративными процессами. Именно эти факторы, вероятно лежат в основе такого тяжелого состояния как синдром пароксизмальной симпатической гиперактивности (ПСГА).

Преобладающими симптомами ПСГА являются: тахикардия (98%), артериальная гипертензия (72%), чрезмерное потоотделение (79%), лихорадка при отсутствии инфекционного очага (79%), тахипноэ (85%), повышение тонуса разгибателей спины и конечностей (38%), дистония (38%), мышечная спастика (44%). Менее частые проявления - расширение зрачков, нарушение сознания (угнетение или возбуждение), тахипноэ [131, 133, 180, 225, 253, 305, 321, 378].

Частота развития ПСГА при острых тяжелых поражениях головного мозга колеблется от 8% до 33%, не выявляется никаких особых возрастных или гендерных различий [225, 321, 368].

Первым опубликованным в 1929 году случаем пароксизмальной симпатической гиперактивности был отчет Уайлдера Пенфилда о лечении 41-летней женщине с холестеатомой III желудочка. У нее наблюдались: тахипноэ, тахикардия, гипергидроз, артериальная гипертензия, расширение зрачков, икота и слезотечение [366]. Со времени этой первой публикации появились

многочисленные сообщения о том, что подобные состояния наблюдаются при черепно-мозговых травмах (ЧМТ), кровоизлияниях, ишемии, инфекционных, постгипоксических, дисметаболических поражениях ГМ. Для описания этих состояний использовались различные термины: дизэнцефальные припадки, атака ствола головного мозга, центральная вегетативная дисрегуляция, гиперадренергическое состояние, синдром среднего мозга, децеребрационные тонические спазмы, симпатическая реакция надпочечников, синдром вегетативной дисфункции, синдром дисрегуляции гипоталамо-среднего мозга, дизавтономия, гиперпирексия с длительным сокращением мышц, вегетативная буря (штурм) [225]. В течение последних 90 лет активно изучается этот синдром активно изучался и отечественными учеными [24, 115]. В ЛНХИ им. проф. А.Л. Поленова он был описан как дизэнцефально-кatabолический синдром (ДКС) и рассматривался как симptomокомплекс, возникающий в результате поражения гипоталамо-гипофизарных структур, картина которого складывается из обменно-эндокринно-трофических расстройств, нарушения сознания, центральной гипертермии, расстройств дыхания по гипоталамическому типу, выраженных прессорных реакций со стороны сосудистой системы, распространенных нейродистрофий. Как видно из определения, ведущая роль в формировании ДКС отводилась дизэнцефальным структурам ствола. Подробно были описаны клиническая картина, электрофизиологические, лабораторные, патоморфологические изменения [11, 12, 107].

В настоящее время существует несколько основных теорий патогенеза развития ПСГА. Теория «разъединения» постулирует, что симпатические возбуждающие центры теряют связь с высшими кортикальными и субкортикальными структурами, контролирующими их активность. Модель «нарушения соотношения возбуждения и торможения» основана на теории потери связей центров, расположенных в головном и спинном мозге. Важную роль играет нарушение взаимосвязей между симпатическим и парасимпатическим отделами вегетативной нервной системы [130, 134, 484].

Симпатические кризы (пароксизмы) могут развиваться от 1 до 15 раз в день и длиться от 10 до 30-40 минут. Не редко те или иные симптомы симпатической гиперактивности (тахикардия, артериальная гипертензия, лихорадка, сальность и гипергидроз кожи) сохраняются в той или иной степени выраженности постоянно [180, 225, 305, 321]. Выделяют несколько стадий ПСГА. Первая стадия (острейшая) – первая неделя после повреждения. Симптомы ПСГА как правило слабо выражены, так как пациент в это время получает интенсивную терапию, включающую в себя в том числе седацию и анальгезию. Вторая стадия – максимального развития симптоматики, может длиться несколько месяцев. Прекращение эпизодов гипергидроза свидетельствует об окончании II фазы и переходе в III – восстановительную, которая может продолжаться годами [225].

Диагноз ПСГА основывается в основном на клинической симптоматике и является во многом «диагнозом исключения», то есть требует проведения дифференциальной диагностики со следующими состояниями: сепсис; гипоксемия; гиперкапния; гипогликемия; судороги; внутричерепная гипертензия различного генеза; тромбоэмболия легочной артерии; тиреотоксический криз; острый инфаркт миокарда; алкогольная или наркотическая абстиненция; злокачественный нейролептический синдром; серотонинергический синдром; злокачественная гипертермия [133, 225].

Несмотря на то, что синдром ПСГА известен уже более 90 лет, до сих пор его диагностические критерии не являются однородными. Совсем недавно экспертный консенсус установил его определение и критерии [133].

С синдромом ПСГА связано развитие вторичных осложнений, более длительное пребывание пациента в ОРИТ, более высокие инвалидизация и смертность [132, 436, 442, 484].

Одну из важнейших ролей в патогенезе вторичного повреждения головного мозга играет нейровоспаление. Многие исследователи считают, что «цитокиновый штурм», развивающийся в ЦНС может быть основной причиной развития вторичных осложнений [13, 17, 55, 63, 141, 156, 178, 435, 472].

Воспалительный ответ, возникающий на первичное структурное изменение мозга, сопровождается высвобождением большого числа регуляторных пептидов: цитокинов, нитроксида, протеаз, эйкозаноидов, лизоцима и др. Избыточное выделение потенциально нейротоксичных медиаторов приводит к развитию гиперергических клеточных реакций и вторичному повреждению мозга [17, 63, 304, 337, 472]. Цитокины синтезируются активированной макро- и микроглией, поврежденным эндотелием сосудов, а также клетками иммунной системы, мобилизованными из общей циркуляции к очагу повреждения и в соседние с ним области вследствие изменения проницаемости гематоэнцефалического барьера [63, 472.]. Цитокины оказывают разнообразные эффекты на нейроэндокринные нейроны гипоталамуса и клетки эндокринных желез, изменяя активность гормональных систем, которые в свою очередь компенсируют вызванные воспалением нарушения [472]. В ответ на повреждение вырабатываются как про-, так противовоспалительные цитокины. Процесс регуляции воспаления должен быть чрезвычайно точным, поскольку недостаточный ответ не позволит элиминировать возбудителя, а чрезмерная активация грозит повреждением здоровых тканей и развитием аутоиммунной патологии [472]. Есть сведения о том, что цитокины, вырабатываемые в ЦНС, могут потенцировать системное воспаление, стимулируя острофазовые реакции в печени [282]. Важно отметить, что характер продукции цитокинов качественно и количественно отличается в крови по сравнению с ликвором, что свидетельствует о существовании различных биологических процессов [214, 294, 339, 435]. Повышение уровня цитокинов в ГМ может быть очень значимым, особенно после сильного повреждения. ИЛ-6 обычно не обнаруживается в спинномозговой жидкости (ликворе) или обнаруживается только в очень низких концентрациях (1-23 пг/мл-1) [310, 472]. Ряд исследований продемонстрировали, что при тяжелом повреждении мозга, в частности, после тяжелой ЧМТ, может развиться «локальный цитокиновый шторм», когда содержание ИЛ-6 и ИЛ-8 в ликворе повышается в десятки тысяч раз и значительно превышает соответствующие показатели в плазме крови. Было отмечено, что уровни ИЛ-6 и ИЛ-8 в крови, которые оставались заметно

повышенными после 72 часов после повреждения, коррелировали с худшим прогнозом и высокой летальностью [282, 283, 288, 468]. Некоторые исследователи предполагают, что некоторые цитокины могут оказывать как положительное, так и отрицательное воздействие на мозг [214, 294, 339]. Противовоспалительные цитокины активно участвуют в контроле нейровоспалительного ответа в местах повреждения головного мозга [138, 287, 318, 401, 402]. Сроки повышения уровня цитокинов также могут иметь решающее значение. Повышение уровня цитокинов в острейшую фазу повреждения может иметь начальный негативный эффект, а затем – в более поздние сроки – благоприятный эффект. Сохраняющиеся в течение всего периода заболевания высокие уровни цитокинов являются как правило предикторами неблагоприятного исхода [169, 339, 396].

Семейство ИЛ-1 - это группа из 11 цитокинов, которые непосредственно участвуют в реакции организма на повреждение или инфекцию. ИЛ-1 $\beta$  активно синтезируется глиальными клетками в ответ на повреждение. Среди его важнейших функций – активация нейтрофилов, регуляция продукции других цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, интерферон- $\gamma$ ), регуляция митоза, стимуляция фагоцитоза, индукция лихорадки, ангиогенеза и индукция запограммированной гибели клеток [199, 464]. ИЛ-1 $\beta$  играет важную роль в качестве нейропротекторного агента после травмы. Он необходим для нормального неврологического функционирования, профилактики инфекции и стимуляции астроглиоза и нейроваскуляризации [223, 412, 479].

Вторым по значимости провоспалительным цитокином можно считать TNF- $\alpha$ . Этот цитокин играет важную роль в реакции организма на инфекции и рак. TNF- $\alpha$  многофункциональный цитокин продуцируемый микроглией и астроцитами. В ранних экспериментальных исследованиях было установлено, что повышенная экспрессия TNF- $\alpha$  при ЧМТ является пагубной [277, 443]. Однако более поздние работы показали, что блокада рецепторов TNF- $\alpha$  при ЧМТ приводит к более высокой летальности и инвалидизации [414]. Эти явно противоречивые данные отражают результаты исследований и других медиаторов

воспаления и демонстрируют двойную роль TNF- $\alpha$ , как про-, так и противовоспалительного цитокина [338, 399, 472].

Интерлейкин 6 синтезируется в различных отделах ЦНС, обладает как про-, так и противовоспалительными свойствами Он, как и TNF- $\alpha$  продуцируется фолликулярно-звездчатыми клетками adenогипофиза и астроцитами. Функции ИЛ-6 включают: увеличение проницаемости эндотелия; стимуляция образования гепатоцитами белков острой фазы воспаления; участие в отрицательной обратной связи по отношению к образованию ИЛ-1 и TNF- $\alpha$ ; повышение экспрессии фактора роста нервов; обеспечение взаимодействия иммунной, нервной и эндокринной систем [71, 111, 151, 218]. Кроме того, ИЛ-6 участвует в реализации взаимосвязей между гипофизом и гипоталамусом, обладает анальгезирующей активностью, активирует гипоталамо-гипофиз-адренокортиkalную систему [28, 57, 71, 74]. Как и TNF- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 оказывает как благотворное, так и негативное воздействие [208, 338]. ИЛ 6 играет ключевую роль в индукции астроцитами фактора роста нервов и, таким образом, участвует в reparации поврежденного мозга [282]. Нейропротекторная роль ИЛ-6 была показана при исследовании паренхиматозного уровня ИЛ-6 в лобной доле у пациентов после тяжелой ЧМТ. У выживших людей были обнаружены заметно повышенные уровни ИЛ-6 по сравнению с теми, кто умер, в то время как уровни ИЛ-1 $\beta$  не имели отличия [470]. С другой стороны, многочисленные исследования показали, что ИЛ-6 оказывает негативное воздействие на течение ЧМТ [412, 416]. Можно предположить, что дивергентные результаты, наблюдаемые в ряде исследований, могут быть объяснены тем, что воспалительный эффект ИЛ-6, по-видимому, доминирует в острой фазе после ЧМТ, в то время как его влияние на нейрогенез может быть важным в более поздние сроки.

Интерлейкин-8 является членом семейства хемокинов и секretируется глиальными клетками, макрофагами и эндотелиальными клетками [483]. Он является важным медиатором для активации и хемотаксиса нейтрофилов, вызывает миграцию клеток и способствует их адгезии [150]. ИЛ-8 высвобождается из астроцитов в ответ на действие других цитокинов, включая

ИЛ-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  [268], которые первыми повышаются в ответ на повреждение [429, 473].

Противовоспалительные цитокины, такие как ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-11, ИЛ-13 и трансформирующий фактор роста  $\beta$ , также могут существенно повышаться при повреждении ЦНС. Одной из основных их функций является ингибирование синтеза провоспалительных цитокинов [357]. ИЛ-10 является наиболее важным противовоспалительным цитокином, его уровень заметно повышается в интерстициальной жидкости и в ликворе после ЧМТ. Хотя известно, что ИЛ-10 также обладает провоспалительными функциями, его основной эффект, по-видимому, заключается в первую очередь в защите от воспалительного повреждения [186, 357]. ИЛ-10 обладает мощным ингибирующим действием на продукцию ряда провоспалительных медиаторов, включая ИЛ-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ , а также ИЛ-1 $\alpha$ , гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12 и ИЛ-18. Ингибирование ИЛ-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  является его наиболее важной функцией, поскольку эти цитокины, как известно, играют центральную роль в инициации и распространении воспалительной реакции [460, 472]. Было обнаружено, что пациенты с повышенным соотношением ИЛ-6/ИЛ-10 в течение 6 месяцев имели плохой прогноз [286]. ИЛ-10 блокирует каспазу-3 и уменьшает гибель нейронов после воздействия на клетки мозжечковых гранул крыс в культуре токсических доз глутамата [128, 278]. Внутривенное или подкожное введение ИЛ-10 после экспериментальной ЧМТ у крыс может снизить синтез ИЛ-1 $\beta$  и улучшить неврологическое восстановление у животных [152]. ИЛ-10 снижает продукцию TNF- $\alpha$  и улучшает двигательную функцию после травмы спинного мозга у крыс [119, 163].

### 1.5. Нейрогуморальный ответ на тяжелую черепно-мозговую травму

Большой удельный вес ЧМТ в общей структуре травматизма (30-40%), высокая летальность и инвалидизация пострадавших, фактический рост случаев ЧМТ, выводят проблему нейротравматизма в разряд приоритетных. Ежегодно в

мире от ЧМТ погибает 1,5 млн человек, 2,4 млн становятся инвалидами. Частота ЧМТ в России составляет примерно 4%, или 400 тыс. пострадавших ежегодно, при этом около 10% из них погибают и еще столько же становятся инвалидами [29, 53, 69].

Ряд исследователей считают, что в остром и подостром периодах нейроэндокринная и метаболическая реакция на ЧМТ протекает аналогично экстрацеребральной травме [137, 333, 369]. В целом патофизиологические механизмы, возникающие в посттравматическом мозге, можно подразделить на первичные и вторичные каскады повреждений. Каждый каскад включает в себя различный набор процессов, которые часто связаны друг с другом [298]. В течение последних лет большинство ретроспективных и проспективных исследований выявили, что от 30% до 78% пациентов с ЧМТ имеют те или иные проявления гормональных и метаболических нарушений. В литературе чаще всего приводятся данные о развитии питуитарной недостаточности и ВЭН центрального генеза [118, 124, 140, 298, 333, 400, 406, 421, 426].

Риск развития гормональных нарушений, в особенности гипопитуитизма возрастает пропорционально тяжести ЧМТ [279, 365, 406]. Общая распространенность посттравматического гипопитуитализма оценивается в ~17% в легких (13-15 баллов по шкале комы Глазго (ШКГ)), ~11% в умеренных (9-12 баллов по ШКГ) и ~35% в тяжелых случаях ЧМТ (3-8 баллов по ШКГ) [425]. Нарушение функции гипоталамуса и гипофиза могут существенно влиять на возможности реализации адаптивных механизмов при травме [5, 298, 409, 419, 421, 425]. В литературе чаще всего приводятся данные о питуитарной недостаточности и водно-электролитных нарушениях центрального генеза в остром периоде ЧМТ [140, 356, 419].

Точные механизмы, лежащие в основе дисфункции гипоталамуса и гипофиза окончательно не установлены, вероятно, они зависят от типа и тяжести травмы. Наиболее широко распространенной теорией является теория ишемии гипофиза, которая развивается вследствие гипотонии, гипоксии, вазоспазма, отека головного мозга, которые часто сопровождают ЧМТ, приводят к ишемии

гипофиза и инфаркту [204, 461]. Нельзя исключить и венозные инфаркты вследствие прямого повреждение гипофизарных воротных вен [284]. Эти предположения подтверждаются результатами вскрытия, где патологические признаки включают: капсулльное кровоизлияние вокруг гипофиза (59%), кровоизлияние в заднюю долю гипофиза (31%), некроз передней доли (22%) и некроз стебля (3%) [416]. ЧМТ может быть причиной непосредственной травмы железы и стебля, вплоть до отрыва последнего [311, 391].

Проявления посттравматического гипопитуитаризма варьируют в зависимости не только от тяжести травмы, но и от времени, прошедшего с момента травмы [461]. Частичный или полный гипопитуитаризм может возникать во время острой фазы, а также через месяцы и годы после ЧМТ, поэтому оценка эндокринных функций должна проводиться, начиная с первых дней травмы [139, 356, 423, 424]. В ретроспективном скрининговом исследовании, включавшем 340 пациентов с ЧМТ, 28,5% показали дисфункцию гормонов гипофиза по крайней мере в одной оси и 4,5% - в двух или более осиях. Дефицит гонадотропинов наблюдался у 40,7% пациентов, АКТГ – у 23,7% и соматотропного гормона – у 20,7% [279]. Чаще всего страдают гонадотропная и соматотропные оси, но уже в острейшем периоде травмы может развиться и надпочечниковая и тиреоидная недостаточность, и дефицит АДГ [121, 159, 187, 236, 276, 356, 424]. Снижение синтеза ряда гормонов связывают с нарушением частоты и амплитуды секреции, например, ЛГ и ФСГ [387]. При травматическом повреждении тканей цитокины оказывают эффект, угнетающий синтез тестостерона непосредственно в клетках Лейдига, минуя гипофизарные механизмы [387]. С одной стороны, снижение секреции половых гормонов носит адаптивный характер, с другой стороны, вероятно, существуют определенные уровни, ниже которых снижение половых стероидов может негативно сказываться на течение ЧМТ. Известна способность эстрадиола ограничивать повреждение ткани мозга. Тот же эффект может оказывать и тестостерон после конверсии в эстрадиол. Эстрогены способны блокировать секрецию медиаторов воспаления, таких как оксид азота, простагландин Е2, матриксная металлопротеиназа-9, а также рецепторов к С3-

компоненту комплемента. Андрогены оказывают системное анаболическое действие [102, 387].

В настоящее время известно, что повреждение ГМ после ЧМТ может протекать в две стадии: начальная стадия, когда повреждение происходит в результате воздействия внешней механической силы, и вторичная воспалительная стадия. Нейровоспаление является одним из основных компонентов патофизиологии ЧМТ и вносит свой вклад как в формирование вторичных повреждений, так и в механизмы восстановления [243]. В интерциональной жидкости ГМ после тяжелой ЧМТ наблюдается выраженное повышение содержания цитокинов, таких как ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, моноцитарного хемотаксического белка и макрофагального воспалительного белка-1 $\alpha$ . Эти уровни значительно превышают уровни соответствующих цитокинов в крови [243, 337, 338, 339]. Очень высокие уровни цитокинов коррелируют с плохим прогнозом. Например, Arand et al. отметили, что уровень ИЛ-6 был в 8 раз выше у умерших пациентов по сравнению с теми, кто выжил [127]. Повышенные уровни ИЛ-1 $\beta$  были обнаружены в ликворе пациентов с ЧМТ через несколько минут после острого повреждения [217]. Значительное повышение этого цитокина в ликворе связывают с ухудшением прогноза [240, 408]. Кроме того, только у умерших пациентов отмечался повышенный уровень другого провоспалительного цитокина - ИЛ-12 [127]. TNF- $\alpha$ , в зависимости от концентрации, может оказывать как благотворное (нейропротективное), так и негативное (при избыточном уровне) воздействие при ЧМТ [215, 277, 298, 412, 427]. Эти данные дополнительно подтверждают гипотезу о том, что «мозговой цитокиновый штурм» ответственен за усиление неврологического повреждения после ЧМТ [127, 471]. Многочисленные исследования на животных моделях показали, что блокада этих цитокинов может уменьшить повреждение ЦНС. Однако гипотеза о том, что подавление провоспалительных цитокинов может ограничить вторичное повреждение, вызванное нейровоспалением после ЧМТ, еще не доказана в клинических испытаниях. [243, 337, 412, 435, 472].

## 1.6. Нейрогуморальный ответ на внутричерепное кровоизлияние

Несмотря на достижения современной медицины при всех видах спонтанных внутричерепных кровоизлияний (СВЧК) сохраняются высокие уровни смертности и инвалидизации. Ежегодно регистрируется 10-28 случаев аневризматических субарахноидальных кровоизлияний (САК) на 100 000 населения. Преобладают пациенты в возрасте 40-60 лет. Спонтанные САК в 40% случаев заканчиваются летальными исходом в ближайшее время после разрыва аневризмы, из них 10-15% пациентов погибают до поступления в стационар, до 25% - в течение первых суток, до 55% - в первые 30 суток. Смерть наступает как вследствие самого кровоизлияния, так и его осложнений, в частности, церебрального вазоспазма [164, 252].

Артериовенозные мальформации (АВМ) головного и спинного мозга – относительно редко встречающаяся нозологическая форма. Они нередко являются причиной тяжелых неврологических расстройств и летальных исходов. Истинная частота АВМ неизвестна. Считается, что до 0,5% населения может быть носителем АВМ [166, 167]. По данным А. Hartmann с соавт. (1998) среди больных, перенесших кровоизлияние из АВМ 85% имели легкий неврологический дефицит, 13% - умеренную инвалидизацию, 2% – грубую инвалидизацию [239]. Более благоприятный прогноз при кровоизлияниях из АВМ, по сравнению с аневризматическими или гипертоническими, объясняется относительно невысоким давлением крови в сосудах мальформации, лучшими условиями для тромбирования, редким развитием вазоспазма [166, 167].

В подостром и отдаленном периодах СВЧК многие пациенты, даже при хорошем неврологическом исходе, отмечают снижение качества жизни: усталость, головные боли, перепады настроения, депрессия, когнитивные нарушения, снижение половых функций. Существенную роль в этом играет нейроэндокринная дисфункция. Причины ее развития окончательно не определены, среди наиболее очевидных приводятся следующие: воздействие излившейся крови и токсических продуктов ее распада на гипоталамические

структуры, гипоперфузия гипоталамуса и гипофиза вследствие вазоспазма, повышение внутричерепного давления, в том числе вызванное гидроцефалией, хирургическая травма [124, 249, 250, 313, 367, 400].

Работ, посвященных гормональным нарушениям у пациентов после СВЧК из АВМ и гипертонического генеза, крайне мало. Гораздо больший интерес у исследователей вызывает эндокринная дисфункция после САК.

Разрыв внутричерепной аневризмы влечет за собой целую цепь реакций, большинство из которых первоначально адаптационные, но они могут стать причиной смерти или глубокой инвалидизации пациента. Считается, что основным триггером системных изменений является увеличение внутричерепного давления (ВЧД) – адаптационные реакции, направленная на остановку кровотечения, это приводит к транзиторной или перманентной глобальной ишемии головного мозга. Затем следует реакция, включающая высвобождение АКТГ, кортизола, катехоламинов и других стрессорных гормонов [197, 209, 263, 344, 345, 360, 482].

Нарушения функций гипоталамуса и гипофиза наблюдаются как в острой фазе [209, 289, 300, 482], так и в отдаленном периоде наблюдения за пациентами с САК [142, 198, 250, 371]. Причинами гипоталамо-гипофизарной дисфункции могут быть: внутричерепная гипертензия, интраселлярная гипертензия, снижение церебрального перфузионного давления (ЦПД), транзиторная глобальная ишемия головного мозга в момент разрыва аневризмы, ишемия вследствие вазоспазма, непосредственное влияние крови и продуктов ее распада [259, 458].

Показатели распространенности дисфункции гипофиза после САК сильно варьируют в разных исследованиях из-за различных методов диагностики. Считается, что гормональные нарушения (в основном водно-электролитные и гипопитуитаризм наблюдаются в остром периоде у 58% больных [273, 275, 367]. В обзоре HJ. Schneider (2007) приводятся данные о том, что в течение 6 месяцев после САК – гормональная дисфункция выявлялась у 37,5-55% больных, из них: дефицит СТГ – у 25,4%, АКТГ – у 20,5%, ФСГ/ЛГ – у 5,9% и ТТГ – у 5,9%, дефицит нескольких гормонов наблюдался у 8,8% больных [400]. M. Klose и

соавт. (2014) наблюдали пациентов в течение 14 месяцев после САК, гормональная недостаточность была выявлена у 13%, из них снижение ФСГ и ЛГ – у 93,3%, Т3 – у 35%, кортизола - у 12% и СТГ/ИФР-1 - у 15% [276]. По данным G. Parenti и соавт. (2001) наиболее частыми нарушениями являются дефицит СТГ (22-33%), АКТГ и ТТГ (7,1% и 1,8% соответственно) [361]. Р. Mangieri и соавт. (2003) изучали гормональный профиль у пациентов в первые 24 часа после САК. Они наблюдали увеличение уровня кортизола у всех обследованных пациентов, а пролактина у 14,2%, что расценивалось как физиологическая реакция на стресс. Высокий уровень ТТГ отмечался у 14,2% пациентов, низкие уровни Т3 у 14,2% и Т4 у 5,6%, тогда как ФСГ и ЛГ были в норме [313].

Повышенная концентрация кортизола была обнаружена в начале острой фазы САК, но остается неясным, является ли повышение концентрации кортизола следствием дисфункции гипофиза или адекватной реакцией на травму [209, 289, 300, 372]. Ряд исследований выявили снижение уровней кортизола как в острой, так и в подострой фазах САК. Также было обнаружено, что может быть изменена нормальная суточная секреция кортизола [482]. В ряде исследованиях были обнаружены признаки ранней гипофизарной недостаточности [289, 300] и показано, что концентрация кортизола не была напрямую связана с тяжестью заболевания [142], что также может указывать на возможную недостаточность ГГНС. Вторичная надпочечниковая недостаточность нередко связана с повышенным риском неблагоприятного исхода [289].

Ряд исследований показали зависимость частоты появления эндокринных расстройств от тяжести состояния по шкале Ханта и Гесса, по шкале комы Глазго и выраженности кровоизлияния по шкале Фишера [198, 367]. В то же время другими авторами не было обнаружено статистически значимой связи между тяжестью состояния при оценке по шкале Ханта и Гесса или шкале Фишера, наличием гидроцефалии и эндокринными расстройствами [273, 400]. Возраст пациента и хирургические вмешательства являются факторами риска, связанными с развитием гипопитуитаризма, но влияние дисфункции гипофиза на исход заболевания окончательно не известно [267].

В ряде работ было показано, что наибольшее количество гормональных нарушений, наблюдаемых в остром периоде САК, являются временными [209, 289, 300, 371]. Так G. Aimaretti соавт. (2004) наблюдали уменьшение распространенности гормональной дисфункции после САК с 47% через 3 месяца до 38% через 12 месяцев [124].

Течение острого периода аневризматического САК часто сопровождается водно-электролитными нарушениями. Гипонатриемия развивается примерно в 30%-50% случаев и, как правило связана либо с синдромом церебральной потери соли (*cerebral salt wasting syndrome – CSWS*), либо с синдромом неадекватной секреции антидиуретического гормона (*Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH)*) [92, 176, 177, 376, 468]. Какие механизмы лежат в основе CSWS окончательно неизвестно. Принято считать, что в основе патогенеза лежит повышение уровня натрийуретических пептидов (НУП) [92, 238, 477]. SIADH развивается вследствие повышенной секреции (или выброса в кровь) АДГ [92]. Причинами развития обоих синдромов считают повышение ВЧД, развитие адаптационной стрессорной реакции, повышение системного артериального давления и др [92, 238, 383, 467, 477]. Следует рассматривать и другие причины гипонатриемии: надпочечниковая недостаточность; неадекватная инфузционная терапия, чрезмерное введение диуретиков, сердечная недостаточность в остром периоде САК, развившаяся вследствие гиперкатехоламинемии [43, 200]. Вазоконстрикция вследствие гиперкатехоламинемии приводит к повышению системного артериального давления. Почки реагируют на эти изменения натрийурезом. Дополнительным механизмом, вызывающим гипонатриемию, является высвобождение дигоксин-подобного пептида и предсердного и мозгового НУП. Однако, согласно последним исследованиям, повышенный уровень мозгового натрийуретического пептида (МНП) в плазме крови не является надежным предиктором состояния объема крови и гипонатриемии [201, 236]. Гипонатриемия при САК ассоциируется с худшими исходами и повышением длительности пребывания пациента в стационаре [319]. Гипернатриемия развивается чаще всего вследствие центрального несахарного

диабета (НД), когда происходит значительная потеря свободной воды через почки – гиповолемическая гипернатриемия. [33, 92, 93]. Наиболее частыми нарушениями электролитного баланса являются гипонатриемия и гипокалиемия [177, 377, 383]. Гипокалиемия при САК может быть следствием гиперкатехоламинемии. Циркулирующие катехоламины стимулируют  $\text{Na}^+$  -  $\text{K}^+$  АТФазу путем активации  $\beta_2$ -адренорецепторов. В результате внеклеточный калий смещается внутриклеточно, вызывая гипокалиемию [178].

Спонтанные внутричерепные кровоизлияния активируют работу симпатической нервной системы. Не редко ее активность становится избыточной и длительной, развивается синдром пароксизмальной симпатической гиперактивности [193, 220, 225, 293, 301, 341, 376].

В ответ на САК происходит активация не только симпатической нервной системы, но и иммунной. S. Naredi и соавт. (2006) попытались установить иммуномодулирующие эффекты симпатической нервной системы у больных с САК [345]. Авторы обнаружили повышенный выброс норадреналина в ответ на САК, что указывает на симпатическую активацию, а также повышенные уровни циркулирующих провоспалительных цитокинов и комплемента. Количественной корреляции между этими двумя системами обнаружено не было. Отсутствие достоверной связи между уровнями норадреналина и воспалительных маркеров в плазме крови указывает на то, что эти два процесса, симпатическая активация и иммунный ответ, следующие за САК, количественно не связаны. Несмотря на стойкий высокий уровень симпатической активации, уровень ИЛ-6 в плазме крови достоверно снижается через неделю после САК [345].

Воспаление играет важную роль в острой и хронической фазах течения болезни, связанной с аневризматическим САК [192, 304, 485]. Механическое повреждение мозга вследствие кровоизлияния, повышения ВЧД, продукты распада гемоглобина активируют клетки глии и запускают нейровоспалительные каскады. Острые медиаторы воспаления и провоспалительные цитокины (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, TNF- $\alpha$ ), молекулы адгезии, Р и S-селектины повышаются в пределах нескольких через несколько часов после САК [244, 270, 274, 322]. Кроме того,

множество воспалительных клеток проникает в субарахноидальное пространство из крови [192, 219]. Так макрофаги и нейтрофилы участвуют в фагоцитозе сгустков крови [374]. Пик уровня провоспалительных цитокинов: ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и TNF- $\alpha$  – приходится на 5-9 день с последующим постепенным снижением. Цитокины играют важную роль в течение как острого периода САК, так и в развитие более поздних осложнений, таких как вазоспазм, отсроченная ишемия, нарушения ликвородинамики [211, 304, 413, 485]. Ряд исследователей полагают, что провоспалительные цитокины оказывают не только отрицательный, но и положительный эффект на течение заболевания, в частности нейропротективный, однако, это предположение в настоящее время не доказано [174]. Нейровоспаление играет важную роль в нарушении функции глиматической системы, описанной M. Nedergaard и ее коллегами в XXI веке [256]. Система имеет решающее значение для циркуляции ликвора и интерстициальной жидкости. Нарушения в ее работе может приводить к нарастанию отека мозга, ликвородинамическим нарушениям [255, 256].

Связь между цитокинами плазмы и ликвора, а также факторы, влияющие на их соотношения в настоящее время окончательно не ясны. Известно, что в первые 4-5 суток цитокины в ликворе могут в сотни и тысячи раз превышать уровни цитокинов плазмы крови. К концу первой недели заболевания уровни цитокинов как правило снижаются, их повторный подъем связывают как с развитием инфекционных осложнений, так и ишемических процессов [174, 196, 304, 454, 459].

### 1.7. Нейрогуморальный ответ на операционную травму у нейроонкологических пациентов

Подготовка к оперативному вмешательству, операционная травма, послеоперационный период предъявляют повышенные требования к адаптационным системам организма. В особенности это относится к операциям на

центральной нервной системе – высшем центре регуляции жизнедеятельности организма [64, 336].

При неосложненном течении послеоперационного периода развивается классическая стресс-реакция. Поток афферентной импульсации поступает к дienceфальным структурам от различных рецептивных полей (при раздражении, в основном афферентных путей) и приводит их в состояние возбуждения, что реализуется как в эфферентной импульсации на периферию, так и в нейрогормональной сфере [11, 39, 64, 80]. Послеоперационная стресс-реакция является закономерным, неизбежным и необходимым процессом, выражающим общую неспецифическую реакцию организма, без которой невозможны явления местной и общей воспалительной реакции и, в конечном счете, заживление операционной раны и другие адаптивные перестройки (приспособления к новым условиям крово- и ликворообращения в изменившихся условиях внутри черепа, новым условиям функционирования ГМ с соответствующими изменениями в вегетативной сфере больного) [11, 110]. Стress-реакция проявляется умеренной артериальной гипертензией и тахикардией, субфебрильной температурой тела, легкой анемией, нейтрофильным лейкоцитозом, эозино- и лимфопенией, ускорением СОЭ, уменьшением амплитуды биоэлектрической активности ЭЭГ. При этом сознание сохранено [11].

Послеоперационный период у нейроонкологических пациентов может осложниться образованием гематом, развитием (нарастанием) отека головного мозга, пневмоцефалией, ишемией и венозными инфарктами. Эти процессы могут быть связаны как с гистоструктурой опухоли, особенностями ее кровоснабжения, роста, локализации, так и с хирургической техникой, анестезиологическим пособием и многими другими факторами [25, 94, 358, 389].

Предикторами осложненного течения послеоперационного периода могут являться центробежные или вегетативные реакции (ВР), возникающие в ходе оперативного вмешательства [50]. Эти реакции разделяются на 2 типа. Реакции 1-го типа имеют относительно четкую морфофункциональную структуру, близкую к классической рефлекторной дуге. Они появляются вследствие раздражения

каких-либо локальных центров или ядер черепных нервов, имеющих смешанную моторно-вегетативную структуру, и не связаны с анатомическим повреждением структур ЦНС. Клинически ВР 1 типа характеризуются четко связанными с манипуляциями хирурга изменениями АД, ЧСС, сердечного ритма, ЭЭГ. После остановки действий хирурга все показатели возвращаются к исходным в течение 1-2 минут. [49, 52, 87].

Основной причиной возникновения ВР 2 типа считается гипоперфузия, в том числе ствола ГМ. Клинически ВР 2-ого типа характеризуются стойким, постепенным нарастанием АД, разнонаправленными изменениями ЧСС и сердечного ритма, признаками угнетения биоэлектрической активности на ЭЭГ. Мозг становится напряженным, возрастает кровоточивость. Четкая связь между манипуляциями хирурга и наблюдаемыми изменениями отсутствует [49, 52, 87]. Развитие ВР 2-ого типа является симптомом ухудшения функционального состояния мозга, возможно даже до уровня необратимости и формирования устойчивых патологических систем в ЦНС [24, 49, 87].

Появление ВР 2 типа и 1 типа с переходом во вторую свидетельствуют о тяжелом функциональном повреждении ГМ, служат показанием к изменению тактики оперативного вмешательства, показанием к проведению НВС в раннем послеоперационном периоде [52, 87]

Ишемия запускает микроциркуляторно-клеточный каскад. В первые минуты развивается реактивная гиперемия, затем возникает гипоперфузия, начинается высвобождения медиаторов воспаления и проагрегантов. Во второй фазе (3-6 часов) развивается синдром «низкой перфузионной гиперемии», венозная дилатация и микрососудистые нарушения. Острая воспалительная реакция усугубляется оксидативным стрессом. В третью фазу (6-72 ч) происходит формирование цитотоксического отека мозга, нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера. С 3 по 7 сутки наступают необратимые гемореологические нарушения [76, 109]. Ишемия является одним из пусковых факторов развития апоптоза [228].

Повышение ВЧД, нарушения ликвородинамики, дизгемические нарушения могут приводить к развитию вегетативной нестабильности, симпатической гиперактивности или, при тяжелом поражении ствола головного мозга, к полной ареактивности [25, 358].

Гормональные нарушения у нейроонкологических пациентов, в среднем, встречаются с той же частотой, что и в общей популяции. Исключение составляют больные с объемными образованиями хиазмально-селлярной области, с образованиями, воздействующими на гипоталамо-гипофизарные структуры и с нейроэндокринными опухолями [358]. Реакция адаптационных систем организма, при сохранности гипоталамо-гипофизарных структур на операционную травму пропорциональна тяжести поражения. Повышение ВЧД, гидроцефалия, ишемия дienceфальных отделов ствола могут привести к развитию гипопитуитаризма и ВЭН: центральный несахарный диабет, синдром церебральной потери соли, синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона [25, 92, 93, 94, 161, 389].

Важную роль в патогенезе осложненного течения послеоперационного периода у нейроонкологических больных играет нейровоспаление. Нейровоспаление характерно как для первичных опухолей, которые возникают в головном мозге, так и для и вторичных, которые метастазируют в головной мозг из первичных экстракраниальных опухолей. Воспаление тесно связано с опухолевым процессом, способствует прогрессированию опухоли и ее инвазивности [202, 257].

Развитие ишемии является дополнительным фактором запускающим или усугубляющим нейровоспаление. С первых часов гипоперфузии повышаются уровни ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, TNF, ИЛ-10 [17, 135, 331, 438]. ИЛ-1 $\beta$  имеет двухфазный паттерн экспрессии с первым пиком в фазу ранней реперфузии, и вторым – через 6-24 часа [331]. Этот цитокин играет важную роль в индукции апоптоза [438]. Подавление его активности уменьшает размер инфаркта мозга на 38% [135].

Пик секреции ИЛ-6 приходится на период 6-18 часов после начала инфаркта [331]. Как уже говорилось ранее ИЛ-6 обладает как воспалительным, так и противовоспалительным действием [434].

ИЛ-8 вызывает экспрессию молекул межклеточной адгезии и усиливает прилипание нейтрофилов к эндотелиоцитам и субэндотелиальным матричным белкам, что частично объясняет его роль в развитии воспалительного ответа и отека мозга [74, 78].

TNF - $\alpha$  играет важную роль в процессе воспаления, протекающем в области «ишемической полутени». Выявлено повышенное содержание TNF - $\alpha$  в плазме крови пациентов с ишемическим инсультом, в сравнении с здоровыми лицами. Его уровень коррелирует с тяжестью неврологических нарушений в остром периоде ишемического инсульта [162, 343]. TNF - $\alpha$  индуцирует синтез свободных радикалов и тормозит апоптоз. В экспериментальных и клинических работах показаны нейропротекционные свойства цитокина TNF - $\alpha$ , который участвует в регенерации аксонов. На сегодняшний день роль TNF- $\alpha$  при ишемии неоднозначна. С одной стороны, увеличение его содержания вызывает экспрессию молекул межклеточного взаимодействия на эндотелии и приводит к скоплению лейкоцитов, адгезии и миграции их из микроциркуляторного русла в мозг, с другой – гиперпродукция TNF- $\alpha$  способствует деструктивным изменениям в ткани мозга [173].

Ряд исследований показали взаимосвязь между низким уровнем ИЛ-10 в плазме крови и риском развития повторного инсульта и неблагоприятного течения заболевания. Напротив, предиктором благоприятного течения и прогноза заболевания является увеличение уровня ИЛ-10 в первые сутки инсульта [162].

## 1.8. Биомаркеры

Широко применяемые для постановки диагноза методы: клинический осмотр, оценка по шкалам, нейровизуализация – не всегда эффективны и легкодоступны, обладают высокой стоимостью и при частом применении

небезопасны для пациента. Эти факторы, а также успешное использование биомаркеров в кардиологии побудили исследователей к поиску биомаркеров повреждения ГМ, но «идеальные» биомаркеры пока не найдены. Это обусловлено рядом трудностей: неоднородность структуры ГМ по клеточному составу; сложность выявления высокоспецифичных и информативных веществ, легко определяемых в доступных биологических жидкостях; необходимым условием появления в сыворотке крови большинства нейроспецифичных биомаркеров является повреждение гематоэнцефалического барьера [346, 440].

В настоящее время опубликованы данные о множестве веществ, которые претендуют на роль биомаркеров, среди них белок S100 $\beta$ , нейронспецифическая енолаза (neuron-specific enolase – NSE), глиофibrillлярный кислый протеин (glial fibrillary acidic protein – GFAP), тау-протеин, спектрин и продукты его деградации, убиквинтин С - терминальная гидролаза L1, основной белок миелина, нейрофиламенты, микротубуло-ассоциированный протеин-2, амилоид  $\beta$ , аутоантитела к GFAP и продуктам его распада, аутоантитела против белка S100 $\beta$ , аполипопротеин Е, матриксные металлопротеазы (ММП), цитокины, НУП [120, 189, 262, 440].

Одним из наиболее изученных и часто используемых биомаркеров является белок S100 $\beta$ . Известен 21 вид этого белка, из которых только два,  $\alpha$  и  $\beta$  обнаруживаются в высокой концентрации в клетках нервной системы, гомодимер S-100 ( $\beta\beta$ ) – в глиальных и шванновских клетках, гетеродимер S-100 ( $\alpha\beta$ ) – в глиальных клетках. [105]. Белок S-100 $\beta$  активно поступает в ликвор из астроцитов (N – 1-2 мкг/л), определяется в сыворотке (N - <0.15 мкг/л), уровень > 0,5 мкг/л подтверждает повреждение вещества ГМ, метаболизируется почками, время полужизни составляет 1,5-2 ч [149]. Концентрация S100 $\beta$  в крови повышается и достигает пиков через несколько часов после ЧМТ, но затем быстро уменьшается вследствие короткого времени полужизни. Пиковый подъем уровня S-100 $\beta$  в ликворе в первые 6 часов после травмы коррелирует с тяжестью первичного повреждения головного мозга, соотносится с данными СКТ и МРТ и может служить предиктором неблагоприятного исхода [149]. Концентрация S-100 $\beta$  в

сыворотке крови у пациентов с тяжелой ЧМТ от 0,3 до 1,0 мкг/л свидетельствует о хорошем исходе травмы – 4–5 баллов по шкале исходов Глазго (ШИГ), от 1,1 до 4,9 мкг/л - о плохом (2–3 балла по ШИГ) [342]. Нормализация S-100 $\beta$  в течение 36 часов после ЧМТ средней тяжести коррелирует с меньшей летальностью, чем в случаях с длительно повышенным уровнем биомаркера. Степень повышения уровня S-100 $\beta$  коррелирует также с тяжестью и распространенностью диффузного аксонального повреждения. Вторичный подъем уровня S-100 $\beta$  при тяжелой ЧМТ (через 10 дней в сыворотке крови, через 5 – в ликворе) в 50% случаев свидетельствует о неблагоприятном исходе травмы [120, 240, 342, 381].

Воспалительные биомаркеры потенциально полезны как для прогнозирования исходов, так и в качестве перспективных мишеней для нейропротективной терапии. Хотя ни один из цитокинов, активирующихся в ГМ после повреждения, не является специфичным для ЦНС, многочисленные исследования подтверждают, что повышение концентрации этих сигнальных молекул в плазме связано с их синтезом именно клетками ГМ [213, 227, 472]. Повышенный уровень провоспалительных цитокинов и низкий уровень противовоспалительных ассоциированы с объемом повреждения, клиническим ухудшением и отдаленным исходами. Уровни TNF- $\alpha$  и ИЛ-6 коррелируют с объемом перфузионно-поврежденной ткани. Содержание цитокинов (ИЛ-1/J, TNF- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10) нарастает в течение 24 часов после травмы, а затем прогрессивно снижается. Существует корреляция между концентрацией ИЛ-1/J, ИЛ-1Ra, TNF- $\alpha$ , ИЛ-10 в ликворе со степенью повышения ВЧД и с неблагоприятными исходами ЧМТ [227, 472].

Семейство натрийуретических пептидов представлено несколькими типами: тип А – предсердный натрийуретический пептид (ПНП), тип В – мозговой натрийуретический пептид (МНП), тип С, тип D и уродилатин [15, 465]. Первые три типа НУП синтезируются в различных отделах ЦНС. Циркулирующие в крови ПНП и МНП не проникают через ГЭБ и действуют только на внебарьерные структуры головного мозга. Традиционно НУП в качестве биомаркеров используются в кардиологии, причем диагностической ценностью обладает как

ПНП, так и МНП. При повреждении ГМ более информативным считается изменение уровня NT-proBNP (предшественника мозгового натрийуретического пептида) [15, 359, 417, 420].

ПНП и МНП являются мощнейшими супрессорами системы ренин-ангиотензин II - альдостерон, поскольку именно этот эффект определяет их почечные и, в значимой части, сердечно-сосудистые эффекты. Биологические эффекты МНП включают: повышение диуреза, вазодилатацию, перераспределение воды между жидкостными секторами организма [233]. МНП образуется из прогормона, который расщепляется на МНП и NT-proBNP. Биологические эффекты NT-proBNP не известны. Период полураспада NT-proBNP больше, чем у МНП, что делает NT-proBNP хорошим маркером общего количества МНП. [201, 441, 468].

МНП может быть маркером общего процесса микроциркуляторной дисфункции, характеризующейся системным воспалением и локальным тромбозом, как происходит при сепсисе или локальном тромбозе; провоспалительные цитокины также стимулируют выработку МНП [295]. Синтез МНП в гипоталамусе увеличивается в ответ на гипоксию. Повышение уровня NT-proBNP хорошо коррелирует с развитием вазоспазма, причем не ангиографического или допплерографического, а клинического, приводящего к ишемии головного мозга [222, 417, 418, 428]. МНП значительно повышается в острой фазе ишемического инсульта и может являться предиктором исхода [390].

На сегодняшний день «ключевые точки», используемые для классификации тяжести ЧМТ, включают оценку уровня сознания по шкале комы Глазго, оценку структурных повреждений, выявленных при нейровизуализационном сканировании, а также различные клинические биомаркеры, главным образом для анализа спинномозговой жидкости или крови [54, 316, 430, 481]. Все эти биомаркеры направлены на оценку ЧМТ и ускорение диагностической процедуры, поскольку они позволяют доказать и проследить степень повреждения тканей на основе уровня аксонального повреждения (например, Таубелок или легкая субъединица белка нейрофиламента), повреждения нейронов

(например, нейронспецифическая енолаза или  $\gamma$ -енолаза), повреждения астроглиальных клеток (белок S100 $\beta$ ) или глиальный фибрillлярный кислый белок (GFAP) [152, 188, 317, 335, 347, 354]. Кинетика экспрессии и паттерны этих биомаркеров, по-видимому, являются хорошим показателем степени повреждения, однако ни один из них достоверно не отражает прогноза для жизни [335, 480].

В настоящее время наиболее хорошо изученными и используемыми для диагностики инсульта являются: GFAP, NR2A/2B протеин, NR2A/2B антитела, белок S-100 $\beta$ , NSE, МНП и MMP-9 [260, 312, 334, 350, 360]. Практически все биомаркеры инсульта, специфичные или неспецифичные для ЦНС, присутствуют в сыворотке крови нормальных людей в широком диапазоне концентраций. Хотя средние уровни у лиц с инсультом отличаются от нормальных, в распределении значений наблюдается значительное совпадение [309].

Маркеры, связанные с ишемическим каскадом и последующим воспалительным ответом, являются сильными прогностическими факторами исхода до, вовремя и после инсульта. Эти маркеры ассоциированы с признаками ранних неврологических нарушений, объемом повреждений, ранним и поздним клиническим исходом, ранними клиническими ухудшениями [36, 77, 86, 162, 173].

Хотя определение отдельного маркера может не обладать достаточной предсказательной значимостью, необходимой для точной дифференциальной диагностики ишемического инсульта, подтверждено, что сочетанное измерение нескольких маркеров является диагностически значимым. В 2009 году было проведено проспективное мультицентровое исследование диагностической панели Triage Panel Stroke, включавшей D-димер, МНП, MMP-9 и белок S-100b. Данная панель показала высокую чувствительность — 86 % и низкую специфичность — 37 % для дифференциальной диагностики инсульта [261, 290].

Основными биомаркерами СВЧК являются: GFAP, MMP-9, ИЛ-10, ИЛ-6, TNF- $\alpha$ , XIII фактор – биомаркеры роста гематомы [405].

Большое внимание исследователи уделяют биомаркерам при САК, как предикторам развития вазоспазма, ишемии, инфекционных осложнений и др. После САК пиковые концентрации цитокинов увеличиваются до 10 000 раз, в диапазоне, выявляемом при бактериальном менингите. Выявляются корреляции между изменениями линейной скорости кровотока в средней мозговой артерии и концентрацией ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и TNF- $\alpha$ . Нарастание уровней IL6 в ликворе может быть предиктором симптоматического вазоспазма (чувствительность = 89%, специфичность = 78%). Уровни ИЛ-6 в ликворе, мозговой внеклеточной жидкости и плазме выше у больных с симптоматическим вазоспазмом, чем с бессимптомным [251, 394]. Увеличение МНП в плазме происходит на 1-3 день после САК. Существует связь между концентрацией МНП плазмы и развитием отсроченного ишемического неврологического дефицита [146, 325]. Выявлена значительная связь между уровнем МНП (>276 пг/мл в плазме) и началом церебральной ишемии. У пациентов, без ишемии наблюдалось прогрессирующее снижение МНП с 3-го дня, а у больных с отсроченной ишемией - постепенное увеличение концентрации в плазме МНП между 3 и 12 днем после САК [209, 353, 468].

Дальнейшее изучение биомаркеров имеет большие перспективы. Поиск высокоспецифичных, легко выявляемых в доступных жидкостях, обладающих диагностической и прогностической ценностью маркеров и их панелей позволит упростить и ускорить диагностику, определить тяжесть и механизм повреждения, уточнить показания к дополнительным методам обследования, оценить эффективность лечения, прогнозировать исходы заболевания.

## 1.9. Основные направления в лечении пациентов с тяжелым поражением головного мозга

В настоящее время в нашей стране существуют рекомендации по лечению пациентов с острым тяжелым поражением мозга: с черепно-мозговой травмой, острыми нарушениями мозгового кровообращения и др. [34, 53, 82, 106].

Современный подход к ведению пациентов с острым тяжелым повреждением ГМ, как правило, носит патогенетический и симптоматический характер [76, 314, 389].

Сложность и актуальность проблемы выбора тактики терапии у больных с поражением головного мозга определены тем, что на фоне первичного или вторичного (ишемия) поражения диэнцефальных, подкорковых и лимбико-ретикулярных образований, базальных отделов лобных и височных долей, ответственных за регуляцию основных систем жизнеобеспечения и адаптивные реакции существенно меняется адаптивный ответ, развиваются различные гомеостатические нарушения [47, 81, 107, 184, 433, 487].

Интенсивная терапия у нейрореанимационных больных основывается прежде всего на соблюдении общереанимационных принципов, мониторинге, коррекции гомеостатических нарушений, контроле эффективности проводимой терапии и, конечно, нейропroteкции [47, 81, 94, 183, 185, 348, 349, 389].

Различные методы медикаментозной защиты мозга разрабатываются очень давно. В 1922 году J. Klaesi применил барбитурную кому у пациентов с психическими расстройствами, а через 30 лет А. Лабори и П. Гюгенарам была достаточно глубоко обоснована методика гибернации с гипотермией. В основе фармакологического воздействия лежали нейролептики (фенотиазины) [59]. Б.В. Петровский, С.Н. Ефуни для проведения «лечебного наркоза» использовали ингаляционные анестетики [75]. Для защиты ГМ, снижения метаболизма, уменьшения симпатической гиперактивности в настоящее время широко используются барбитураты, опиоидные анальгетики и альфа-2 адреноагонисты, гипотермия, инертный газ - ксенон [16, 64, 94, 161, 195, 349, 389, 398].

В РНХИ им. проф. А.Л. Поленова с 90-х годов XX века успешно используется методика анестезиологического обеспечения и защиты мозга, разработанная профессором А.Н. Кондратьевым [50]. В основе лежит идея о необходимости переключение функционирования мозга на филогенетически более древний уровень, на более простые варианты регуляции вегетативными функциями с постепенным выключением надстволовых, телэнцефалических структур из активной жизнедеятельности, но с сохранением их

жизнеспособности. Путем экстренного развертывания закрепленных в эволюции малоинерционных защитно-приспособительных процессов, с одной стороны, и торможения энергоемких, но малозначащих для организма в экстремальных условиях функций – с другой, а также постепенного перехода ко все более простым, эволюционно более древним, но и более надежным формам деятельности, головной мозг оптимизирует функциональное состояние и, выигрывая время для дальнейших адаптивных перестроек, продлевает или даже спасает ему жизнь [19, 46, 66, 70, 72]. «Лечебный наркоз» - НВС рассматривается как патогенетическая терапия тяжелого повреждения головного мозга, как комплекс лечебных мероприятий, направленных на создание лечебной доминанты — временно господствующей рефлекторной системы, обеспечивающей условия для саногенеза. Прикладные задачи (купирование судорог, снижение ВЧД, стабилизация гемодинамики, температурного баланса, снижение активности симпатической нервной системы) при этом решаются автоматически [25, 48, 53]. Эти эффекты достигаются путем фармакологического воздействия на механизмы компенсации, адаптации и саногенеза, которые обеспечивают жизнеспособность и жизнедеятельность мозга в экстремальных условиях, сочетанным воздействием на опиоидную и адренергическую антиноцицептивные системы мозга, играющие ведущую роль в поддержании физиологической согласованности деятельности функциональных систем организма [25, 26, 40, 41, 48, 160]. Основные интегративные и регуляторные центры, центры поддержания жизнедеятельности организма находятся в стволе головного мозга. Сочетанное воздействие на опиодную и адренергическую системы мозга – важнейшие регуляторные системы организма, позволяют модулировать естественных защитные механизмы [19, 42, 48, 50].

Опиоды принимают участие в регуляции практически всех жизненно важных процессов в организме. Они играют существенную роль в формировании общего вегетативного баланса и регуляции адаптивных реакций организма [14, 27, 56]. В условиях стресса их секреция значительно увеличивается [21, 41, 160, 185, 210]. Опиоды являются одними из самых древних препаратов, используемых

в медицине более 4000 лет. Они широко применяются для защиты мозга, лечения шока и болевого синдрома [6, 21, 41, 43, 269, 362, 444].

Адренергическая система является частью вегетативной нервной системы. Адренергическая система – одна из важнейших регуляторных систем организма. Она играет одну из основных ролей в поддержании гомеостаза в условиях реального или даже потенциального стрессового воздействия. Это реализуется центральной модуляцией ответа на стресс. Конкретный механизм — пресинаптическое торможение выброса норадреналина, регулируемое по принципу обратной связи [19, 20, 65, 332, 476]. Основными функциями центральной норадренергической системы являются интегративная, регуляторная, антиноцицептивная, анксиолитическая, противовоспалительная, антиапоптотическая, нейропротекторная. Помимо этого, эта система участвует в формировании механизмов медленного сна. Стимуляция  $\alpha_2A$ -адренорецепторов, расположенных в области голубого пятна, нарушает адренергическую передачу по восходящим нервным волокнам в вентролатеральном преоптическом ядре таламуса. Это приводит к активации исходящего из этого ядра ГАМК-ergicического (ГАМК — гамма-аминомасляная кислота) торможения туберомаммиллярного ядра. В результате снижается выраженность гистамин-опосредованной активации коры [37, 210, 332].

$\alpha_2$ -адренергическая система принимает участие в работе глиматической системы мозга — системы «очистки». Улучшение функции глиматической системы в состоянии сна является результатом увеличения объемной доли интерстициального пространства, и это, в свою очередь, является следствием снижения норадренергического тонуса. При переходе от бодрствования ко сну, когда уровень норадреналина в ЦНС снижается, внеклеточное пространство расширяется и результирующее снижение сопротивляемости тканей приводит к более быстрому притоку цереброспинальной жидкости и интерстициальному оттоку растворенного вещества [144, 229, 237, 255, 256, 380, 474].

$\alpha_2$ -адrenoагонисты вызывают естественный сон, что подтверждается данными электроэнцефалографии; снижают сердечный выброс за счет

уменьшения частоты сердечных сокращений вследствие повышения тонуса блуждающего нерва; уменьшают послеоперационную дрожь; усиливают диурез за счет повышенного выделения натрийуретического пептида, уменьшения секреции ренина и вазопрессина, снижения сосудистого сопротивления в почках. Препараты этой группы снижают секрецию желудочного сока и выделение слюны, оказывают противорвотный эффект, незначительно уменьшают секрецию инсулина, снижают внутриглазное давление, оказывают противоболевой эффект за счет активации нисходящей норадренергической системы. Одним из важнейших эффектов  $\alpha_2$ -адrenoагонистов является вегетостабилизирующий [6, 43, 332]. В ряде работ было показано, что введение  $\alpha_2$ -агонистов приводит к снижению плазменных уровней глюкозы и интерлейкина 6, не влияя существенно на уровень АКТГ [332, 456].

Методика «лечебного наркоза» - НВС, разработанного в РНХИ заключается в сочетанном непрерывном введении опиодного анальгетика,  $\alpha_2$ -адrenoагониста и гипнотика. Основными задачами является создание нейровегетативной стабильности, полноценной защитной реакции в ответ на повреждение ГМ и формирование адекватного уровня его функционирования, не имеющего патологических компонентов, с сохранением необходимых для саногенеза компенсаторных, адаптивных реакций и интегративной деятельности [46, 47, 50, 51, 93]. Различные варианты устойчивой патологической организации функционирования мозга являются основными «мишениями» для проведения НВС. При умеренно выраженных симптомах вегетативной нестабильности проводится терапия  $\alpha_2$ -адrenoагонистами (клонидин или дексмедетомидин),  $\beta$ -блокаторами, противосудорожными препаратами (фенитоин, клоназепам), агонистами дофаминовых рецепторов (бромокриптин), бензодиазепинами, симптоматическая терапия [46, 47, 212, 379, 392, 422, 463].

Основой терапии ПСГА является прежде всего соблюдение общереанимационных принципов (адекватные гемодинамика, газообмен, волемический статус, поддержание электролитного баланса, нормогликемии, нормотермии, адекватная нутритивная поддержка) и предотвращение вторичных

повреждений головного мозга. Начинается лечение как правило с симптоматической терапии:  $\beta$ -адреноблокаторы, Габапептин, бензодиазепины, бромокриптин. При отсутствии эффекта от симптоматической терапии предлагается переход к непрерывному введению опиоидов и пропофола. Последние 10-15 лет, после внедрения в практику дексмедетомидина, для лечения ПСГА стали успешно применяться альфа-2 адреноагонисты [212, 379, 392, 422, 463]. В РНХИ им. проф. А.Л. Поленова для лечения ПСГА с 90-х годов XX века применяется НВС, краниоцеребральная гипотермия [46, 47, 51, 93, 113, 114].

Терапия нейрообменно-эндокринных расстройств заключается в заместительном применении гормонов, коррекции водно-электролитных нарушений, гипертермии [48, 93, 94, 348, 463].

Кортикостероиды широко применяются в нейрореанимации. Целью является не только заместительная терапия надпочечниковой недостаточности, но и использование их противоотечных и мембраностабилизирующих свойств, и пермиссивных эффектов [91, 92, 93, 94, 116, 161, 205, 348].

При развитии гипотиреоза назначается заместительная терапия тироксином. Поскольку имеются данные, что «синдром низкого Т3», является адаптивной реакцией, то в настоящее время не существует четких рекомендаций о необходимости его коррекции в острой фазе заболевания [9, 116, 157, 452]. В отличие от этого, низкие уровни Т3 и Т4 в подострой и хронической фазах критического заболевания могут быть дезадаптивным. Ряд исследований показали, что оптимальным является сочетанное введение тироксина и трийодтиронина [326, 431, 452]. В каком объеме проводить заместительную терапию пациентам в критическом состоянии с исходным гипотиреозом, до сих пор остается спорным вопросом. [157, 326, 431].

Большое внимание в нейрореанимации уделяется лечению гипергликемии. Она может быть только стресс-индуцированной, возможно сочетание с преморбидными нарушениями углеводного обмена. Стресс-индуцированная гипергликемия - это адаптивный иммунно-нейрогормональный ответ на физиологический стресс [44, 329, 455]. Однако эта острая гипергликемия, если

она становится длительной, начинает оказывать патологическое воздействие на все органы и системы. Вызванная стрессом гипергликемия ассоциируется с повышенной заболеваемостью и смертностью. У больных любого профиля, нуждающихся в интенсивной терапии более 48 часов, риск смерти коррелировал с выраженностью и продолжительностью отклонений от нормального уровня глюкозы крови [129].

До сих пор дискутируется вопрос об оптимальных показателях глюкозы крови у нейрореанимационных больных. Большинство исследователей считают, что оптимальные уровни гликемии во многом зависят от преморбидного состояния пациента, основного заболевания (ишемический инсульт, САК, ЧМТ), сроков заболевания и многое другое [157]. Согласно отечественным рекомендациям целевыми значениями глюкозы крови у реанимационных пациентов являются 6,1-10 ммоль/л. При этом особо отмечается, что гликемия менее 5,6 ммоль/л у нейрореанимационных пациентов может приводить к нейроглюкапении [3, 81, 84, 348]. Оптимальным методом лечения гипергликемии является инсулинотерапия [3, 84, 116, 117, 315].

Методы коррекции ВЭН широко описаны в литературе, существуют четкие протоколы и рекомендации [33, 92, 93, 116, 117]. Так для пациентов с центральным несахарным диабетом, с диурезом более 3 000 мл при отсутствии гипонатриемии, гипокалиемии и гипергликемии более 10 ммоль/л, рекомендуется назначение препаратов десмопрессина в режиме «по потребности», восполнение ОЦК [33, 92, 93, 116, 117]. Ведение пациентов с SIADH предполагает ограничение вводимой жидкости, при необходимости введение диуретиков, в то время как лечение другого гипонатриемического состояния – CSWS, напротив, требует восполнение ОЦК, потеря натрия, назначения кортикоидных препаратов с минералокортикоидной активностью (гидрокортизон, флудокортизон) [92, 93, 348].

Нарушение гипоталамических функций, развитие нейровоспаления приводит к развитию центральной гипертермии, которая является вторичным фактором повреждения клеток мозга, повышает риск инвалидизации и летальных

исходов. Проведение НВС, введение нестероидных противоспалительных средств, проведение гипотермии являются эффективными методами защиты ГМ [6, 46, 70, 114, 205].

Последние годы многочисленные исследования направлены на разработку методов уменьшения нейровоспаления, контроля над «мозговым цитокиновым штормом» [206, 232, 241, 302, 327]. Сложности подбора иммуномодулирующих препаратов связаны с далеко неоднозначной ролью нейровоспаления в течение посттравматической болезни мозга [241]. Неспецифическое, высокодозное иммунное подавление может значительно ухудшить течение заболевания [384], и поэтому необходимо тщательно выбирать терапевтическую мишень, сроки и продолжительность лечения. Большие надежды с начала 90-х годов XX века возлагались на прогестерон, как на нейропротектор и препарат ингибирующий активность микроглии, уменьшающий продукцию TNF [203]. Введение Симвастатина через 24 часа после ЧМТ уменьшало активацию микроглии и астроцитов, снижало уровень ИЛ-1 $\beta$ , но не влияло на уровни ИЛ-6 и TNF [297]. Эритропоэтин оказывает существенное влияние на воспалительную реакцию после ЧМТ, за счет уменьшения продукции ИЛ-1 $\beta$ , TNF, ICAM-1 [299, 486], а также снижает продукцию провоспалительных цитокинов микроглией [486]. Анти-ИЛ-6 антитело, тоцилизумаб, доступное и используемое для лечения больных ревматоидным артритом, не оказывает однозначно положительно эффекта у пациентов с поражением ЦНС [266, 412]. Также не доказали своей эффективности антагонисты ИЛ-1 рецептора, ингибиторы и антагонисты TNF- $\alpha$  [241]. Поиски эффективных препаратов, позволивших бы контролировать процессы нейровоспаления ведутся по сей день.

Пациент, находящийся в нейрореанимации, получает большое количество препаратов, которые нередко прямо или опосредовано влияют на функции нейроиммуноэндокринной системы. Некоторые препараты, часто используемые в отделении интенсивной терапии (дофамин, клонидин, глюкокортикоиды, бензодиазепины и др.) являются хорошо известными ингибиторами адреналовой оси, ГГНС, иммунной системы [43, 363]. Так инфузия дофамина усиливает

подавление циркулирующих гипофизарно-зависимых гормонов, ТТГ, ПРЛ и ЛГ в острой фазе критического заболевания и СТГ в хронической фазе [431, 449]. Оценку тиреоидного гомеостаза у тяжелых больных часто затрудняет применение различных лекарственных средств. Препараты, которые могут влиять на секрецию ТТГ, связывание гормонов с белками плазмы, дейодирование и клиренс тиреоидных гормонов, широко применяются в интенсивной терапии: глюкокортикоиды, контрастные йодсодержащие средства, гепарин, глюкокортикоиды, пропранолол, амиодарон, барбитураты, допамин, опиоидные анальгетики, бензодиазепины, фуросемид [9, 43, 117, 449]. Таким образом тестирование эндокринной функции у тяжелобольного пациента представляет собой серьезную проблему [451].

### 1.10. Заключение

Приведенный в статье обзор литературных данных о функции нейроиммunoэндокринной системы у пациентов с острым тяжелым повреждением ГМ наглядно демонстрирует актуальность ее изучения для понимания патогенеза симптомов и синдромов, разворачивающихся у этих больных, выбора адекватной тактики лечения.

Своевременная диагностика гормональных нарушений, в частности, гормональной недостаточности позволяет в ранние сроки начать проведение заместительной терапии и улучшить исход заболевания. Однако, как уже говорилось ранее, влияние различных препаратов, невозможность проведения стимулирующих и супрессивных проб делают оценку гормонального статуса крайне затруднительной. Возможно поэтому, мы не встретили большого количества работ, посвященных нейроэндокринным изменениям в остром периоде повреждения головного мозга [102, 254, 333, 367, 387, 421].

На наш взгляд, определение нейроэндокринного статуса у пациентов с острым тяжелым поражением головного мозга должно проводится не только с учетом сроков от момента повреждения, но и с учетом функционального

состояния пациента. Так, проведение НВС принципиально меняет адаптационный ответ на повреждение вследствие комплексного воздействия препаратов на регуляторные структуры головного мозга [47, 50, 216].

Важной проблемой представляется поиск биомаркеров адекватности терапии, прогноза заболевания. Некоторые авторы предполагают, что тщательное изучение нейроэндокринного ответа на повреждение, а также профиля цитокинов в динамике посттравматического периода даст возможность прогнозировать течение и исход болезни [60, 426, 472]. Однако, прогностически значимые изменения уровней гормонов и цитокинов в остром периоде повреждения мозга до сих пор достоверно не выявлены.

Все эти факторы определяют необходимость дальнейшего изучения гормонального статуса, гомеостатических изменений выраженности воспалительного ответа для выбора адекватной терапевтической тактики и выявления прогностически значимых биомаркеров.

## ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено открытое одноцентровое клиническое исследование. В исследование были включены 138 пациентов в возрасте от 18 до 78 лет ( $43\pm17$ ). Распределение пациентов по полу и возрасту представлено в Таблице 2.1.

Все больные находились в отделение анестезиологии-реанимации РНХИ им. проф. А.Л. Поленова в период с 2007 по 2016 гг. Проводилось распределение больных в зависимости от этиологии повреждения ГМ: пациенты с черепно-мозговой травмой (n=22), пациенты, оперированные по поводу опухоли головного мозга супра- и субтенториальной локализации, с осложненным послеоперационным периодом (ишемия, кровоизлияния) (n=25), пациенты с острым нарушением мозгового кровообращения по геморрагическому типу (n=59). Для проведения сравнительного анализа исследовались пациенты с опухолью головного мозга с неосложненным течением интра- и послеоперационного периодов (n=24), пациенты с внутричерепным кровоизлиянием вследствие разрыва АВМ, не получавшие в структуре НВС клонидин (n=8).

Таблица 2.1 – Распределение пациентов по полу и возрасту

Распределение пациентов	Возраст (г)	Мужчины	Женщины
Пациенты с ЧМТ (n=22)	$34\pm3$	19	3
Пациенты с опухолью ГМ (n=25)	$48\pm17$	16	9
Пациенты с ОНМК (n=59)	$48\pm6$	35	24
Пациенты с опухолью ГМ – группа сравнения (n=24)	$51\pm7$	10	14
Пациенты с ОНМК – группа сравнения (n=8)	$48\pm6$	4	4

Разделение пациентов на группы проводилось в зависимости от этиологии и исхода заболевания – благоприятный исход (более 50 баллов по шкале Карновского) и неблагоприятный исход (смерть или глубокая инвалидизация – 50 и менее баллов по шкале Карновского). Распределение пациентов по группам представлено в Таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Распределение пациентов по группам

Группа	Число больных (n)
1	2
1 - пациенты с ЧМТ с благоприятным исходом	15
2 - пациенты с ЧМТ с неблагоприятным исходом	7
3 – пациенты, оперированные по поводу опухоли ГМ с осложненным послеоперационным периодом с благоприятным исходом	12
4 – пациенты, оперированные по поводу опухоли ГМ с осложненным послеоперационным периодом с неблагоприятным исходом	13
5 – пациенты, оперированные по поводу опухоли ГМ с неосложненным послеоперационным периодом	24
6 – пациенты с аневризматическим САК с благоприятным исходом	9
7 – пациенты с аневризматическим САК с неблагоприятным исходом	33
8 – пациенты с внутричерепным кровоизлиянием гипертонического генеза или вследствие разрыва АВМ с благоприятным исходом	6
9 – пациенты с внутричерепным кровоизлиянием гипертонического генеза или вследствие разрыва АВМ с неблагоприятным исходом	11
10 – пациенты с внутричерепным кровоизлиянием вследствие разрыва АВМ, не получавшие в структуре НВС клонидин, с благоприятным исходом	4

## Продолжение таблицы 2.2

1	2
11 – пациенты с внутричерепным кровоизлиянием вследствие разрыва АВМ, не получавшие в структуре НВС клонидин, с неблагоприятным исходом	4

Примечание. 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9 – основные группы, 5, 10 и 11 – группы сравнения

У пациентов 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10 и 11 групп уровень сознания при поступлении оценивалась как 5-11 баллов по ШКГ.

В течение 3-10 суток от момента поступления в отделение реанимации больным с целью формирования лечебной доминанты, нейровегетативной стабильности проводилась нейровегетативная стабилизация: опиоидный анальгетик фентанил 0,5-1 мкг/кг/ч, альфа-2 адреноагонист клонидин 0,2-0,5 мкг/кг/ч, тиопентал натрия 2-4 мг/кг/ч. Пациенты группы сравнения с опухолью головного мозга выводились из наркоза в операционной.

В зависимости от функционального состояния пациента выделялось два периода: 1 период - проведения НВС; 2 период – после прекращения НВС.

Волемический режим во всех группах был одинаковым, поддерживалась нормоволемия. С первых или вторых суток пациентам проводили энтеральное питание сбалансированными смесями. Основу инфузционной терапии составлял физиологический раствор натрия хлорида. При снижении уровня альбумина менее 25 г/л проводились инфузии 10 или 20% человеческого альбумина. При снижении уровней натрия и осmolальности плазмы (менее 130 ммоль/л и 270 мосм/кг соответственно) увеличивали количество энтерально вводимого натрия хлорида, при дальнейшем снижении этих показателей (менее 125 ммоль/л и 260 мосм/кг соответственно) начинали парентеральное введение 3% раствора натрия хлорида. При развитии синдрома церебральной потери соли проводилось восполнение ОЦК, дефицита натрия. Пациенты, которым требовалось назначение гидрокортизона исключались из исследования. При развитии центрального несахарного диабета (НД) к терапии добавляли десмопрессин.

При развитии пароксизмальной симпатической гиперактивности (ПСГА) после прекращения НВС использовались альфа-2 адреноагонисты (клонидин или дексмедетомидин), противоэпилептическое лекарственное средство из группы производных гидантоина фенитоин, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС),  $\beta$ -адреноблокаторы (бисопролол, пропранолол). Для проведения терапевтической гипотермии с 2011 года применялась методика краниоцеребральной гипотермии (КЦГ). Использовался отечественный аппарат терапевтической гипотермии АТГ-1 (Регистрационное удостоверение на медицинское изделие № ФСР 2011/11788 от 29.08.2011).

Периоперационная антибиотикопрофилактика проводилась в течение 24 часов. Дальнейшая антибактериальная терапия была основана на результатах посевов и чувствительности микрофлоры.

Использовались: клинические методы: данные объективного осмотра, оценка по шкалам (комы Глазго, Ханта и Гесса, Карновского, Рамsey); данные инструментальных методов исследования (ЭКГ, СКТ, МРТ); функционально-динамическое исследование вегетативной нервной системы – индекс Кердо (ИК). Значения ИК от 0 до + 10 – расценивались как легкая симпатотония, от +11 до +20 как умеренная, выше + 21 – как выраженная.

Мониторировались АД систолическое и диастолическое (мм. рт. ст.) (непрямой метод), ЧСС (уд/мин), частота дыхания (ЧД), температура  $^{\circ}\text{C}$  аксилярная и ректальная.

Исследовались в плазме крови уровни: адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола в утреннее и вечернее время (АКТГ-У, АКТГ-В, К-У, К-В), тиреотропного гормона (ТТГ), свободного трийодтиронина ( $\text{свT}_3$ ) и свободного тироксина ( $\text{свT}_4$ ), пролактина (ПРЛ), соматотропного гормона (СТГ), инсулина (Инс), интерлейкинов (ИЛ): 6, 8, 10, TNF- $\alpha$ , мозгового натрийуретического пептида по уровню N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), белка S-100 $\beta$  (Б- S-100 $\beta$ ), С-реактивного белка (СРБ), глюкозы (Глю), натрия ( $\text{Na}^+$ ), калия, альбумина, общего белка (ОБ), креатинина, мочевины, креатинкиназы (КК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), истинной осmolальности (Осм),

лейкоцитов (Leu) крови, прокальцитонина (PCT); у мужчин определяли лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), тестостерон. В моче определяли суточную потерю натрия. Забор крови проводился в 1, 2, 3 5, 7, 9, 14, 21 и 28, 35 и 45 сутки. Исследования выполнялись на иммунохемилюминесцентном анализаторе Immulite 1000, биохимическом анализаторе Integra 400 plus, гематологическом анализаторе Micros 60, анализаторе электролитов AVL 9180. Расчетным методом определялась осмолярная разница или криоскопическая дискриминанта (КрД) плазмы. КрД (мосм/кг) = осмоляльность истинная – осмоляльность расчетная. Для расчета осмоляльности плазмы использовалась формула Доварта –  $1,86 \times \text{Na}^+$  плазмы + глюкоза + мочевина + 9. Нормальные значения и единицы измерения указаны в Таблице 2.3. Для оценки водно-электролитных нарушений и их выраженности использовались следующие показатели: клинические (объем введенной жидкости и выделенной мочи), АД, ЧСС, уровни натрия и калия сыворотки, суточный натрийурез, удельный вес мочи, уровень NT-proBNP.

Для оценки уровня воспалительного ответа оценивались температура ректальная и разница между ректальной и аксилярной температурой ( $\Delta T^0\text{C}$ ), уровни лейкоцитов крови, СРБ, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, TNF- $\alpha$  в крови и СМЖ, прокальцитониновый тест.

Таблица 2.3 – Нормальные значения и единицы измерения изучаемых показателей

Показатель	Норма	Единицы измерения
1	2	3
Гемоглобин	120-160	г/л
Лейкоциты/ $10^9$	4-9	$10^9/\text{л}$
Общий белок	65-85	г/л
Альбумин	34-48	г/л

## Продолжение таблицы 2.3

1	2	3
Креатинин	59-104	МКМОЛЬ/Л
Мочевина	2,8-8,3	ММОЛЬ/Л
Оsmоляльность крови	275-295	МОСМ/КГ
КрД	0-10	МОСМ/Л
ЛДГ	135-225	Ед/Л
КК	0-190	Ед/Л
Глюкоза крови	4,11-6,1	ММОЛЬ/Л
Натрий крови	133-145	ММОЛЬ/Л
Калий крови	3,8	ММОЛЬ/Л
АКТГ-У	0-46	ПГ/МЛ
АКТГ-В	0-46	ПГ/МЛ
Кортизол-У	5-25	МКГ/ДЛ
Кортизол-В	2,5-12,5	МКГ/ДЛ
ТТГ	0,4-4	ММЕ/МЛ
Св.Т <sub>3</sub>	1,5-4,1	ПГ/МЛ
Св.Т <sub>4</sub>	0,8-1,9	НГ/ДЛ
СТГ	0,05-4 (м); 0,05-10 (ф)	НГ/МЛ
Инсулин	3-25	МКЕд/МЛ
Пролактин	2,5-17 (м); 4,6-46 (ф)	НГ/МЛ
ЛГ м	0,8-7,6	ММЕ/МЛ
ФСГ м	2,5-17	ММЕ/МЛ
Тестостерон	262-1593	НГ/ДЛ
NT-proBNP	0-125	ПГ/МЛ
ИЛ-6	0-3,3	ПГ/МЛ
ИЛ-8	0-10	ПГ/МЛ
ИЛ-10	0-9,1	ПГ/МЛ
TNF-α	0-8,1	ПГ/МЛ

## Продолжение таблицы 2.3

1	2	3
Белок S-100β	0-90	нг/мл
Миоглобин	0-70	нг/мл
СРБ	0-5	мг/л
Натрий мочи (суточной)	30-300	ммоль/л

Для оценки функции гипофизарно-надпочечниковой системы использовались показатели АД, уровни глюкозы крови, АКТГ, кортизола крови в утренних и вечерних пробах.

Для оценки активности гипофизарно-тиреоидной системы использовались следующие показатели: ЧСС, Т<sup>0</sup>С ректальная, ТТГ, свT3, свT4.

Для оценки функции вегетативной нервной системы использовались клинические данные: оценка кожного покрова (сальность, гипергидроз, сухость, бледность, гиперемия), АД, ЧСС, ЧД, индекс Кердо, Т<sup>0</sup>С аксилярная и ректальная, ΔТ<sup>0</sup>С, оценка мышечного тонуса по шкале Ашворта, оценка уровня сознания по ШКГ, оценка выраженности болевого синдрома по 5-балльной вербальной шкале боли; лабораторные данные (уровни лейкоцитов крови, СРБ, прокальцитонина, альбумина); данные электроэнцефалографического исследования. Оценка выраженности симпатической активности проводилась по шкалам, принятым международным консенсусом в 2014г. (Таблицы 2.4 и 2.5).

Для оценки катаболического синдрома использовались клинические данные – трофики кожи и слизистых, развитие органной дисфункции; лабораторные показатели: уровни лейкоцитов, КФК, натрия, глюкозы, общего белка, альбумина, креатинина, мочевины, ЛДГ, осmolальности, КрД крови, инсулина, АКТГ и кортизола в утренней и вечерней пробах.

Таблица 2.4 – Обязательные диагностические критерии ПСГА

Баллы Критерии	0	1	2	3
ЧСС (в мин)	< 100	100-119	120-139	Более 140
ЧД (в мин)	< 18	18-23	24-29	Более 30
Систолическое АД (мм рт.ст.)	<140	140-159	160-179	Более 180
Температура ( $^{\circ}$ C)	<37,0	37,0-37,9	38,0-38,9	39 и выше
Гипергидроз	нет	легкий	умеренный	выраженный
Повышение мышечного тонуса в период эпизодов	нет	легкое	умеренное	выраженное

Интерпретация результатов: 0-нет признаков симпатикотонии, 1-6 – легкая симпатотония, 7-12 – умеренная симпатотония, 13 и выше – тяжелая симпатотония.

Таблица 2.5 – Дополнительные диагностические критерии ПСГА

Критерии	Баллы
1	2
Одновременность клинических проявлений	1
Пароксизмальная активность	1
Симпатическая гиперактивность в ответ на безболезненные стимулы	1
Сохранение клинических проявлений $\geq 3$ календарных дней	1
Сохранение клинических проявлений $\geq 2$ недель после повреждения	1
Персистенция клинических проявлений, несмотря на терапию альтернативных состояний	1

## Продолжение таблицы 2.5

1	2
Реакция на терапию, направленную на уменьшение симпатической гиперактивности	1
Наличие $\geq 2$ эпизодов гиперактивности в день	1
Отсутствие признаков парасимпатической активности во время криза	1
Отсутствие других причин, объясняющих клиническую картину	1
Наличие в анамнезе эпизодов острого повреждения головного мозга	1

По сумме баллов обязательных и дополнительных критериев принимается решение о возможности постановки диагноза ПСГА: маловероятно  $< 8$  баллов; возможно – 8-16 баллов; вероятно  $> 17$  баллов.

Из исследования исключались пациенты с сопутствующей патологией: сахарный диабет, гипотиреоз, тиреотоксикоз, надпочечниковая недостаточность, сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких 3-4 степени тяжести, почечная недостаточность, а также больные, которым требовалось введение глюкокортикоидов, L-тироксина, тиреостатиков и/или проведения эфферентных методов терапии во время проведения исследования.

Статистическая обработка данных. Статистика представлена в виде «среднее значение  $\pm$  ошибка» ( $M \pm m$ ) и медианы (25-75 процентилей). Статистический анализ проводился с использованием непараметрических тестов Манна-Уитни и Манн-Кендалл, статистического теста Мак Немора. Анализ данных выполнялся с использованием специализированного приложения, основанного на «Accord.NET Machine Learning» библиотеке. Значение Р менее 0,05 означает статистическую значимость.

## ГЛАВА III. НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЙ ОТВЕТ НА ТЯЖЕЛУЮ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВУЮ ТРАВМУ

### 3.1. Материал и методы

В исследование включено 22 пациента с тяжелой ЧМТ в возрасте от 18 до 71 г. ( $34 \pm 3$  г), из них женщин – 3, мужчин – 19. Все больные находились в отделение анестезиологии-реанимации РНХИ им. проф. А.Л. Поленова в период с 2007 по 2016 гг. При поступлении тяжесть состояния оценивалась как 5-10 баллов по ШКГ. В течение 5-10 суток всем больным с целью формирования лечебной доминанты, НВС проводилась НВС: опиоидный анальгетик фентанил 0,5-1 мкг/кг/ч, альфа-2 адrenoагонист клонидин 0,2-0,5 мкг/кг/ч, тиопентал натрия 2-4 мг/кг/ч.

В 1 группу (n=15) вошли пациенты с благоприятным исходом, во 2-ю (n=7) – неблагоприятный исход – умершие (n=2) или глубоко инвалидизированные (n=5). Продолжительность НВС составляла 5-9 суток от момента поступления. Распределение больных по полу и возрасту, а также исходные данные по ШКГ, продолжительность НВС представлены в Таблице 3.1

Таблица 3.1 – Распределение по полу и возрасту, исходная оценка по ШКГ и продолжительность НВС в 1 и 2 группах

Показатели	1 группа (n=15)	2 группа (n=7)
Возраст (г)	$36 \pm 2$	$40 \pm 4$
Мужчины	13	6
Женщины	2	1
ШКГ исходно (баллы)	$6 \pm 2$	$7 \pm 3$
Продолжительность НВС (сутки)	$8 \pm 3$	$8 \pm 2$

Примечание. Данные представлены в абсолютных значениях и  $M \pm m$

### 3.2. Результаты исследования

Водно-электролитные нарушения. ВЭН выявлялись у 7 пациентов 1 группы (47%) и у 3 (43%) – 2 группы, у 2 пациентов 1 группы (15%) последовательно развивались оба синдрома. Распределение частоты эпизодов ВЭН по группам представлено в Таблице 3.2. У всех больных 1 группы НД носил транзиторный характер. Во 2 группе у 1 пациента развилась постоянная форма НД. Относительная частота эпизодов НД и CSWS в обеих группах не имела достоверной разницы. При развитии CSWS в 8 (89%) случаях из 9 уровень NT-proBNP был выше нормы.

Таблица 3.2 –Абсолютная и относительная частота возникновения ВЭН в 1 и 2 группах

Показатель	1 группа (n=15)	2 группа (n=7)
Центральный НД	3 (20%)	2 (29%)
CSWS	6 (40%)	3 (43%)
Итого эпизодов ВЭН (на 1 больного)	9 (0,6)	5 (0,71)

Как видно по данным, приведенным в Таблице 3.3, выраженных нарушений водно-электролитного баланса у пациентов обеих групп не отмечалось, уровни электролитов сыворотки и мочи, также как показатели гемодинамики оставались в пределах нормы в течение всего периода наблюдения. У пациентов 2 группы в периоде после прекращения НВС (2 период) отмечались более выраженные, чем в 1 группе натрийурез ( $p < 0,01$ ) и снижение натрия плазмы ( $p < 0,05$ ).

Обращает на себя внимание тот факт, что при значительно повышенных (относительно нормы) значениях NT-proBNP в периоде после прекращения НВС в 1 группе и во 2 группе в течение всего периода наблюдения ( $p < 0,01$ ) повышенного натрийуреза не отмечалось. Из всех исследуемых точек только в 7%

при повышении NT-pro-BNP отмечалось снижение уровня натрия крови и повышение натрийуреза ( $p < 0.05$ ). Таким образом развитие CSWS практически всегда сопровождалось повышением NT-proBNP, но повышение NT-proBNP крайне редко совпадало с развитием CSWS.

Таблица 3.3 – Уровни калия, натрия сыворотки, натрия мочи (суточной), показатели АДсист и ЧСС в 1 и 2 группах

Показатель	1 группа (n=15)		2 группа (n=7)	
	1 период	2 период	1 период	2 период
Калий ммоль/л	3,95±0,05 / 3,9 (3,9;4,0)	3,71±0,07 / 3,7 (3,6;3,9)	3,87±0,1 / 3,9 (3,7;3,9)	3,73±0,1 / 3,7 (3,5;4,0)
Натрий ммоль/л	140±0,9 / 140 (138;141)	138,2±0,8 / 138 (136;139)	142±2 / 141 (138;148)	136±2 / 134 (132;140) *
Натрий мочи ммоль/л	110±50 / 124 (96;168)	114±32 / 108 (74:171)	92±44 / 87 (62;128)	134±47 / 121 (98;197) *
NT-proBNP пг/мл	240±40 / 178 (135;188) *, **	80±20 / 61,1 (48;86,9)	1500±1000 / 1323 (40,7; 3816)**	500±300 / 354 (41;1283) *
АДсист мм. рт. ст.	114±2 / 110 (110;115)	121±1 / 120 (120;120)	116±2 / 120 (110;120)	118±3 / 120 (110;125)
ЧСС уд/мин	82±2 / 84 (80;85)	86±2 / 86 (82;90)	80±3 / 81 (70;90)	87±3 / 90 (80;90)

Примечание. Данные представлены в виде ( $M \pm m$ ), Me [25%; 75%]; \* —  $p < 0,05$  при сравнении между группами больных с различными исходами; \*\* —  $p < 0,05$  при сравнении между различными периодами: 1 — проведения НВС; 2 — после прекращения НВС

Воспалительный ответ. У всех пациентов после прекращения НВС развивались те или иные инфекционные осложнения: трахеобронхит, пневмония, инфекция мочевыводящих путей, менингит.

Частота развития инфекционных осложнений представлена в таблице 3.4. Количество инфекционных осложнений нарастало в динамике в обеих группах.

Таблица 3.4 - Абсолютная и относительная частота возникновения инфекционных осложнений в 1 и 2 группах

Показатель	1 группа (n=15)	2 группа (n=7)
Трахеобронхит	13 (86,7%)	7 (100%)
Пневмония	4 (26,7%)*	6 (85,7%)
Инфекция МВП	10 (66,7%)	7 (100%)
Менингит	6 (40%)	4 (57%)
Сепсис	0	2 (29%)
Итого (на одного больного)	33 (2,2)	26 (3,71)

Примечание. \* —  $p<0,05$  при сравнении между группами больных с различными исходами

В обеих группах выявлено повышение (относительно нормы) температуры, СРБ, уровней лейкоцитов, провоспалительных цитокинов ( $p < 0,01$ ). Наиболее существенно (в 10 и более раз) были повышенены уровни ИЛ-6 ( $p<0,01$ ). Исследуемые параметры отражены в таблице 3.5.

$\Delta T^0C$  не превышала  $0,5^0C$  у пациентов 1 группы в течение всего периода наблюдения и во 2 группе в период проведения НВС, что свидетельствовало о преимущественно центральной природе гипертермии.

ИЛ-10 был достоверно выше у больных 1 группы ( $p<0,01$ ). Уровень ИЛ-8 был достоверно ( $p<0,01$ ) выше у пациентов 2 группы.

Уровни ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-6 в обеих группах были выше в период проведения НВС, чем после её прекращения ( $p<0,05$ ), что, вероятно связано в первую очередь с временными параметрами, НВС проводилась пациентам практически всю острую фазу повреждения, когда первичный нейровоспалительный ответ максимально выражен.

У пациентов 1 группы уровни исследуемых показателей в динамике снижались, наиболее значимо ИЛ-10 ( $p<0,01$ ). У пациентов 2 группы такой динамики не отмечено, так уровень TNF- $\alpha$  у них нарастал ( $p<0,05$ ). Эти различия, вероятно, связаны с тем, что у пациентов 2 группы чаще развивались вторичные осложнения.

У пациентов 1 и 2 групп в период проведения НВС уровень РСТ во всех пробах был  $\leq 0,5$ . После прекращения НВС уровень РСТ поднимался хотя бы один раз выше 0,5 у 9 пациентов 1 группы (60%) и у 6 больных 2 группы (86%).

Таблица 3.5 – Показатели  $T^0C$ ,  $\Delta T^0C$ , уровни лейкоцитов, СРБ, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, TNF- $\alpha$  в 1 и 2 группах

Показатель	1 группа (n=15)		2 группа (n=7)	
	1 период	2 период	1 период	2 период
1	2	3	4	5
$T^0C$	$37,87 \pm 0,08 /$ $37,9 (37,8;38,0)$	$37,21 \pm 0,09 /$ $37,2 (37,0;37,4)$	$37,82 \pm 0,1 /$ $37,8 (37,5;38,1)$	$38,19 \pm 0,6 /$ $38,3 (37,9;38,7)$
$\Delta T^0C$	$0,31 \pm 0,02 /$ $0,3 (0,3;0,3)$	$0,39 \pm 0,01 /$ $0,4 (0,4;0,4)$	$0,3 \pm 0,03 /$ $0,3 (0,2;0,3)$	$0,33 \pm 0,02 /$ $0,5 (0,3;0,6)$
$Leu * 10^9$	$10,8 \pm 0,5 /$ $10,1 (9,3;11,4)$	$9,5 \pm 0,5 /$ $8,9 (8,3;10,2)$	$11,3 \pm 0,9 /$ $11,6 (8,9;13,4)$	$9,3 \pm 0,8 /$ $8,9 (7,1-11,2)$
СРБ мг/л	$24 \pm 15 /$ $21 (14;38)$	$52 \pm 11 /$ $48 (32;71)$	$28 \pm 18 /$ $29 (24;42)$	$86 \pm 28 /$ $89 (57;121)$
ИЛ-6 пг/мл	$43 \pm 10 /$ $29,6 (11;49,4)$ **	$30 \pm 20 /$ $18,9 (6,3;92,3)$	$37 \pm 10 /$ $27,3 (18,7;72)$ **	$34 \pm 9 /$ $37,9 (15,05;41,8)$

## Продолжение таблицы 3.5

1	2	3	4	5
ИЛ-8 пг/мл	18±3/13,6 (12,2;16,4)*, **	14±3 / 13,8 (7,1- 18,2) *	24±5 / 21,5 (16;37)**	17±2 / 17 (17,5;21,4)
ИЛ-10 пг/мл	10±2/9,95 (7,18;11,2) *, **	4±1 / 3,1 (2;7,18) *	4±3,5 / 3,1 (2;8) **	2,5±2 / 2,7 (1,1;4)
TNF- $\alpha$ пг/мл	12±1 / 11,6 (10,6;12,7)	11±2 / 12,4 (6,8;15,7)	10±2 / 8,59 (5,8;15,2)	12±1 /12,4 (7,72;14,2)

Примечание. Данные представлены в виде ( $M \pm m$ ), Me [25%; 75%]; \* —  $p < 0,05$  при сравнении между группами больных с различными исходами; \*\* —  $p < 0,05$  при сравнении между различными периодами: 1 – проведения НВС; 2 – после прекращения НВС

Проводился анализ корреляций между изучаемыми показателями, Таблица 3.6. Число корреляций после прекращения НВС было больше, чем во время ее проведения. Вероятно, это связано с временным фактором, с 7-10 суток после травмы происходило восстановление интегративных стволовых функций. Количество корреляций было существенно больше у больных 1 группы, что связано с лучшей динамикой заболевания, меньшим количеством вторичных осложнений.

Таблица 3.6 – Корреляции между  $T^0C$ ,  $\Delta T^0C$ , уровнями лейкоцитов, СРБ, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, TNF- $\alpha$

1 группа (n=15)		2 группа (n=7)	
1 период	2 период	1 период	2 период
1	2	3	4
+ ИЛ-10/ TNF- $\alpha$	+ ИЛ-6/ Leu	+ TNF- $\alpha$ / Leu	+ TNF- $\alpha$ /ИЛ-6
-	+ ИЛ-6/TNF- $\alpha$	- ИЛ-8/ИЛ-10	+ TNF- $\alpha$ /ИЛ-8

## Продолжение таблицы 3.6

1	2	3	4
-	+ ИЛ-8/ Leu	-	+ TNF- $\alpha$ /ИЛ-10
-	+ ИЛ-10/ИЛ-8	-	-
-	+ ИЛ-10/ TNF- $\alpha$	-	-
-	+ TNF- $\alpha$ / Leu	-	-
-	- ИЛ10/ Leu	-	-

Примечание. Коэффициент корреляции  $> 0,7$ ; 1 период – проведения НВС; 2 период – после прекращения НВС; «+» - прямая корреляция; «-» - обратная корреляция

Гипофизарно-надпочечниковая система. Данные, отражающие функцию ГНС представлены в таблице 3.7. Уровни АКТГ-У превышали норму только у больных 2 группы после прекращения НВС ( $p<0,05$ ), в то время как АКТГ-В у больных 2 группы был умеренно повышен в течение всего времени наблюдения ( $p<0,05$ ). АКТГ-У был выше после прекращения НВС – 2 период( $p<0,05$ ), чем во время её проведения (1 период) в обеих группах. Соотношение АКТГ-У/АКТГ-В были нарушены у пациентов 2 группы ( $p<0,05$ ). Уровни К-У оставались в пределах нормы у пациентов обеих групп ( $p<0,05$ ). В 1 группы отмечено нарастание уровней К-У в динамике, в 1 периоде он ниже, чем во втором ( $p<0,01$ ). Уровни К-В превышали норму у пациентов 1 группы во 2 периоде и у больных 2 группы в 1 периоде ( $p<0,01$ ). В 1 периоде уровни К-В у больных 1 группы существенно ниже, чем во 2 группе ( $p<0,01$ ), а при анализе этого показателя внутри групп выявляется нарастание в 1 группе ( $p<0,01$ ) и снижение во 2 ( $p<0,01$ ). Соотношение К-У/К-В нарушено в обеих группах. Изменения уровней АКТГ и кортизола в 1 группе носят односторонний характер ( $p<0,01$ ), в то время как во 2 группе такой четкой корреляции не выявляется. Полученные данные свидетельствуют о развитии умеренной (вероятно, вследствие проведения НВС) реакции со стороны ГНС на ЧМТ. Повышенные уровни К-В, нарушение соотношений К-У/К-В свидетельствуют о повышении активности ГНС. Более

высокие уровни К-У и К-В у пациентов 2 группы свидетельствуют о большей тяжести повреждения, хотя по ШКГ пациенты в обеих группах сопоставимы.

Таблица 3.7 – Уровни АДсист, глюкозы крови, АКТГ и кортизола (утренние и вечерние пробы) в 1 и 2 группах

Показатель	1 группа (n=15)		2 группа (n=7)	
	1 период	2 период	1 период	2 период
АДсист мм. рт. ст.	114±2 / 110 (110;115)	121±1 / 120 (120;120)	116±2 / 120 (110;120)	118±3 / 120 (110;125)
Глюкоза ммоль/л	6,39±0,1 / 6,33 (6,0;6,7)	6,1±0,2 / 6,0 (5,64;6,2)	5,9±3 / 5,9 (5,2;6,5)	6,4±0,5 / 5,65 (5,15;6,5)
АКТГ-У пг/мл	28±4 / 21 (18,5;25)	39±5 /40,5 (30,3;46,1) **	31±7 /28,5 (17,5;60,5)	44±7 /40,8 (27;64,2) **
АКТГ-В пг/мл	22±4 / 19 (13,8;24,1)	24±4 / 24,6 (15;38,4)	50±20 /34,9 (10,6;79,2)	36±6 /31,8 (27,8;56,6)
К-У мкг/дл	9±2 / 7,33 (1,05;12,6)	17±1 / 16,5 (13,9;19,3) **	12±4 / 15,4 (1,53;26,5) *	14±2 / 15,5 (7,47;18,5)
К-В мкг/дл	10±4 / 9,040 (0,5;21,6)	15±2 / 15,9 (11,7;19,3) **	14±8 / 21,7 (0,5;22,3) *	13±2 / 13 (8,01;16) **

Примечание. Данные представлены в виде ( $M \pm m$ ), Me [25%; 75%]; \* —  $p < 0,05$  при сравнении между группами больных с различными исходами; \*\* —  $p < 0,05$  при сравнении между различными периодами: 1 – проведения НВС; 2 – после прекращения НВС

Проводился анализ корреляций между изучаемыми показателями, таблица 3.8. Число корреляций выше после прекращения НВС, чем во время её проведения, что, по всей видимости, связано с восстановлением интегративных функций ЦНС через 7 и более дней после травмы.

Таблица 3.8 – Корреляции между АДсист, уровнями глюкозы крови, АКТГ и кортизола (утренние и вечерние пробы)

1 группа (n=15)		2 группа (n=7)	
1 период	2 период	1 период	2 период
+ К-У/АДсист	+ К-У/АДсист	+ К-У/глюкоза	+ АКТГ-У/АДсист
+К-У/глюкоза	+ К-У/глюкоза	-	+ АКТГ/глюкоза
-	+ АКТГ-У/К-У	-	+ К-У/глюкоза
-	+ АКТГ-В/К-В	-	-

Примечания. Коэффициент корреляции  $> 0,7$ ; 1 период – проведения НВС; 2 период – после прекращения НВС; «+» - прямая корреляция

Проводилась оценка взаимосвязи между активностью ГНС и уровнями цитокинов, Таблица 3.9. Корреляции выявляются только в 1 группе, что свидетельствует о сохранности взаимосвязей внутри нейроиммunoэндокринной системы у этих пациентов.

Таблица 3.9 –Корреляции между уровнями К-У, ИЛ-6, ИЛ-10, TNF- $\alpha$

1 группа (n=15)		2 группа (n=7)	
1 период	2 период	1 период	2 период
+ К-У/ИЛ-10	+ К-У /ИЛ-6	-	-
+ К-У/ ИЛ-6	+ К-У /ИЛ-10	-	-
-	+ К-У/ TNF- $\alpha$	-	-

Примечания. Коэффициент корреляции  $> 0,7$ ; 1 период – проведения НВС; 2 период – после прекращения НВС; «+» - прямая корреляция

Гипофизарно-тиреоидная система. Данные, отражающие функцию ГТС отражены в Таблице 3.10. В период проведения НВС в обеих группах уровни ТТГ были достоверно ниже, чем после её прекращения ( $p<0,01$ ). СвT<sub>3</sub> и свT<sub>4</sub> в 1 группе были ниже в 1 периоде в сравнении со вторым ( $p<0,01$ ). У пациентов 2 группы во 2 периоде не происходило нарастания свT<sub>3</sub>, а уровень свT<sub>4</sub> снижался ( $p<0,01$ ). Во 2 группе ТТГ был достоверно ниже ( $p<0,01$ ), чем в 1-й. Полученные данные

свидетельствуют о снижении функций ГТС в острейшем периоде ЧМТ, что связано как с течением стрессорной реакции [326, 363, 451, 452], так и с депримирующим влиянием используемых для НВС препаратов [8, 326, 431]. У пациентов 1 группы с течением времени и после прекращения медикаментозного воздействия уровни ТТГ, СвТ3 и СвТ4 нарастили. Во 2 группе такой динамики не отмечено. Нельзя исключить, что это связано с развитием вторичного гипотиреоза, нарушениями процессов конверсии, развитием НТЗ. Синдром «низкого Т3» наблюдался у 3 пациентов 2 группы (43%) на фоне нарастания ишемических процессов в ГМ, общих и местных инфекционно-воспалительных осложнений, органной дисфункции.

Таблица 3.10 - Показатели ЧСС, Т<sup>0</sup>С, уровни ТТГ, СвТ3 и СвТ4 в 1 и 2 группах

Показатель	1 группа (n=15)		2 группа (n=7)	
	1 период	2 период	1 период	2 период
ЧСС уд/мин	82±2 / 84 (80;85)	86±2 / 86 (82;90)	80±3 / 81 (70;90)	87±3 / 90 (80;90)
Т <sup>0</sup> С	37,87±0,08 / 37,9 (37,8;38,0)	37,21±0,09 / 37,2 (37,0;37,4)	37,82±0,1 / 37,8 (37,5;38,1)	38,19±0,6 / 38,3 (37,9;38,7)
ТТГ мМЕ/мл	1,1±0,2 / 0,94 (0,5;1,18) *	1,8±0,2 / 1,55 (1,1;2,4) **, **	0,6±0,3 / 0,17 (0,07; 1,52)	1±0,3 / 0,88 (0,42;1,5) **
СвТ3 пг/мл	1,41±0,1 /1,55 (1,29;1,67)	1,95±0,1 /1,82 (1,7;2,21) **	1,7±0,2 /1,67 (1,47;2,25)	1,7±0,2 / 1,8 (1,15;2,21)
СвТ4 нг/дл	0,97±0,04 / 0,948 (0,91;1,03)	1,1±0,04 / 1,16 (1,04;1,2) **	0,93±0,1 / 0,963 (0,61;1,26)	0,8±0,2 / 0,764 (0,51;0,88)

Примечание. Данные представлены в виде (M±m), Me [25%; 75%]; \* —  $p<0,05$  при сравнении между группами больных с различными исходами; \*\* —  $p<0,05$  при сравнении между различными периодами: 1 – проведения НВС; 2 – после прекращения НВС

Проводился анализ корреляций между изучаемыми показателями, Таблица 3.11. Очевидно, что прямые гипофизарно-тиреоидные связи сохранены. Достоверной корреляции между ЧСС, температурной реакцией и уровнем тиреоидных гормонов не выявлено.

Таблица 3.11 – Корреляции между ТТГ, свT3 и свT4

1 группа (n=15)		2 группа (n=7)	
1 период	2 период	1 период	2 период
+ ТТГ/свT3	+ ТТГ/свT3	+ ТТГ/св.T3	+ ТТГ/свT3
+ свT3/свT4	+ ТТГ/свT4	+ ТТГ/св.T4	+ свT3/свT4
-	+ свT3/свT4	-	+ свT4/ТТГ

Примечания. Коэффициент корреляции  $> 0,7$ ; 1 период – проведения НВС; 2 период – после прекращения НВС; «+» - прямая корреляция

Уровни СТГ были достоверно выше у больных 2 группы ( $p<0,01$ ), что, вероятно, связано с большей выраженностью стрессорного ответа. Существенной разницы между 1 и 2 периодами в обеих группах не выявлено (Таблица 3.12). Во всех наблюдениях ПРЛ оставался в пределах нормальных или слегка повышенных значений (Таблица 3.12). После прекращения НВС ПРЛ был выше у пациентов 1 группы в сравнении со 2 группой ( $p<0,05$ ). Нельзя исключить, что это связано с большей физической, эмоциональной активностью больных 1 группы.

Показатели ЛГ и ФСГ у мужчин в обеих группах были в пределах нормы, в то время как уровень тестостерона был снижен практически во всех наблюдениях (Таблица 3.12) ( $p<0,05$ ), что укладывается в закономерную реакцию на стресс со стороны гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси [71, 103, 450, 451].

Таблица 3.12 – Уровни пролактина, СТГ, ЛГ, ФСГ, тестостерона в 1 и 2 группах

Показатель	1 группа (n=15)		2 группа (n=7)	
	1 период	2 период	1 период	2 период
ПРЛ нг/мл	16±2 / 16,5 (10,9;20,6)	18±2 / 16,5(12,6;21) *	14±4 / 15,3(0,76;24,3)	9±2 / 10,4 (5,2;12,1)
СТГ нг/мл	1,6±0,3 / 1,13 (0,76;1,6)	1,9±0,7 / 1,31 (0,44- 1,95)	2,2±0,9 / 2,04 (0,6;3,46)	2,4±0,7 / 2,21 (0,46;4,34)
ЛГ мМЕ/мл	3,8±0,7 / 3,28 (2,56;4,58)	2,8±0,8 / 3,15 (0,64;5,1)	8,2±4 / 9,8 (4,2;12,6)	8±2 / 9,23 (5,54;10,7)
ФСГ мМЕ/мл	3,2±0,7 / 3,74 (1,2;4,99)	3,4±0,7 / 4,21 (0,97;5,22)	5,4±2 / 5,6 (1,22;9,8)	6±3 / 6,23 (0,37;11,2)
Тестостерон нг/дл	200±40 / 173 (57,5;343)	130±20 / 104 (20,3;246)	215±50 / 239 (12;376)	220±30 / 248 (10;391) *

Примечание. Данные представлены в виде ( $M \pm m$ ), Me [25%; 75%]; \* —  $p < 0,05$  при сравнении между группами больных с различными исходами; \*\* —  $p < 0,05$  при сравнении между различными периодами: 1 — проведения НВС; 2 — после прекращения НВС

Данные, отражающие функцию ВНС приведены в Таблице 3.13.

Таблица 3.13 – Показатели АДсист, ЧСС, ИК в 1 и 2 группах

Показатель	1 группа (n=15)		2 группа (n=7)	
	1 период	2 период	1 период	2 период
1	2	3	4	5
АДсист мм. рт. ст.	114±2 / 110 (110;115)	121±1 / 120 (120;120)	116±2 / 120 (110;120)	118±3 / 120 (110;125)

## Продолжение таблицы 3.13

1	2	3	4	5
ЧСС уд/мин	82±2 / 84 (80;85)	86±2 / 86 (82;90)	80±3 / 81 (70;90)	87±3 / 90 (80;90)
ИК	18±1 / 16 (14;19)	19±2 / 20 (16;22) **	18±2 / 16 (12;22)	18±2 / 18 (12;26) **
T <sup>0</sup> C	37,87±0,08 /37,9 (37,8;38,0)	37,21±0,09 / 37,2 (37,0;37,4)	37,82±0,1 / 37,8 (37,5;38,1)	37,19±0,1 / 37,3 (37;37,4)
ΔT <sup>0</sup> C	0,31±0,02 / 0,3 (0,3;0,3)	0,39±0,01 / 0,4 (0,4;0,4)	0,3±0,03/ 0,3 (0,2;0,3)	0,33±0,02 / 0,5 (0,3;0,6)
ПСГА (баллы)	2±2/ 2(0;4)	6±4/7(4;10) **	2±1/2(0;5)	7±7/10 (4;14) **

Примечание. Данные представлены в виде ( $M \pm m$ ), Me [25%; 75%];\* —  $p < 0,05$  при сравнении между группами больных с различными исходами; \*\* —  $p < 0,05$  при сравнении между различными периодами: 1 — проведения НВС; 2 — после прекращения НВС; оценка выраженности ПСГА проводилась по шкале обязательных диагностических критериев [131]

В обеих группах в течение всего периода наблюдения показатели гемодинамики оставались относительно стабильными. Показатели ИК свидетельствовали об устойчивой умеренной симпатотонии, при этом у пациентов обеих групп отмечается нарастание ИК и выраженности ПСГА после прекращения НВС ( $p < 0,05$ ).

Для оценки выраженности катаболического синдрома мы использовали как клинические показатели, так и лабораторные данные (уровни КК, натрия, глюкозы, белка, альбумина, креатинина, мочевины, ЛДГ, осmolальности, КрД крови, инсулина, кортизола в утренних пробах), Таблица 3.14.

Клинические проявления катаболического синдрома представлены в Таблице 3.16.

Таблица 3.14 – Уровни КК, миоглобина, натрия, глюкозы, общего белка, альбумина, креатинина, мочевины, ЛДГ, осмоляльности, КрД крови, инсулина кортизола в утренних пробах в 1 и 2 группах

Показатель	1 группа (n=15)		2 группа (n=7)	
	1 период	2 период	1 период	2 период
1	2	3	4	5
КК Ед/л	1400±200 / 1132 (979;1470) **	250±60 / 145 (98;197)	800±100 / 761 (294;1222) **	240±70 / 145 (121;258)
Миоглобин нг/мл	600±100 / 426 (279;665) **	90±40 / 44,2 (22,5;94,5)	260±70 / 252 (133;483) **	39±7 / 43 (17,3;51)
Натрий ммоль/л	140±0,9 / 140 (138;141)	138,2±0,8 / 138 (136;139)	142±2 / 141 (138;148)	136±2 / 134 (132;140)
Глюкоза ммоль/л	6,39±0,1 / 6,33 (6,0;6,7)	6,1±0,2 / 6,0 (5,64;6,2)	5,9±3 / 5,9 (5,2;6,5)	6,4±0,5 / 5,65 (5,15;6,5)
ОБ г/л	58,2±0,9 / 57,38 (56,2;59,6) **	69±2 / 69,9 (65,5;74,1)	58±2 / 58,7 (52,5;63,9)	65±2 / 63,6 (58,2;73)
альбумин г/л	28±0,7 / 28,4 (27;29,8) **	32±1 / 32,2 (30,2;34,1)	26±2 / 26,07 (20,9;30,8)	31±1 / 30,3 (30;32,3)
Креатинин мкмоль/л	73±3 / 69 (67;76) **	55±3 / 53 (44,5;59)	55±5 / 52 (46;61) **	48±6 / 40,7 (38;48)
Мочевина ммоль/л	7,6±0,5 / 7 (6,32;7,6)	4,9±0,5 / 4,0 (3,5;4,9)	7,9±0,7 / 8 (6,5;9,5)	4±0,8 / 3,38 (2,56;4,0)

## Продолжение таблицы 3.14

1	2	3	4	5
Осм мосм/кг	292±3 / 289 (284;296)	284±2 / 283 (280;285)	298±4 / 293 (288;307)	276±4 / 275 (268;284)
ЛДГ Ед/л	500±20 / 515 (455;534) **	400±30 / 412 (365;449)	510±70 / 477 (363;731) **	330±60 / 239 (179;440)
КрД мосм/кг	9±2 / 9,46 (7,48;11,83) **	8±1 / 7,98 (4,04;9,88)	10±1 / 9,35 (7,28;11,41) **	7±2 / 6,04 (2,31;11,78)
К-У мкг/дл	9±2 / 7,33 (1,05;12,6) **	17±1 / 16,5 (13,9;19,3)	12±4 / 15,4 (1,53;26,5) *	14±2/15,5 (7,47;18,5)
Инсулин мкЕд/мл	15±4 / 12,4 (8,1;26,2)	21±3 / 23,1 (11,1;28,1) *	16±3 / 14,3 (7,1;18,4)	19±2 / 17,3 (9,2;20,6)

Примечание. Данные представлены в виде ( $M\pm m$ ), Me [25%; 75%]; \* —  $p<0,05$  при сравнении между группами больных с различными исходами; \*\* —  $p<0,05$  при сравнении между различными периодами: 1 — проведения НВС; 2 — после прекращения НВС

Уровни КК, миоглобина, креатинина, ЛДГ, КрД были выше в 1 периоде, чем во втором в обеих группах ( $p<0,01$ ), что связано с остротой процессов, развивающихся в ответ на механическое повреждение, нейровоспаление. Уровни общего белка и альбумина в 1 периоде в обеих группах были ниже нормы ( $p<0,05$ ), и ниже, чем во 2 периоде ( $p<0,01$ ). Эти данные свидетельствуют о выраженных процессах ишемии, цитолиза и катаболизма в острейшем периоде ЧМТ. После прекращения НВС (2 период) уровень инсулина был выше у пациентов 1 группы в сравнении со 2 ( $p<0,05$ ), что свидетельствует об активном включении анаболических систем при его благоприятном течении заболевания.

Проводился анализ корреляций между изучаемыми показателями (Таблица 3.15). Число корреляций, как и в предыдущих исследованиях, преобладало во 2 периоде. Количество корреляций преобладало в 1 группе — метаболический ответ протекал более гармонично.

Таблица 3.15 – Корреляции между уровнями КК, миоглобина, натрия, глюкозы, общего белка, альбумина, креатинина, мочевины, ЛДГ, осмоляльности, КрД крови, инсулина и кортизола в утренних пробах

1 группа (n=15)		2 группа (n=7)	
1 период	2 период	1 период	2 период
+ АДсист/ К-У	+ К-У/АДсист	+ К-У/глюкоза	+ АКТГ-У/АДсист
+К-У/глюкоза	+ К-У/глюкоза	- глюкоза/Инс	+ АКТГ-У/глюкоза
+ Na/Осм	+КК/ЛДГ	+ Na/Осм	+ К-У/глюкоза
+ Инс/К-У	+ глюкоза / Инс	+ КК/ЛДГ	+ Na/Осм
+ КК/ЛДГ	+ Альбумин/ ОБ	-	+КК/ЛДГ
	+ Na/Осм	-	+ Альбумин/ ОБ
-	+ К-У/Инс	-	-
-	- глюкоза/Инс	-	-

Примечания. Коэффициент корреляции > 0,7; 1 период – проведения НВС; 2 период – после прекращения НВС; «+» - прямая корреляция; «-» - обратная корреляция

Таблица 3.16 – Абсолютные и относительные (%) показатели трофических и органных нарушений и у пациентов 1 и 2 группы

Показатель	1 группа (n=15)	2 группа (n=7)
Нарушения трофики кожи и слизистых	10 (66,7%)	7 (100%)
Органная дисфункция	8 (53,3%)*	7 (100%)
Полиорганная недостаточность	2 (13,3%)	2 (28,6%)
Итого (на одного пациента)	20 (1,33)	16 (2,28)

Примечание. \* —  $p<0,05$  при сравнении между группами больных с различными исходами

Трофических нарушений кожи и слизистых в период проведения НВС отмечалось меньше, чем после её прекращения. Во 2 группе они развивались чаще, чем в первой. Органная и полиорганная недостаточность также чаще регистрировалась у пациентов 2 группы. У пациентов 1 группы трофические нарушения и органная дисфункция носили преходящий характер.

Прогностическая ценность исследуемых показателей. У больных с благоприятным исходом (1 группа) в течение всего периода наблюдения регистрировались более высокие уровни ИЛ-10, чем у пациентов 2 группы ( $p < 0,01$ ); в динамике у них отмечалось снижение уровня NT-pro-BNP и ИЛ-6 ( $p < 0,01$ ).

Пациенты 2 группы по сравнению с больными 1 группы имели более высокие уровни ИЛ-8 в течение первых 5-7 дней и NT-pro-BNP после 7 суток ( $p < 0,05$ ); уровень TNF- $\alpha$  у них в динамике нарастал ( $p < 0,05$ ); уровень белка S-100 $\beta$  был выше, чем у пациентов 1 группы в обоих периодах наблюдения ( $p < 0,01$ ) (таблица 3.17). В динамике, после снижения к 3 суткам, у больных 2 группы отмечался повторный подъем белка S-100 $\beta$  к 7-9 суткам ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3.17 – Уровни белка S-100 $\beta$ , NT-proBNP и цитокинов в 1 и 2 группах

Показатель	1 группа (n=15)		2 группа (n=7)	
	1 период	2 период	1 период	2 период
1	2	3	4	5
Белок S-100 $\beta$ нг/мл	140±70 / 71,2 (26,9;377)	112±54 / 62,1 (21,3;284,5)	266±72 / 160,4 (96,1;388) *	247±84 / 147,8 (108,3;341,4)*
ИЛ-6 пг/мл	43±10 / 29,6 (11;49,4)	30±20 / 18,9 (6,3;92,3)	37±10 / 27,3 (18,7;72)	34±9 / 37,9 (15,05;41,8)

## Продолжение таблицы 3.17

1	2	3	4	5
ИЛ-8 пг/мл	18±3/13,6 (12,2;16,4)	14±3 /13,8 (7,1- 18,2)	24±5 / 21,5 (16;37)*	17±2 / 17 (17,5;21,4)*
ИЛ-10 пг/мл	10±2/9,95 (7,18;11,2)	4±1 / 3,1 (2;7,18) *	4±3,5 / 3,1 (2;8)	2,5±2 / 2,7 (1,1;4)
TNF- $\alpha$ пг/мл	12±1 / 11,6 (10,6;12,7)	11±2 / 12,4 (6,8;15,7)	10±2 / 8,59 (5,8;15,2)	12±1 /12,4 (7,72;14,2)
К-У мкг/дл	9±2 / 7,33 (1,05;12,6)	17±1 / 16,5 (13,9;19,3) **	12±4 / 15,4 (1,53;26,5) *	14±2 / 15,5 (7,47;18,5)
NT-proBNP пг/мл	240±40 / 178 (135;188)	80±20 / 61,1 (48;86,9)	1500±1000 / 1323 (40,7;3816)*	500±300 / 354 (41;1283) *

Примечание. Данные представлены в виде ( $M\pm m$ ), Me [25%; 75%]; \* —  $p<0,05$  при сравнении между группами больных с различными исходами; проведения НВС; 2 – после прекращения НВС

При повышении уровня NT-pro-BNP более 700 пг/мл и/или отсутствии его снижения до нормальных показателей в динамике отмечался неблагоприятный исход заболевания – глубокая инвалидизация или летальный исход ( $p < 0,01$ ).

Проводился анализ корреляций между уровнями АКТГ, кортизола в утренних и вечерних пробах, концентрацией ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, TNF- $\alpha$ , NT-proBNP, белка S-100 $\beta$ , Таблица 3.18.

NT-pro-BNP имел высокий коэффициент корреляции с уровнями КК и ЛДГ во всех группах, уровнями провоспалительных цитокинов в ряде наблюдений во 2 группе.

При оценке вероятности неблагоприятного исхода в зависимости от продолжительности НВС выявлено, что она тем ниже, чем дольше (7 суток и более) продолжительность НВС.

Таблица 3.18 –Корреляции между уровнями NT-pro-BNP, К-У, ИЛ-6, ИЛ-10

1 группа (n=15)		2 группа (n=7)	
(н)	(п/н)	(н)	(п/н)
+ NT-pro-BNP / ИЛ-10	+ ИЛ-8 / ИЛ-10	-	-
+ NT-pro-BNP / ИЛ-6	-	-	-
+ NT-pro-BNP / К-У	-	-	-

Примечания. Коэффициент корреляции > 0,7; 1 период – проведения НВС; 2 период – после прекращения НВС; «+» - прямая корреляция.

В результате проведенного исследования были разработаны критерии и алгоритмы диагностики, дифференциальной диагностики и лечения ПСГА (Таблицы 3.19, 3.20, Рисунок 3.1).

Таблица 3.19 – Критерии синдрома ПСГА

Показатели/Баллы	0	1	2	3
1	2	3	4	5
<b>Основные критерии</b>				
ЧСС (уд/ми)	< 100	110-119	120-139	≥140
АДсист (мм рт. ст.)	< 140	140-159	160-179	≥180
ЧД (в мин)	< 18	18-23	24-29	≥30
Индекс Кердо	0	+1 -+10	+10 -+20	≥+21
Температура °C	< 37	37-37,9	38-38,9	≥39
Повышение мышечного тонуса (по шкале спастичности Ашвортса)	0	1-2	3	4-5
Частота эпизодов вегетативной нестабильности (за 24 часа)	0	1-3	4-6	>6

Дополнительные критерии				
1	2	3	4	5
Показатели/Баллы	0	1	2	3
Уровень сознания (по ШКГ)	15	14-13	12-10	<10
Гипергидроз	нет	+	++	+++
Гиперемия кожи	нет	+	++	+++
Альбумин г/л	34-48	28-34	22-28	<22
ЭЭГ признаки ирритации диэнцефальных структур	нет	+	++	+++

Примечание. Оценка проводилась при условии нормоволемии, SpO<sub>2</sub>>95%, pO<sub>2</sub>>60 мм рт. ст., pCO<sub>2</sub><45 мм рт. ст. в артериальной крови, гликемии >3,5 ммоль/л; слабая выраженность признака + ; умеренная выраженная признака ++; сильная выраженная признака +++

Интерпретация результатов: 0 баллов – нет данных за ПСГА; 1-7 баллов по основным критериям, не более 5 баллов по дополнительным – слабо выраженный синдром ПСГА; 8-14 баллов по основным критериям, не более 10 баллов по дополнительным – умеренный синдром ПСГА; 15-21 баллов – по основным критериям, 10-15 баллов по дополнительным – выраженный синдром ПСГА.

Таблица 3.20. – Дифференциальные критерии ПСГА

Показатели/Баллы	1	2	3
ΔT <sup>0</sup> C	>0,5	>0,7	≥1
Прокальцитониновый тест (нг/мл)	>0,5	>2	>10
Наличие болевого синдрома	+	++	+++
ЧСС (уд/мин)	80-99	60-79	<60
АД сист (мм рт. ст.)	90-100	80-90	<80
Температура °C	<36	<35,5	<35

Оценка болевого синдрома у пациентов с сохраненным сознанием проводилась по 5-балльной вербальной шкале, где 1 балл = +; 2-3 балла = ++; 4 балла = +++

Интерпретация результатов: 1-5 баллов – возможно сочетание ПСГА с другими состояниями, требующими дополнительной диагностики и лечения; 5-11 баллов – синдром ПСГА сомнителен или не является ведущим; 11-18 баллов – синдром ПСГА исключается.

Дифференциальные критерии использовались при первичной и каждой последующей оценке выраженности ПСГА.

Оценка по собственным шкалам не имела достоверных различий с международными критериями (Таблицы 3.21). Использование дифференциальных критериев позволило исключить синдром ПСГА у 2 пациентов.

Таблица 3.21. – Оценка выраженности ПСГА по международным и собственным критериям

Показатель	1 группа (n=15)		2 группа (n=7)	
	1 период	2 период	1 период	2 период
ПСГА <sup>1</sup> (баллы)	2±2 / 2 (0;4)	6±4 / 7 (4;10) *	2±1/2 (0;5)	7±7 / 10 (4;14) *
ПСГА <sup>2</sup> (баллы)	2±1 / 2 (0;3)	7±2 / 8 (5;14) *	2±2 / 2 (0;4)	9±5 / 12 (4;16) *

Примечание. Данные представлены в виде ( $M \pm m$ ), Me [25%; 75%]; \* —  $p < 0,05$  при сравнении между различными периодами: 1 период – проведения НВС; 2 период – после прекращения НВС; ПСГА<sup>1</sup> – оценка по международным критериям; ПСГА<sup>2</sup> – оценка по собственным основным критериям

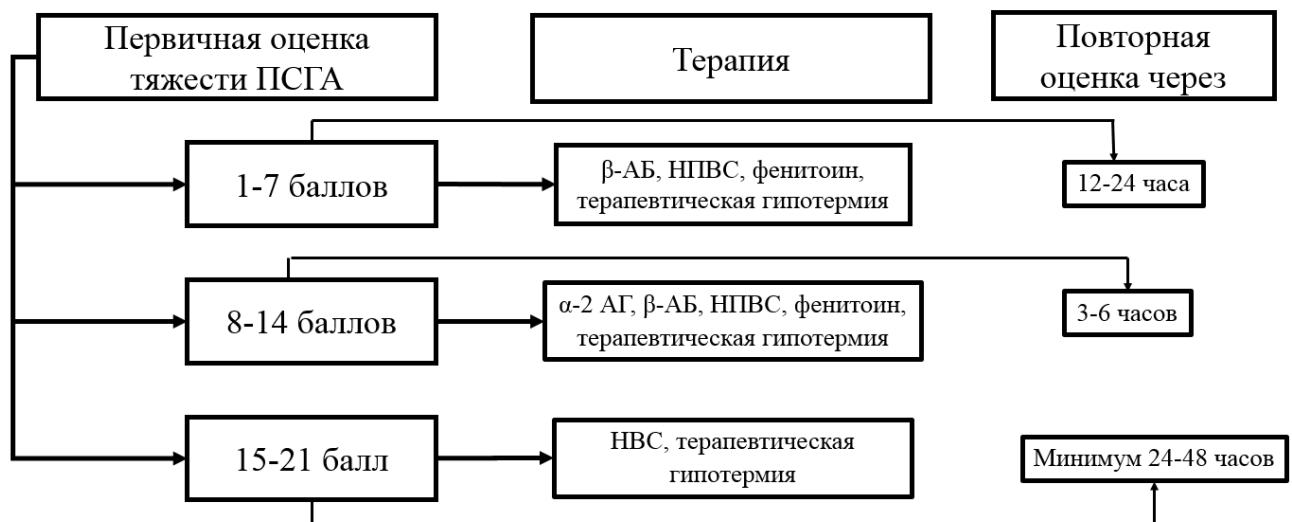


Рисунок 3.1 – Алгоритм оценки и лечения синдрома ПСГА

Лечение проводилось с учетом полученных при оценке по собственным критериям. Слабо выраженный синдром ПСГА (1-7 баллов) – фармакотерапия: бета-адреноблокаторы ( $\beta$ -АБ), фенитоин, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС); физические методы охлаждения (с 2011 года применялась краниоцеребральная гипотермия (КЦГ) в режиме терапевтической гипотермии). Умеренный синдром ПСГА (8-14 баллов) – фармакотерапия:  $\beta$ -АБ, фенитоин, альфа-2 адrenoагонист ( $\alpha$ -2 АГ) клонидин или дексмедетомидин, НПВС; физические методы - терапевтическая гипотермия (КЦГ). Выраженный синдром ПСГА (15-21 балл) – НВС (опиоидный анальгетик,  $\alpha$ -2 АГ, гипнотик); физические методы охлаждения - терапевтическая гипотермия (КЦГ). Длительность терапии определялась индивидуально, после повторной оценки состояния больного.

### 3.3. Клинические примеры

Пример 1. Больной И-ов, 38 лет поступил в отделение реанимации РНХИ им. проф. А.Л. Поленова на 2 сутки после получения тяжелой ЧМТ (сбит автомобилем) с диагнозом: изолированная ЧМТ, ушиб головного мозга тяжелой

степени, перелом основания черепа (передняя черепная ямка), диффузное аксональное повреждение III степени.

Больному с первых суток травмы с целью формирования лечебной доминанты, вегетативной стабильности проводилась НВС: тиопентал натрия 2 мг/кг, фентанил 1,5 мкг/кг, клофелин 0,6 мкг/кг. В РНХИ продолжено проведение НВС в том же объеме. ИВЛ с параметрами нормовентиляции. На фоне проведения НВС зрачки S=D, медикаментозно сужены. Мышечный тонус снижен. Кожный покров обычной окраски, формирующиеся параорбитальные гематомы, микроциркуляция удовлетворительная, лицо сальное. С аппаратом ИВЛ синхронизирован, ИВЛ с параметрами нормовентиляции, SpO<sub>2</sub>-99%, PaO<sub>2</sub>-90-110 мм. рт. ст., PaCO<sub>2</sub> 36-38 мм. рт. ст.. АД 125/70 мм рт. ст., ЧСС 74 уд/мин, ритм синусовый. Температура 37,1°C. Выраженность ПСГА 0-2 балла по международным и собственным критериям.

На 3-и сутки пребывания в отделении реанимации выполнена трахеостомия. В течение 3 суток (2, 3, 4 сутки пребывания в отделение реанимации) наблюдались симптомы несахарного мочеизнурения. Получал десмопрессин.

На 7 сутки по СКТ легких верифицирована правосторонняя нижнедолевая пневмония. По СКТ ГМ – ликворные гидромы над обеими лобными долями. Дважды проводилась ЭхоКГ – патологических изменений не выявлялось. РСТ в течение всего периода наблюдения менее 0,5 нг/мл.

НВС проводилась в течение 10 дней. После её прекращения у больного отмечались симптомы вегетативной нестабильности: сальность лица, периодически гипергидроз, эпизоды тахикардии и гипертермии с ΔT°C менее 0,5 °C, что свидетельствовало о преимущественно центральном генезе лихорадки. При оценке выраженности синдрома ПСГА по международным критериям: 5-7 баллов по шкале обязательных критериев, 11 баллов – по дополнительным. Суммарная оценка – 18 баллов – диагноз ПСГА весьма вероятен. По собственным критериям 9-11 баллов по основной шкале, 6 – по дополнительной, 2 балла – по дифференциальной. Синдром ПСГА также был подтвержден, степень выраженности по обеим шкалам - умеренная. В течение 72 часов проводилась

КЦГ. Для создания вегетативной стабильности больной получал клонидин 0,7-0,3 мкг/кг/ч в течение 3 суток, фенитоин по 0,117 2-3 раза в сутки до выписки, бисопролол 2,5 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней. На этом фоне вегетативно стабилен.

На 11 сутки больной в сознании, доступен контакту. К 14 суткам переведен на самостоятельное дыхание.

С момента поступления до 21 суток проводилась антибактериальная терапия, смена препаратов проводилась с учетом чувствительности флоры к антибактериальным препаратам. На 19 сутки по данным СКТ легких регресс воспалительных изменений. На 9 и 21-23 сутки отмечались полиурия, натрийурез, что сопровождалось снижение уровня натрия крови – симптомы CSWS. Проводилась терапия, направленная на поддержание ОЦК, восполнение электролитных потерь.

Пациент деканюлирован на 21 сутки, когда полностью восстановились функции глотания. К 35 суткам состояние стабильное, в сознании, контактен, адекватен, самостоятельно сидит, стоит с поддержкой. Тетрапарез 4 балла. Сохраняется сальность кожи лица. Не лихорадит. В удовлетворительном состоянии переведен в отделение реабилитации.

За период нахождения в отделение реанимации получала терапию, направленную на поддержание нормоволемии, антибактериальную, низкомолекулярные гепарины, нейропротективную, гастропротективную, симптоматическую.

Динамика изменений основных исследуемых показателей отражена на Рисунках 3.2-3.11.

На графике (Рисунок 3.2) видно, что изменения уровней натрия и осmolальности крови носят односторонний характер, и их изменения не зависят от уровня NT-proBNP.

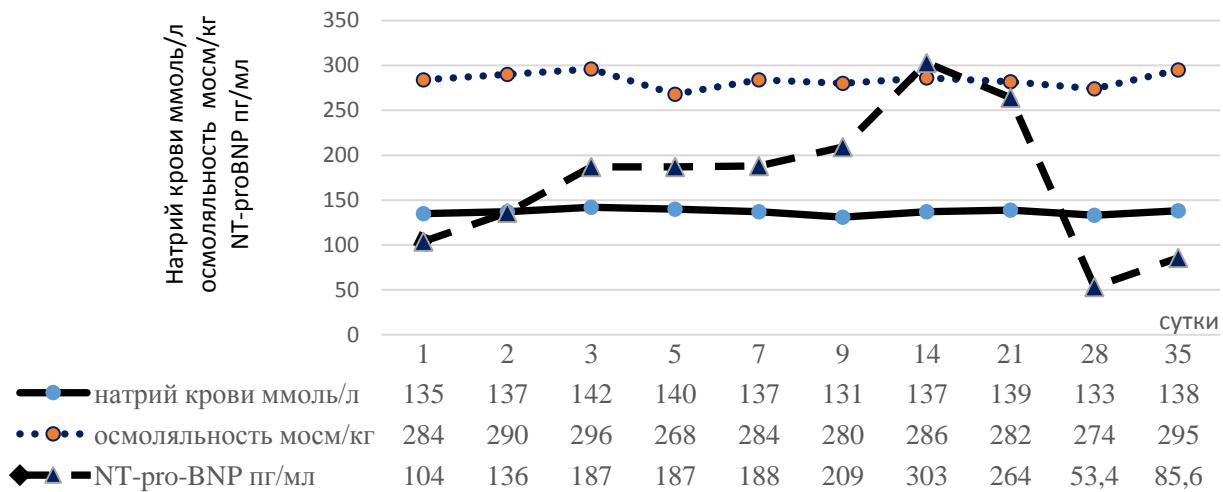


Рисунок 3.2 – Динамика уровней натрия, осмоляльности крови и NT-proBNP у больного И-ова

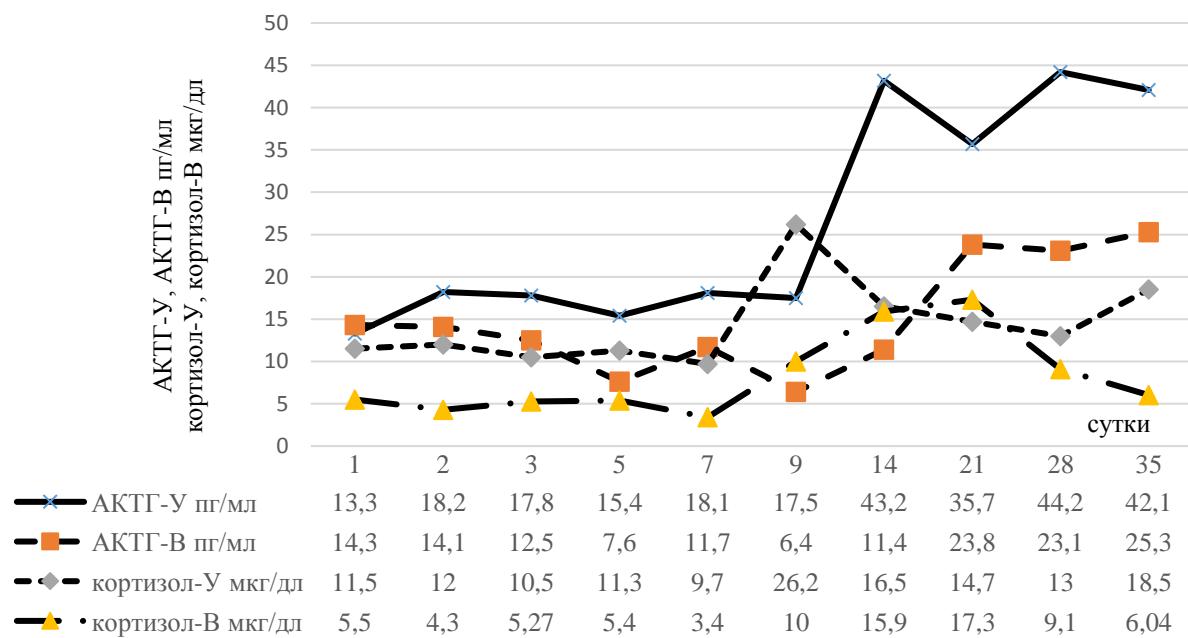


Рисунок 3.3 – Динамика уровней АКТГ и кортизола в утренних и вечерних пробах у больного И-ова

По данным представленным на рисунке 3.3 видно, что уровни АКТГ и кортизола в период проведения НВС находятся в пределах нормальных значений, ритм суточной секреции сохранен. Рост исследуемых показателей отмечается после прекращения НВС, уровни АКТГ и кортизола несколько превышают

нормальные значения, ритм суточной секреции нарушен, что свидетельствует о повышенной активности гипофизарно-надпочечниковой системы. Достоверных корреляций между уровнями АКТГ и кортизола не выявляется.

Полученные лабораторные данные совпадают с клиническими, которые свидетельствуют о нарастании вегетативной нестабильности в период после прекращения НВС. НВС способствовала снижению уровню гипофизарно-надпочечниковой активности с сохранением циркадных ритмов секреции и позволила таким образом уменьшить выраженность стрессорного ответа на тяжелое повреждение головного мозга в острейшую фазу заболевания.

По данным представленным на рисунке 3.4 видно, что в период проведения НВС снижались уровни ТТГ, уровни свT3 снижались кратковременно. Уровни свT4 в течение всего периода наблюдения не выходили за пределы нормальных значений. Выявляются корреляции между уровнями ТТГ и свT3, свT4 и ЧСС.

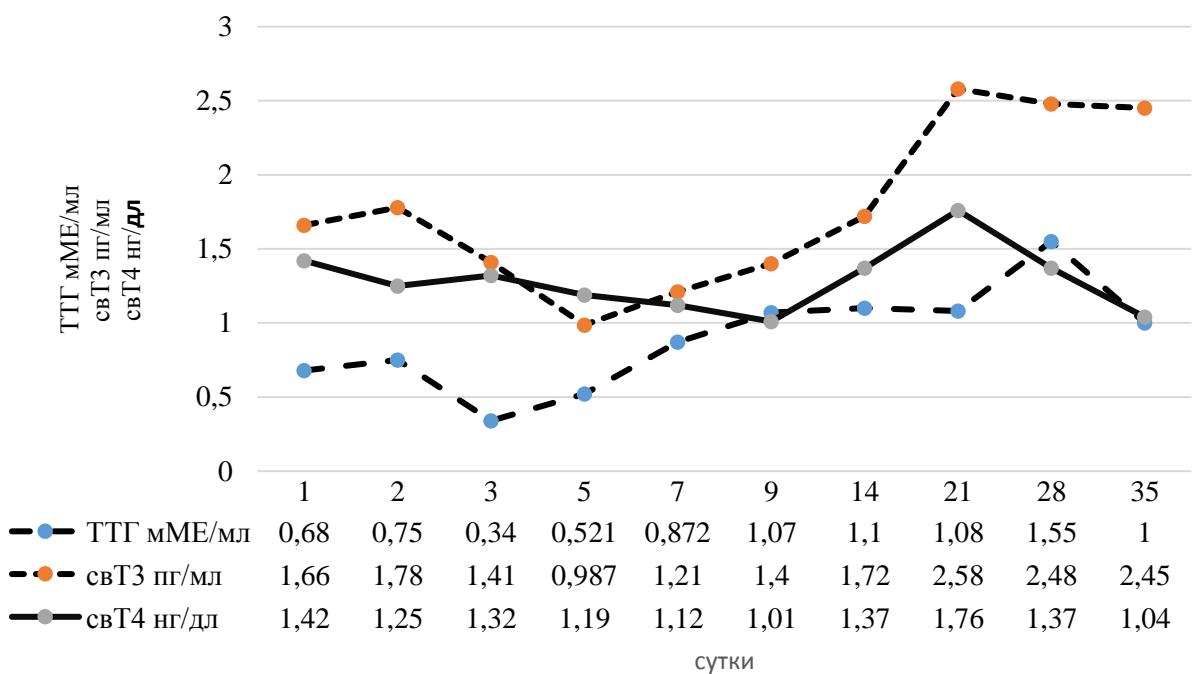


Рисунок 3.4 – Динамика уровней ТТГ, свT3 и свT4 у больного И-ова

На диаграмме (Рисунок 3.5) отчетливо видно, что первые 14 дней уровни СТГ и пролактина, несмотря на проведение НВС, выше, чем в последующие 2

недели. Таким образом уровни пролактина и СТГ, как и другие стрессорные гормоны динамично изменяются в зависимости от фазы течения заболевания и функционального состояния больного,

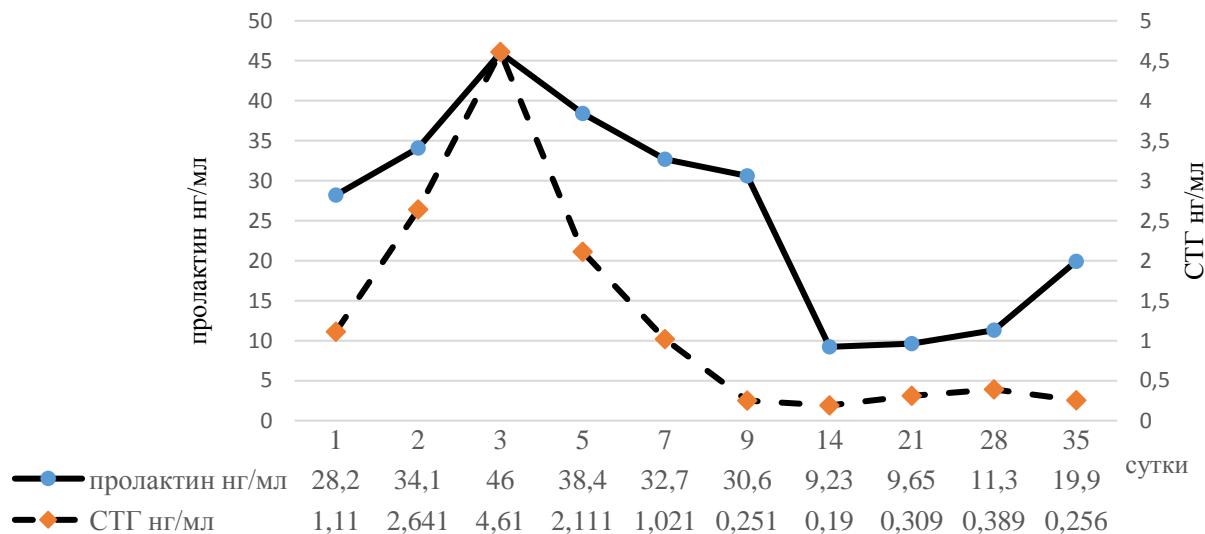


Рисунок 3.5. – Динамика уровней пролактина и СТГ у больного И-ова. Показатели уровней СТГ отражены на вспомогательной оси

По данным представленной диаграмме (Рисунок 3.6) можно судить о снижении уровней общего белка и альбумина в острейшем периоде, что связано с активацией катаболических процессов. В динамике оба показателя приходят в норму. Высокие уровни КК и ЛДГ в острейшем периоде свидетельствуют об ишемических процессах и цитолизе, в динамике мы видим нормализацию этих показателей (тропониновые тесты были отрицательными). Уровни гликемии не превышают нормальные значения в течение всего периода наблюдения, что свидетельствует о достаточном уровне НВС.

Наиболее выраженный цитокиновый ответ наблюдался со стороны ИЛ-6. Пик цитокиновой реакции пришелся на 5 сутки (Рисунок 3.7). Уровни ИЛ-8 и TNF- $\alpha$  оставались умеренно повышенными в течение всего периода наблюдения. Уровни ИЛ-10 хорошо коррелировали с уровнями провоспалительных цитокинов. В период после прекращения НВС, несмотря на сохраняющиеся до 19 суток воспалительные осложнения, уровень провоспалительных цитокинов снижался. Лейкоциты были умеренно повышены с первых суток (реакция на травму), в

далнейшем их повышенный уровень поддерживался в том числе и инфекционными осложнениями. По мере стабилизации состояния больного уровни лейкоцитов нормализовались. Температурная реакция в период проведения НВС была выражена умерено, она достигала фебрильных цифр при присоединении инфекционных осложнений и развитии вегетативной нестабильности во 2 период (14-21 сутки). По мере регресса инфекционно-воспалительных осложнений и достижения вегетативной стабильности лихорадка регрессировала. Выявлялась корреляция между уровнями интерлейкинов и лейкоцитов. Полученные данные свидетельствуют о развитии асептического воспалительного ответа на ЧМТ, который с течением болезни, присоединением осложнений становился смешанным. Однонаправленность изменений уровней цитокинов, лейкоцитов свидетельствует о гармоничности воспалительной реакции, сопряженности про- и противовоспалительного ответа.

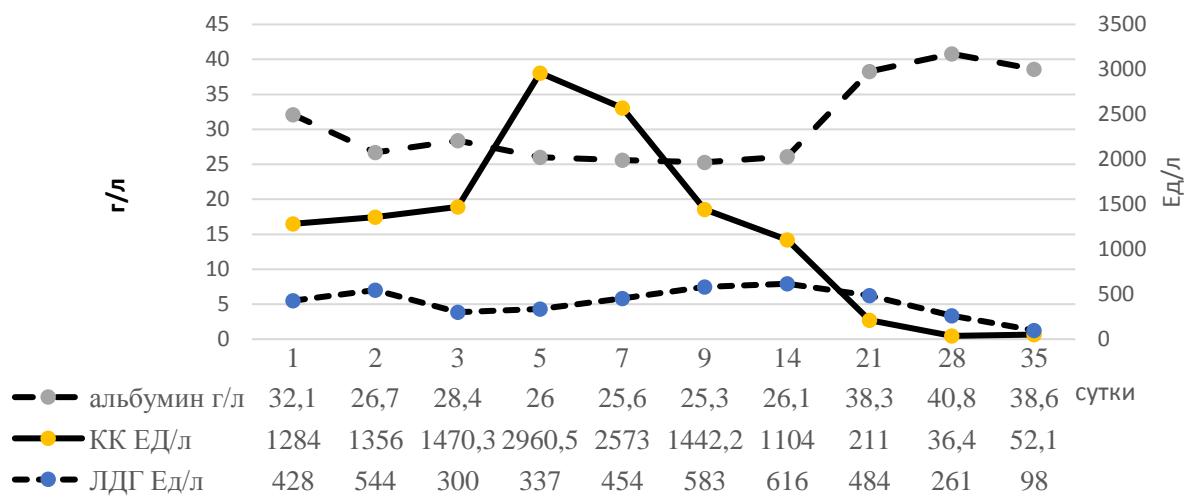


Рисунок 3.6 – Динамика уровней КК, ЛДГ (на вспомогательной оси), альбумина, у больного И-ова

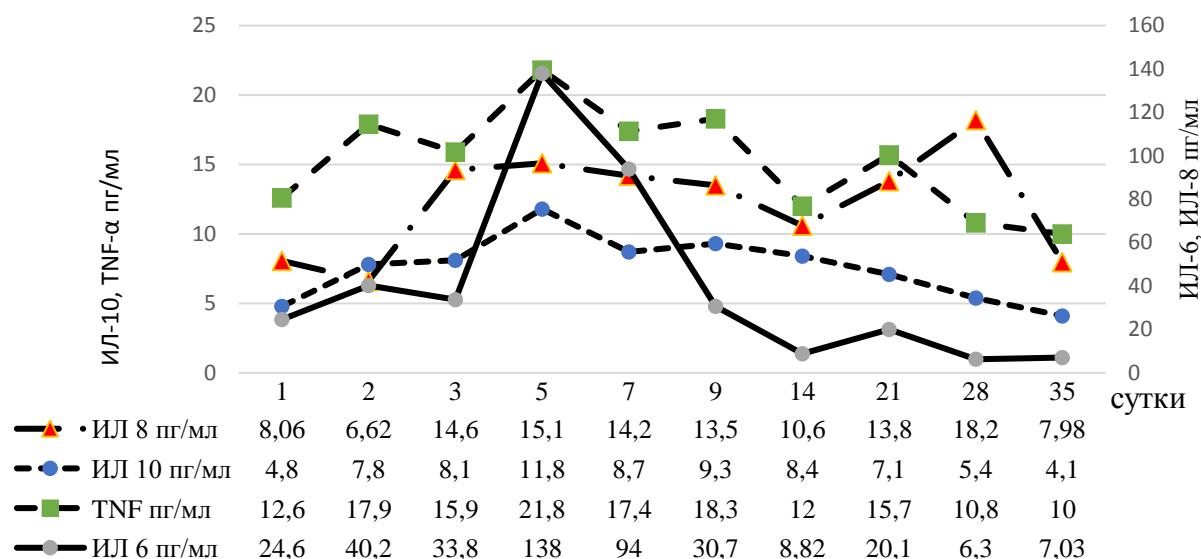


Рисунок 3.7 – Динамика ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, TNF-α у больного И-ова

По динамике данных на Рисунке 3.8 видно, что во время проведения НВС отмечалась относительная вегетативная стабильность, а после прекращения проведения НВС периоде развилась симпатотония, что требовало введения вегетостабилизирующих препаратов.

Уровни NT-proBNP и белка S-100 $\beta$  (рисунок 3.9) значительно повышаются в ответ на повреждение, причем уровень NT-proBNP остается высоким гораздо дольше, чем белок S-100 $\beta$ . Изменения концентрации NT-proBNP отражают динамику функционального состояния пациента, так его подъем к 14 суткам сопряжен с развитием вегетативной нестабильности, а нормализация совпадает с нормализацией состояния пациента – ясное сознание, расширение двигательных функций, уменьшение выраженности катаболических процессов.

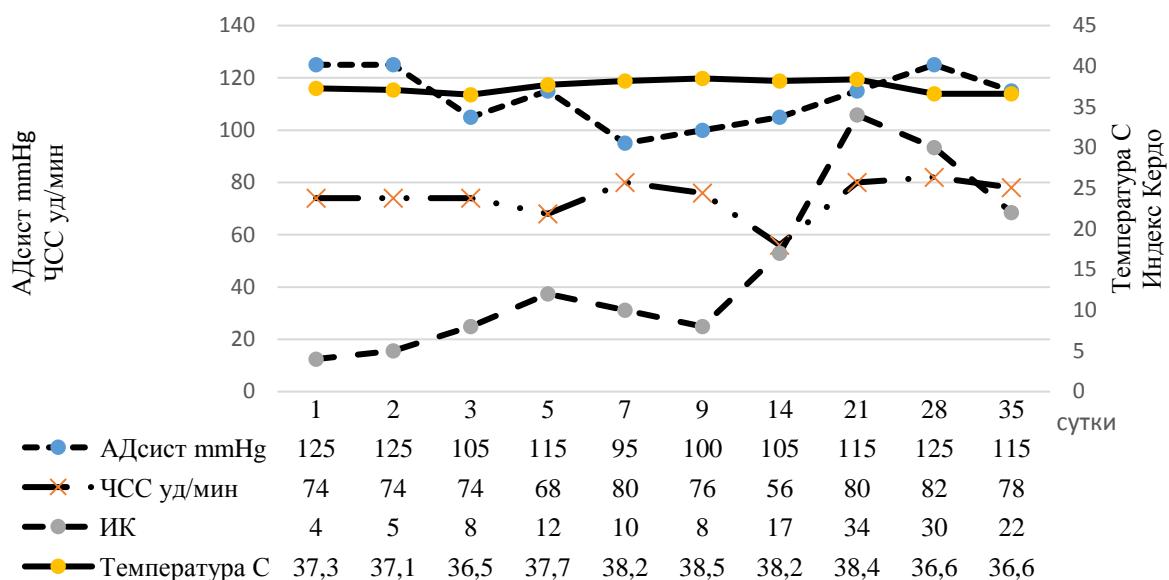


Рисунок 3.8 – Динамика температуры, индекса Кердо (на вспомогательной шкале), АДсист ЧСС, у больного И-ова

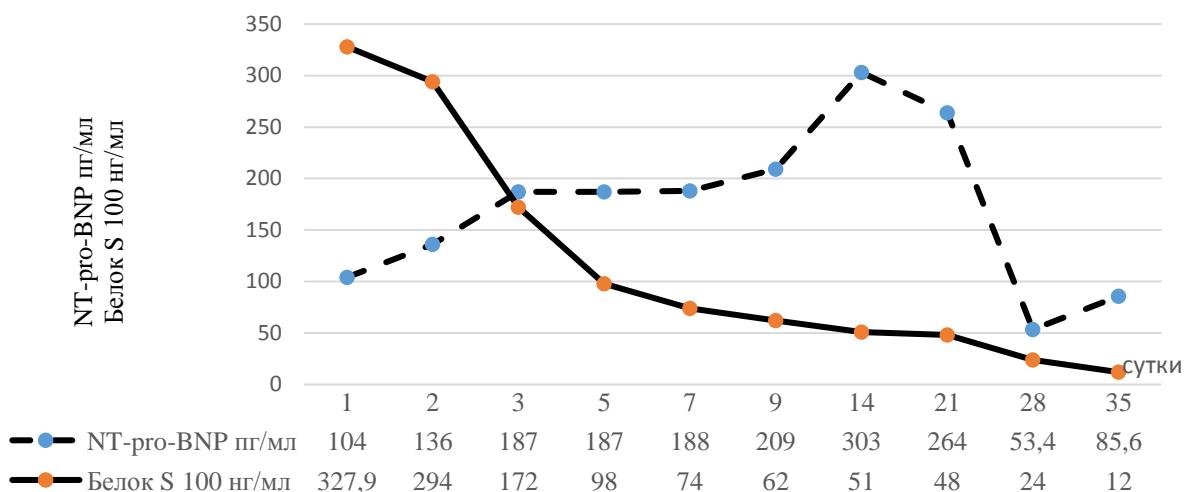
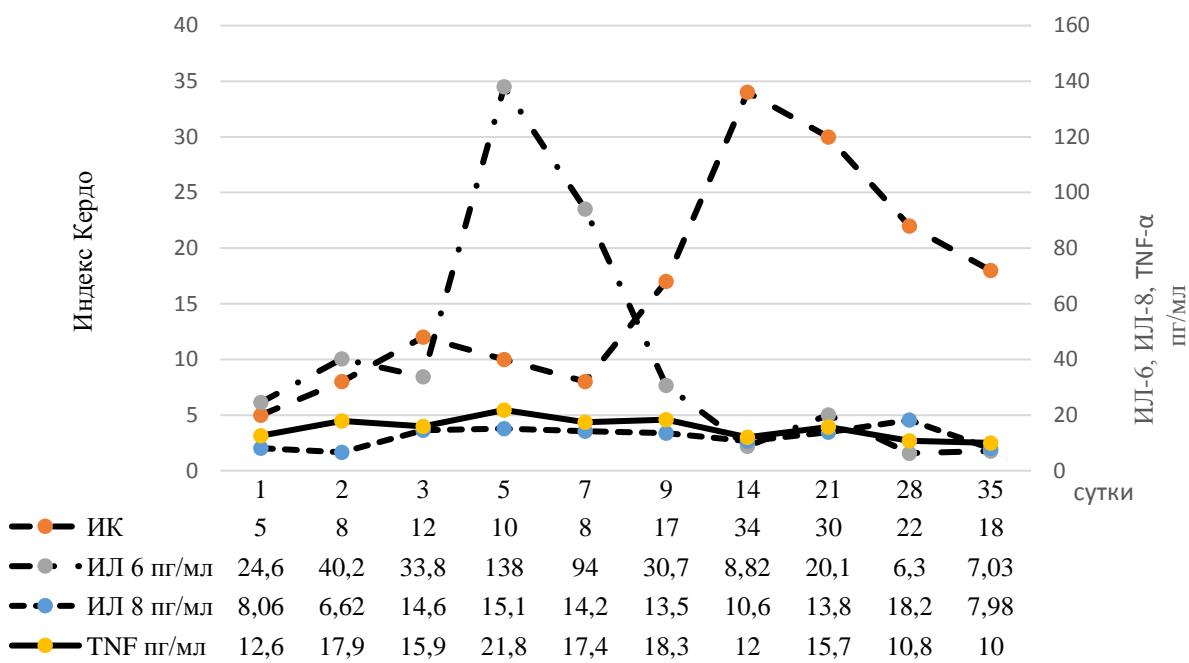
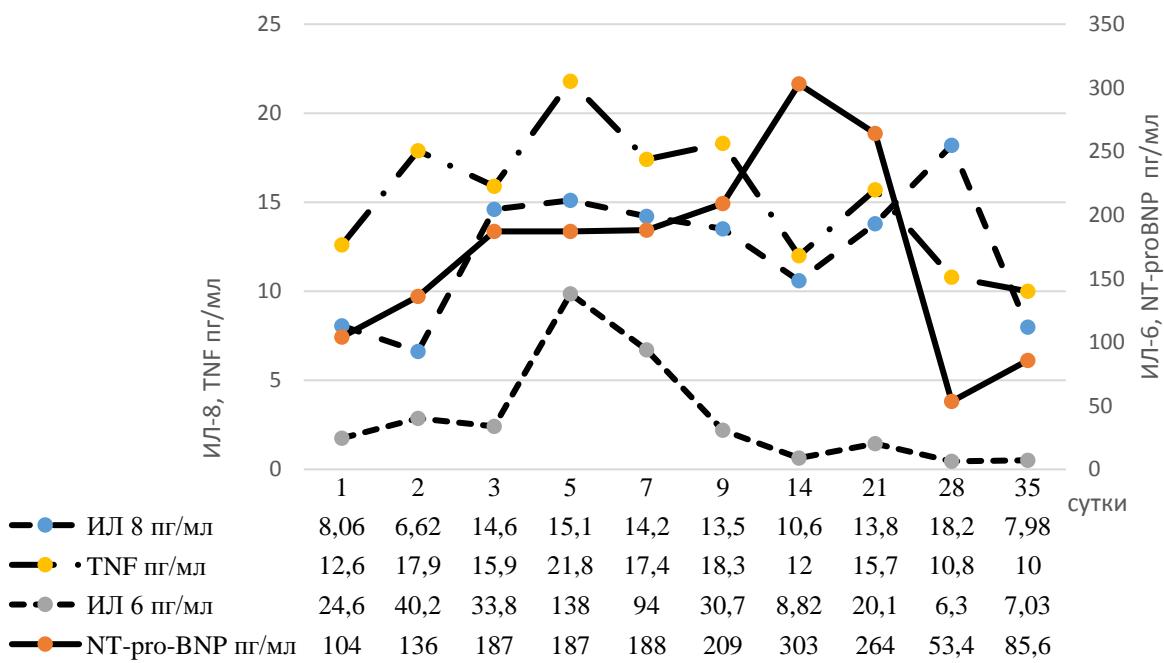


Рисунок 3.9 – Динамика уровней NT-proBNP и белка S 100 $\beta$  у больного И-ова

По динамике показателей на Рисунках 3.10 и 3.11 видно, что изменения ИК и провоспалительных цитокинов носят разнонаправленный характер, что свидетельствует об отсутствии четкой связи между гемодинамическими проявлениями симпатотонии и воспалительными процессами. Уровни NT-proBNP и провоспалительных цитокинов не имели односторонних динамических изменений.

Рисунок 3.10 – Динамика ИЛ-6, ИЛ-8, TNF- $\alpha$ , индекса Кердо у пациента И-оваРисунок 3.11 – Динамика уровней ИЛ-6, ИЛ-8, TNF- $\alpha$  и NT-proBNP у больного И-ова

Таким образом, мы видим, что у пациента в ответ на тяжелое повреждение ГМ травматического генеза развился гармоничный, адекватный ответ со стороны

нейроиммunoэндокринной системы. НВС позволила несколько ограничить и структурировать реакции на повреждение, не нарушая их адаптивных свойств, а лишь контролируя избыточность. Это, на наш взгляд, позволило снизить количество вторичных осложнений и улучшить исход заболевания. По шкале Карновского – 70-80 баллов, по ШИГ – 4 балла.

Пример 2. Больной И-ев, 31 год, поступил в отделение реанимации РНХИ им. проф. А.Л. Поленова на 2 сутки после получения тяжелой ЧМТ (участник ДТП) с диагнозом: изолированная ЧМТ, ушиб ГМ тяжелой степени, перелом основания черепа (средняя черепная ямка), САК, контузионные очаги в обеих лобных долях, левой височной доле.

Больному с первых суток травмы находилась на ИВЛ, получал Тиопентал натрия 3 мг/кг/ч. При поступлении состояние тяжелое, проводится ИВЛ, кожные покровы обычной окраски, микроциркуляция удовлетворительная, лицо сальное. Зрачки S=D, медикаментозно сужены. Мышечный тонус повышен в правых конечностях. На болевой раздражитель повышение тонуса в разгибателях правых конечностей. При оценке выраженности синдрома ПСГА по международным критериям: 12 баллов по шкале обязательных критериев, 9 баллов – по дополнительным. Суммарная оценка – 21 балл – диагноз ПСГА весьма вероятен. По собственным критериям 15 баллов по основной шкале, 10 – по дополнительной, 1 балл – по дифференциальной – выраженный синдром ПСГА. По данным СКТ ГМ: желудочки сужены, определяется сглаженность борозд и извилин, охватывающие цистерны определяются, субарахноидальное кровоизлияние, контузионные очаги в обеих лобных долях, левой височной доле. С 1 суток поступления в РНХИ начато проведение НВС: тиопентал натрия 3 мг/кг, фентанил 1,0 мкг/кг, клофелин 0,4 мкг/кг. В течение 72 часов проводилась КЦГ. На этом фоне выраженность ПСГА 0-6 баллов (по международным и собственным основным критериям). На третий сутки после поступления выполнена трахеостомия.

Проведение НВС продолжалось в течение 10 суток. Попытки выведения из НВС на 7 сутки привели к развитию вегетативной нестабильности: тахикардия,

тахипноэ, артериальная гипертензия, Выраженность ПСГА до 14 баллов по международным критериям, 16 баллов – по собственным. Продолжена НВС в прежнем объеме, на этом фоне: зрачки S=D, медикаментозно сужены, мышечный тонус снижен, кожный покров обычной окраски, микроциркуляция удовлетворительная, лицо сальное, с аппаратом ИВЛ синхронизирован. ИВЛ с параметрами нормовентиляции, SpO<sub>2</sub>-99%, PaO<sub>2</sub>-90-110 мм рт. ст., PaCO<sub>2</sub> 36-38 мм рт. ст. АД 110-120/70 мм рт. ст., ЧСС 74-80 уд/мин, ритм синусовый. Лихорадил субфебрильно. Выраженность ПСГА 0-8 баллов по международным и собственным критериям.

В течение 3 суток (4, 5, 6 сутки пребывания в отделение реанимации) наблюдались симптомы несахарного мочеизнурения. Получал десмопрессин.

На 5 сутки на СКТ легких верифицирована двухсторонняя нижнедолевая пневмония. На СКТ ГМ – контузионные очаги в обеих лобных долях и левой височной доле, умеренно выраженная гидроцефалия. Дважды проводилась ЭхоКГ – патологических изменений не выявлялось. С 7 суток – инфекция мочевыводящих путей. РСТ в течение всего периода наблюдения менее 0,5 нг/мл.

На 10 сутки прекращена НВС, открывает глаза, контакту не доступен. Отмечаются симптомы вегетативной нестабильности: сальность лица, периодически гипергидроз, эпизоды тахикардии и гипертермии с ΔT<sup>0</sup>С менее 0,5-0,8 °C, что свидетельствовало о смешанном (центральный и инфекционный) генезе лихорадки. Выраженность ПСГА 8-14 баллов (по собственным и международным критериям). С 12 суток появились трофические нарушений кожи на крестце, пятых пальцах (пролежни 1-2 ст). С целью уменьшения симпатической гиперактивности пациент получал клонидин 0,7-0,3 мкг/кг/ч в течение 3 суток, в дальнейшем – фенитоин по 0,117 2-3 раза в сутки до выписки.

С 16 суток переведен на самостоятельное дыхание. С момента поступления до 28 суток проводилась антибактериальная терапия, смена препаратов проводилась с учетом чувствительности флоры. На 27 сутки по данным СКТ легких – регресс воспалительных изменений.

К 45 суткам состояние тяжелое, малое сознание, тетрапарез. Дефицит массы тела. Сохраняется сальность кожи лица, периодически гипергидроз. Дыхание спонтанное через трахеостому. Периодически (2-3 раза в сутки) возникают эпизоды тахикардии до 120 уд/мин. Не лихорадит. Выраженность ПСГА 2-9 баллов (по собственным и международным критериям). Переведен в отделение реабилитации.

За период нахождения в отделение реанимации получал терапию, направленную на поддержание нормоволемии, антибактериальную, низкомолекулярные гепарины, нейропротективную, гастропротективную, симптоматическую.

Динамика изменений основных исследуемых показателей отражена на Рисунках 3.12-3.21.

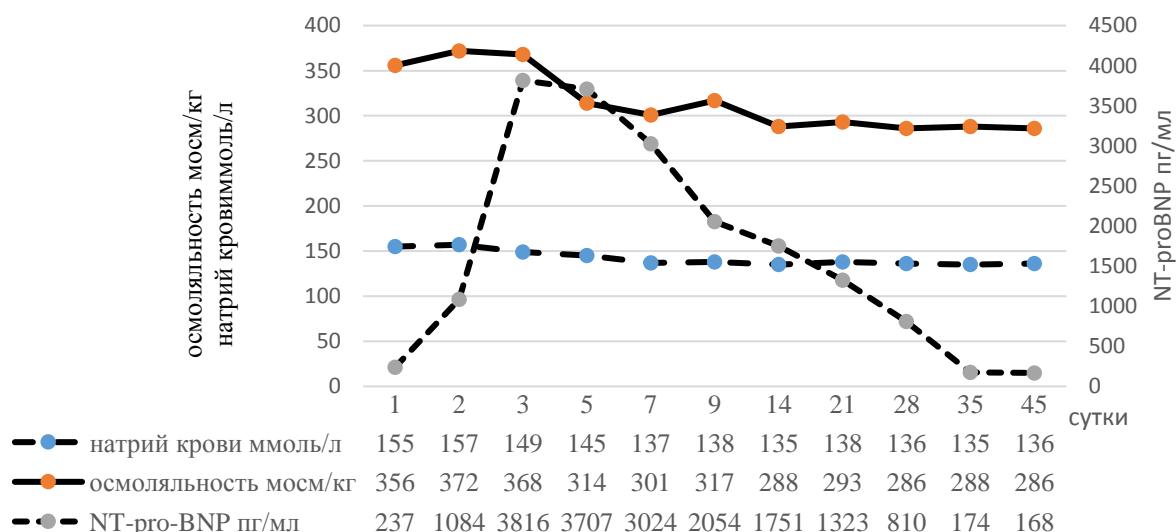


Рисунок 3.12 – Динамика уровней NT-proBNP (на вспомогательной шкале), натрия, осмоляльности крови у больного И-ева

На графике (Рисунок 3.12) видно, что изменения уровней натрия и осмоляльности крови носят односторонний характер, хотя тренд показателей натрия выражен слабо. Динамика уровней натрия и осмоляльности не коррелируют с уровнями NT-proBNP.

По данным представленным на Рисунке 3.13 видно, что уровни К-У и К-В в период проведения НВС превышают нормальные значения, нарушен ритм суточной секреции. В динамике, в период после прекращения НВС, виден рост АКТГ, уровни К-У остаются высокими. Это может свидетельствовать о сохраняющемся гиперкортицизме, нарушении обратных гипофизарно-надпочечниковых связей, нарушении циркадности ритмов выработки гормонов вследствие тяжелого повреждения ГМ. НВС способствовала снижению уровню гипофизарно-надпочечниковой активности, но не предотвратила закрепления патологического гиперфункционирования ГНС.

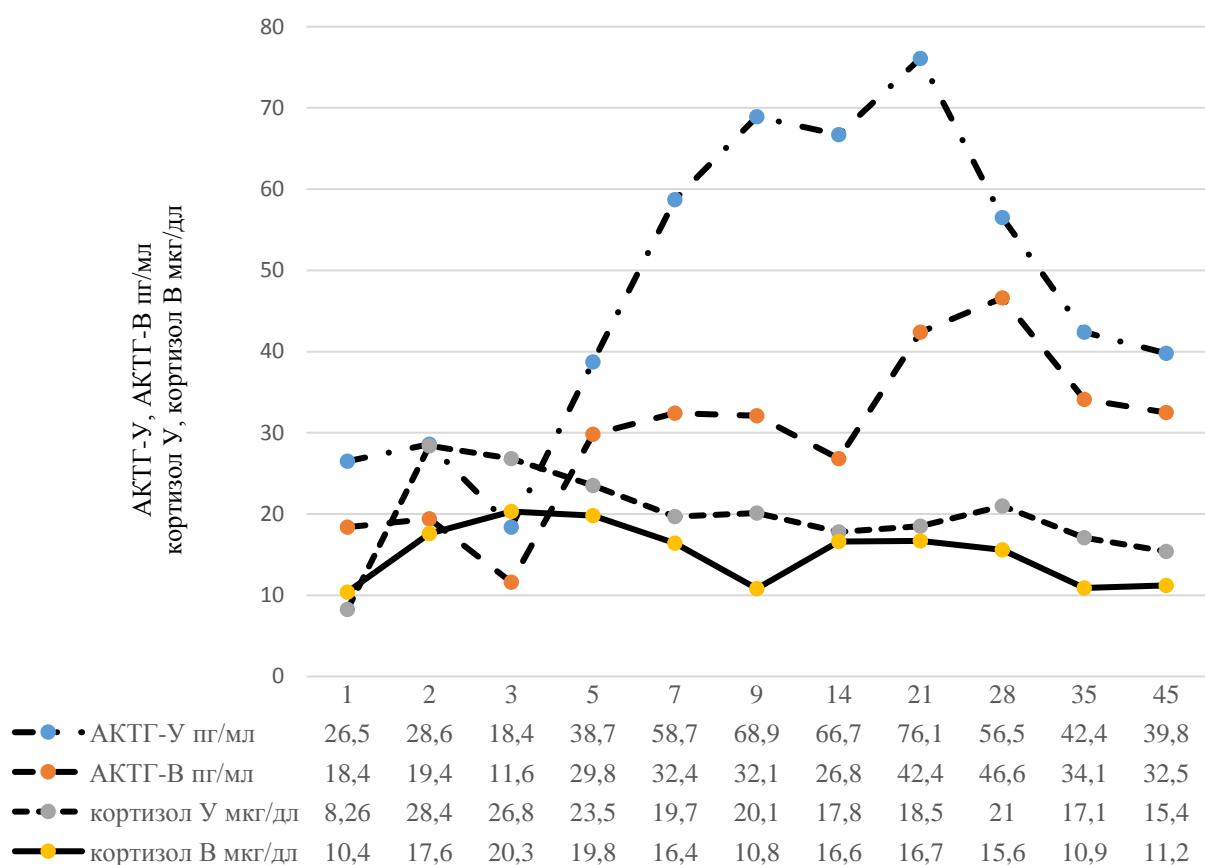


Рисунок 3.13 – Динамика уровней АКТГ и кортизола в утренних и вечерних пробах у больного И-ева

По данным представленным на Рисунке 3.14 видно, что в период проведения НВС уровни ТТГ и сывороточного T4 снижались, что связано, как с развитием стрессорных реакций [161, 326, 364, 450], так и депримирующим воздействием фентанила, клонидина и тиопентала натрия на синтез ТТГ [9, 43, 326, 426].

Отсроченное снижение свT4 связано с временем его полувыведения [9]. Восстановление в динамике до нормальных показателей уровней ТТГ и свT4 свидетельствует об анатомической и относительной функциональной сохранности гипофизарно-тиреоидной оси. Уровни свT3 практически в течение всего периода наблюдения были в норме и снижаются к 35 суткам. Нельзя исключить, что на фоне сохраняющейся гиперактивности ГНС, САС, нейродистрофического синдрома произошло нарушение механизмов конверсии и развитие синдрома «низкого Т3». Достоверной связи между ЧСС и уровнем тиреоидных гормонов не выявляется, но после 14 суток появляется слабая корреляция.

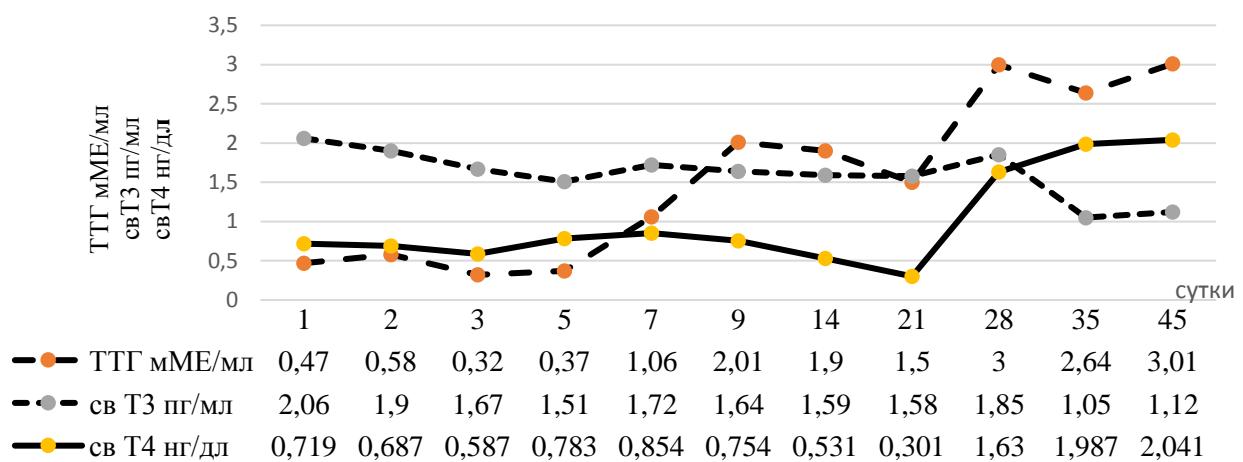


Рисунок 3.14 – Динамика уровней ТТГ, свT3 и свT4 у больного И-ева

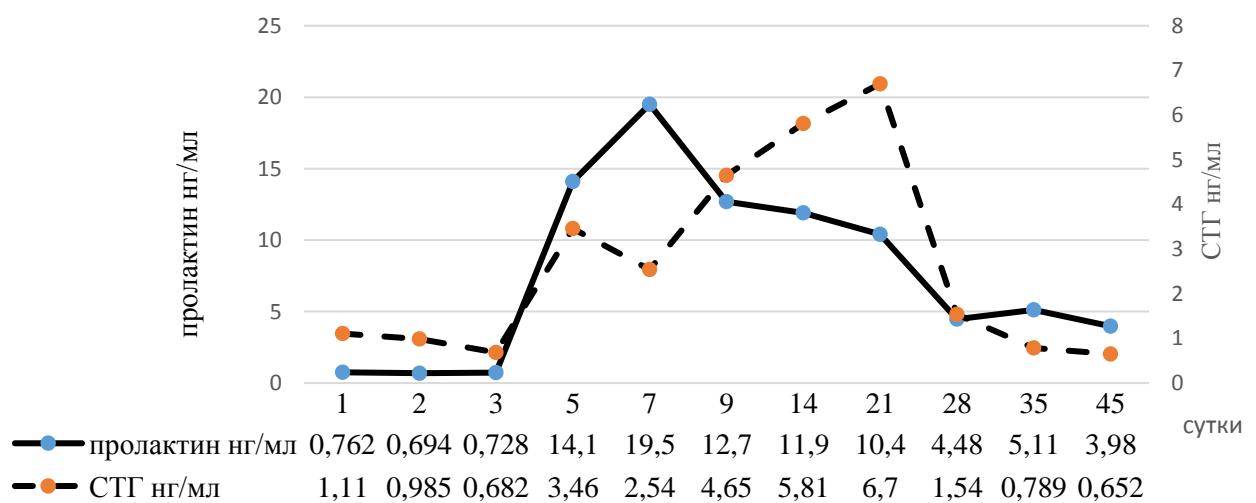


Рисунок 3.15 – Динамика уровней СТГ и пролактина у больного И-ева

На диаграмме (Рисунок 3.15) виден рост пролактина и СТГ с 3-х суток. Их подъем совпадает с фазностью течения травматической болезни ГМ (к этому времени происходит нарастание отека ГМ, ВЧГ), развитием инфекционных, дистрофических процессов. Стабилизация показателей происходит только в подострую стадию заболевания и совпадает с относительной клинической стабилизацией пациента.

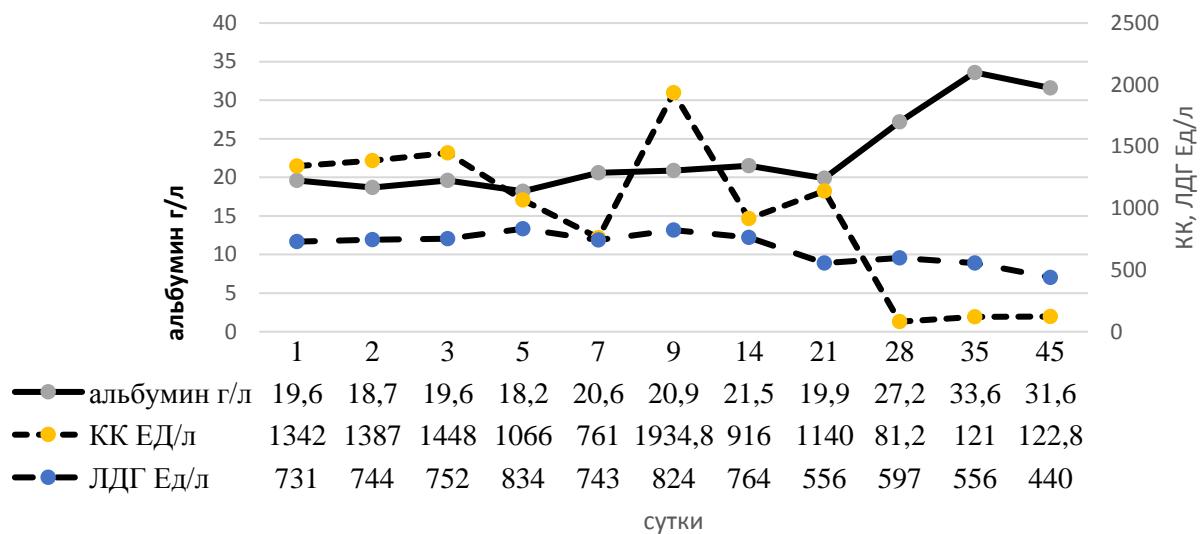


Рисунок 3.16 – Динамика уровней КК, ЛДГ (на вспомогательной оси), альбумина у больного И-ева

По данным представленным на Рисунке 3.16 можно судить о снижении уровней общего белка и альбумина в острейшем периоде, что связано с активацией катаболических процессов, в динамике уровень общего белка нормализуется, а альбумин, несмотря на проведение энтеральной поддержки, инфузии альбумина, остается ниже нормы. Высокие уровни КК и ЛДГ в остром периоде свидетельствуют об ишемических процессах и цитолизе, в динамике мы видим нормализацию этих показателей (тропониновые тесты были отрицательными). Уровни гликемии существенно не превышали нормальные значения в течение всего периода наблюдения.

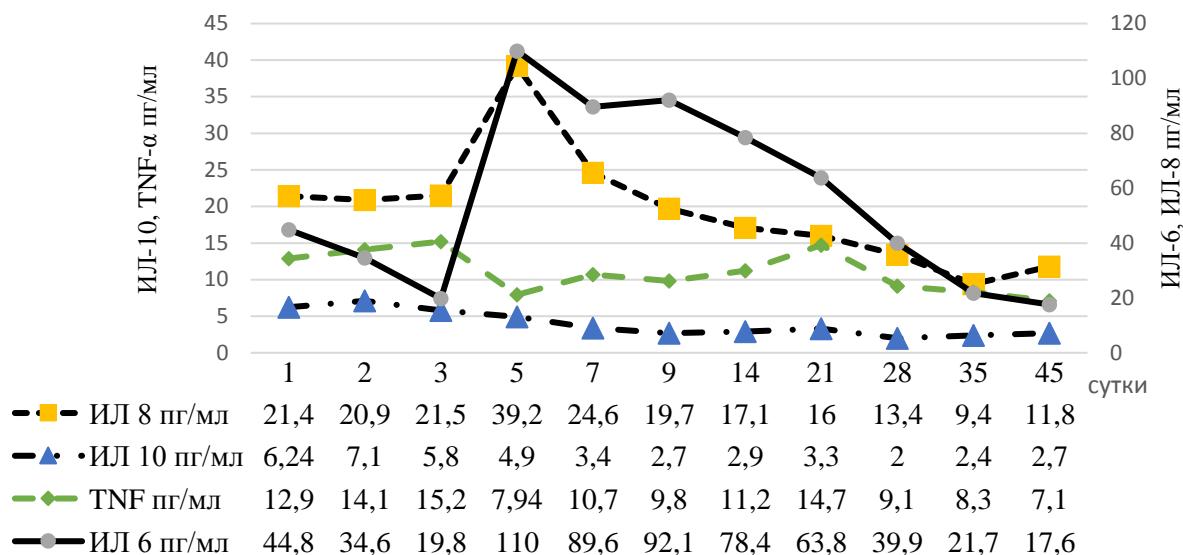


Рисунок 3.17 – Динамика уровней ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, TNF- $\alpha$  у больного И-ева

На Рисунке 3.17 видно, что уровни провоспалительных цитокинов с 1 суток наблюдения превышают нормальные значения. Значительный подъем ИЛ-6 и ИЛ-8 на 5 сутки связан с развитием вторичных инфекционных осложнений (пневмония). Не смотря на снижение в динамике ИЛ-6, его уровень продолжает существенно превышать нормальные значения. Уровни ИЛ-6 и ИЛ-8 коррелируют между собой. Лейкоциты были значительно повышены с первых суток (реакция на травму), в дальнейшем их повышенный уровень был обусловлен в том числе и инфекционными осложнениями. По мере стабилизации состояния больного уровень лейкоцитов нормализовался. Температурная реакция в период проведения НВС была выражена умерено. Лихорадка достигала фебрильных цифр при присоединении инфекционных осложнений и развитии вегетативной нестабильности. По мере регресса инфекционно-воспалительных осложнений существенного регресса лихорадки не отмечалось, что может свидетельствовать о ее преимущественно центральном генезе в последние дни наблюдения. Полученные данные свидетельствуют о развитии асептического воспалительного ответа на ЧМТ, который с течением болезни, присоединением осложнений становится смешанным.

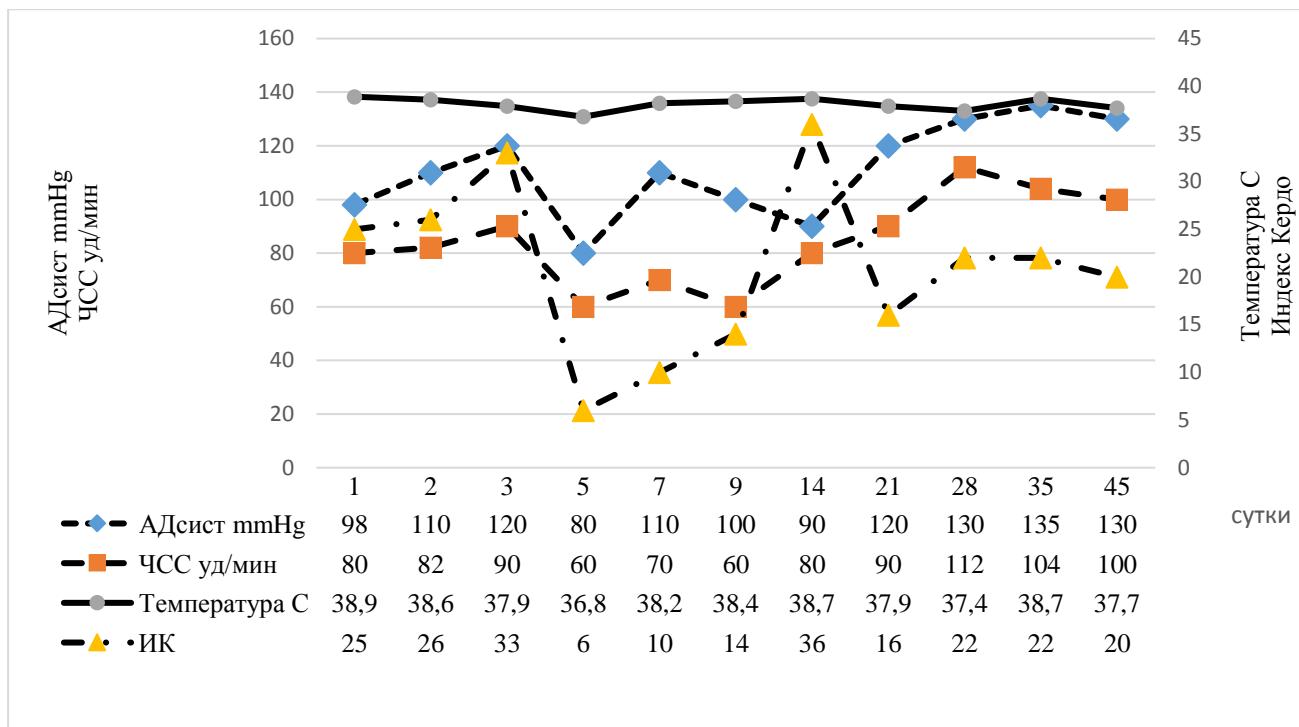


Рисунок 3.18 – Динамика АДсист, ЧСС, температуры, индекса Кердо у больного И-ева

По динамике данных на Рисунке 3.18 видно, что у пациента в течение практически всего периода наблюдения сохранялась симпатотония. Проведение НВС несколько лимитировало активность САС, но добиться желаемой вегетативной стабильности не удалось. Вероятно, это связано с тяжестью травмы.

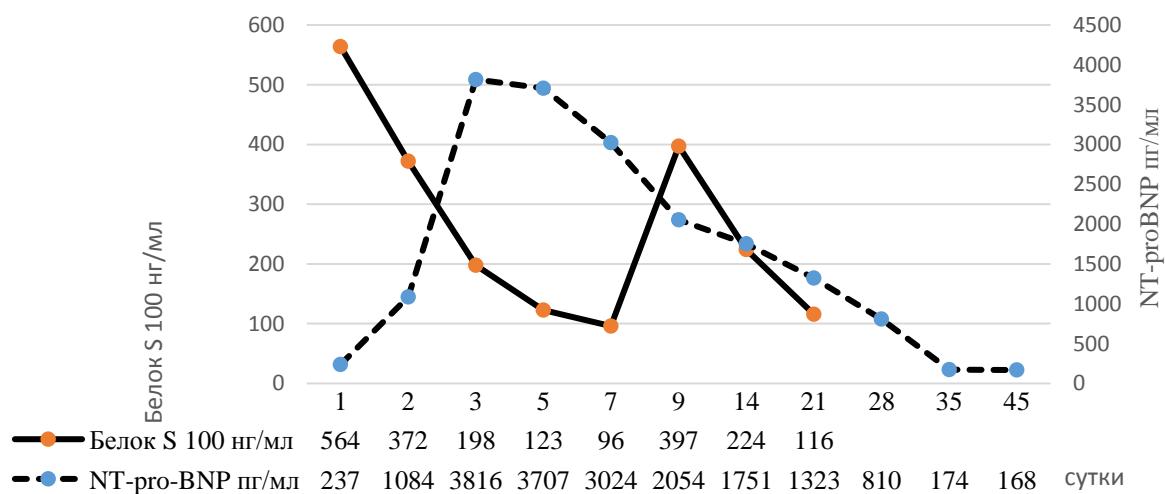


Рисунок 3.19 – Динамика уровней NT-proBNP и белка S 100 у больного И-ева

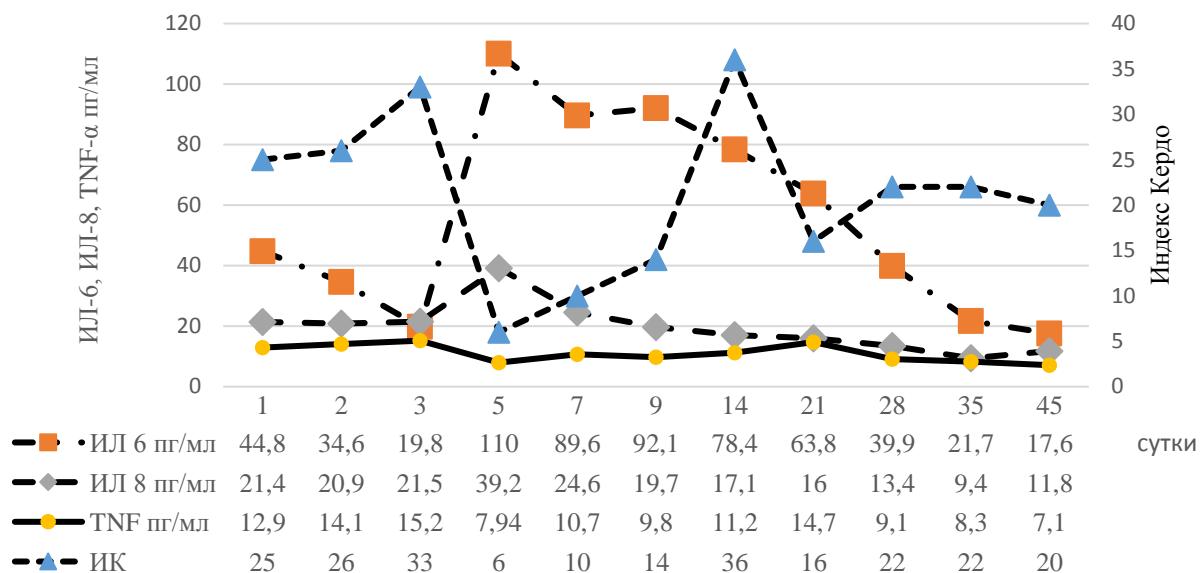


Рисунок 3.20 – Динамика индекса Кердо и уровней ИЛ-6, ИЛ-8, TNF- $\alpha$  у пациента И-ева

Уровни NT-proBNP и белка S100 $\beta$  (Рисунок 3.19) значительно повышаются в ответ на повреждение и, несмотря на снижение в динамике, не достигают нормальных значений. Повторный пик белка S100 $\beta$  совпадает с развитием вторичных осложнений.

По динамике показателей на Рисунке 3.20 видно, что изменения индекса Кердо и провоспалительных цитокинов носят разнонаправленный характер, то есть симпатическая гиперактивность напрямую не связана с воспалением.

На Рисунке 3.21 видно, что уровни ИЛ-6, ИЛ-8 и NT-proBNP хорошо коррелируют.

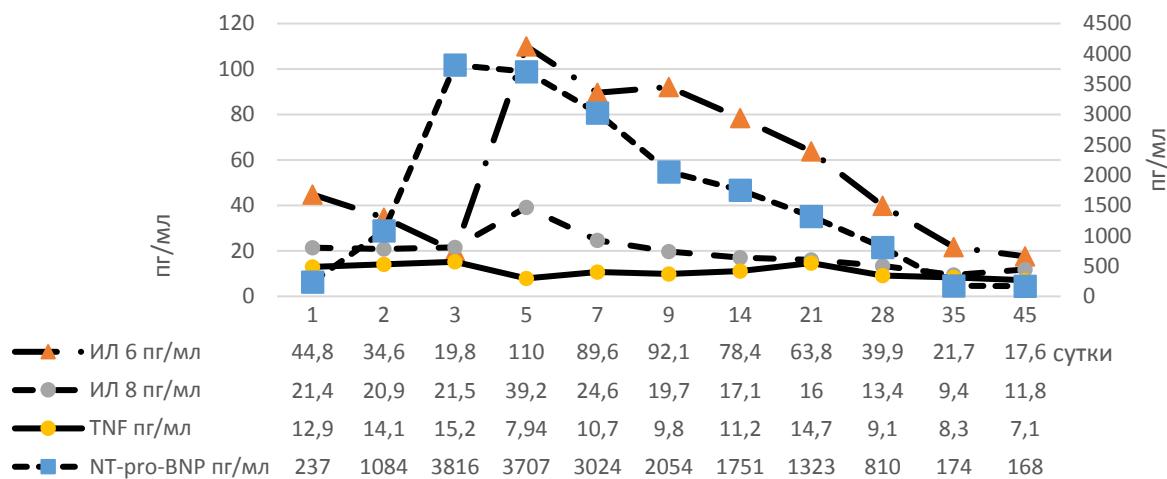


Рисунок 3.21 – Динамика уровней ИЛ-6, ИЛ-8, TNF- $\alpha$  и NT-proBNP у больного Иева

Приведенный пример демонстрирует, что повышенная активность ГНС, САС, малое число корреляций между основными гомеостатическими параметрами, значительное (выше 700 pg/ml) и длительное повышение уровня NT-proBNP свидетельствуют о неблагоприятном исходе заболевания. В данном случае – глубокая инвалидизация, по шкале Карновского – 40-50 баллов, по ШИГ – 2 балла.

### 3.3. Обсуждение

Полученные в результате исследования данные свидетельствуют о развитии у больных выраженного нейрогуморального ответа на тяжелую ЧМТ. Уровни провоспалительных цитокинов во всех наблюдениях в несколько раз превышали норму. Воспалительная реакция в ГМ развивается в течение нескольких минут от травматического воздействия [66, 337, 338, 339]. Активация глиальных клеток продолжается в течение нескольких месяцев после травмы [337, 338, 339]. Полученные данные свидетельствуют о развитии воспалительного ответа на травму у пациентов обеих групп, и не смотря на проведение НВС, в острейшем периоде заболевания, до присоединения инфекционных осложнений уровни

цитокинов были выше, чем после. У пациентов 1 группы воспалительный ответ на повреждение был более гармоничным, чем во 2 группе. В 1 группе лейкоциты, цитокины, температура в динамике снижались до нормальных значений. Значительно большее количество корреляций между уровнем цитокинов и лейкоцитозом, между уровнем про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов 1 группы свидетельствует о сохранности гармоничного ответа нейроиммунной системы на повреждение.

Оценивая реакцию ГНС необходимо отметить, что превышений нормальных значений АКТГ и кортизола в утренние часы отмечено не было. О гиперактивности ГНС косвенно можно судить по повышенным уровням кортизола в вечерние часы и нарушению соотношения АКТГ-У/АКТГ-В, К-У/К-В в обеих группах. У пациентов с благоприятным исходом можно говорить об умеренно выраженных изменениях, особенно в острейшем периоде наглядно видна реакция на проводимую НВС, с последующим (после прекращения НВС) нарастанием АКТГ и кортизола. У больных 2 группы ГНС в значительно меньшей степени реагирует на проводимую НВС (менее выражено «подавление»), в то же время отсутствует нарастание уровней кортизола в период после прекращения НВС, что может свидетельствовать об истощении функций ГНС, нельзя исключить развитие в дальнейшем у ряда пациентов надпочечниковой недостаточности. Появление в период после прекращения НВС корреляций между уровнями АКТГ и кортизола свидетельствует об устойчивом восстановлении прямых связей между гипофизом и надпочечниками.

Снижение уровня ТТГ в период проведения НВС было связано как с развитием выраженной стрессорной реакции, так и депримирующим действием вводимых препаратов (фентанил, клонидин, тиопентал натрия) [9, 43, 326, 431]. После окончания проведения НВС уровень ТТГ в течение 1-2 суток достигал нормальных значений, но у пациентов с неблагоприятным исходом уровни ТТГ были достоверно ниже в обеих периодах, что может свидетельствовать о развитии вторичного гипотиреоза, это подтверждается снижением в динамике сыворотки Т<sub>4</sub>. Большая частота (43%) развития синдрома «низкого Т<sub>3</sub>» у пациентов 2 группы

обусловлена тяжестью травмы, развитием ишемии ГМ, нейродистрофического синдрома, длительными воспалительными процессами, все эти факторы нарушают конверсию Т4 в Т3 на периферии [157, 326, 364, 451]. Наличие корреляций между уровнями ТТГ и периферических гормонов свидетельствует о сохранении прямых связей гипофиз-щитовидная железа. Отсутствие зависимости ЧСС от уровней свT3 и свT4, вероятно, связано как с незначительным снижением уровня этих гормонов, так и с преимущественным влиянием на сердечный ритм симпатической нервной системы.

В то время как в острейшем периоде ЧМТ следовало бы ожидать «симпатического шторма», полученные данные демонстрируют существенную разницу между уровнями симпатотонии в период проведения НВС и после её прекращения у пациентов обеих групп, что свидетельствует о вегетостабилизирующем влиянии НВС.

Более высокие уровни СТГ у пациентов 2 группы в сравнении с первой могут косвенно свидетельствовать о более выраженной стресс-реакции в следствие более тяжелого повреждения.

Более высокий уровень пролактина в период после прекращения НВС в 1 группе по сравнению со 2-й, может быть связан с более высоким уровнем сознания (в 1 группе – 12-15 баллов по шкале комы Глазго, а во 2-й – 4-10 баллов) и активности, и соответственно большей, чем у больных 2 группы, эмоциональной нагрузкой, большей чувствительностью к физическому дискомфорту, в том числе и болевым ощущениям. Известно, что концентрации пролактина увеличивается в ответ на эмоциональный или физиологический стресс [326, 415]. Увеличение пролактина может иметь адаптивное значение [258, 280].

Снижение уровня тестостерона у мужчин при нормальных или нормально низких показателях ЛГ и ФСГ во всех наблюдениях, независимо от возраста пациента является закономерной реакцией на ЧМТ [102, 387]. В динамике заболевания уровень тестостерона продолжал снижаться без нарастания ЛГ и ФСГ, что свидетельствовало о развитии вторичного или гипогонадотропного

гипогонадизма. У пациентов 2 группы уровни тестостерона были выше, чем в 1 группе.

У пациентов с благоприятным исходом получены достоверные корреляции между изменениями показателей функций ГНС и цитокиновым ответом. У больных 2 группы, вероятно, имелось нарушение прямых и обратных связей в нейроиммunoэндокринной системе.

Клинические и лабораторные данные свидетельствуют о развитии катаболического синдрома у пациентов обеих групп. Наиболее выраженные биохимические изменения отмечаются в острейшем периоде травмы, но при этом сохраняются корреляционные зависимости между основными гомеостатическими параметрами (особенно у больных 1 группы), что косвенно свидетельствует о сохранности центральных регуляторных и интегративных функций ЦНС. Отсутствие выраженной симпатотонии в острейшем периоде травмы свидетельствуют о значительном вегетостабилизирующем действии НВС при сохранении необходимых компенсаторных реакций на повреждение. Повышение уровней АКТГ и кортизола после прекращения НВС на фоне уменьшения выраженности катаболического синдрома и нейровоспалительного ответа (в 1 группе) подтверждают вышесказанное.

Прослеживающаяся в обеих группах корреляция КК и ЛДГ указывает на то, что оба фермента в одинаковой степени отражают тяжесть клеточного повреждения. По мере выхода из острейшего периода количество корреляционных зависимостей возрастает, причем в 1 группе их существенно больше, чем во 2-й.

Можно предположить, что развивающиеся вследствие тяжелой ЧМТ повышенная активность ГНС, симпатотония, выраженный воспалительный ответ способствуют формированию органной недостаточности. Инфекционные осложнения усугубляют течение органной недостаточности. Инфекция, органная недостаточность в свою очередь поддерживают воспалительный ответ, повышенную активность ГНС и симпатической системы. Таким образом формируется патологическая система. При сохранности интегративных и

регуляторных функций ЦНС, активации неспецифических механизмов защиты (противовоспалительные цитокины, анаболические гормоны, в данном исследовании ИЛ-10 и инсулин соответственно) выше шансы, что организм перейдет в восстановительную, анаболическую фазу болезни, а не останется в хроническом аллостазе.

Почти у половины пациентов выявлялись ВЭН. Интересно, что CSWS (9 эпизодов) развивался чаще, чем центральный НД (5 эпизодов), что несколько противоречит данным литературы [92, 291]. Значительный интерес представляет отсутствие какой-либо связи между уровнем NT-proBNP и натрийурезом. В 91% случаев эпизоды натрийуреза совпадали с высокими уровнями уровнем NT-proBNP, но высокие уровни NT-proBNP только в 11% случаев сопровождались натрийурезом. Можно предположить, что этот гормон в высоких концентрациях обладает какими-либо другими функциями.

Как выяснилось в результате исследований, наибольшей прогностической ценностью обладает динамика изменений уровня NT-proBNP. Отсутствие подъема выше 700 пг/мл или снижение его уровня до нормальных значений свидетельствуют о благоприятном исходе заболевания. Высокий уровень ИЛ-10 (противовоспалительный цитокин) также является предиктором хорошего исхода – адекватная противовоспалительная регуляторная реакция. Высокие коэффициенты корреляции между уровнями NT-proBNP, К-У, ИЛ-6, ИЛ-10, КК, ЛДГ являются косвенными показателями того, что NT-proBNP – один из стрессорных гормонов, достоверно отражающих степень повреждения головного мозга и нейровоспаления. Отсутствие таких корреляций может свидетельствовать об отсутствии гармоничного гуморального ответа на повреждение со стороны ЦНС.

Оптимальная продолжительность НВС составила 7-10 суток. Вероятно, за это время успевают сформироваться лечебная доминанта и завершиться острые процессы, вызванные травмой (отек, ишемия, реперфузия, повышение ВЧД).

## ГЛАВА IV. НЕЙРОГУМОРАЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ НА ОПЕРАЦИОННУЮ ТРАВМУ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ОПЕРАЦИЮ ПО ПОВОДУ ОПУХОЛИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

### 4.1. Материал и методы

В исследование включено 49 пациентов в возрасте от 18 до 72 лет, из них женщин – 23, мужчин – 26. Все больные находились в отделение анестезиологии-реанимации РНХИ им. проф. А.Л. Поленова в период с 2008 по 2015 гг. Пациенты поступали в отделение после выполнения планового оперативного вмешательства по поводу опухоли супра- или субтенториальной локализации. Больные были разделены на 3 группы. Основные – 3 и 4 группы – пациенты, оперированные по поводу опухоли ГМ супра- и субтенториальной локализации, с осложненным послеоперационным периодом (развитие ишемии). В 3 группу (n=12) вошли больные с благоприятным исходом, в 4-ю (n=13) с неблагоприятным исходом: умершие (n=12) или глубоко инвалидизированные (n=1). 5 группа – группа сравнения (неосложненный интра- и послеоперационный периоды) (n=24). Распределение больных по полу и возрасту представлено в Таблице 4.1.

Таблица 4.1 – Распределение по полу и возрасту пациентов 3, 4 и 5 групп

Показатели	3 группа (n=12)	4 группа (n=13)	5 группа (n=24)
Возраст (г)	42±16	52±19	51±7
Мужчины	11	5	10
Женщины	1	8	14

Примечание. Данные представлены в виде абсолютных значений и ( $M\pm m$ )

Послеоперационные осложнения у больных 3 и 4 групп были связаны с дисгемическими нарушениями в стволе головного мозга. Периоперационные

особенности, длительность пребывания в отделении реанимации указаны в Таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Периоперационные особенности пациентов 3, 4 и 5 групп

Показатели	3 группа (n=12)	4 группа (n=13)	5 группа (n=24)
<b>Исходно:</b>			
оценка по шкале Карновского	70±10	70±10	70±20
бульбарный синдром	2 (16,6%)	2 (15,4%)	1 (4,2%)
<b>Интраоперационные особенности:</b>			
Кровотечение	1 (8,3%)	0	0
Воздушная эмболия	2 (16,6%)	2 (15,4%)	3 (12,5%)
Вегетативные реакции 1 типа	6 (50%)	9 (69,2%)	12 (50%)
Вегетативные реакции 2 типа	8 (66,7%)	10 (77%)	0
Отсутствие адекватного пробуждения и реакции на эндотрахеальную трубку	4 (33%)	3 (23%)	0
Длительность пребывания в ОРИТ (сутки)	15±6	18±13	1±0,25
Продолжительность НВС (сутки)	5±2	6±3	0

Примечание. Данные представлены в виде абсолютных, относительных (%) значений и  $M\pm m$

Показаниями к проведению НВС (опиоидный анальгетик фентанил 0,5-1 мкг/кг/ч, альфа-2 адреноагонист клонидин 0,2-0,5 мкг/кг/ч, тиопентал натрия 2-4 мг/кг/ч) являлись: развитие интраоперационно вегетативных реакций 2 типа, отсутствие адекватного, гармоничного пробуждения. В 5 группе исследования проводились за сутки до операции, интра- операционно (после индукции и на этапе гемостаза), в 1 послеоперационные сутки в 08.00. Анестезиологическое средство: вводный наркоз: пипекуроний 0,1 мг/кг или рокуроний 0,6 мг/кг; пропофол 2 мг/кг; фентанил 3,5-5,97 мкг/кг ( $Mean\pm Std$  4,76±0,56); клонидин 1-

2,63 мкг/кг (Mean±Std 1,52±0,41); поддержание анестезии: пропофол 3-7 мг/кг/ч (Mean±Std 4,46±0,88); фентанил 0,59-3,45 мкг/кг/ч (Mean±Std 1,3±0,44); клонидин 0,18-0,81 мкг/кг/ч (Mean±Std 0,4±0,15).

#### 4.2. Результаты

Основные исходные показатели, представленные в Таблице 4.3, были сопоставимы между группами и не имели достоверных различий.

Таблица 4.3 – Исходные показатели АДсист, ЧСС, Т<sup>0</sup>С, уровней лейкоцитов, глюкозы, ОБ, креатинина, мочевины, ИК в 3, 4 и 5 группах

Показатель	3 группа (n=12)	4 группа (n=13)	5 группа (n=24)
АДсист мм рт. ст.	145±15/ 143 (119;152)	140±24/139 (115;151)	150±10 / 146 (124;163)
ЧСС уд/мин	74±8 / 70 (62;84)	70±4 / 70 (60;78)	78±6 / 72 (64;88)
Т <sup>0</sup> С	36,6±0,2 / 36,5 (36,4;36,7)	36,6±0,1 / 36,6 (36,5;36,6)	36,6±0,2 / 36,6 (36,5;36,7)
Leu*10 <sup>9</sup>	6,8±2,2 / 5,9 (5,0;8,4)	6,6±4,1 / 5,7 (4,9;8,8)	7,0±3,1 / 6,8 (5,1;9,4)
Глюкоза ммоль/л	4,6±1,4 / 5,0 (4,5;6,0)	5,1±1,5 / 5,4 (4,98;6,1)	4,3±1,7 / 5,2 (5,0;5,9)
ОБ г/л	71±7 / 73 (68;75)	72±4 / 71 (64;80)	74±8 / 70 (66;82)
Креатинин мкмоль/л	72,1±14,3 / 64,25 (57,68;76,99)	69,4±9,8 / 63,44 (53,17;71,03)	70,0±11,1 / 62,15 (59,88;66,23)
Мочевина ммоль/л	3,9±1,9 / 4,4(3,1;6,7)	4,1±1,1 / 3,9 (3,3;5,9)	4,3±1,5 / 4,6 (3,6;5,3)
ИК	4±12 / 1 (-8;10)	4±10 / 1 (-6;14)	2±10 / 2 (-6;10)

Примечание. Данные представлены в виде (M±m), Me [25%; 75]

Водно-электролитные нарушения. В 3 и 4 группах регистрировалось развитие ВЭН, таких как центральный НД (во всех наблюдениях носил транзиторный характер) и CSWS, в группе сравнения ВЭН не отмечалось (Таблица 4.4). В 3 группе наблюдалось развитие только центрального НД, в то время как у больных 4 группы наблюдались оба варианта ВЭН, в 3 наблюдениях они развивались последовательно, НД, затем CSWS. Частота развития ВЭН была выше во 4 группе. Относительная частота эпизодов CSWS была выше в 4 группе, чем в 3-й (8,3% и 30,7% соответственно) ( $p<0,05$ ).

Как видно из данных, приведенных в Таблице 4.5, существенных отклонений уровней электролитов крови и мочи от нормы не отмечалось. Натрийурез у пациентов 4 группы был менее выражен в период проведения НВС, чем после её прекращения ( $p<0,01$ ). Вероятно, это связано с тем, что в этом периоде у пациентов 4 группы чаще развивался CSWS. Уровень NT-proBNP превышал норму в 3-й ( $p<0,05$ ) и в 4-й ( $p<0,01$ ) группах. Уровень NT-proBNP был выше у больных 4 группы ( $p<0,01$ ), чем 3-й.

Таблица 4.4 –Частота возникновения ВЭН в 3, 4 и 5 группах

Показатель	3 группа (n=12)	4 группа (n=13)	5 группа (n=24)
НД	4 (33%)	3 (23,1%)	0 <sup>^</sup> , <sup>o</sup>
CSWS	1 (8,3%)	4 (30,8%)*	0 <sup>^</sup> , <sup>o</sup>
Итого (на 1 пациента)	5 (0,42)	7 (0,54)	0 <sup>^</sup> , <sup>o</sup>

Примечание. Данные представлены в виде абсолютных, относительных (%) значений; \* —  $p<0,05$  при сравнении между 3 и 4 группами больных; ^ —  $p<0,05$  при сравнении между 3 и 5 группами; <sup>o</sup>—  $p<0,05$  при сравнении между 4 и 5 группами

Таблица 4.5 – Уровни калия, натрия сыворотки, натрия мочи, показатели АДсист и ЧСС в 3, 4 и 5 группах

Показатель	3 группа (n=12)		4 группа (n=13)		5 группа (n=24)	
	1 период	2 период	1 период	2 период	Интра-операционно	После-операционно
Калий ммоль/л	3,7±0,2 / 3,5 (3,3;4)	3,58±0,1 / 3,6 (3,2;3,8)	3,87±0,09 / 3,9 (3,5;4,1)	3,49±0,09 / 3,5 (3,2;3,8)	4±0,2 / 3,8 (3,68;4)	3,9±0,1 / 3,9 (3,88;4,03)
Натрий ммоль/л	137±2 / 138 (135;139)	137±1 / 138 (134;140)	139±1 / 138 (135;142)	138±2 / 137 (133;141)	140±2 / 140 (138;141)	139±2 / 138 (137;140,25)
Натрий мочи ммоль/л	106±40/126 (71;144)	134±22 / 118 (78;180)	102±38/78 (52;142)	131±34 / 129 (92;184) **	-	--
NT-proBNP пг/мл	140±40 / 142 (72,1;165) *	190±60 / 151 (98;185) *	1300±400 / 987 (174;2039)	1400±500 / 861 (395;1665)	-	-
АДсист мм рт. ст.	111±3 / 110 (102;115)	120±1 / 120 (120;125)	113±2 / 114 (100;120)	121±3 / 120 (110;130)	115±7 / 112,5 (98,75;130)	124±16 / 126 (115;136)
ЧСС уд/мин	80±4 / 78 (68;90)	77±2 / 78 (68;88)	78±3 / 72 (66;86)	86±3 / 86 (72;100)	51±2 / 50 (45;55) ^, °	74±13 / 78 (66;86)

Примечание. Данные представлены в виде ( $M\pm m$ ), Me [25%; 75%]; \* —  $p<0,05$  при сравнении между 3 и 4 группами больных; ^ —  $p<0,05$  при сравнении между 3 и 5 группами; ° —  $p<0,05$  при сравнении между 4 и 5 группами; \*\* —  $p<0,05$  при сравнении между различными периодами: 1 — проведения НВС; 2 — после прекращения НВС

Воспалительный ответ. У всех пациентов 3 и 4 групп после прекращения НВС развивались те или иные инфекционные осложнения: трахеобронхит, пневмония, инфекция мочевыводящих путей (МВП), менингит, сепсис. Частота развития инфекционных осложнений представлена в Таблице 4.6. Количество инфекционных осложнений нарастало в динамике в обеих группах.

У пациентов 3 и 4 групп в период проведения НВС и в 5 группе в течение всего периода наблюдения уровни РСТ во всех пробах были  $\leq 0,5$  нг/мл. В период после прекращения НВС РСТ поднимался выше 0,5 нг/мл хотя бы один раз у 8 пациентов 3 группы (67%) и у 9 больных 4 группы (69%).

Системный воспалительный ответ развивался у пациентов всех групп. Лабораторные показатели отражены в таблице 4.7.

У больных 5 группы в послеоперационном периоде уровни лейкоцитов, СРБ, ИЛ-6 и ИЛ-8 превышали нормальные значения ( $p<0,01$ ). В послеоперационном периоде уровни ИЛ-6 в 5 группе были выше, чем в период проведения НВС в 3 группе ( $p<0,01$ ), уровни ИЛ-8, ИЛ-10, TNF- $\alpha$  не имели существенных различий. Это свидетельствует о том, что НВС ограничивала развитие нейровоспалительной реакции, так как уровни цитокинов у больных с осложненным течением послеоперационного периода были ниже или такими же как у пациентов с неосложненным течением.

У пациентов 3 группы в динамике отмечалось снижение СРБ ( $p<0,05$ ), нарастание ИЛ-6 ( $p<0,01$ ). У больных 4 группы относительно 3-й выявлялись более высокие уровни СРБ (с нарастанием в динамике), ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, TNF- $\alpha$  ( $p<0,01$ ).

Значимых корреляций между исследуемыми показателями не выявлено.

Таблица 4.6 – Абсолютная и относительная частота возникновения инфекционных осложнений в 3, 4 и 5 группах

Осложнения	3 группа (n=12)	4 группа (n=13)	5 группа (n=24)
Трахеобронхит	10 (83,3%)	13 (100%)	0 <sup>^</sup> , <sup>o</sup>
Пневмония	5 (41,7%)	8 (28,5%)	0 <sup>^</sup> , <sup>o</sup>
Инфекция МВП	10 (83,3%)	13 (100%)	0 <sup>^</sup> , <sup>o</sup>
Менингит	4 (33,3%)	6 (41,2%)	0 <sup>^</sup> , <sup>o</sup>
Сепсис	3 (25%)	6 (41,2%)	0 <sup>^</sup> , <sup>o</sup>
Итого (на 1 пациента)	32 (2,67)	46 (3,54)	0 <sup>^</sup> , <sup>o</sup>

Примечание. Данные представлены в виде абсолютных, относительных (%) значений; <sup>^</sup> —  $p<0,05$  при сравнении между 1 и 3 группами; <sup>o</sup> —  $p<0,05$  при сравнении между 2 и 3 группами

Таблица 4.7 – Показатели  $T^0C$ ,  $\Delta T^0C$ , уровни лейкоцитов, СРБ, ИЛ- 6, ИЛ- 8, ИЛ- 10, TNF- $\alpha$  в 3, 4 и 5 группах

Показатель	3 группа (n=12)		4 группа (n=13)		5 группа (n=24)	
	н	п/н	н	п/н	н	п/н
1	2	3	4	5	6	7
$T^0C$	$37,1\pm0,2/37,0$ (36,7;34,4)	$37,1\pm0,1/37,0$ (36,6;37,4)	$37,2\pm0,1/37,2$ (36,8;37,7)	$37,3\pm0,2/37,2$ (36,6;38,0)	$35,8\pm0,6/35,9$ (35,7;36,4) <sup>^</sup> , <sup>o</sup>	$36,8\pm0,5/37,0$ (36,8;37,7)

## Продолжение таблицы 4.7

1	2	3	4	5	6	7
$\Delta T^0 C$	$0,4 \pm 0,05 / 0,4$ (0,3;0,5)	$0,46 \pm 0,02 / 0,5$ (0,4;0,5)	$0,36 \pm 0,02 / 0,4$ (0,3;0,4)	$0,43 \pm 0,03 / 0,4$ (0,3;0,5)	$0,2 \pm 0,05 / 0,2$ (0,1;0,4)	$0,5 \pm 0,05 / 0,5$ (0,4;0,7)
Leu*10 <sup>9</sup>	$13 \pm 2 / 12,8$ (9,8;14,6)	$11 \pm 1 / 11,2$ (7,3;13,7)	$14 \pm 2 / 14,1$ (9,4;17,4)	$11,3 \pm 0,9 / 12,1$ (7,6;12,9)	$6,2 \pm 0,7 / 5,6$ (4,3;7,1) ^, °	$12,3 \pm 6 / 9,1$ (6,7;12,1) ^, °
СРБ мг/л	$20 \pm 6 / 21,7$ (12,5;29,8)	$18 \pm 4 / 18,5$ (14,3;26,1) **	$26 \pm 3 / 26,8$ (21,2;31,7)	$46 \pm 8 / 48,1$ (34,8;56,9)	$8 \pm 7 / 2,35$ (0,779;7,18) ^, °	$10 \pm 1 / 9,4$ (9,03;10,10) ^, °
ИЛ- 6 пг/мл	$11 \pm 4 / 7,89$ (4,88;14,1) **	$17 \pm 6 / 14,7$ (5,66;18)	$110 \pm 40 / 47,8$ (13,6;86) *	$70 \pm 40 / 48,2$ (23,1;51,3) *	$5 \pm 2 / 4,61$ (3,36; 6,17) ^, °, **	$40 \pm 10 / 36,6$ (26,5;44,83) ^, °
ИЛ- 8 пг/мл	$13 \pm 2 / 13,3$ (10,2;14,6)	$15 \pm 3 / 12,6$ (8,93;20,3)	$30 \pm 6 / 26,1$ (19,4;35,1) *	$40 \pm 20 / 22,7$ (16,7;31,8) *	$18 \pm 5 / 17,15$ (10,19;22,98) ^, °	$15 \pm 6 / 15,3$ (12,23;19,35) ^, °
ИЛ-10 пг/мл	$6 \pm 3 / 5,63$ (2;6,18)	$6 \pm 2 / 5,12$ (2;7,05)	$15 \pm 3 / 11,5$ (9,1;18) *	$23 \pm 10 / 8,37$ (7,6;9,4) *	$4 \pm 2 / 2$ (2;4,49)	$10 \pm 10 / 2$ (2;5,94) ^
TNF- $\alpha$ пг/мл	$8 \pm 1 / 7,79$ (7,49;8,5)	$8 \pm 1 / 8,29$ (7,3;9,91)	$15 \pm 4 / 10,8$ (10,4;12,5)	$17,0 \pm 8 / 14,2$ (10,2;14,2)	$10 \pm 0,9 / 9,35$ (9,24;11,38)	$8 \pm 1 / 7,86$ (7,17;8,66) °

Примечание. Данные представлены в виде ( $M \pm m$ ), Me [25%; 75%]; \* —  $p < 0,05$  при сравнении между 3 и 4 группами больных; ^ —  $p < 0,05$  при сравнении между 3 и 5 группами; ° —  $p < 0,05$  при сравнении между 4 и 5 группами; \*\* —  $p < 0,05$  при сравнении между различными периодами: 1 — проведения НВС; 2 — после прекращения НВС

Гипофизарно-надпочечниковая система. Данные, отражающие функцию гипофизарно-надпочечниковой системы представлены в Таблице 4.8.

Во всех трех группах в период проведения НВС (1 период) АДсист было ниже, чем после её прекращения (2 период) ( $p<0,01$ ).

Уровни глюкозы у пациентов 4 группы в 1 периоде превышали нормальные значения ( $p<0,01$ ), во 2 периоде в этой группе отмечается снижение гликемии ( $p<0,01$ ). В 5 группе в послеоперационном периоде уровень глюкозы превышал исходный ( $p<0,05$ ).

Показатели АКТГ-У во всех группах не превышали норму ( $p<0,01$ ). Уровни АКТГ-У во 2 периоде были выше у пациентов 4 группы относительно 3 и 5 групп ( $p<0,01$ ). АКТГ-У в динамике снижался в 3 и 5 группах ( $p<0,01$ ), а в 4 группе – нарастал ( $p<0,05$ ).

Уровни АКТГ-В не превышали нормы в 3 и 4 группах ( $p<0,01$ ). В 4 группе АКТГ-В был выше, относительно 3-й в течение обоих периодов наблюдения ( $p<0,01$ ). В 1 периоде в 3 и 4 группах АКТГ-В был ниже, чем во втором.

Уровни К-У превышали нормальные значения только в 5 группе в послеоперационном периоде. Уровни К-У во 2 периоде были ниже в 4 группе в сравнение с третьей и пятой ( $p<0,01$ ), периодически приближаясь к нормальному-низким значениям.

Уровни К-В не выходили за пределы нормы в 3 и 4 группах ( $p<0,05$ ). В 3 группе уровни кортизола в вечерних пробах были ниже в 1 периоде по сравнению со вторым ( $p<0,01$ ).

Соотношения К-У/К-В были нарушены в 3 группе в период после прекращения НВС, в 4 группе в течение всего периода наблюдения.

Изучаемые показатели имели достоверные корреляции только в период проведения НВС, Таблица 4.9.

Таблица 4.8 – Показатели АДсист, уровни глюкозы крови, АКТГ и кортизола (утренние и вечерние пробы) в 3, 4 и 5 группах

Показатель	3 группа (n=12)		4 группа (n=13)		5 группа (n=24)		
	1 период	2 период	1 период	2 период	исходно	Интра-операционно	После-операционно
1	2	3	4	5	6	7	8
АДсист рт. ст.	111±3 / 110 (102;115) **	120±1 / 120 (120;125)	113±2 / 114 (100;120) **	121±3 / 120 (110;130)	150±10 / 146 (124;163)	115±7 / 112,5 (98,75;130) **	124±16 / 126 (115;136)
Глюкоза ммоль/л	6,6±0,3 / 6,6 (5,8;7,35)	5,8±0,2 / 5,7 (5,1;6,4)	7,8±0,4 / 7,9 (6,5;8,6)	6,7±0,3 / 6,3 (5,5;7,5)	6±3 / 5,2 (4,98;5,9)	5±1 / 5,22 (4,89;6,04)	6±0,5 / 6,2 (6,1;6,8)
АКТГ-У пг/мл	24±4 / 29,3 (14;32,1) **	19±3 / 20,6 (11,2;23,5)	22±2 / 22,1 (16,1;26) **	33±7 / 26,6 (21,9;33,8)*, °	30±20 / 21,35 (16,35;41,55)	30±20 / 18,1 (10,68;39,23) **	17±6 / 15,6 (13,75;25,38)
АКТГ-В пг/мл	14±3 / 14,9 (13;15,2)	18±5 / 18,7 (8,4;22,9) **	20±3 / 22,6 (17,2;23,3) *	33±5 / 35,8 (26;36,2)*, **	-	-	-

## Продолжение таблицы 4.8

1	2	3	4	5	6	7	8
K-Y мкг/дл	9±3 / 9,16 (3,08;12,4)	10±3 / 10,2 (2,3;12,2)	12±3 / 8,77 (5,32;20)	11±3 / 6,85 (2,66;13,1)*, °	14±6 / 15 (11,63;17,28)	12±4 / 11 (7,27;16,23) ^, **	30±20 / 30,4 (26,6;33,8) ^
K-B мкг/дл	5±3 / 3,6 (1,63;3,6) **	12±4 / 9,46 (5,93;18,5)	13±6 / 9,34 (4,78;19,3)	8±2 / 10,2 (2,48;12,4)		-	-

Примечание. Данные представлены в виде ( $M \pm m$ ), Me [25%; 75%]; \* —  $p < 0,05$  при сравнении между 3 и 4 группами больных; ^ —  $p < 0,05$  при сравнении между 3 и 5 группами; ° —  $p < 0,05$  при сравнении между 4 и 5 группами; \*\* —  $p < 0,05$  при сравнении между различными периодами: 1 — проведения НВС; 2 — после прекращения НВС

Таблица 4.9 – Корреляции между уровнями АДсист, глюкозы крови, АКТГ и кортизола (утренние и вечерние пробы) в 3 и 4 группах

3 группа (n=12)		4 группа (n=13)	
1 период	2 период	1 период	2 период
+ АКТГ-У / К-У	-	+ АКТГ-У/К-У	-
+ АКТГ-В / К-В	-	-	-

Примечание. Коэффициент корреляции  $> 0,7$ ; 1 период – проведения НВС; 2 период – после прекращения НВС; «+» - прямая корреляция

Проводилась оценка взаимосвязи между активностью гипофизарно-надпочечниковой системы и уровнем цитокинов (Таблица 4.10). Количество корреляций было больше в 1 периоде в обеих группах.

Таблица 4.10 – Корреляции между уровнями АКТГ, кортизола в утренней и вечерней пробах, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, TNF- $\alpha$  в 3 и 4 группах

3 группа (n=12)		4 группа (n=13)	
1 период	2 период	1 период	2 период
+ ИЛ-6/К-У	+ ИЛ-6/К-У	+ ИЛ-6/ИЛ-8	-
+ ИЛ-8/К-У	-	+ ИЛ-6/К-У	-
+ ИЛ-10/К-У	-	+ ИЛ-8 / К-У	-

Примечание. Коэффициент корреляции  $> 0,7$ ; 1 период – проведения НВС; 2 период – после прекращения НВС; «+» - прямая корреляция

Гипофизарно-тиреоидная система. Показатели тиреоидного гомеостаза приведены в Таблице 4.11. В 1 периоде ТТГ был ниже в 3 группе ( $p<0,01$ ), но выше в 5-й ( $p<0,01$ ). СвТЗ был ниже нормы в 4 группе ( $p<0,01$ ). Уровни свT4 оставались нормально стабильными во всех группах в течение всего периода наблюдения.

Проводился анализ корреляций между изучаемыми показателями (Таблица 4.12). В 3 и 4 группах сохранялась корреляция между ТТГ, сvT3 и сvT4, что косвенно свидетельствует о сохранности прямых гипофизарно-тиреоидных связей.

Показатели пролактина, СТГ, а также ЛГ, ФСГ, тестостерона у мужчин представлены в Таблице 4.12. Уровни СТГ был достоверно выше у больных 4 группы, относительно 3 и 5-й ( $p<0,01$ ), причем в периоде после прекращения НВС выше, чем во время ее проведения ( $p<0,01$ ). Уровни СТГ также повышались в период после прекращения НВС в 5 группе ( $p<0,01$ ), а в 3 группе – снижались ( $p<0,01$ ). Во всех наблюдениях ПРЛ оставался в пределах нормальных значений. У пациентов 3 группы он был выше, чем у больных 4 группы ( $p<0,01$ ). В период проведения НВС уровни ПРЛ были выше у пациентов 5 группы, чем в 3 и 4 группах ( $p<0,01$ ).

Показатели ЛГ и ФСГ у мужчин в 3 и 4 группах были в пределах нормы, в то время как уровни тестостерона были снижены во всех наблюдениях ( $p<0,01$ ). У больных 4 группы уровни ЛГ и тестостерона были ниже, чем в 3-й ( $p<0,01$ ).

Данные, отражающие функцию ВНС приведены в Таблице 4.14. У пациентов 5 группы интраоперационно развивалась выраженная парасимпатикотония. Разница в показателях гемодинамики (АДсист, ЧСС) между интра- и послеоперационным периодами определялась в 5 группе ( $p<0,01$ ). Уровни ПСГА, ИК у пациентов 3, 4 групп в течение всего периода наблюдения и в послеоперационном периоде в 5 группе указывает на развитие симпатотонии. ИК в период после прекращения НВС был ниже в 3 группе, чем в 4-й ( $p<0,01$ ). Использование дифференциальных критериев (таблица 3.20) позволило исключить синдром ПСГА у 3 пациентов.

Для оценки выраженности катаболического синдрома мы использовали как клинические показатели, так и лабораторные данные (уровни КК, натрия, глюкозы, белка, альбумина, креатинина, мочевины, ЛДГ, Оsm, КрД плазмы, инсулина, К-У), Таблица 4.15.

Таблица 4.11 – Показатели ЧСС, Т<sup>0</sup>С, уровни ТТГ, свT3 и свT4 в 3, 4 и 5 группах

Показатель	3 группа (n=12)		4 группа (n=13)		5 группа (n=24)		
	1 период	2 период	1 период	2 период	исходно	Интра-операционно	После-операционно
1	2	3	4	5	6	7	8
ЧСС уд/мин	80±4 / 78 (68;90)	77±2 / 78 (68;88)	78±3 / 72 (66;86)	86±3 / 86 (72;100)	78±6 / 72 (64;88)	51±2 / 50 (45;55) <sup>^,°</sup>	74±13 / 78 (66;86)
T <sup>0</sup> С	37,1±0,2/37,0 (36,7;34,4)	37,1±0,1/37,0 (36,6;37,4)	37,2±0,1/37,2 (36,6;37,7)	37,3±0,2 / 37,2 (36,6;38)	36,6±0,2 / 36,6 (36,5;36,7)	35,8±0,6 / 35,9 (35,7;36,4) <sup>°,^</sup>	36,8±0,5 / 37,0 (36,8;37,7) <sup>°</sup>
TTГ мМЕ/мл	0,7±0,2 / 0,72 (0,38;0,78) **	0,98±0,1/0,99 (0,61;1,17)	0,42±0,09/0,44 (0,16;0,72)	0,49±0,1 / 0,4 (0,21;0,54)	3±2 / 2,12 (1,67;3,59)	3±0,9 / 2,76 (1,66;3,27) <sup>^</sup>	1±0,8 / 0,775 (0,685;1,160) **
свT3 пг/мл	1,5±0,3 / 1,63 (0,5;1,68)	1,5±0,2 / 1,69 (1,3;1,94)	1,13±0,1 / 1,02 (1;1,44)	1,05±0,1 / 1 (0,9;1,23)	3±0,6 / 2,97 (2,8;3,53)	3±0,3 / 2,52 (2,29;2,94)	2±0,4 / 2,23 (1,94;2,62)

## Продолжение таблицы 4.11

1	2	3	4	5	6	7	8
свT4 нг/дл	1,0±0,1/0,997 (0,69;1,25)	1,07±0,06/ 1,06 (0,92;1,19)	0,93±0,06/ 0,965 (0,76;0,98)	0,9±0,05/0,91 (0,74;1,06)	0,9±0,1/0,923 (0,881;1,01)	1,0±0,1/0,995 (0,897;1,315)	1±0,1 / 0,947 (0,920;1,039)

Примечание. Данные представлены в виде ( $M\pm m$ ), Me [25%; 75%]; \* —  $p<0,05$  при сравнении между 3 и 4 группами больных; ^ —  $p<0,05$  при сравнении между 3 и 5 группами; ° —  $p<0,05$  при сравнении между 4 и 5 группами; \*\* —  $p<0,05$  при сравнении между различными периодами: 1 – проведения НВС; 2 – после прекращения НВС

Таблица 4.12 – Корреляции между ЧСС, Т°С, уровнями ТТГ, свT3 и свT4 в 3 и 4 группах

3 группа (n=12)		4 группа (n=13)	
1 период	2 период	1 период	2 период
+ ТТГ/свT4	+ ТТГ/свT3	+ ТТГ/свT3	+ ТТГ/свT3
+ ТТГ/свT3	+ ТТГ/свT4	+ ТТГ/свT4	+ ТТГ/свT4
+ свT3/свT4	+ свT3/свT4	+ свT3/свT4	+ свT3/свT4

Примечание. Коэффициент корреляции > 0,7; 1 период – проведения НВС; 2 период – после прекращения НВС; «+» - прямая корреляция

Таблица 4.13 – Уровни пролактина, СТГ, ЛГ, ФСГ, тестостерона в 3, 4 и 5 группах

Показатель	3 группа (n=12)		4 группа (n=13)		5 группа (n=24)		
	1 период	2 период	1 период	2 период	исходно	Интра-операционно	После-операционно
ПРЛ нг/мл	16±3 / 15,9 (7,92;22,6) *	16±3 / 17,2 (10,4;18) *	5±1 / 4,71 (1,18;8,5)	8±2 / 5,91 (1,75;12,1)	11±2 / 11,65 (9,23;12,53)	50 ±20 / 39,7 (31,05; 71,43) ^, °	9±2 / 8,84 (7,31;11,35) **
СТГ нг/мл	1,3±0,5 / 0,61 (0,37;0,83) **	0,8 ±0,3 / 0,284 (0,22;1,14)	1,4±0,4 / 0,778 (0,48; 1,72)°, ^, **	3±1 / 2,1 (1,41;2,92) ^°	0,3±0,2 / 0,15 (0,09;0,51)	1±0,6 / 0,15 (0,11;0,23) **	1±1 / 0,57 (0,32;1,41)
ЛГ мМЕ/мл	2,1 ±0,4 / 2,23 (1,06;2,41)	2,9±0,7 / 3,05 (1,4;3,39)	1,6±0,8 / 1,1 (0,8;2,1) *	1,8±0,9 / 1 (0,49;1,28) *	-	-	-
ФСГ мМЕ/мл	2,7±0,8 / 2,93 (1,75;3,84)	2,6±0,7 / 2,89 (1,1;3,77)	2,1±0,3 / 2,2 (1,04;2,42)	1,8±0,4 / 1,24 (0,88;2,5)	-	-	-
Тестостерон нг/дл	140±20/ 145.8 (32.3;161.5) *	100±30 / 108 (24.4;144) *	89±20 / 94.8 (22.9;232.7)	29±9 / 20 (20;20)	-	-	-

Примечание. Данные представлены в виде ( $M \pm m$ ), Me [25%; 75%]; \* —  $p < 0,05$  при сравнении между 3 и 4 группами больных; ^ —  $p < 0,05$  при сравнении между 3 и 5 группами; ° —  $p < 0,05$  при сравнении между 4 и 5 группами; \*\* —  $p < 0,05$  при сравнении между различными периодами: 1 — проведения НВС; 2 — после прекращения НВС

Таблица 4.14 – Уровни АДсист, ЧСС, ИК, Т<sup>0</sup>С, ΔТ<sup>0</sup>С, выраженности ПСГА в 3, 4 и 5 группах

Показатель	3 группа (n=12)		4 группа (n=13)		5 группа (n=24)	
	1 период	2 период	1 период	2 период	Интра-операционно	После-операционно
1	2	3	4	5	6	7
АДсист мм. рт. ст.	111±3 / 110 (102;115)	120±1 / 120 (120;125)	113±2 / 114 (100;120)	121±3 / 120 (110;130)	115±7 / 112,5 (98,75;130) **	124±16 / 126 (115;136)
ЧСС уд/мин	80±4 / 78 (68;90)	77±2 / 78 (68;88)	78±3 / 72 (66;86)	86±3 / 86 (72;100)	51±2 / 50 (45;55) **, °, ^	74±13 / 78 (66;86)
ИК	17±4 / 14 (7,8;20)	9±3 / 12 (-2;18)	19±3 / 16 (10;25)	24±4 / 25 (12;35) *	-20±18 / -34 (0;-50)^, °	10±20 / 6 (20; - 6)^, °, **
T <sup>0</sup> С	37,1 ±0,2 / 37 (36,7;34,4)	37,08±0,1 / 37 (36,6;37,4)	37,23±0,1 / 37,2 (36,6;37,7)	37,3±0,2 / 37,2 (36,6;38)	35,8±0,6 / 35,9 (35,7;36,4)	36,8±0,5 / 37,0 (36,8;37,7)
ΔT <sup>0</sup> С	0,4±0,05 / 0,4 (0,3;0,5)	0,46±0,02 / 0,5 (0,4;0,5)	0,36±0,02 / 0,4 (0,3;0,4)	0,43±0,03 / 0,4 (0,3;0,5)	0,2±0,05 / 0,2 (0,1;0,4)	0,5±0,05 / 0,5 (0,4;0,7)
Выраженность ПСГА <sup>1</sup> (баллы)	2±2 / 2 (0;5)	8±6 / 7 (3;12)**	2±1 / 2 (0;6)	6±5 / 9 (2;15) **	0 **, ^, °	4±1/3 (1;5) ^

## Продолжение таблицы 4.14

1	2	3	4	5	6	7
Выраженность ПСГА <sup>2</sup> (баллы)	2±1 / 2 (0;3)	10±4 / 9 (2;14) **	4±2 / 3 (0;7)	10±4 / 10 (2;15) **	0**, ^, °	5±1/5 (2;7) ^

Примечание. Данные представлены в виде ( $M \pm m$ ),  $Me$  [25%; 75%]; \* —  $p < 0,05$  при сравнении между 3 и 4 группами больных; ^ —  $p < 0,05$  при сравнении между 3 и 5 группами; ° —  $p < 0,05$  при сравнении между 4 и 5 группами; \*\* —  $p < 0,05$  при сравнении между различными периодами: 1 — проведения НВС; 2 — после прекращения НВС; ПСГА<sup>1</sup> — оценка по международным критериям; ПСГА<sup>2</sup> — оценка по собственным основным критериям, таблица 3.19

Таблица 4.15 – Уровни КК, миоглобина, натрия, глюкозы, общего белка, альбумина, креатинина, мочевины, ЛДГ, осмоляльности, КрД плазмы, инсулина, кортизола в утренних пробах в 3, 4 и 5 группах

Показатель	3 группа (n=12)		4 группа (n=13)		5 группа (n=24)		
	1 период	2 период	1 период	2 период	исходно	Интра-операционно	После-операционно
1	2	3	4	5	6	7	8
К-У мкг/дл	9±3 / 9,16 (3,08;12,4)	10±3 / 10,2 (2,3;12,2)	12±3 / 8,77 (5,32;20)	11±3 / 6,85 (2,66;13,1)	14±6 / 15 (11,63;17,28)	12±4 / 11 (7,27;16,23)	30±20 / 30,4 (26,6;33,8)
Натрий ммоль/л	137±2 / 138 (135;139)	137±1 / 138 (134;140)	139±1 / 138 (135;142)	138±2 / 137 (133;141)	141±3 / 142 (137,8;144,3)	140±2 / 140 (138;141)	139±2 / 138 (137;140,25)

## Продолжение таблицы 4.15

1	2	3	4	5	6	7	8
КК Ед/л	800±300 / 1015 (189; 1018) **	300±100 / 136 (36;276,3)	800±200 / 514 (165;792,8) **	300±100 / 176,7 (57,1; 291)	74±23 / 82 (68;112)	80±30 / 78 (73;101) **	400±200 / 299,5(195,75; 471,25)
Миоглобин нг/мл	100±30 / 76,7 (50;138)	130±60 / 52 (26,2;115)	290±90 / 136 (75,3;312)	190±50 / 154 (82,1;225)	32±8 / 29,9 (26,9;36,65)	80±50 / 65,8 (48,58;77,3)	110±50 / 116 (73,45; 143,25)
Глюкоза ммоль/л	6,6±0,3 / 6,6 (5,8;7,35)	5,8±0,2 / 5,7 (5,1;6,4)	7,8±0,4 / 7,9 (6,5;8,6)	6,7±0,3 / 6,3 (5,5;7,5)	6±3 / 5,2 (4,98;5,9)	5±1 / 5,22 (4,89;6,04)	6±0,5 / 6,2 (6,1;6,8)
ОБ г/л	60±3 / 61 (53,1;67)	65±1 / 64,4 (60,4;70) **	54±1 / 54,8 (48,7;57,7)*,º	62±2 / 61,9 (57;67) **	74±8 / 70 (66;82)	68±4 / 67 (65;70)	66±6 / 63 (60;68)
Альбумин г/л	31±1 / 30,53 (28;33)	33±1 / 32,9 (30,25;35,18)	27,2±0,9/28,0 (23,37;30,1) *	26±1 / 25,3 (22,6;28,5) *	-	-	-
Креатинин мкмоль/л	64±7 / 62 (56;72,2)	49±5 / 47 (27,8;60)^	55±5 / 52 (46;61)	48±6 / 40,7 (32,7;48)	70±10 / 62,15 (59,88;66,23)	56±7 / 55,4 (44,63;64,93)	72±9 / 72,5 (62,00;79,75)
Мочевина ммоль/л	6,5±0,4 / 6,4 (5,9;6,46)	5,2±0,4 / 5,3 (3,98;6,1)	7,9±0,7 / 8 (6,25;9,5)	4±0,8 / 3,38 (2,5;4)	4±1 / 4,6 (3,6;5,3)	5±0,8 / 4,92 (3,34;5,68)	7±0,9 / 6,6 (6,25;6,75)

## Продолжение таблицы 4.15

1	2	3	4	5	6	7	8
ЛДГ Ед/л	270±50 / 235 (184;238)	330±40 / 353 (187;425) *	350±40 / 318 (252;436)	550±50 / 522 (414;644) **	-	-	-
Осм мосм/кг	286±6 / 286 (278;289)	287±2 / 288 (284;292)	294±3 / 296 (287;300)	296±6 / 293 (284;298)	295±5 / 292,5 (291,8;295,8)	288±2 / 289 (285,5;291)	290±3 / 289,5 (287,75;291,2)
КрД мосм/кг	11±2 / 10,84 (6,3;12,84)	7±2 / 8,55 (5,65;10,12)	11±2 / 10,39 (5,68;17,02)	14±2 / 12,1 (7,8;18,9)	3±2 / 4 (3;8)	3±2 / 4,21 (2,2;5,1)^,º	5±3 / 6,1 (3,4;7,8)º,^
Инсулин мкЕд/мл	19±4 / 17.8 (9.8;26.1)	8±2 / 6.9 (4.3;11.7) **	23±6 / 18,9 (10,9;31,1)	14±5 / 10,3 (6,86;14,1) **	-	-	-

Примечание. Данные представлены в виде ( $M \pm m$ ), Me [25%; 75%]; \* —  $p < 0,05$  при сравнении между 3 и 4 группами больных; ^ —  $p < 0,05$  при сравнении между 3 и 5 группами; º —  $p < 0,05$  при сравнении между 4 и 5 группами; \*\* —  $p < 0,05$  при сравнении между различными периодами: 1 — проведения НВС; 2 — после прекращения НВС

Уровни КК превышали норму в период проведения НВС в 3 и 4 группах и в послеоперационном периоде в 5 группе ( $p<0,01$ ). В динамике уровни КК снижались в 3 и 4 группах ( $p<0,01$ ), в 5 группе прослеживалось её нарастание ( $p<0,01$ ). В период проведения НВС уровень общего белка был ниже в 4 группе, чем в 3 и 5 группах ( $p<0,01$ ). В динамике уровень белка нарастал в 3 и 5 группах ( $p<0,01$ ). Уровень альбумина у пациентов 4 группы был ниже, чем в 3 в течение всего периода наблюдения ( $p<0,01$ ).

В период после прекращения НВС уровень ЛДГ существенно нарастал у пациентов 4 группы ( $p<0,01$ ) и был выше, чем у больных 3 группы ( $p<0,01$ ).

Уровни КрД плазмы были выше в 3 и 4 группах, чем в группе сравнения. Уровни инсулина в 3 и 4 группах в динамике снижались ( $p<0,01$ ).

Проводился анализ корреляций между изучаемыми показателями, Таблица 4.16. Количество корреляций было больше в период после прекращения НВС. У пациентов 3 группы количество корреляций между исследуемыми показателями было выше.

Таблица 4.16 – Корреляции между уровнями КК, миоглобина, натрия, глюкозы, белка, альбумина, креатинина, мочевины, ЛДГ, осмоляльности, КрД плазмы, инсулина, кортизола в утренних пробах в 3 и 4 группах

3 группа (n=12)		4 группа (n=13)	
1 период	2 период	1 период	2 период
+ Глю/инсулин	+ Na <sup>+</sup> /Осм	+ Na <sup>+</sup> /КК	+ Na <sup>+</sup> /Осм
+ Na <sup>+</sup> /Осм	+ Na <sup>+</sup> /Альб	+ Глю/инсулин	+ ОБ /Альбумин
+ КФГ/ЛДГ	+ Глю/инсулин	-	+ Глю/инсулин
-	+ Глю/К-У	-	- ОБ/кретинин
-	- Глю/ОБ	-	-
-	- ОБ/креатинин	-	-

Примечание. Коэффициент корреляции  $> 0,7$ ; 1 период – проведения НВС; 2 –после прекращения НВС; «+» - прямая корреляция; «-» - обратная корреляция

Катаболические процессы в период проведения НВС были выражены значительно меньше, чем после её прекращения, что подтверждается и клиническими данными, Таблица 4.17.

Таблица 4.17 – Абсолютные и относительные показатели трофических и органных нарушений и у пациентов 3, 4 и 5 групп

Показатель	3 группа (n=12)	4 группа (n=13)	5 группа (n=24)
Трофические нарушения кожи и слизистых	2 (16,7%)*	5 (38,5%)	0^, °
Органная недостаточность	4 (33,3%)*	11 (84,6%)	0^, °
Полиорганская недостаточность	0*	10 (76,9%)	0 °
Итого на 1 пациента	6 (0,5) *	26 (2)	0^, °

Примечание. \* —  $p<0,05$  при сравнении между 3 и 4 группами больных; ^ —  $p<0,05$  при сравнении между 3 и 5 группами; ° —  $p<0,05$  при сравнении между 2 и 3 группами

Приведенные в Таблице 4.17 данные свидетельствуют о меньшей частоте развития осложнений, связанных с катаболическим синдромом у пациентов 3 группы в сравнении с четвертой ( $p < 0,05$ ).

В ряде наблюдений динамика уровней провоспалительных цитокинов и NTpro-BNP имела односторонний характер.

Прогностическая ценность исследуемых показателей. При повышении уровня NTpro-BNP более 700 пг/мл и/или отсутствии его снижения до нормальных показателей в динамике отмечался неблагоприятный исход заболевания – глубокая инвалидизация или летальный исход ( $p < 0,01$ ).

Вероятность неблагоприятного исхода была выше, если медианные значения ИЛ-10 были меньше 8,5 пг/мл (вероятность ошибки  $< 4\%$ ).

При оценке вероятности неблагоприятного исхода в зависимости от продолжительности НВС выявлено, что она тем выше, чем дольше (5 суток и более) продолжительность НВС (вероятность ошибки < 2%).

#### 4.3. Клинические примеры

Пример 1. Больной В., 18 лет. Диагноз – пинеалома.

Поступил в РНХИ им. проф. А.Л. Поленова для планового оперативного вмешательства. Жалобы на головные боли в течение последних 6 месяцев, тошноту, рвоту в утренние часы, не приносящую облегчения. На МРТ головного мозга – объемное образование задних отделов III желудочка, умеренно выраженная гидроцефалия. При поступлении состояние средней тяжести. По шкале Карновского 80 баллов. Сознание ясное. Легкое ограничение взора вверх. АД 110/60 мм. рт. ст., пульс 74 уд/мин, ритмичный, удовлетворительных характеристик. ЧД 14/мин, везикулярное. Живот мягкий, безболезненный. Стул, диурез в норме. Не лихорадит. Лабораторные показатели в пределах нормы.

Больной в плановом порядке выполнено оперативное вмешательство – удаление объемного образования задних отделов III желудочка, по экспресс биопсии - пинеоцитома. Наркоз: пропофол 4-5 мг/кг/ч, фентанил 1-2,5 мкг/кг/ч, клонидин 0,2-0,7 мкг/кг/ч. Интраоперационно на этапе окончания удаления опухоли стали развиваться эпизоды брадикардии, появилась тенденция к артериальной гипертензии. Прекращение манипуляций хирурга, углубление анестезии существенно не повлияли на гемодинамику. Данные изменения были расценены как вегетативные реакции 2 типа, в связи с чем пациент в операционной не пробуждался. По окончании операции пациент переведен в отделение реанимации, где продолжено ведение пациента в НВС: пропофол 2 мг/кг/ч, фентанил 0,7-1 мкг/кг/ч, клонидин 0,3-0,4 мкг/кг/ч. На фоне проведения НВС зрачки D=S, медикаментозно сужены, мышечный тонус низкий. Учитывая развитие интраоперационно вегетативных реакций 2 типа с целью формирования лечебной доминанты, достижения вегетативной стабильности было решено не

пробуждать пациента в операционной, проводить НВС. Продолжена ИВЛ в режиме нормовентиляции. В первые сутки у пациента сохранялась тенденция к артериальной гипертензии, брадикардии, разилось несахарное мочеизнурение, что потребовало заместительной терапии десмопрессином. Данная симптоматика была расценена как проявление дизгемических процессов в диэнцефальных отделах ствола ГМ. На 2 сутки выполнена СКТ ГМ, выявляется пневмоцефалия (умеренно выраженная, не напряженная). Желудочки не расширены. Учитывая сохраняющуюся артериальную гипертензию, брадикардию решено продолжить НВС: тиопентал натрия 3 мг/кг/ч, фентанил 0,7-1 мкг/кг/ч, клонидин 0,3-0,4 мкг/кг/ч. С аппаратом ИВЛ синхронизирован, ИВЛ с параметрами нормовентиляции, SpO<sub>2</sub>-99%, PaO<sub>2</sub>-102-180 мм. рт. ст. (учитывая пневмоцефалию), PaCO<sub>2</sub> 36-38 мм. рт. ст. Вегетативно стабилен.

На трети сутки прекращено введение тиопентала натрия, продолжена НВС – фентанил 0,7 мкг/кг/ч, клонидин 0,3 мкг/кг/ч. На этом фоне зрачки D=S, узкие. Фотореакции вялые, мышечный тонус низкий. На 4 сутки прекращено введение фентамила. Клонидин вводился до 10 суток в связи с симптомами вегетативной нестабильности – сальность лица, эпизоды тахикардии и артериальной гипертензии, лихорадка центрального генеза (разница ректальной и аксилярной температур не выше 0,5°C). При оценке выраженности синдрома ПСГА по международным критериям: 2-4 балла по шкале обязательных критериев, 10 баллов – по дополнительным. Суммарная оценка – 12-14 баллов – диагноз ПСГА возможен. По собственным критериям 2-5 баллов по основной шкале, 2 – по дополнительной, 0 баллов – по дифференциальной. Синдром ПСГА был подтвержден, степень выраженности по обеим шкалам - слабая. В течение 12 часов проводилась КЦГ, получал фенитоин в течение 10 суток. К середине 4 суток пациент открывает глаза, выполняет простые задания. Выраженная реакция на интубационную трубку. Экстубирован. Дыхание спонтанное, эффективное. На 5 сутки – сознание на уровне оглушения – сопора (10-13 баллов по ШКГ). Лихорадит, лицо сальное, периодически – гипергидроз. При оценке выраженности синдрома ПСГА по международным критериям: 2-6 баллов по

шкале обязательных критериев. По собственным критериям 3-7 баллов по основной шкале, 3 – по дополнительной, 1 балл – по дифференциальной. Получал фенитоин, НПВС. Симптомы несахарного мочеизнурения сохранялись до 8 суток. К 14 суткам состояние пациента с положительной динамикой. В сознании, контактен, адекватен. Вегетативно стабилен. Переведен в отделение на 15 сутки в компенсированном состоянии.

За период нахождения в отделение реанимации получала терапию, направленную на поддержание нормоволемии, антибактериальную, низкомолекулярные гепарины, гастропротективную, симптоматическую.

Динамика изменений основных исследуемых показателей отражена на Рисунках 4.1-4.9.

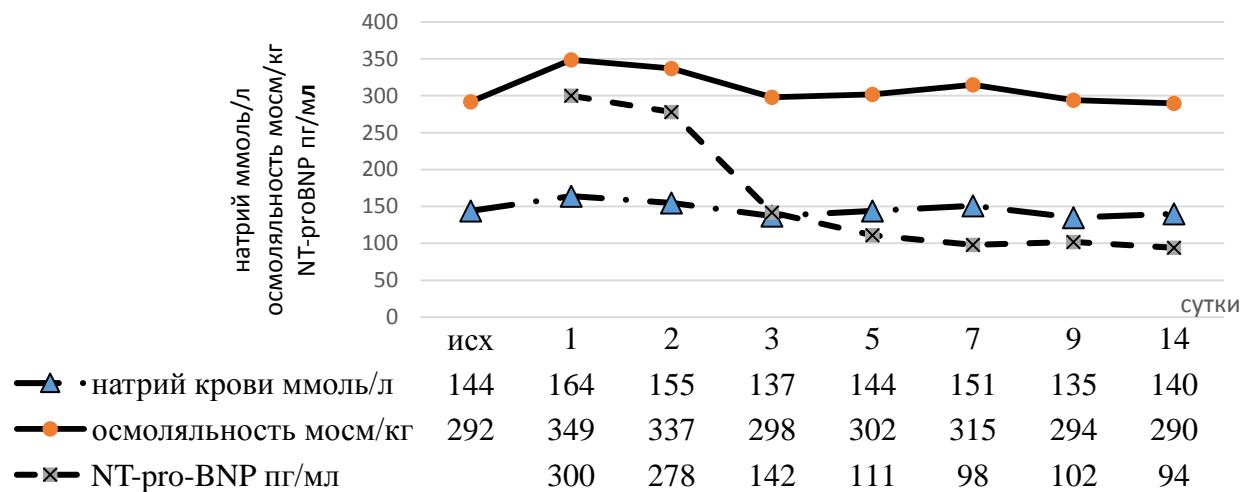


Рисунок 4.1 – Динамика уровней натрия, осмоляльности крови и NT-proBNP у больного В

На графике (Рисунок 1) видно, что изменения уровней натрия и осмоляльности крови носят односторонний характер, и их изменения не зависят от уровня NT-proBNP.

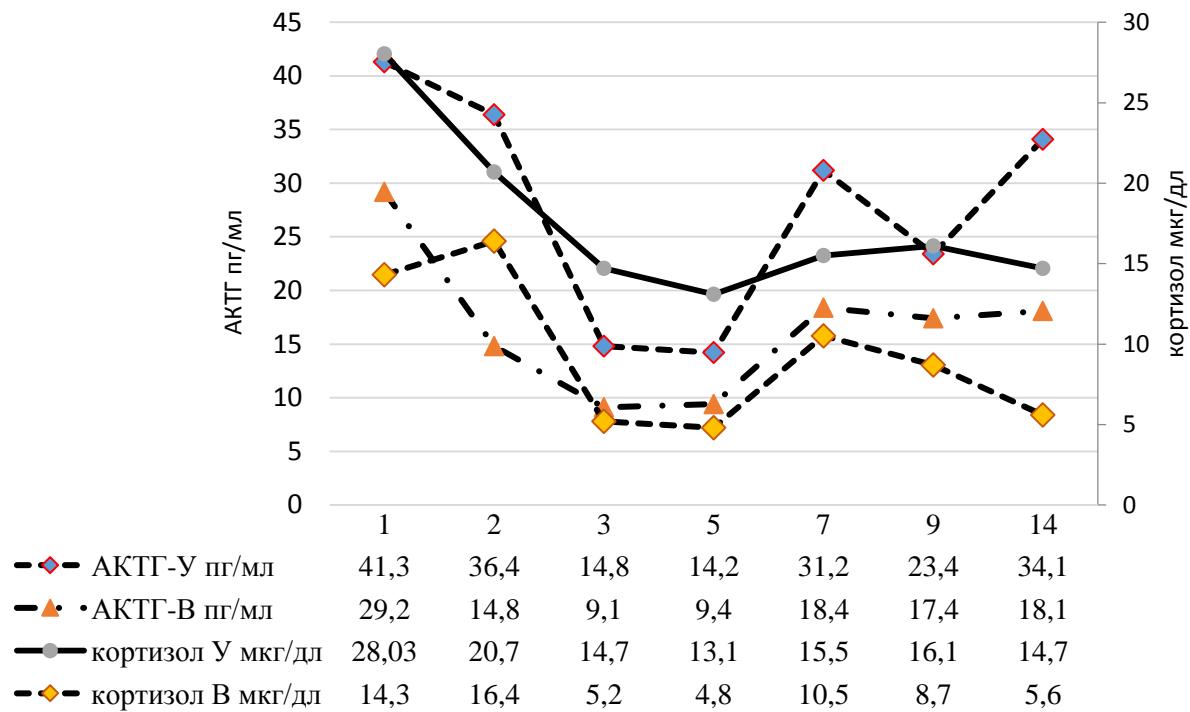


Рисунок 4.2 – Динамика уровней АКТГ и кортизола в утренних и вечерних пробах у больного В

По данным представленным на Рисунке 4.2 видно, что уровни АКТГ и кортизола в первые сутки превышают норму, что свидетельствует о повышенной активности ГНС. В дальнейшем показатели нормализуются. Повторный рост исследуемых показателей (без превышения нормы) отмечается по мере стабилизации состояния пациента, его активизации. Ритм секреции гормонов сохранен. Прослеживаются корреляции между уровнями АКТГ и кортизола.

Полученные лабораторные данные совпадают с клиническими. НВС способствовала снижению уровню гипофизарно-надпочечниковой активности с сохранением циркадных ритмов секреции и позволил таким образом уменьшить выраженность стрессорного ответа на операционную травму.

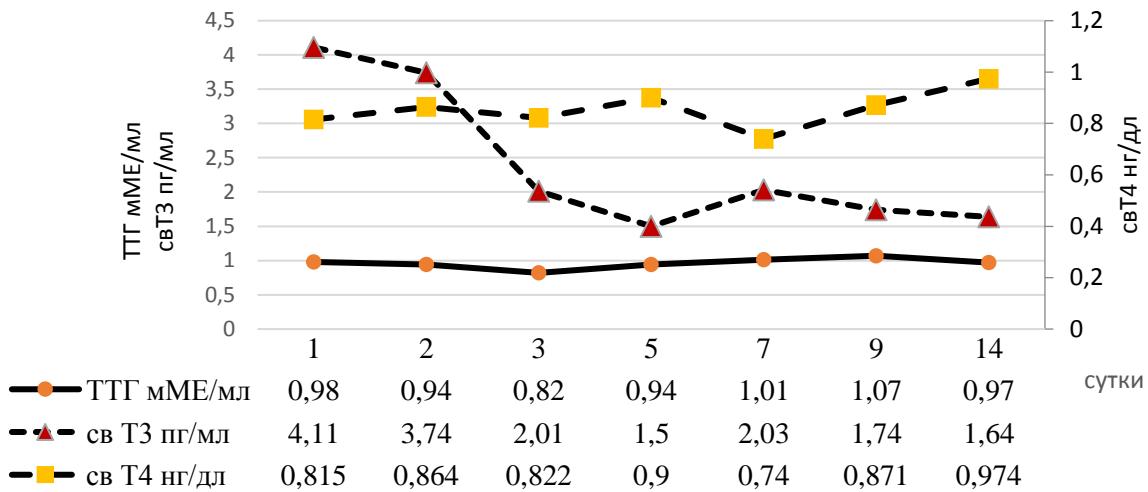


Рисунок 4.3 – Динамика уровней ТТГ, свT3 и свT4 у больного В

По данным представленным на Рисунке 4.3 видно, что период проведения НВС уровень ТТГ снижался, кратковременно снижались уровни свT3. Уровни свT4 не выходили за пределы нормальных значений в течение всего периода наблюдения.

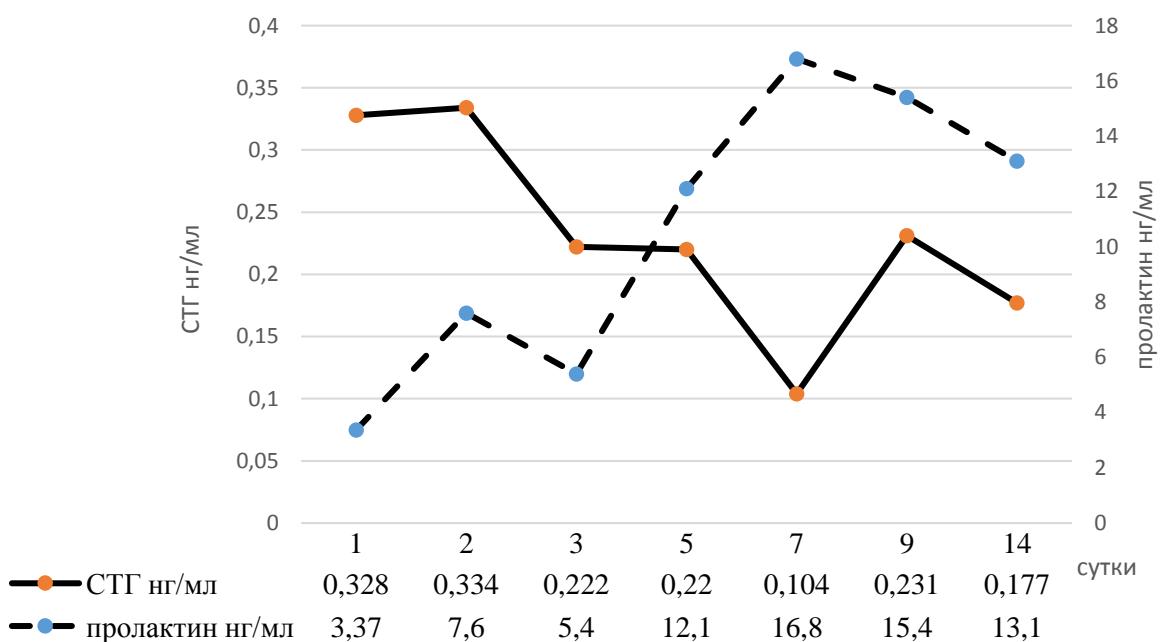


Рисунок 4.4 – Динамика уровней пролактина и СТГ у больного В

На диаграмме (Рисунок 4.4) отчетливо видно, что уровни СТГ меняются мало, а уровни пролактина нарастают после прекращения НВС, что косвенно может свидетельствовать о достаточной защите от стресса в этот период.

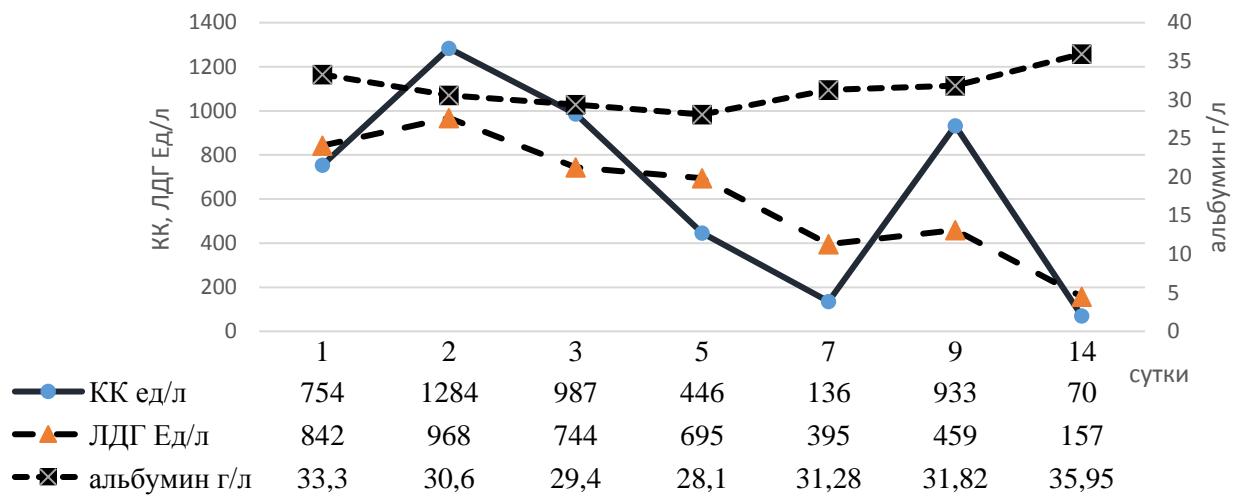


Рисунок 4.5 – Динамика уровней КК, ЛДГ и альбумина у больного В

По данным представленной на Рисунке 4.5 можно судить о снижении уровней общего белка и альбумина в острейшем периоде, что связано с активацией катаболических процессов. В динамике оба показателя приходят в норму. Стressорная гликемия развивалась в 1 и 2 сутки, затем уровни глюкозы крови не превышают нормальных значений.

На Рисунке 4.6 видно, что наиболее выраженный цитокиновый ответ наблюдался со стороны ИЛ-6 и ИЛ-10. Уровни ИЛ-8 и TNF- $\alpha$  повышались умеренно. Уровни ИЛ-10 хорошо коррелировали с уровнями провоспалительных цитокинов. Уровни цитокинов коррелировали с уровнями лейкоцитов. Температурная реакция была максимально выражена в первые 6 суток после прекращения НВС. По мере стабилизации состояния больного все показатели нормализовались. Полученные данные свидетельствуют о развитии асептического воспалительного ответа на операционную травму и последующие дизгемические нарушения.

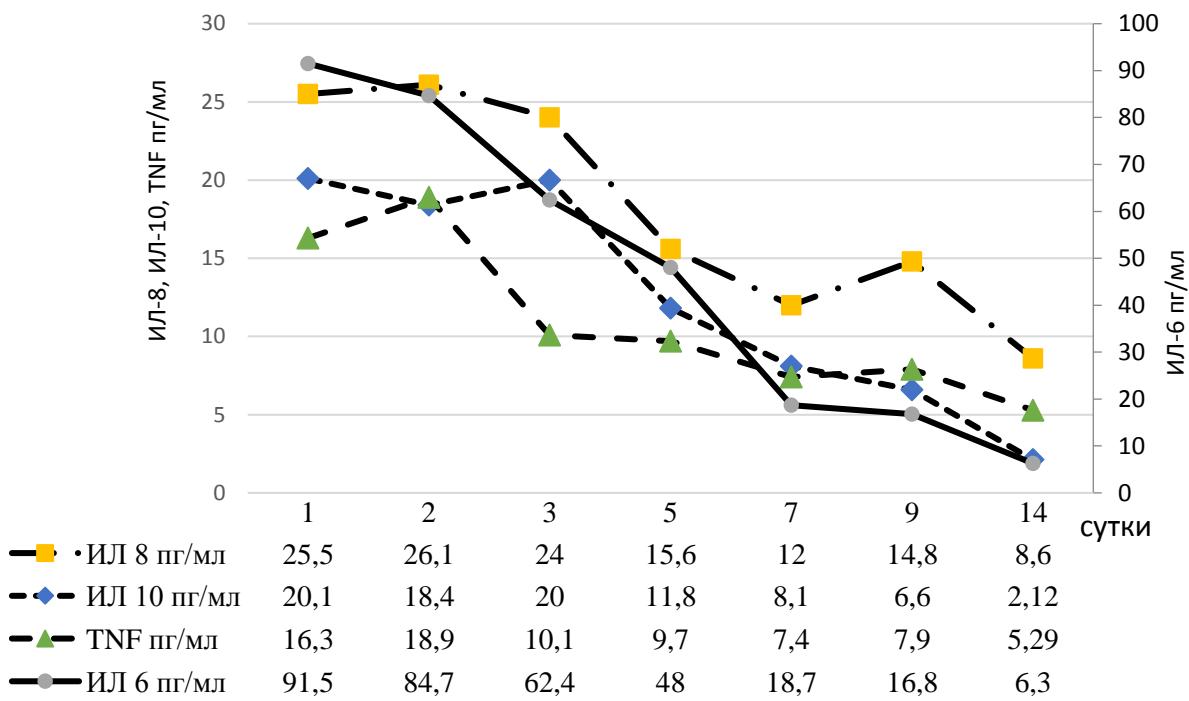


Рисунок 4.6 – Динамика уровней ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, TNF- $\alpha$  у больного В

По динамике данных на Рисунке 4.7 видно, что во время проведения НВС преобладает парасимпатотония, а после её прекращения развивается симпатотония. Таким образом, НВС способствовала развитию вегетативной стабильности.

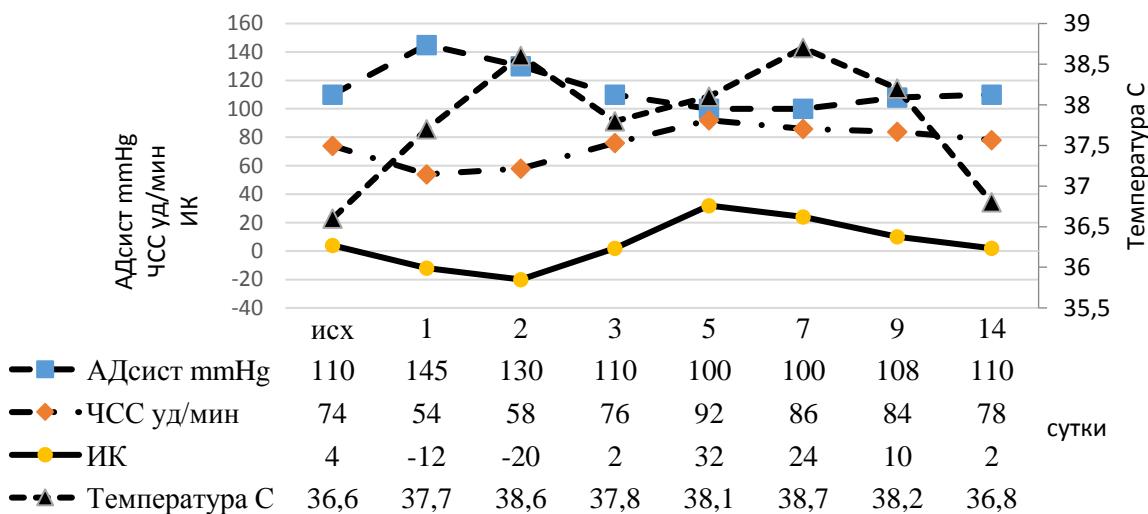


Рисунок 4.7 – Динамика АДсист, ЧСС, температуры, индекса Кердо у больного В

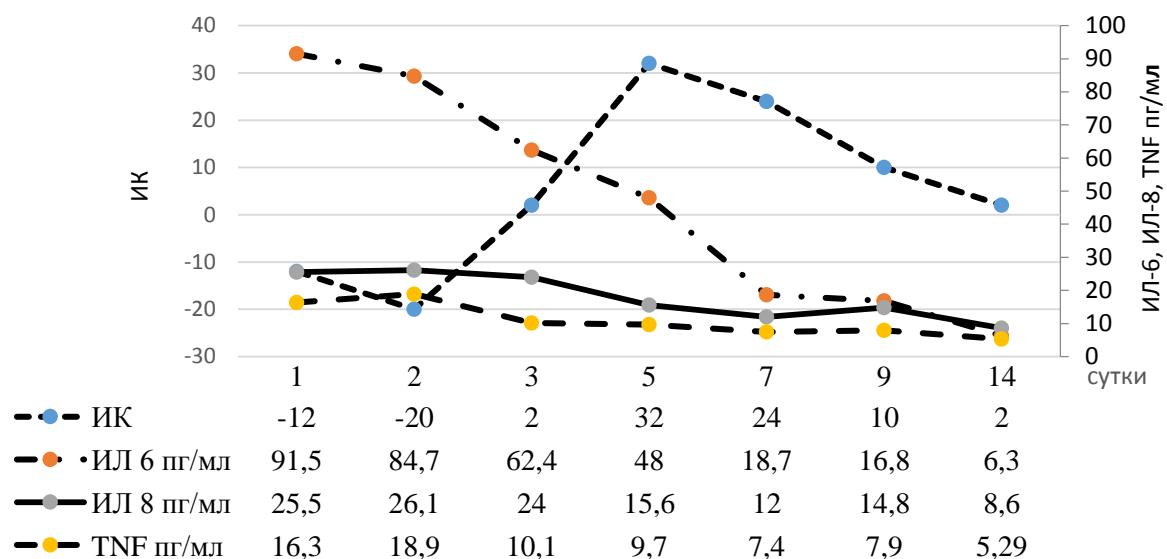


Рисунок 4.8 – Динамика индекса Кердо (на основной оси) и уровней ИЛ-6, ИЛ-8, TNF- $\alpha$  (на вспомогательной оси) у пациента В

По динамике показателей на Рисунке 4.8 видно, что изменения показателей индекса Кердо и провоспалительных цитокинов носят разнонаправленный характер.

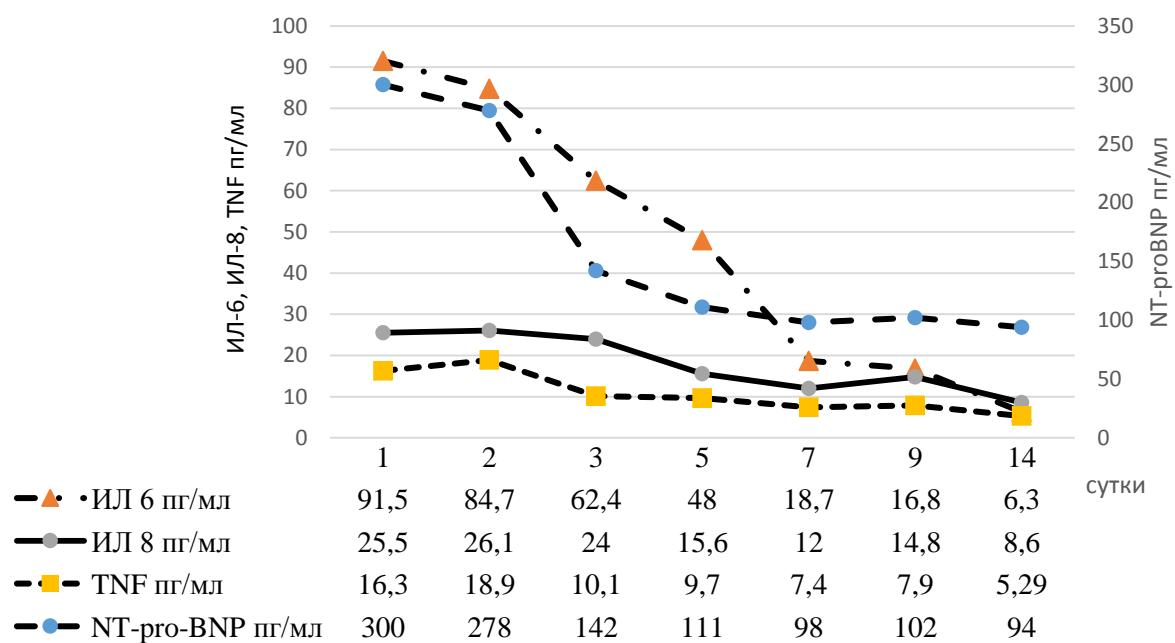


Рисунок 4.9 – Динамика уровней ИЛ-6, ИЛ-8, TNF- $\alpha$  и NT-proBNP у больного В

По данным, приведенным на рисунке 4.9 видно, что изменения уровней провоспалительных цитокинов и NT-proBNP носят односторонний характер.

Таким образом, у данного пациента НВС оказывала стресс лимитирующий и вегетостабилизирующий эффект, что способствовало восстановлению стволовых функций (о чем свидетельствует в том числе значительное число корреляций между основными гомеостатическими параметрами) и благоприятному исходу.

**Пример 2. Больной Х., 18 лет. Диагноз – пинеалома.**

Пациент поступила в РНХИ им. проф. А.Л. Поленова для планового оперативного вмешательства. Жалобы на головные боли в течение последних 3 месяцев, рвоту в утренние часы, слабость, быструю утомляемость. На МРТ ГМ – объемное образование задних отделов III желудочка, умеренно выраженная гидроцефалия. При поступлении состояние средней тяжести. По шкале Карновского 80 баллов. Сознание ясное. Легкое ограничение взора вверх. АД 120/70 мм рт. ст., пульс 70 уд/мин, ритмичный, удовлетворительных характеристик. ЧД 14/мин, везикулярное. Живот мягкий, безболезненный. Стул, диурез в норме. Не лихорадит. Соматически – здоров. Лабораторные показатели в пределах нормы.

Больному в плановом порядке выполнено оперативное вмешательство – удаление объемного образования задних отделов III желудочка, по экспресс биопсии - пинеоцитома. Наркоз: пропофол 4-6 мг/кг/ч, фентанил 1-3 мкг/кг/ч, клонидин 0,25-0,75 мкг/кг/ч. Интраоперационно на этапе удаления появилась и нарастала в динамике артериальная гипертензия. Прекращение манипуляций хирурга, углубление анестезии существенно не повлияли на гемодинамику. Данные изменения были расценены как вегетативные реакции 2 типа, в связи с чем было решено отказаться от тотального удаления опухоли на данном этапе. Пациент в операционной не пробуждался. По окончании операции пациент переведен в отделение реанимации, где продолжено ведение пациента в НВС: пропофол 2-3 мг/кг/ч, фентанил 0,7 мкг/кг/ч, клонидин 0,5 мкг/кг/ч. На фоне проведения НВС зрачки D=S, медикаментозно сужены, мышечный тонус низкий.

ИВЛ в режиме нормовентиляции. В первые и вторые сутки у пациента сохранялась тенденция к артериальной гипертензии, тахикардии. На 2 сутки разилось несахарное мочеизнурение, что потребовало заместительной терапии десмопрессином. Данная симптоматика была расценена как проявление дизгемических процессов в диэнцефальных отделах ствола головного мозга. На 2 сутки выполнена СКТ ГМ, выявляются: пневмоцефалия (умеренно выраженная), желудочки не расширены, зона ишемии в области левого таламуса. Учитывая сохраняющуюся артериальную гипертензию, тахикардию, гипертермию решено продолжить НВС: тиопентал натрия 3 мг/кг/ч, фентанил 0,7-1 мкг/кг/ч, клонидин 0,5 мкг/кг/ч. С аппаратом ИВЛ синхронизирован, ИВЛ с параметрами нормовентиляции, SpO<sub>2</sub>-99%, PaO<sub>2</sub>-90-150 мм. рт. ст. (учитывая пневмоцефалию), PaCO<sub>2</sub> 36-38 мм. рт. ст.

На третьи сутки прекращено введение тиопентала натрия, продолжена НВС – фентанил 0,7 мкг/кг/ч, клонидин 0,3 мкг/кг/ч. На этом фоне зрачки D=S, умеренно расширены, фотореакции вялые, мышечный тонус низкий. Данная симптоматика была расценена как проявление нарастающей ишемии ствола головного мозга. К четвертым суткам появилась тенденция к снижению артериального давления, ЧСС, температуры, сохранялись симптомы несахарного мочеизнурения. По данным СКТ – ишемия в обоих таламусах, умеренно выраженная гидроцефалия, На 4 сутки прекращено введение фентанила и клонидина. К 5 суткам состояние с отрицательной динамикой: кома I-II (6 баллов по шкале комы Глазго), зрачки умеренно расширены, фотореакции вялые. На боль – нецеленаправленные движения в верхних конечностях. Мышечный тонус снижен. Сохраняются симптомы несахарного мочеизнурения. Появилась тенденция к снижению температуры до субнормальных цифр. С 7 суток начата инотропная поддержка, введение кортикоидов – гидрокортизон 300 мг/сут. К концу 7 суток – кома III (3 балла по ШКГ), атония, арефлексия. Сохраняются симптомы несахарного мочеизнурения. Смерть больного наступила на 8 сутки на фоне нарастающей сердечно-сосудистой недостаточности.

За период нахождения в отделение реанимации проводилась терапия, направленную на поддержание нормоволемии, антибактериальная, низкомолекулярные гепарины, гастропротективная, симптоматическая.

По данным аутопсии: мозг умеренно отечный, извилины сглажены, борозды уплощены. Подкорковые структуры и стволовые отделы мозга бледные, дряблые. Полнокровие внутренних органов: легких, печени, почек. На разрезе нижнедолевых бронхов – истечение серозно-гнойной жидкости. Слизистая желудка с единичными эрозиями. Причина смерти – ишемия ствола головного мозга.

Динамика изменений основных исследуемых показателей отражена на Рисунках 4.10 - 4.18.

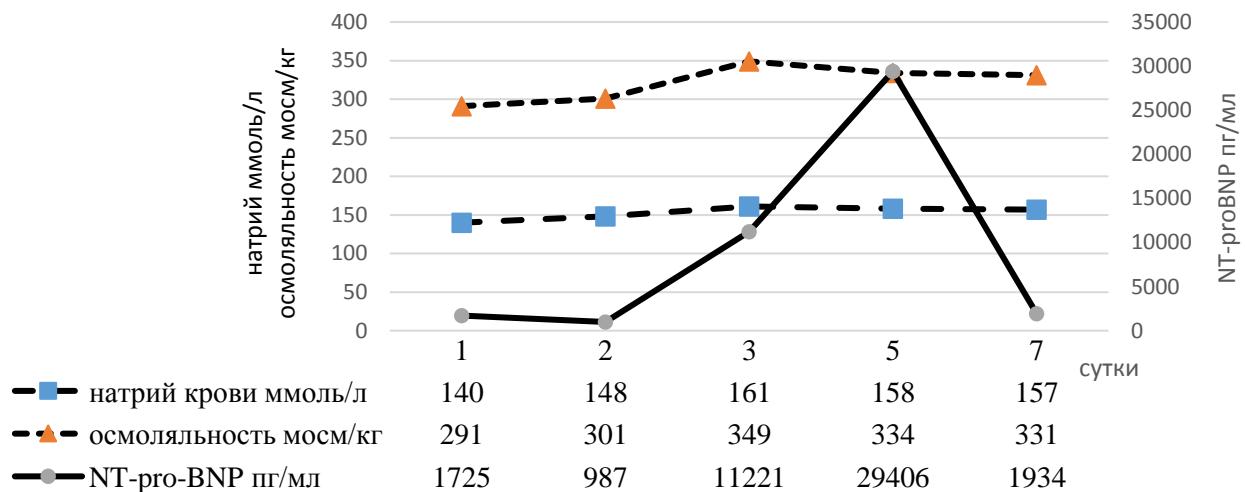


Рисунок 4.10 – Динамика уровней натрия, осмоляльности крови и NT-проБНР у больного Х

На Рисунке 4.10 видно, что изменения уровней натрия и осмоляльности крови носят односторонний характер, и их изменения не зависят от уровня NT-проБНР.

По данным представленным на Рисунке 4.11 видно, что уровни АКТГ в период проведения НВС находятся в пределах нормальных значений. Уровни кортизола повышенны, но также, как и уровни АКТГ снижаются в динамике. Их повторный подъем в период после прекращения НВС совпадает с нарастанием

ишемических процессов. Ритм суточной секреции сохранен. Выявляется корреляция между уровнями АКТГ и кортизола.

АКТГ и кортизол в вечернее время на 7 сутки не исследовались, так как пациент с 09.00 начал получать вазопрессоры и гидрокортизон.

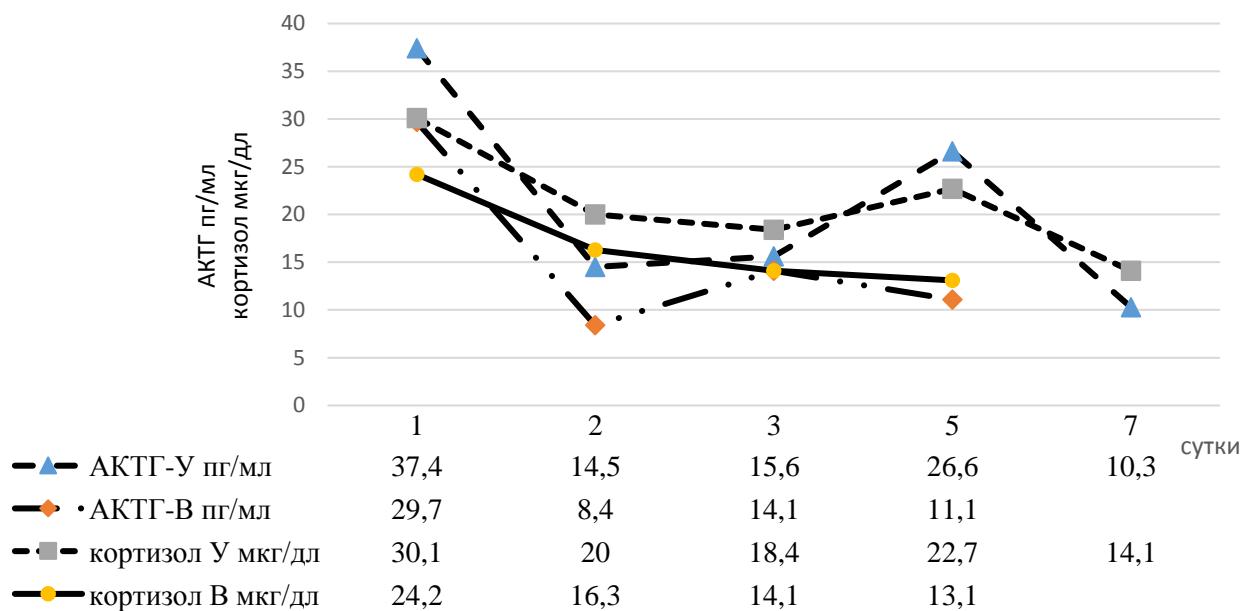


Рисунок 4.11 – Динамика уровней АКТГ и кортизола в утренних и вечерних пробах у больного X

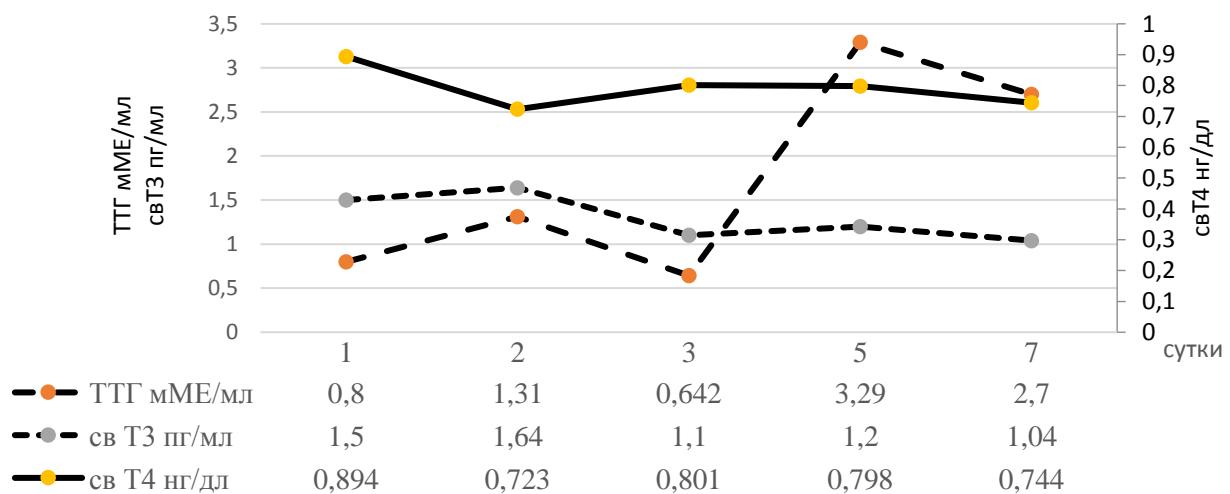


Рисунок 4.12 – Динамика уровней ТТГ, свT3 и свT4 у больного X

По данным представленным на Рисунке 4.12 видно, что в период проведения НВС уровни ТТГ снижались, а затем нарастили при прогрессивном снижении уровня тиреоидных гормонов. Эти изменения свидетельствуют о нарушении прямых гипофизарно-тиреоидных связей, а также формировании вторичной тиреоидной недостаточности, нельзя исключить синдром «низкого Т3». Корреляция между уровнями свT3, свT4 и ЧСС были сохранены.

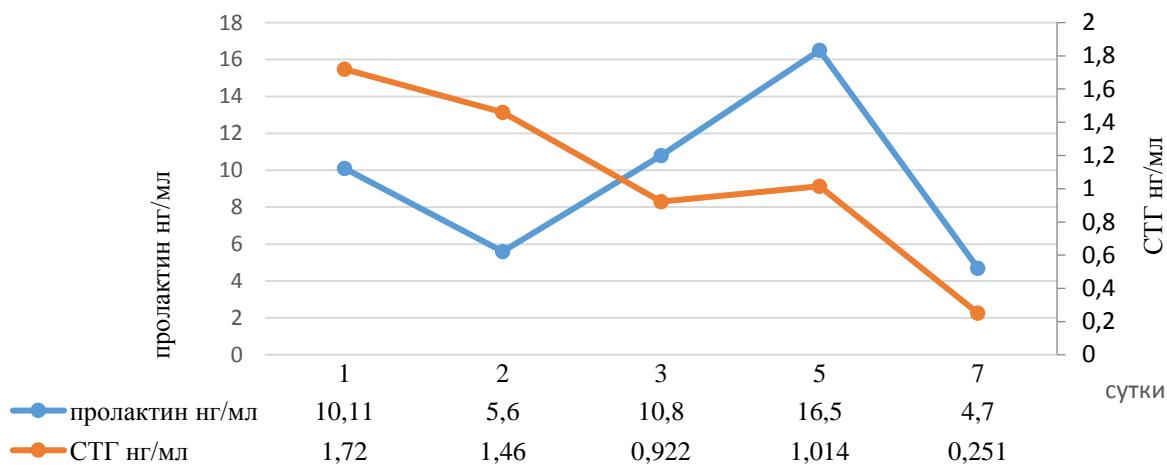


Рисунок 4.13 – Динамика уровней пролактина и СТГ у больного Х

На диаграмме (Рисунок 4.13) отчетливо видно, что на фоне проведения НВС уровни СТГ и пролактина снижаются, но по мере развития ишемии отмечается их рост, достигая максимума на 5 сутки, как и ишемические процессы.

По данным представленным диаграмме (Рисунке 4.14) можно судить о прогрессивном снижении уровней общего белка и альбумина на фоне активации катаболических и нейродистрофических процессов. Уровни КК и ЛДГ нарастают в динамике, соответствую динамике ишемических процессов в головном мозге (тропониновые тесты были отрицательными). Снижение ферментов происходит только в терминальном периоде. Стressорная гипергликемия наблюдалась с 2 по 7 сутки. Вероятно, гипергликемия на 7 сутки связана в большей степени с введением кортикостероидов.

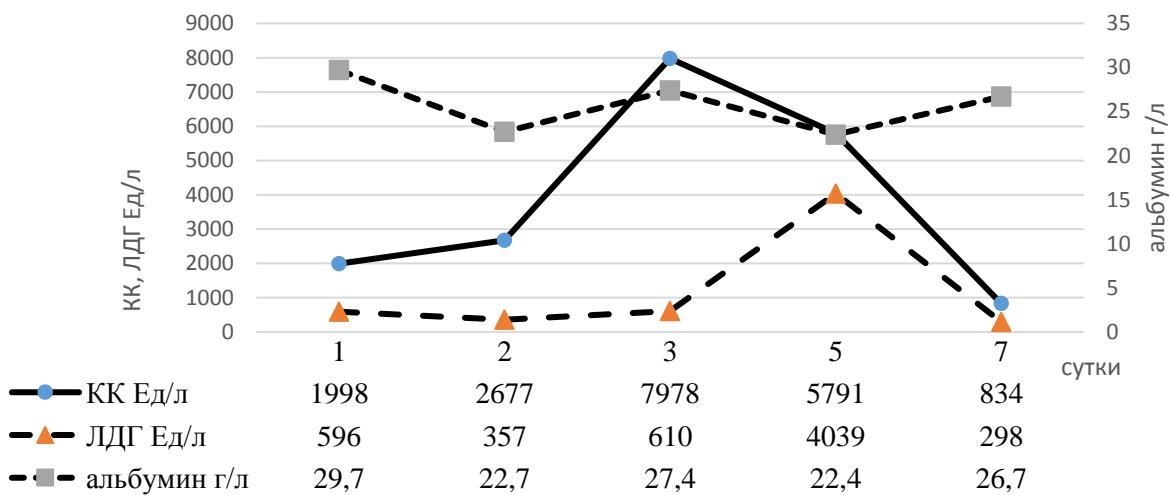


Рисунок 4.14 – Динамика уровней альбумина, КК и ЛДГ у больного X

На рисунке 4.15 видно, что между уровнями цитокинов существует корреляция. Их концентрация увеличивается по мере нарастания ишемии. Наиболее выраженный ответ наблюдался со стороны ИЛ-8. Лейкоцитарный ответ и температурная реакция по мере нарастания ишемии угасали. Полученные данные свидетельствуют о развитии асептического воспалительного ответа на нарастающую ишемию головного мозга.

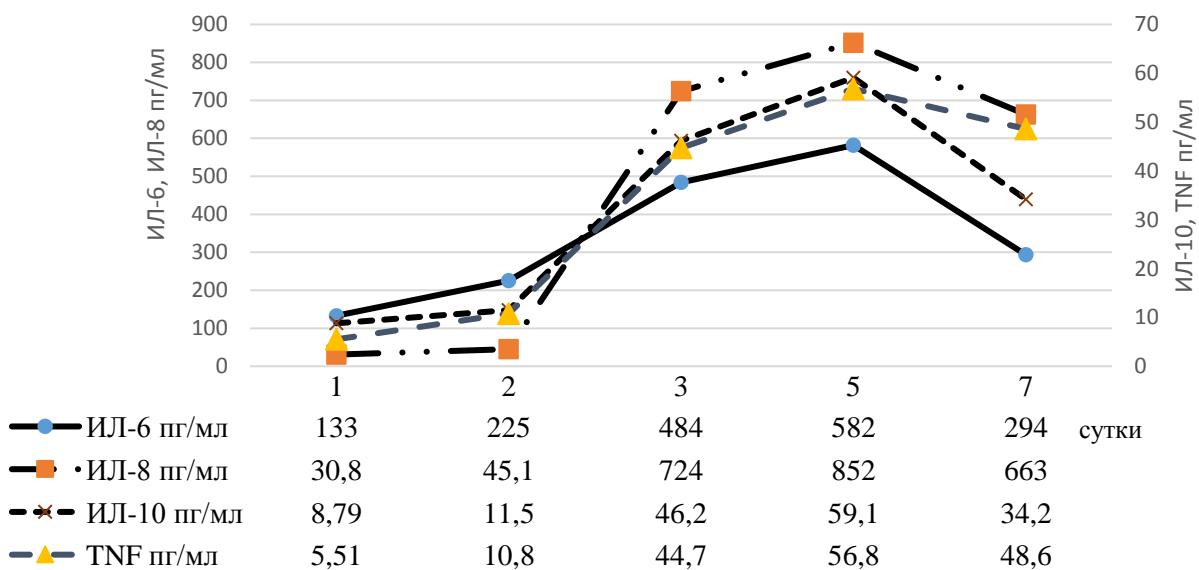


Рисунок 4.15 – Динамика ИЛ-6 и ИЛ-8, ИЛ-10 и TNF- $\alpha$  у больного X

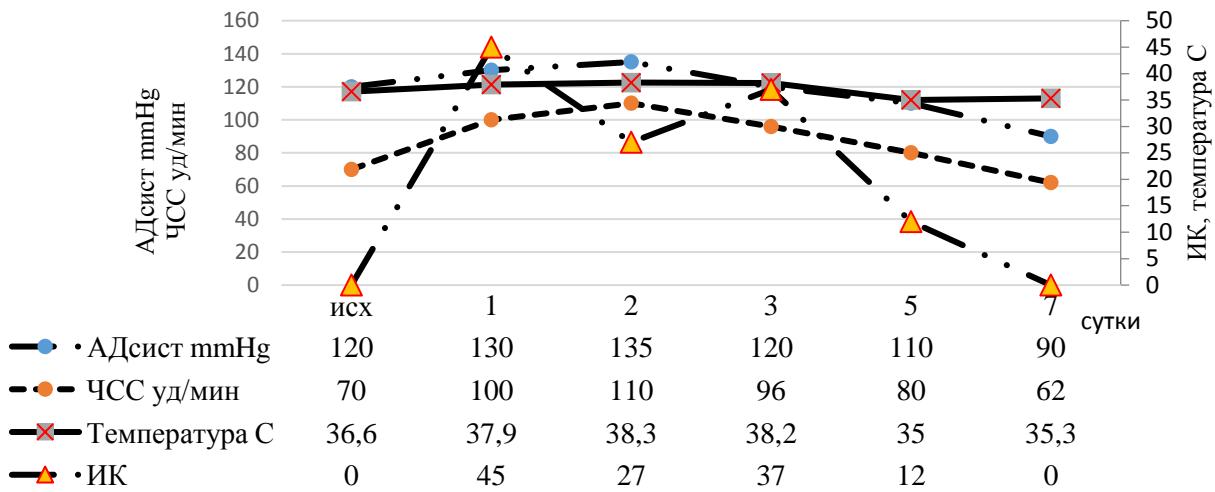


Рисунок 4.16 - Динамика АДсист, ЧСС, температуры, индекса Кердо у больного X.

По динамике данных на Рисунке 4.16 видно, что у пациента в течение всего острейшего периода отмечалась вегетативная нестабильность в виде выраженной симпатотонии.

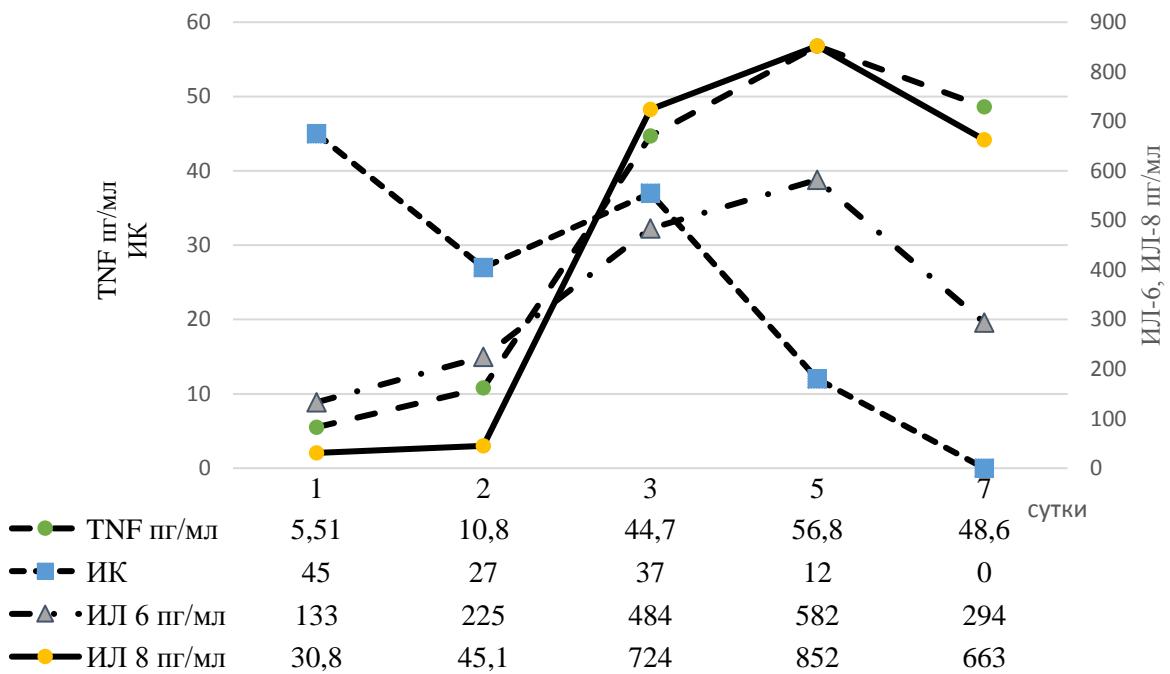


Рисунок 4.17 – Динамика индекса Кердо, уровней ИЛ 6, ИЛ 8, TNF- $\alpha$  у пациента X

По динамике показателей на Рисунке 4.17 видно, что изменения показателей индекса Кердо и провоспалительных цитокинов носят разнонаправленный характер.

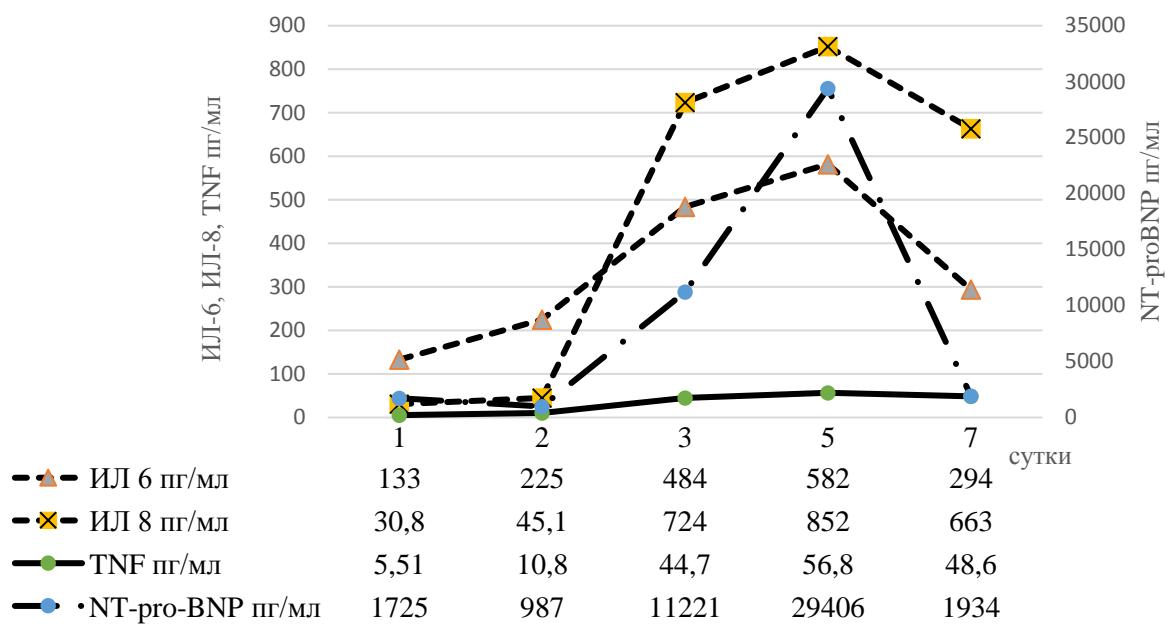


Рисунок 4.18 - Динамика уровней ИЛ 6, ИЛ 8, TNF- $\alpha$  и NT-proBNP у больного X

По данным, приведенным на Рисунке 4.18 видно, что провоспалительные цитокины коррелируют с NT-proBNP. Их уровни нарастают на фоне прогрессирования ишемии. Снижение происходит к 7 суткам, когда пациент находится практически в терминальном состоянии, угасают все симптомы функционирования головного мозга.

#### 4.4. Обсуждение

Оценивая нейрогуморальный ответ на острое тяжелое повреждение головного мозга у нейроонкологических больных в послеоперационном периоде необходимо учитывать тот факт, что у этих пациентов изначально (до операции) существуют патологические изменения: в соотношение внутричерепных объемов – дополнительный объем опухоли; собственная сосудистая сеть опухоли, повышение ВЧД, объемное воздействие опухоли на стволовые структуры [25, 45, 358]. За счет медленного роста опухоли мозговой кровоток, ликвородинамика

успевают несколько адаптироваться к новым условиям, однако, это равновесие является крайне неустойчивым. Мы вправе ожидать, что у пациентов уже существует некий гуморальный ответ на развитие вышеописанных изменений.

Течение постнаркозного периода у пациентов 5 группы рассматривалось нами как «эталонное течение» послеоперационной стресс-реакции у пациентов с опухолью ГМ.

Возникающие в послеоперационном периоде центральный НД и CSWS можно рассматривать как «симптомы на отдалении», так как непосредственного воздействия на дно III желудочка во время операции не проводилось. Развитие этих синдромов скорее всего обусловлено перестройками кровообращения и ликвородинамики. Транзиторный характер НД во всех наблюдениях подтверждает это предположение. Большая частота развития НД и CSWS в 4 группе связана с более тяжелыми дизгемическими нарушениями в стволе ГМ, более выраженным отеком ГМ. Своевременная диагностика и коррекция дефицита АДГ, натрия, ОЦК предотвращали развитие значимых водно-электролитных и гемодинамических нарушений. При развитии CSWS NT-proBNP во всех случаях был повышен, но вот повышение NT-proBNP лишь в единичных случаях сопровождалось развитием CSWS, что указывает на отсутствие зависимости между ними.

Интенсивность воспалительного ответа закономерно отражает тяжесть послеоперационного течения и его фазность. Менее выраженный ответ на операционную травму со стороны ИЛ-6 и СРБ в 3 и 4 группах в сравнении с 5-й можно связать с влиянием НВС на интенсивность воспалительного ответа. В 3 группе клинические проявления воспалительного ответа были менее выражены, чем в 4-й; отмечалось снижение уровня провоспалительных цитокинов, СРБ, лейкоцитоза в динамике. В 4 группе уровни провоспалительных цитокинов и СРБ повышались параллельно нарастанию ишемии и инфекционно-воспалительных процессов.

Ответ со стороны гипофизарно-надпочечниковой системы на операционную травму и вторичные повреждения мозга был более выражен в острейшем периоде

в 3 и 5 группах. Снижение в динамике АКТГ-У у пациентов 3 группы свидетельствует об адекватно проведенной защите мозга, в то время как у больных 4 группы, вероятно, на фоне развития вторичных осложнений наблюдается противоположная динамика. О нарушении циркадности ритмов выработки гормонов можно судить по изменению соотношения утренних и вечерних проб кортизола у пациентов 3 группы в период после прекращения НВС и в 4 группе в течение всего периода наблюдения. Это может быть косвенным признаком повышения активности ГНС. Наличие корреляций между уровнями АКТГ и кортизола указывают на сохранение прямых гипофизарно-надпочечниковых связей у пациентов 3 и 4 групп.

Со стороны тиреоидной системы существенных изменений и межгрупповых отличий выявлено не было.

Изменения уровней СТГ и ПРЛ закономерно отражают динамику стрессорного ответа на операционную травму.

У мужчин с более тяжелым течением послеоперационного периода происходило более значимое снижение уровней тестостерона, что связано с угнетением гонадотропной оси.

Наличие достоверных корреляций между уровнями кортизола и цитокинов свидетельствует о сохранности сопряженности нейровоспалительного и гуморального ответа в острой фазе повреждения. Существенно большее количество корреляций у пациентов в период проведения НВС по сравнению с периодом после её прекращения у пациентов 3 и 4 групп может быть показателем того, что НВС способствует сохранению интегративных функций мозга и не препятствует реализации основных приспособительных ответов (нейровоспаление, стрессорная реакция).

Проведение НВС позволяло уменьшить выраженность симпатического ответа на повреждение в острейшем периоде, что подтверждается стабильными показателями ИК в течение всего периода наблюдения в 3 и 4 группах. Выраженность ПСГА в период проведения НВС была минимальна, в период после прекращения НВС симпатическая активность нарастала, существенное у

пациентов 4 группы. Выраженная интраоперационная/интранаркозная парасимпатикотония у пациентов 5 группы объясняется большими дозами вводимого клонидина, который за счет активации X нерва может вызывать брадикардию [18, 332, 456].

О более выраженному повреждению мозга у пациентов 3 и 4 группы по сравнению с 5-й свидетельствуют как клинические проявления (развитие трофических нарушений, органной недостаточности), так и биохимические признаки, хотя ответ на повреждение со стороны ГНС, воспалительная реакция – не имеют существенных различий. Наличие корреляций между основными показателями, такими как натрий и осmolальность, глюкоза и инсулин, АКТГ и кортизол свидетельствуют о сохранности интегративных функций ствола мозга на всех этапах наблюдения, меньшей частоте развития осложнений, связанных с катаболическим синдромом у пациентов 3 группы относительно четвертой. Тяжесть осложнений в 3 группе также была менее выражена. У пациентов 4 группы количество осложнений в динамике нарастало.

Прогностическими маркерами исхода из всех изучаемых показателей у пациентов с опухолью ГМ явились NT-proBNP, ИЛ-10 и TNF- $\alpha$ . Чем выше уровни ИЛ-10 (то есть адекватного противовоспалительного ответа), тем выше шанс благоприятного исхода. Высокие уровни TNF- $\alpha$  и NT-proBNP регистрировались преимущественно у пациентов с неблагоприятным исходом.

Как было выявлено в ходе исследования показатели NT-proBNP в большинстве наблюдений хорошо коррелировали с уровнями провоспалительных цитокинов. Можно предположить, что цитокины стимулируют синтез NT-proBNP в ГМ. Существенно более высокие концентрации этого пептида у пациентов 4 группы могут быть связаны как с большей выраженностью воспалительного ответа, так и с более тяжелыми ишемическими процессами, как в ГМ [233, 464], так впоследствии и на периферии (нейродистрофический синдром).

Отсутствие корреляций между уровнями цитокинов и гемодинамической реакцией САС связано, как нам думается, с воздействием вводимых препаратов

(клонидин, тиопентал натрия, фентанил и др.), оказывающих вегетостабилизирующий эффект и ограничивающих активность САС, влияющих на сердечно-сосудистую систему [6, 43, 50, 185]. Об отсутствии или наличии связи между активности нейроиммунной системы и САС по полученным в нашей работе данным не представляется возможным. Цитокины действуют преимущественно на межклеточном уровне, оказывая выраженное влияние на нейроэндокринную систему. В свою очередь, активность САС реализуется на уровне органов и систем.

Проведенный анализ влияния продолжительности НВС выявил определенные зависимости. Оптимальная продолжительность НВС – до 5 суток. Вероятно, это связано, с тем, что основные острофазные процессы, на которые может повлиять НВС, происходят в первые 72 часа (реперфузия, отек). Дальнейшее проведение НВС может оказывать негативное влияние за счет относительного угнетения сердечно-сосудистой системы, необходимости вспомогательной ИВЛ, снижения активности восходящего активирующего влияния ретикулярной формации.

## ГЛАВА V. НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЙ ОТВЕТ НА СПОНТАННОЕ ВНУТРИЧЕРЕПНОЕ КРОВОИЗЛИЯНИЕ

### 5.1. Материал и методы

В исследование включено 67 пациентов в возрасте от 18 до 72 лет ( $48\pm6$ ), из них женщин – 22, мужчин – 45. Все больные находились в отделение анестезиологии-реанимации РНХИ им. проф. А.Л. Поленова в период с 2007 по 2016 гг. Пациенты поступали в отделение после эпизода внутричерепного кровоизлияния или после планового оперативного вмешательства, осложнившегося разрывом артериальной аневризмы (АА) или артериовенозной мальформации (АВМ). Уровень сознания оценивался в 5-11 баллов по ШКГ. Оценка по шкале Ханта и Гесса у пациентов с разрывом АА соответствовала 2-4 баллам, 2-4 классу по Фишеру. Тяжесть повреждения головного мозга являлась показанием к проведению НВС. В течение 3-10 суток 59 больным проводилась НВС: опиоидный анальгетик фентанил 0,5-1 мкг/кг/ч, альфа-2 адреноагонист клонидин 0,2-0,5 мкг/кг/ч, тиопентал натрия 2-4 мг/кг/ч. В структуру НВС у 8 пациентов входили: фентанил 0,5-1 мкг/кг/ч, тиопентал натрия 2-4 мг/кг/ч.

Распределение больных по полу и возрасту представлено в Таблице 5.1.

В 7 группе (n=33) число умерших составило 22 человека, глубоко инвалидизированных – 11, в 9 группе (n=11) – 6 и 5 соответственно, в 11 группе (n=4) все пациенты выписывались в состоянии глубокой инвалидизации.

Основные исходные показатели, представленные в Таблице 5.2, были сопоставимы между группами и не имели достоверных различий.

Для проведения сравнительного анализа пациенты с аневризматическим САК (6 и 7 группы) были объединены в I группу (n=42), пациенты с СВЧК гипертонического генеза или вследствие разрыва АВМ (8 и 9 группы) – во II (n=17), пациенты с СВЧК вследствие разрыва АВМ, не получавшие в структуре НВС клонидин (10 и 11 группы) – в III группу (n=8).

Таблица 5.1 – Распределение пациентов по полу и возрасту в 6, 7, 8, 9, 10, 11 группах

Группы	Возраст	Мужчины	Женщины
6 группа (n=9) - пациенты с аневризматическим САК с благоприятным исходом	46±2	5	4
7 группа (n=33) - пациенты с аневризматическим САК с неблагоприятным исходом	41±8	20	13
8 группа (n=6) - пациенты с СВЧК гипертонического генеза или вследствие разрыва АВМ с благоприятным исходом	46±4	5	1
9 группа (n=11) - пациенты с СВЧК гипертонического генеза или вследствие разрыва АВМ с неблагоприятным исходом	51±9	7	4
10 группа (n=4) - пациенты с СВЧК вследствие разрыва АВМ, не получавшие в структуре НВС клонидин, с благоприятным исходом	48±6	2	2
11 группа (n=4) - пациенты с СВЧК вследствие разрыва АВМ, не получавшие в структуре НВС клонидин, с неблагоприятным исходом	49±9	2	2

Таблица 5.2 – Исходные показатели АДсист, ЧСС, температуры, уровней лейкоцитов, глюкозы, общего белка, креатинина, мочевины, индекса Кердо, выраженности ПСГА 6, 7, 8, 9, 10 и 11 группах

Показатель	6 группа (n=9)	7 группа (n=33)	8 группа (n=6)	9 группа (n=11)	10 группа (n=4)	11 группа (n=4)
АДсист мм рт. ст.	114±14 / 123 (95;132)	121±24 / 129 (111;141)	124±10 / 128 (114;139)	128±9 / 130 (119;142)	127±14 / 132 (121;144)	125±8 / 129 (121;140)
ЧСС уд/мин	71±7 / 70 (64;80)	70±12 / 72 (60;76)	72±6 / 73 (66;78)	68±10 / 74 (66;78)	67±7 / 70 (66;76)	70±10 / 68 (62;74)
T°C	36,6±0,1 / 36,6 (36,4;36,6)	36,6±0,1 / 36,6 (36,5;36,6)	36,6±0,2 / 36,6 (36,4;36,7)	36,6±0,1 / 36,6 (36,5;36,6)	36,6±0,2 / 36,6 (36,5;36,7)	36,6±0,1 / 36,6 (36,5;36,8)
Leu*10 <sup>9</sup>	5,8±2,1 / 5,6 (4,8;8,1)	5,6±1,1 / 5,3 (4,5;7,8)	5,4±0,9 / 5,5 (4,1;8,4)	5,9±1,4 / 5,5 (4,9;7,6)	6,1±1,4 / 5,8 (5,1;7,5)	5,7±1,3 / 5,5 (5,1;6,8)
Глюкоза ммоль/л	4,7±1,3 / 4,9 (4,2;5,4)	4,9±1,2 / 5,1 (4,6;5,7)	5,1±1,1 / 5,0 (4,0;5,9)	4,9±0,6 / 5,0 (4,3;5,7)	4,8±0,5 / 5,0 (4,6;5,4)	5,1±0,9 / 5,2 (4,9;5,7)
ОБ г/л	72±4 / 72 (68;75)	74±4 / 71 (66;76)	74±5 / 73 (66;82)	70±3 / 72 (69;72)	70±5 / 73 (68;76)	73±4 / 72 (70;75)
Креатинин мкмоль/л	78,1±14,3 / 76,45 (66,61;92,78)	79,4±19,1 / 73,44 (53,17;91,03)	76,0±21,9 / 78,15 (69,18;96,23)	77,8±11,9 / 80,11 (72,15;93,33)	74,0±20,1 / 69,13 (61,23;86,14)	69,3±10,9 / 71,05 (63,14;81,98)
Мочевина ммоль/л	4,9±2,9 / 4,8(3,7;7,3)	5,1±0,9 / 4,9 (4,3;6,1)	4,8±3,1 / 5,1 (4,6;7,4)	5,0±2,6 / 4,9 (4,6;6,6)	4,7±1,1 / 5,0 (4,4;5,4)	5,2±0,7 / 4,9 (4,5;5,4)
ИК	6±10 / 2 (-8;8)	3±6 / 1 (-2;4)	2±4 / 2 (-1;6)	1±3 / 2 (-1;4)	1±4 / 2 (-2;4)	3±4 / 1 (-2;5)
Выраженность ПСГА (баллы)	2±2/1 (0;2)	2±2/1 (0;4)	2±2/0,5 (0;1)	2±1/1 (0;2)	2±2/0,5 (0;2)	2±1/0,5 (0;1)

Примечание. Данные представлены в виде (M±m), Me [25%; 75%]; оценка выраженности ПСГА проводилась по шкале обязательных диагностических критериев [131]

## 5.2. Результаты

Водно-электролитные нарушения (ВЭН). ВЭН выявлялись у 25 пациентов. Подробное распределение по типу ВЭН, группам представлено в табл. 5.3. Последовательное развитие CSWS и центрального НД наблюдалось у 7 пациентов в I группе и 1 пациента из II группы. НД во всех наблюдениях носил преходящую форму. Частота развития ВЭН была достоверно выше в I и II группах, чем в III ( $p<0,05$ ).

Данные об уровнях электролитов крови, мочи, NT-proBNP представлены в табл. 5.4 и 5.5. Уровни калия и натрия крови во всех группах не выходили за пределы нормальных значений ( $p<0,05$ ). Развитие CSWS во всех случаях сопровождалось натрийурезом (более 300 ммоль/л/сут) и высокими показателями NT-proBNP – более 150 пг/мл ( $p<0,05$ ). Повышение уровня NT-proBNP в 78% случаев не только не сопровождалось натрийурезом, полиурией и гипонатриемией, но у пациентов 7, 8, 9 групп выявлялись достоверные положительные корреляции (коэффициент корреляции  $> 0,7$ ) между уровнями NT-proBNP и натрия крови, в то время как при повышении уровня NT-proBNP следовало бы ожидать снижения натрия в плазме за счет натрийуреза, то есть обратной корреляции. Уровень натрия крови был выше у пациентов 8 группы по сравнению с 6 и 10; в 7 группе по сравнению с 9-й в течение всего периода наблюдения ( $p<0,01$ ).

Воспалительный ответ. Во всех группах в период после прекращения НВС развивались те или иные инфекционные осложнения: трахеобронхит, пневмония, инфекция мочевыводящих путей, менингит, сепсис. Данные представлены в таблице 5.6. В группах с благоприятным исходом (6 и 8) частота развития таких инфекционных осложнений как трахеобронхит, пневмония, менингит была ниже, чем в 7 и 9 группах ( $p<0,05$ ). Менингит чаще развивался в I группе, чем во II и III ( $p<0,05$ ). Нельзя исключить, что это связано с тем, что пациентам с аневризматическими САК чаще и на более длительный период устанавливали вентрикулярные дренажи.

Во всех группах выявлено повышение (относительно нормы) температуры, СРБ, уровней лейкоцитов, провоспалительных цитокинов ( $p < 0.01$ ). Наиболее существенно (в 10 и более раз) были повышены уровни ИЛ-6 ( $p < 0.01$ ), таблицы 5.7 и 5.8. В период проведения НВС этот воспалительный ответ мы рассматривали как асептический, развившийся вследствие СВЧК. В период после прекращения НВС воспаление носило смешанный характер вследствие присоединения инфекционных осложнений.

В течение всего периода наблюдения температура и  $\Delta T^0C$  были выше у пациентов II группы, чем I ( $p < 0.05$ ), в III группе лихорадка была выраженнее, чем во II ( $p < 0.05$ ).

СРБ в динамике снижался у пациентов 6, 8 и 10 групп ( $p < 0.05$ ) в 7, 9, 11 группах он нарастал ( $p < 0.05$ ).

ИЛ-6 в динамике снижался во всех группах ( $p < 0.05$ ). У пациентов с благоприятным исходом (6, 8, 10 группы) уровни ИЛ-6 на всех этапах исследования был ниже, чем у больных с неблагоприятными исходами (7, 9, 11 группы) ( $p < 0.05$ ).

ИЛ-8 в динамике повышался во всех группах ( $p < 0.05$ ). У пациентов 6 и 8 групп уровни ИЛ-8 на всех этапах исследования был ниже, чем у больных с 7 и 9 групп ( $p < 0.05$ ).

ИЛ-10 в динамике снижался у пациентов 6 группы и повышался в 8 группе ( $p < 0.05$ ). У пациентов с благоприятным исходом (6 и 8 группы) уровни ИЛ-10 на всех этапах исследования были ниже, чем у больных с неблагоприятными исходами (7 и 9 группы) ( $p < 0.05$ ). В период после прекращения НВС уровни ИЛ-10 у пациентов 10 группы были ниже, чем в 8 группе ( $p < 0.05$ ).

TNF- $\alpha$  в динамике повышался в 7 и 8 группах ( $p < 0.05$ ). У пациентов с благоприятным исходом (6, 8, 10 группы) уровни TNF- $\alpha$  на всех этапах исследования был ниже, чем у больных с неблагоприятными исходами (7, 9, 11 группы) ( $p < 0.05$ ).

Уровни ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 в СМЖ у пациентов 7 и 9 групп были выше, чем в плазме ( $p < 0.01$ ).

Таблица 5.3. – Частота возникновения ВЭН в 6, 7, 8, 9, 10, 11 группах

Показатель	I группа (n=42)		II группа (n=17)		III группа (n=8)	
	6 группа (n=9)	7 группа (n=33)	8 группа (n=6)	9 группа (n=11)	10 группа (n=4)	11 группа (n=4)
НД	7 (78%)	15 (45%)	1 (17%)	2 (18%)	1 (25%)**	0
	16 (38%)		3 (17,6%)		1 (12,5%)	
CSWS	0	7 (21%)**	1 (16,7%)	3 (27%)	0	0
	7 (16,7%)		4 (23,5%)		0 °, ^	
Итого эпизодов ВЭН (на 1 пациента)	1 (0,11)	22 (0,67)	2 (0,33)	5 (0,45)	1 (0,25)	0
	23 (0,55)		7 (0,41)		1 (0,13) °, ^	

Примечание. ^ —  $p<0,05$  при сравнении между I и III группами; ° —  $p<0,05$  при сравнении между II и III группами;  
\*\* —  $p<0,05$  при сравнении между группами с различными исходами

Таблица 5.4. – Уровни калия, натрия сыворотки, натрия мочи, АДсист и ЧСС в 6 и 7 группах

Показатель	I группа (n=42)			
	6 группа (n=9)		7 группа (n=33)	
	1 период	2 период	1 период	2 период
Калий ммоль/л	3,57±0,1 / 3,7 (3,3;3,8)	3,47±0,1 / 3,5 (3,3;3,7)	3,52±0,06 / 3,6 (3,2;3,8)	3,39±0,07 / 3,5 (3;3,7)
Натрий ммоль/л	139±1 / 138 (136;140)	138,3±0,8 / 139 (137;140)	144±1 / 141 (138;148)	140,5±0,8 / 139 (136;144)
Na <sup>+</sup> мочи ммоль/л	39±8 / 44 (38;61)	94±23 / 112 (98;168)	44,8±12,1/52,8 (36,4;74,6)	96,8±44,1 / 112,9 (89,7;172,4)
NT-proBNP пг/мл	230±70 / 284 (86;295) **	200±100 / 127 (101;127)	1000±400 / 433 (198;726) *	1200±400 / 527 (259;881) *
АДсист мм рт. ст.	122±2 / 120 (115;130)	126±3 / 130 (115;130)	(117±2 / 115 (110;130)	132±2 / 130 (120;140)
ЧСС уд/мин	76±3 / 76 (66;80)	80±2 / 80 (76;84)	73±2 / 70 (60;82)	75±2 / 72 (70;80)

Примечание. Данные представлены в виде ( $M\pm m$ ), Me [25%; 75%]; \* —  $p<0,05$  при сравнении между 6 и 7 группами; \*\* —  $p<0,05$  при сравнении между различными периодами: 1 – проведения НВС, 2 – после прекращения НВС

Таблица 5.5. – Уровни калия, натрия сыворотки и мочи, АДсист и ЧСС в 8, 9, 10, 11 группах

Показатель	II группа (n=17)				III группа (n=8)			
	8 группа (n=6)		9 группа (n=11)		10 группа (n=4)		11 группа (n=4)	
	1 период	2 период	1 период	2 период	1 период	2 период	1 период	2 период
Калий ммоль/л	3,92±0,1/ 4,0(3,8;4,1)	3,64±0,1 / 3,7 (3,3;3,9)	3,74±0,08 / 3,7(3,5;3,9)	3,66±0,1 / 3,7 (3,3;3,9)	3,4±0,3 / 3,4(2,8;3,6)	3,7±0,4/ 3,9 (3,6;4,3)	3,5±0,2/ 3,5 (3,1;3,7)	3,12±0,1/ 3,3 (2,9;3,3)
Натрий ммоль/л	139±1 / 138 (136;141) *	136±1/ 136 (135;138) *	139±1 / 139 (135;142) *	137±1 / 138 (133;141) *	138±1 /137 (137;139) °	141±3 / 140 (137;144) °	137±3 / 136 (132;146)	137±1 / 137 (134;139)
Na <sup>+</sup> мочи ммоль/л	89±21 / 72 (68;107)	92±15 / 74 (66;108)	84±16 / 82 (78;91)	72±21 / 70 (54;88)	92±18/ 84 (42;136)	88±42/ 98 (38;172)	78±26/ 91 (74;134)	94±16/ 87 (63;128)
NT-proBNP пг/мл	800±300 / 455 (178;846) *	600±300 / 402 (92,7; 553) *, ***	600±100 / 533 (378; 626) ***	500±200 / 282 (198;442)	400±200/ 371 (155; 721) **	315±170/ 292 (126; 501) **, *** 1540) °	980±150 / 1100 (890; 1540) °	600±100 / 663 (655; 708) ***, °
АДсист мм. рт. ст.	112±4 / 110 (100;120)	124±3 / 120 (110;130)	115±3 / 115 (110;125)	133±3 / 135 (125;140)	118±3 / 120 (115;125)	119±1 / 120 (115;120)	115±9 / 115 (100;130)	133±5 / 135 (120;140)
ЧСС уд/мин	77±2 / 76 (70;82)	80±2 / 80 (74;84)	72±2 / 70 (62;80)	83±2 / 82 (75;90)	94±4 / 96 (94;100)	84±8 / 80 (72;100)	82±4 / 86 (74;88)	75±3 / 74 (70;84)

Примечание. Данные представлены в виде (M±m), Me [25%; 75%]; \* —  $p<0,05$  при сравнении между I и II группами больных; ° —  $p<0,05$  при сравнении между II и III группами; \*\* —  $p<0,05$  при сравнении между группами с различными исходами; \*\*\* —  $p<0,05$  при сравнении между различными периодами: 1 — проведения НВС, 2 — после прекращения НВС

Таблица 5.6 – Частота возникновения инфекционных осложнений в 6, 7, 8, 9, 10, 11 группах

Показатель	I группа (n=42)		II группа (n=17)		III группа (n=8)	
	6 группа (n=9)	7 группа (n=33)	8 группа (n=6)	9 группа (n=11)	10 группа (n=4)	11 группа (n=4)
Трахеобронхит	5 (55,6%)**	33 (100%)	3 (50%)**	11 (100%)	2 (50%)	4 (100%)
	38 (90,5%)		14 (82,4%)		6 (75%)	
Пневмония	1 (11,1%)**	19 (57,6%)	0**	6 (54,5%)	0	2 (50%)
	20 (47,6%)		6 (35,3%)		2 (25%)	
Инфекция МВП	7 (77,8%)	33 (100%)	4 (66,7%)	9 (81,1%)	3 (75%)	4 (100%)
	40 (95,2%)*		13 (76,5%)		7 (87,5%)	
Менингит	1 (11,1%)**	15 (45,5%)	0**	3 (27,3%)	0	0
	16 (38,1%)*, ^		3 (17,7%) °		0	
Сепсис	0**	6 (18,2%)	0	2 (18,2%)	0	1 (25%)
	6 (14,3%)		2 (11,8%)		1 (12,5%)	
Итого (на 1 пациента)	14 (1,56) **	106 (3,21)	7 (1,17) **	31 (2,82)	5 (1,25)	11 (2,75)
	120 (2,86) *, ^		38 (2,24)		16 (2)	

Примечание. \* —  $p<0,05$  при сравнении между I и II группами больных; ^ —  $p<0,05$  при сравнении между I и III группами; °—  $p<0,05$  при сравнении между II и III группами; \*\* —  $p<0,05$  при сравнении групп с различными исходами

Таблица 5.7 – Показатели Т<sup>0</sup>С, ΔТ<sup>0</sup>С, лейкоцитов, СРБ, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, TNF-α в крови и СМЖ 6 и 7 группах

Показатель	I группа (n=42)				
	6 группа (n=9)		7 группа (n=33)		
	1 период	2 период	1 период	2 период	
1	2	3	4	5	
T <sup>0</sup> С	37,4±0,2 / 37,4 (37;37,6)	37,06±0,1 / 37,0 (36,6;37,5)	37,6±0,09 / 37,3 (37,0;38,1)	37,2±0,07 / 37,1 (36,7;37,7)	
ΔT <sup>0</sup> С	0,34±0,02 / 0,3 (0,3;0,4)	0,43±0,02 / 0,4 (0,3;0,5)	0,29±0,01 / 0,3 (0,2;0,4)	0,38±0,01 / 0,4 (0,3;0,5)	
1	2	3	4	5	
Leu*10 <sup>9</sup>	10±1 / 9,4 (6,6;12)	9,5±0,7 / 9,4 (8,7;11,1)	10,4±0,4 / 10,3 (8,6;12)	8,9±0,4 / 8,3 (6,8;11,1)	
СРБ мг/л	58±26 / 64 (32;91) *	44±16 / 52 (28;67) * , **	46±12 / 48,8 (31,2;61,7)	58±18 / 61,1 (39,8;116,9) **	
ИЛ-6 пг/мл	22±7 / 25 (16;25) *	18±6 / 18,4 (12,1;22) *,**	100±30 / 45,6 (21,7;88,1)	46±8 / 32,2 (19,4;54,4)	
ИЛ-6 СМЖ пг/мл	-	-	6000±3000 / 1906 (1217;3792) "	-	
ИЛ-8 пг/мл	12±6 / 13 (4,6;17,5) *	11±4 / 12 (6,1;15,2) *	39±8 / 23,5 (15,2;48)	80±60 / 21,2 (13,4;37)	
ИЛ-8 СМЖ пг/мл	-	-	3300±900 / 2046 (1511;3324) "	-	

## Продолжение таблицы 5.7

1	2	3	4	5
ИЛ-10 пг/мл	5±2 / 3,1 (2;5,2) *	2±0 / 2 (2;2) *	40±30 / 7,51 (2;12,7)	20±10 / 8,14 (5,78;11,6)
ИЛ-10 СМЖ пг/мл	-	-	50±40 / 14,3 (9,89;17,8)	-
TNF-α пг/мл	9±1 / 9,23 (6,4;10,03) *	7±1 / 8,08 (4,8;8,76) *	14±1 / 12,6 (9,44;16,8)	31±10 / 14,2 (10,3;19,9)
TNF-α СМЖ пг/мл	-	-	94±19 / 82,6 (39,04;154,8) **	-

Примечание. Данные представлены в виде ( $M\pm m$ ), Me [25%; 75%]; \*\* —  $p<0,05$  при сравнении между уровнями ИЛ в крови и СМЖ; \* —  $p<0,05$  при сравнении между 6 и 7 группами; \*\* —  $p<0,05$  при сравнении между различными периодами: 1 – проведения НВС, 2 – после прекращения НВС

Таблица 5.8 – Показатели  $T^0C$ ,  $\Delta T^0C$ , лейкоцитов, СРБ, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 TNF-α в крови и СМЖ в 8, 9, 10 и 11 группах

Показатель	II группа (n=17)				III группа (n=8)			
	8 группа (n=6)		9 группа (n=11)		10 группа (n=4)		11 группа (n=4)	
	1 период	2 период	1 период	2 период	1 период	2 период	1 период	2 период
1	2	3	4	5	6	7	8	9
$T^0C$	37,6±0,2 / 37,6 (37,2; 39,0) *	37,37±0,1 / 37,2 (36,8; 37,8) *	37,61±0,1 / 37,5 (37,2; 38,1) *	37,25±0,1 / 37,0 (36,6; 37,8) *	37,6±0,2 / 37,8 (37,5; 37,9) °	37,3±0,3 / 37,8 (36,7; 38,0) °	38,08±0,1 / 38,1 (37,8; 38,4) °	37,1±0,2 / 37,2 (36,6;37,5)

## Продолжение таблицы 5.8

1	2	3	4	5	6	7	8	9
$\Delta T^0 C$	$0,3 \pm 0,04 /$ $0,3 (0,1; 0,4)$ *	$0,41 \pm 0,03 /$ $0,4 (0,3; 0,5)$	$0,34 \pm 0,03 /$ 0,3 (0,2;0,4)*	$0,41 \pm 0,02 /$ $0,4 (0,3; 0,5)^*$	$0,24 \pm 0,03 /$ $0,2 (0,2; 0,3)$	$0,38 \pm 0,03 /$ 0,4 (0,3;0,4)	$0,25 \pm 0,03 /$ $0,3 (0,2; 0,3)$	$0,39 \pm 0,03 /$ $0,4 (0,3; 0,4)$
$Leu * 10^9$	$9,1 \pm 0,7 / 9,2$ (8,1;9,3)	$9,8 \pm 0,8 / 10$ (7,9;12,1)	$10,4 \pm 0,8 / 10,$ 1 (8,1;12,4)	$9,5 \pm 0,7 / 9,8$ (7,9;11,7)	$9,6 \pm 0,7 / 9,3$ (8,4;10,2)	$8,8 \pm 0,9 /$ 9,2 (7,8;10,9)	$12 \pm 2 / 11,8$ (7,4;16,2)	$10 \pm 1 / 9,8$ (7,5;14,3)
СРБ	$36 \pm 13 / 41$	$27 \pm 11 / 23$	$42 \pm 13 / 39$	$72 \pm 21 / 84$	$34 \pm 8 / 25$	$30 \pm 10 / 24$	$38 \pm 9 / 37$	$64 \pm 22 / 62$
мг/л	(39;54) ***	(12;37)	(36;47) ***	(71;98) **	(16;46)	(10;44)	(26;62) ***	(48;124) **
ИЛ-6	$29 \pm 6 / 32,5$	$50 \pm 20 / 26,3$	$200 \pm 100 /$ 87,5 (41,2; 130) ***	$61 \pm 10 / 66$	$27 \pm 7 / 23$	$11 \pm 9 / 11,1$	$70 \pm 30 / 94,6$	$15 \pm 3 / 16,4$
пг/мл	(11,8;40,2) **,***	(8,7;42,9)	(48,9;66) **	(18,8;32,7) ***	(5,38;19,1)	(27,9; 104,4) **,***	(9,82;16,4)	
ИЛ-6	-	-	$10000 \pm 8500$ / 1738 (189; 46566) "	-	-	-	-	-
СМЖ								
пг/мл								
ИЛ-8	$13 \pm 2 / 11,6$	$21 \pm 8 / 15,6$	$30 \pm 20 / 20,8$	$27 \pm 10 / 21,7$	$19 \pm 2 / 18,9$	$26 \pm 5 / 27,9$	$13 \pm 1 / 12,7$	$17 \pm 3 / 19,6$
пг/мл	(9,01;14,5) **	(11,9;15,7) **	(16,4;22,5)	(17,1; 21,7)	(16,1;23,3) **	(26,1;32,1) **	(11,9;14,7)	(11,8;19,6)

## Продолжение таблицы 5.8

1	2	3	4	5	6	7	8	9
ИЛ-8 СМЖ пг/мл	-	-	50000± 45000 / 5443 (1788; 13812) **	-	-	-	-	-
ИЛ-10 пг/мл	3,3±0,8 / 2 (2,0;3,4) **	5±1 / 5,08 (2;7,13) **	30±28 / 9,25 (6,48;10,1)	9±4 / 11,4 (2;11,4)	2,5±0 / 2,2 (1,5;2,5)	3±2 / 2,5 (2,1;5,2)	3±1 / 2,5 (2,5;2,5)	4±1 / 2,5 (2,5;2,5)
ИЛ-10 СМЖ пг/мл	-	-	600±500/13,6 (2,2;118) **	-	-	-	-	-
TNF- $\alpha$ пг/мл	10,9±0,9 / 10,2 (7,53;11,5)	22,0±8,1 / 13,5 (10,1;19,7)	17,0±3,0 / 14,0 (10,2±21,0)	14,0±5, 0 / 11,5 (10,1;1 2,0)	5,7±0,4 / 5,85 (4,14; 5,95) **	6,0±1,2 / 6,4 (5,07;6,4) **	14,1±2,2 / 14,1 (13,7;16,4)	16±3 / 16,6 (11,0;19,9)
TNF- $\alpha$ СМЖ пг/мл	-	-	67,3±13,4 / 64,9 (40,2; 101,8) **	-	-	-	-	-

Примечание. Данные представлены в виде ( $M\pm m$ ), Me [25%; 75%]; \*\* —  $p<0,05$  при сравнении между уровнями ИЛ в крови и СМЖ; \* —  $p<0,05$  при сравнении между I и II группами больных; ^ —  $p<0,05$  при сравнении между I и III группами; \*\* —  $p<0,05$  при сравнении между группами больных с различными исходами; \*\*\* —  $p<0,05$  при сравнении между различными периодами: 1 — проведения НВС, 2 — после прекращения НВС

У пациентов I, II и III групп в период проведения НВС уровень прокальцитонина во всех пробах был  $\leq 0,5$ . В период после прекращения НВС уровень РСТ поднимался хотя бы один раз выше 0,5 у 3 пациентов (33%) 6 группы, у 12 больных (36%) 7 группы, у 1 пациента (17%) 8 группы, 4 (36%) 9-й и 1 (25%) 11 группы. Что косвенно подтверждает асептический характер воспалительного ответа.

Проводился анализ корреляций между изучаемыми показателями (таблица 5.9). Число корреляций в период проведения НВС у пациентов 7, 8 и 9 было выше выше, чем после её прекращения ( $p<0,05$ ), что может свидетельствовать, о том, что НВС способствовала сохранности регуляторных стволовых функций у большей части больных.

Гипофизарно-надпочечниковая система. Данные, отражающие функциональное состояние ГНС показаны в Таблицах 5.10 и 5.11. АДсист было достоверно выше в период проведения НВС у пациентов 6 группы, чем 8 ( $p<0,01$ ); и в 9 по сравнению с 7 и 11 группами ( $p<0,01$ ). В период после прекращения НВС АДсист было достоверно выше у пациентов 7 группы в сравнение с 9-й ( $p<0,01$ ); в 8 группе в сравнение с 10 ( $p<0,05$ ); в 11 группе в сравнение с 9-й ( $p<0,05$ ).

Гликемия во всех группах была на верхней границе нормы или слегка превышала ее – стрессорная гипергликемия. Гликемия у пациентов III группы была выше, чем во II ( $p<0,05$ ).

Уровни АКТГ-У превышали нормальные значения в 9 группе в период после прекращения НВС ( $p<0,05$ ). В период после прекращения НВС уровни АКТГ-У и АКТГ-В были выше, чем во время её проведения во всех группах ( $p<0,01$ ). Уровни К-У в 9 группе в период после прекращения НВС и в 10 группе в течение всего периода наблюдения превышали норму ( $p<0,05$ ). Уровни АКТГ-У были выше в 9 группе, чем в 7 ( $p<0,01$ ) в течение всего периода наблюдения. В период после прекращения НВС уровни АКТГ-У и АКТГ-В были выше в 9 в сравнении с 6 ( $p<0,01$ ). Уровни АКТГ-В были выше у пациентов III группы по сравнению с II группой ( $p<0,05$ ) в течение всего периода наблюдения.

Соотношение К-У/К-В было нарушено в период проведения НВС в 6 и 10 группах, в период после прекращения НВС – в 9 группе. Уровни К-У были выше у пациентов 7 группы по сравнению с 9 в течение всего периода наблюдения ( $p<0,01$ ). Уровни К-У и К-В были выше у пациентов III группы, чем у больных I и II групп в течение всего периода наблюдения ( $p<0,05$ ).

Проводился анализ корреляций между изучаемыми показателями, Таблица 5.12. Число корреляций между исследуемыми показателями значительно выше в период проведения НВС, что косвенно свидетельствует о сохранности интегративных стволовых функций.

Проводилась оценка взаимосвязи между активностью гипофизарно-надпочечниковой системы и уровнем цитокинов, Таблица 5.13. Количество корреляций было выше у пациентов 8, 9, 10 групп в сравнении с 6, 7 и 11 группами ( $p<0,05$ ).

Гипофизарно-тиреоидная система. Данные, отражающие функцию гипофизарно-тиреоидной системы приведены в таблицах 5.14 и 5.15. В период проведения НВС (1 период) уровни ТТГ были ниже, чем после её прекращения (2 период) во всех группах ( $p < 0.01$ ). При этом в 6 и 7 группах в 1 периоде уровень ТТГ был ниже нормы ( $p<0,05$ ). Во 2 периоде у пациентов 8 группы свT4, был выше, чем в 9 ( $p < 0.01$ ). Во 2 периоде у пациентов III группы ТТГ был выше, чем в I и во II группах ( $p<0,05$ ). Уровни свT3 в 1 периоде были выше в 9 группе по сравнению с 7 ( $p<0,01$ ), уровни свT4 были выше в 7 группе в сравнении с 9 в течение всего периода наблюдения ( $p<0,01$ ).

Низкие уровни свT3 отмечались в 1 периоде у 3 пациентов (33,3%) 6 группы; у 12-ти (36,4%) в 7-й; у 2 (33,3%) в 8 группе; во 2 периоде – у 2 пациентов (22,2%) в 6 группе, у 14-ти (42,4%) в 7-й; у 6-ти (54,5%) в 9 группе.

Таблица 5.9 – Корреляции между  $T^0C$ ,  $\Delta T^0C$ , уровнями лейкоцитов, цитокинов, СРБ в 6, 7, 8, 9, 10, 11 группах

I группа (n=42)				II группа (n=17)				III группа (n=8)			
6 группа (n=9)		7 группа (n=33)		8 группа (n=6)		9 группа (n=11)		10 группа (n=4)		11 группа (n=4)	
1 период	2 период	1 период	2 период	1 период	2 период	1 период	2 период	1 период	2 период	1 период	2 период
+ $T^0C$ / ИЛ-6	+ИЛ-8/ ИЛ 10	+ $T^0C$ / TNF- $\alpha$	-	+ИЛ-6 /ИЛ-10	+ИЛ-6 /ИЛ-8	+ИЛ-6 /ИЛ-10	+ИЛ-8 /ИЛ-10	+ $T^0C$ / ИЛ-6	+ $T^0C$ /ИЛ-6	+ИЛ-6 /ИЛ-10	-
+ $T^0C$ / TNF- $\alpha$	-	+ ИЛ-6/ ИЛ-10	-	+ $T^0C$ /ИЛ-6	+ИЛ-6 /ИЛ-10	+ИЛ-8 /ИЛ-10	-	+ $T^0C$ / TNF- $\alpha$	+ $T^0C$ /ИЛ-8	-	-
+ИЛ-8 /ИЛ 10	-	+ ИЛ-8/ ИЛ-10	-	+ $T^0C$ /ИЛ-8	+ИЛ-8 /ИЛ-10	-	-	+ ИЛ6/ ИЛ8	+ИЛ-6 /ИЛ-10	-	-
-	-	-	-	+TNF- $\alpha$ /ИЛ6	-	-	-	+ИЛ-6 /ИЛ-10	-	-	-
-	-	-	-	+TNF- $\alpha$ /ИЛ-8	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	+ИЛ-6 /ИЛ-8	-	-	-	-	-	-	-

Примечание. Коэффициент корреляции  $> 0,7$ ; 1 период – проведения НВС, 2 период – после прекращения НВС; «+» – прямая корреляция

Таблица 5.10 – Показатели АДсист, глюкозы крови, АКТГ и кортизола (утренние и вечерние пробы) в 6 и 7 группах

Показатель	I (n=42)			
	6 группа (n=9)		7 группа (n=33)	
	1 период	2 период	1 период	2 период
АДсист мм рт. ст.	122±2 / 120 (115;130)	126±3 / 130 (115;130)	(117±2 / 115 (110;130)	132±2 / 130 (120;140)
Глюкоза ммоль/л	6,6±0,2/ 6,65 (5,83;7,3)	6,1±0,3 / 6,1 (5,3;6,7)	7,9±0,2 / 7,4 (6,4;8,6)	6,7±0,2 / 6,22 (5,5;7,2)
АКТГ-У пг/мл	18±5/ 11,4 (5,0; 16,3) *	20±5/17,6(16,1;18,1) **	26±2 / 24,1 (16,4;30,2) **	41±5 / 33,5 (20,9;46,7) *
АКТГ-В пг/мл	15±7 / 5 (5;5) *	16±5/ 18,2 (9,2;20,6) **	24±3 / 22,7 (13,2;32,2) **	37±9 / 31,6 (16;38,2) *
К-У мкг/дл	12±3 / 9,84 (2,3;18,6) *	18±3 / 19,2 (15,4;21) **	17±2 / 16,3 (6,4;24,7)	18±2 / 16,5 (7,7;22,5)
К-В мкг/дл	13±5 / 10,3 (9,2;15,25)	12±4 / 12,2 (7,4;16,6)	14±2 / 11,9 (3,44;17,9)	15±4 10,6 (7,09;18,5)

Примечание. Данные представлены в виде ( $M\pm m$ ), Me [25%; 75%]; \* —  $p<0,05$  при сравнении между 6 и 7 группами; \*\* —  $p<0,01$  при сравнении между различными периодами: 1 – проведения НВС, 2 – после прекращения НВС

Таблица 5.11 – Показатели АДсист, глюкозы крови, АКТГ и кортизола (утренние и вечерние пробы) в 8, 9, 10, 11 группах

Показа- тель	II (n=17)				III (n=8)			
	8 группа (n=6)		9 группа (n=11)		10 группа (n=4)		11 группа (n=4)	
	1 период	2 период	1 период	2 период	1 период	2 период	1 период	2 период
1	2	3	4	5	6	7	8	9
АДсист мм рт. ст.	112±4 / 110 (100;120)	124±3 / 120 (110;130)	115±3 / 115 (110;125)	133±3 / 135 (125;140)	118±3 / 120 (115;125)	119±1 / 120 (115;120)	115±9 / 115 (100;130)	133±5 / 135 (120;140)
Глюкоза ммоль/л	6,5±0,3 / 6,46 (5,84;7,1)	6,3±0,2 / 5,9 (5,59;6,88)	7,6±0,4 / 7,0 (6,04;8,8)	6,9±0,3 / 6,8 (5,8;7,49)	5,7±0,4,0 / 5,61 (5,23;5,61)	7,1±0,3/ 7,16 (6,82;7,16)	5,5±0,2 / 5,7 (4,99;6,0)	5,9±0,3 / 6,0 (5,05;6,3)
АКТГ-У пг/мл	23±6 / 19,3 (11,8; 23) **	38±5 / 35,5 (27,0; 51,7)	18±3 / 17,4 (11,0;25,1) *, **	48±6 / 47,5 (33,9; 61,4) *	20±10/ 16,9 (14,7; 22,3)	40±20/ 40,7 (30,58; 46,93) **	30±20/ 19,9 (10,8; 42,9)	30±20/ 37,9 (17,2; 44,7) **
АКТГ-В пг/мл	17±5 / 19,8 (5,1;21,1)	24±3 / 23,1 (16,4;30,2)	24±4 / 22,5 (21,2;22,5)	41±5 / 36,5 (35;36,5)	30±10/26,7 5 (23,17; 29,05) °	50±40/48 (25; 61,6) °	40±10/ 47,3 (32,8; 50,1) °	32±9/ 34,5 (30,08;35,1) °

## Продолжение таблицы 5.11

1	2	3	4	5	6	7	8	9
К-У мкг/дл	4±1 / 5 (1,7;7,86)	15±3 / 15,9 (7,5;20,1) **	10±3 / 8,15 (2,78;13,6) *	15±3 / 15,9 (9,06;20,6) *, **	10±5/16,8 (5;18,4) ^, °	20±10/ 24,9 (17,18; 28,13)^, °, **	20±10/ 17,3 (11;20,8) ^, °	23±8 / 21,8 (15,4;29,8) ^, °
К-В мкг/дл	5,0±3,1 / 4,3 (1,77;10,7)	8,0±3,0 / 7,21 (0,5;13,9)	3,0±2,0 / 4,89 (2,09;5,47)	18,7±0,8 / 18,6 (17,4; 19,9) **	20,0±10,1/ 19,4(14,75; 22,65) ^, °	18±6/ 17,95 (15;21,05) ^, °	20±10/ 13,1 (7,85;26,5) ^, °	11±5/ 10,2 (9,11;10,8) ^, °

Примечание. Данные представлены в виде ( $M \pm m$ ), Me [25%; 75%]; \* —  $p < 0,05$  при сравнении между I и II группами; ^ —  $p < 0,05$  при сравнении между I и III группами; ° —  $p < 0,05$  при сравнении между II и III группами; \*\* —  $p < 0,05$  при сравнении между различными периодами: 1 — проведения НВС, 2 — после прекращения НВС

Таблица 5.12 – Корреляции между АДсист, уровнями глюкозы, АКТГ и кортизола (утренние и вечерние пробы) в 6, 7, 8, 9, 10, 11 группах

I группа (n=42)				II (n=17)				III (n=8)			
6 группа (n=9)		7 группа (n=33)		8 группа (n=6)		9 группа (n=11)		10 группа (n=4)		11 группа (n=4)	
1 период	2 период	1 период	2 период	1 период	2 период	1 период	2 период	1 период	2 период	1 период	2 период
+ АКТГ- У/ К-У	+АДсис т/ К-У	+ АКТГ- У/ К-У	-								
+ АКТГ- В / К-В	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Примечание. Коэффициент корреляции > 0,7; 1 период – проведения НВС, 2 период – после прекращения НВС; «+» - прямая корреляция; «-» - обратная корреляция

Полученные данные свидетельствуют о подавлении секреции ТТГ в ответ на СВЧК и введение таких препаратов как тиопентал натрия, фентанил, клонидин. Вероятно, более высокие уровни ТТГ в III группе связаны с отсутствием в структуре НВС клонидина. Высокая частота развития синдрома «низкого ТЗ» подтверждает тяжесть состояния исследуемых пациентов, влияние на процессы конверсии СВЧК с остройшей фазы заболевания.

Проводился анализ корреляций между изучаемыми показателями (таблица 5.16). У пациентов 6, 8, 10 групп в течение всего периода наблюдения количество корреляций было одинаковым, а у больных 7, 9, 11 групп в период проведения НВС наблюдалось большее количество корреляций, чем в период после её прекращения.

Показатели ПРЛ, СТГ, а также ЛГ, ФСГ, тестостерона у мужчин представлены в Таблицах 5.17 и 5.18. Уровень СТГ в период проведения НВС был достоверно выше у больных 10 группы, чем у пациентов 6 и 8 групп ( $p<0,05$ ). СТГ в динамике снижался у пациентов I и III групп ( $p<0,05$ ).

Во всех наблюдениях ПРЛ оставался в пределах нормальных или слегка повышенных значений. У пациентов III группы пролактин был выше, чем у больных I и II групп в течение всего периода наблюдения ( $p<0,05$ ).

Полученные данные свидетельствуют о более выраженным стрессорном ответе у пациентов III группы.

Более высокие значения СТГ и ПРЛ у пациентов III группы в период проведения НВС могут свидетельствовать о более выраженным стрессорном ответе, возможно, это связано с отсутствием в структуре НВС клонидина, мощного стресслимитирующего препарата.

Показатели ЛГ и ФСГ у мужчин в обеих исследуемых группах были в пределах нормы, в то время как уровень тестостерона был снижен практически во всех наблюдениях ( $p<0,05$ ). В III группе статистический анализ показателей ЛГ, ФСГ, тестостерона у мужчин не проводился в связи с малым количеством наблюдений.

Таблица 5.13 - Корреляции между уровнями АКТГ и кортизола, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, TNF- $\alpha$  в 6, 7, 8, 9, 10, 11 группах

I группа (n=42)				II группа (n=17)				III группа (n=8)			
6 группа (n=9)		7 группа (n=33)		8 группа (n=6)		9 группа (n=11)		10 группа (n=4)		11 группа (n=4)	
1 период	2 период	1 период	2 период	1 период	2 период	1 период	2 период	1 период	2 период	1 период	2 период
-	+К-У /ИЛ-10/ ИЛ-8	+АКТГ- У /ИЛ- 10	-	-	+К-У/ ИЛ-6/ ИЛ-8/ ИЛ-10	+К-У/ ИЛ-6/ ИЛ-8/ ИЛ-10	+К-У/ ИЛ-6/ ИЛ-8/ ИЛ-10	+К-У/ ИЛ-6/ ИЛ-8/ ИЛ-10	+К-У/ ИЛ-6/ ИЛ-8/ ИЛ-10	+К-У /ИЛ-6	-

Примечание. Коэффициент корреляции  $> 0,7$ ; 1 период – проведения НВС, 2 период – после прекращения НВС; «+» - прямая корреляция; «-» - обратная корреляция

Таблица 5.14 – Показатели ЧСС, Т<sup>0</sup>С, ТТГ, свТ3 и свТ4 в 6 и 7 группах

Показатель	I (n=42)					
	6 группа (n=9)		7 группа (n=33)			
	1 период	2 период	1 период	2 период		
1	2	3	4	5		
ЧСС уд/мин	76±3 / 76 (66;80)	80±2 / 80 (76;84)	73±2 / 70 (60;82)	75±2 / 72 (70;80)		

## Продолжение таблицы 5.14

1	2	3	4	5
T <sup>0</sup> C	37,4± 0,2/37,4 (37; 37,6)	37,06± 0,1 / 37 (36,6; 37,5)	37,6± 0,09/37,3 (37,1; 38,1)	37,2± 0,07/ 37,1 (36,7; 37,7)
TTГ мМЕ/мл	0,8±0,4 / 0,28 (0,11;0,98) **	1,1±0,2 / 0,75 (0,35;0,92)	0,47±0,07/ 0,35 (0,14;0,54) **	0,73±0,1/ 0,49 (0,11;1,06)
свT3 пг/мл	1,5±0,2 / 1,4 (1,1; 1,64)	1,53±0,1/1,56 (1,32; 1,68)	1,3±0,1 / 1,47 (0,5; 1,84)	1,46±0,1 / 1,57 (0,5; 2,04)
свT4 нг/дл	1,05± 0,05/ 1,08 (0,92; 1,11)	1,06± 0,1 / 1,1 (0,85; 1,22)	1,1± 0,04 / 1,09 (0,96; 1,24)	1,03±0,05 / 0,999 (0,74; 1,2)

Примечание. Данные представлены в виде (M±m), Me [25%; 75%]; \*\* — p<0,01 при сравнении между различными периодами: 1 – проведения НВС, 2 – после прекращения НВС

Таблица 5.15 – Показатели ЧСС, T<sup>0</sup>C, ТТГ, свT3 и свT4 в 8, 9, 10, 11 группах

Показа- тель	II группа (n=17)				III группа (n=8)			
	8 группа (n=6)		9 группа (n=11)		10 группа (n=4)		11 группа (n=4)	
	1 период	2 период	1 период	2 период	1 период	2 период	1 период	2 период
1	2	3	4	5	6	7	8	9
ЧСС уд/мин	77±2 / 76 (70;82)	80±2 / 80 (74;84)	72±2 / 70 (62;80)	83±2 / 82 (75;90)	94±4 / 96 (94; 100)	84±8 / 80 (72; 100)	82±4 / 86 (74;88)	75±3 / 74 (70;84)

Продолжение таблицы 5.15

1	2	3	4	5	6	7	8	9
T°C	37,6±0,2/ 37,6 (37,2; 39,0)	37,37± 0,1/ 37,2 (36,8; 37,8)	37,61± 0,1 / 37,5 (37;38)	37,25± 0,1/ 37,0 (36,6; 37,8)	37,6± 0,2/ 37,8 (37,5; 37,9)	37,3± 0,3/ 37,8(36,7; 38,0)	38,08± 0,1/ 38,1 (37,8; 38,4)	37,1± 0,2/ 37,2 (36,6; 37,5)
TTГ мМЕ/мл	0,46±0,1 / 0,51 (0,22;0,59) ***	1,4±0,3 / 0,97 (0,7;1,9)	0,6±0,2 / 0,33 (0,22;0,66) ***	1,4±0,4 / 1,03 (0,49;1,67)	1,0±0,9 / 0,811 (0,482; 1,376) ***	2,1±0,2 / 2,43 (1,75; 2,52) ^, °	0,8±0,4 / 0,711 (0,425; 1,12) ***	1,1±0,3 / 0,829 (0,7; 1,47) ^, °
cVT3 пг/мл	1,6±0,3 / 1,58 (1,2; 1,89)	1,76±0,1 / 1,72 (1,55; 2,01)	1,77±0,1 / 1,71 (1,56; 2,0) *	1,3±0,2 /1,47 (1,0;1,69)	1,9±0,3 / 2,03 (1,5;2,57)	1,7±0,2 / 1,91 (1,72; 2,07)	1,4±0,3 / 1,6 (1,19; 1,6)	2±0,3 / 1,88 (1,77; 1,93)
cVT4 нг/дл	0,95± 0,1/ 0,927 (0,76; 1,14)	1,15± 0,09 / 1,17 (1,0; 1,36)	0,95±0,07 / 1,02 (0,83; 1,04) *	0,85± 0,06 / 0,884 (0,69; 0,97) *, **	1,4±0,2 / 1,47 (1,43; 1,58)	0,9±0,2 / 0,873 (0,56; 1,28)	0,96± 0,33 / 1,01 (0,81; 1,75)	1,15± 0,09 / 1,17 (1,0; 1,25)

Примечание. Данные представлены в виде ( $M\pm m$ ), Me [25%; 75%]; \* —  $p<0,05$  при сравнении между I и II группами больных; ^ —  $p<0,05$  при сравнении между I и III группами; ° —  $p<0,05$  при сравнении между II и III группами; \*\* —  $p<0,05$  при сравнении между группами с различными исходами; \*\*\* —  $p<0,05$  при сравнении между различными периодами: 1 — проведения НВС, 2 — после прекращения НВС

Таблица 5.16. – Корреляции между ЧСС, Т<sup>0</sup>С, ТТГ, свT3 и свT4 в 6, 7, 8, 9, 10, 11 группах

I (n=42)				II (n=17)				III (n=8)			
6 группа (n=9)		7 группа (n=32)		8 группа (n=6)		9 группа (n=11)		10 группа (n=4)		11 группа (n=4)	
1 период	2 период	1 период	2 период	1 период	2 период	1 период	2 период	1 период	2 период	1 период	2 период
+ ТТГ / свT3/ св T4	+ ТТГ / свT3/ св T4	+ ТТГ / свT3/ св T4	+ свT4 / свT3	+ ТТГ / свT3/ св T4	+ ТТГ / свT3/ св T4	+ свT4 / свT3	+ свT4 / свT3	+ ТТГ / свT3/ св T4	+ ТТГ / свT3/ св T4	+ свT4 / свT3	-
-	-	+ ЧСС / свT3 / свT4	-	-	-	+ ТТГ / свT4	-	-	-	-	-

Примечание. Коэффициент корреляции > 0,7; 1 период – проведения НВС, 2 период – после прекращения НВС;  
 «+» - прямая корреляция

Данные, отражающие функцию вегетативной нервной системы приведены в Таблицах 5.19 и 5.20. В исследуемых группах в течение всего периода наблюдения показатели гемодинамики оставались относительно стабильными. У пациентов III группы в течение всего периода наблюдения ЧСС была выше, чем в I и во II группах ( $p<0,01$ ). Показатели ИК свидетельствовали об устойчивой умеренной симпатотонии во всех группах ( $p<0,05$ ). ИК в период проведения НВС был выше у пациентов I группы в сравнении с II ( $p<0,01$ ), а после прекращения НВС у пациентов 9 группы выше, чем в 7 ( $p<0,01$ ). У пациентов III группы ИК в период проведения НВС, выраженность ПСГА в период после прекращения НВС были выше, чем в I и II группах ( $p<0,05$ ). Использование дифференциальных критериев (таблица 3.20) позволило исключить синдром ПСГА у 5 пациентов.

Для оценки выраженности катаболического синдрома мы использовали как клинические показатели, так и лабораторные данные (уровни лейкоцитов, КК, натрия, глюкозы, белка, альбумина, креатинина, мочевины, ЛДГ, осмоляльности, КрД плазмы, инсулина, АКТГ и кортизола в утренней и вечерней пробах), Таблицы 5.21 и 5.22.

В период проведения НВС уровни КК, миоглобина были выше, чем после её прекращения во всех группах ( $p<0,01$ ) – вероятно, это связано с временным фактором, остройшей фазой повреждения. Уровни креатинина – в 7, 11 группах, мочевины – в 11 группе ( $p<0,05$ ), КрД – в 7 ( $p<0,05$ ), 9 группах ( $p<0,05$ ), инсулина в 6, 8, 9 группах ( $p<0,05$ ), глюкозы и осмоляльности в 7 группе также были выше в период проведения НВС ( $p<0,01$ ). У пациентов с неблагоприятным исходом (7 и 9 группы) в период проведения НВС уровни глюкозы были выше, чем в 6 и 8 группах ( $p < 0,01$ ). Уровни КК, миоглобина были выше в 9 группе по сравнению 8 ( $p < 0,05$ ). Полученные данные могут свидетельствовать о более выраженной стрессорной, катаболической реакции у пациентов с неблагоприятным исходом.

В период после прекращения НВС повышались уровни общего белка в 6, 9, 11 группах ( $p<0,05$ ), альбумина в 6 и 11 группах ( $p<0,05$ ), что связано, вероятно, в большей степени с медикаментозной коррекцией.

Таблица 5.17 – Уровни ПРЛ, СТГ, ЛГ, ФСГ, тестостерона в 6 и 7 группах

Показатель	I группа (n=42)			
	6 группа (n=9)		7 группа (n=33)	
	1 период	2 период	1 период	2 период
ПРЛ нг/мл	9±2 / 9,87 (1,59;14,5)	10±2 / 7,3 (4,41;9,2)	10±2 / 7,7 (0,9;13)	10±1 / 8,98 (0,79;15,8)
СТГ нг/мл	1,6±0,4/1,52 (0,27; 2,39) **	0,5±0,3 / 0,305 (0,11; 0,5) *	1,7±0,2/1,23 (0,43; 2,32) **	1,6±0,3 / 0,857 (0,35; 2,1)
ЛГ мМЕ/мл	4,8±1,6/ 5,2 (4,8; 6,7)	5±2 / 7,4 (1,38; 8,91)	5,1±2,1/ 4,8 (2,1; 8,4)	3,6±0,8/ 3,12 (1,54; 6,8)
ФСГ мМЕ/мл	4,1±0,7 / 4,3 (3,9; 5,9)	4,4±0,6 / 4,5 (4,3; 5,1)	2,4±0,5 / 2,2 (0,99; 3,7)	2,6±0,5 / 2,4 (1,18;3,8)
Тестостерон нг/дл	190±30 / 185 (164; 225)	70±30 / 65 (51; 98)	140±50 / 112,6 (92,4; 186,1)	100±20 / 84,4 (47,6;134)

Примечание. Данные представлены в виде ( $M\pm m$ ), Me [25%; 75%]; \* —  $p<0,05$  при сравнении между 6 и 7 группами; \*\* —  $p<0,01$  при сравнении между различными периодами: 1 – проведения НВС, 2 – после прекращения НВС; ЛГ, ФСГ, тестостерон исследовались у мужчин

Таблица 5.18 – Уровни ПРЛ, СТГ, ЛГ, ФСГ, тестостерона в 8, 9, 10, 11 группах

Показатель	II группа (n=17)				III группа (n=4)			
	8 группа (n=6)		9 группа (n=11)		10 группа (n=4)		11 группа (n=4)	
	1 период	2 период	1 период	2 период	1 период	2 период	1 период	2 период
ПРЛ нг/мл	6±2 / 5,2 (2,79; 10,4)	12±2 / 10,2 / 3,41;15,5	6±2 / 3,15 (0,61;6,73)	8±2 / 7,59 (2,48;10,3)	20±2 / 22,15 (12,13; 34,28) ^, °	22±5 / 24,2 (12,5; 28,4) ^, °	17±6 / 17,6 (15,4;19,3) ^, °	15±3 / 14,5 (9,63;17,1) ^, °
СТГ нг/мл	1,8±0,6/1, 49 (0,79; 1,61)	1,2±0,3/0,8 5 (0,46; 2,06)	2±0,7 / 0,807 (0,52; 2,38)	1,8±0,5/1,6 3 (0,65; 3,07)	2,4±0,3/2,6 7 (2,04; 3,01) ^, °	0,78±0,09 / 0,819 (0,74; 0,82) ***	2±1,8 / 1,56 (0,54; 2,38)	0,5±0,09 / 0,516 (0,36; 0,56) ***
ЛГ мМЕ/мл	4,9±0,9/ 5,4 (4,1; 6,8)	4,3±0,8/4,2 7 (3,62; 6,1)	4,5±1,1/ 4,8 (4,5; 6,1)	4,1±1,1/3,9 1 (2,37; 4,51)	-	-	-	-
ФСГ мМЕ/мл	3,7±0,8 / 3,5 (2,9; 4,2)	3±1 / 3,3 (1,59; 3,39)	3,1±0,06 / 3,1 (2,9; 3,3)	3,3±0,06/3, 2 (2,04; 3,86)	-	-	-	-
Тестостерон нг/дл	105±20 / 98 (82; 118)	80±30 / 77 (72;94)	200±40 / 102 (10,2; 111)	90±20 / 63,4 (39,6; 108)	-	-	-	-

Примечание. Данные представлены в виде ( $M\pm m$ ), Me [25%; 75%]; ^ —  $p<0,05$  при сравнении между I и III группами; ° —  $p<0,05$  при сравнении между II и III группами; \*\*\* —  $p<0,05$  при сравнении между различными периодами: 1 — проведения НВС, 2 — после прекращения НВС; ЛГ, ФСГ, тестостерон исследовались у мужчин

Таблица 5.19 – Показатели АДсист, ЧСС, ИК, выраженности ПСГА (баллы) в 6 и 7 группах

Показатель	I группа (n=42)			
	6 группа (n=9)		7 группа (n=33)	
	1 период	2 период	1 период	2 период
АДсист мм рт. ст.	122±2 / 120 (115;130)	126±3 / 130 (115;130)	(117±2 / 115 (110;130)	132±2 / 130 (120;140)
ЧСС уд/мин	76±3 / 76 (66;80)	80±2 / 80 (76;84)	73±2 / 70 (60;82)	75±2 / 72 (70;80)
ИК	8±5 / 12,5 (-2;25)	10±3 / 12 (4;14)	5±3 / 10 (-10;18)	3±2 / 8 (-11;15)
T°C	37,4±0,2 / 37,4 (37,0; 37,6)	37,06±0,1 / 37 (36,6; 37,5)	37,6± 0,09/ 37,1 (37,0;38,1)	37,2±0,07 / 37,1 (36,7;37,7)
ΔT°C	0,34± 0,02 / 0,3 (0,3; 0,4)	0,43± 0,02 / 0,4 (0,3; 0,5)	0,29± 0,01 / 0,3 (0,2; 0,4)	0,38± 0,01 / 0,4 (0,3; 0,5)
ПСГА <sup>1</sup> (баллы)	4±2 / 4 (0;6)	10±6 / 8 (2;12) **	6±1 / 4 (0;6)	12±6/ 10 (6;14) **
ПСГА <sup>2</sup> (баллы)	4±1/ 5 (2;6)	12±4/ 10 (4;14) **	8±2/ 7 (2;9)	14±2/ 14 (6;16) **

Примечание. Данные представлены в виде ( $M\pm m$ ), Me [25%; 75%]; \* —  $p<0,05$  при сравнении между 6 и 7 группами; \*\* —  $p<0,01$  при сравнении между с различными периодами: 1 – проведения НВС, 2 – после прекращения НВС; ПСГА<sup>1</sup> – оценка по международным критериям; ПСГА<sup>2</sup> – оценка по собственным основным критериям

Таблица 5.20 – Показатели АДсист, ЧСС, ИК, выраженности ПСГА (баллы) в 8, 9, 10, 11 группах

Показатель	II группа (n=17)				III группа (n=8)			
	8 группа (n=6)		9 группа (n=11)		10 группа (n=4)		11 группа (n=4)	
	1 период	2 период	1 период	2 период	1 период	2 период	1 период	2 период
АДсист мм рт. ст.	112±4 / 110 (100;120)	124±3 / 120 (110;130)	115±3 / 115 (110;125)	133±3 / 135 (125;140)	118±3 / 120 (115;125)	119±1 / 120 (115;120)	115±9 / 115 (100;130)	133±5 / 135 (120;140)
ЧСС уд/мин	77±2 / 76 (70;82)	80±2 / 80 (74;84)	72±2 / 70 (62;80)	83±2 / 82 (75;90)	94±4 / 96 (94;100) ^, °	84±8 / 80 (72;100) ^, °	82±4 / 86 (74;88) ^, °	75±3 / 74 (70;84) ^, °
ИК	6±5 / 10 (0;12) *	17±3 / 14 (12;20)	6±4 / 8 (- 12;16) *	8±4 / 12 (- 12;22) *	18±2 / 19 (6;23) ^, °	19±7 / 19 (5;24)	18±5 / 17 (3;12) ^, °	10±4 / 14 (2;21)
T <sup>0</sup> C	37,6±0,2/ 37,6 (37,2; 39,0)	37,37±0,1 / 37,2 (36,8; 37,8)	37,61± 0,1/37,5 (37;38)	37,25±0,1/ 37,0 (36,6; 37,8)	37,6±0,2 / 37,8 (37,5; 37,9)	37,3±0,3/ 37,8 (36,7; 38,0)	38,08±0,1 / 38,1 (37,8; 38,4)	37,1±0,2 / 37,2 (36,6; 37,5)
ΔT <sup>0</sup> C	0,3±0,04 / 0,3 (0,1; 0,4)	0,41±0,03 / 0,4 (0,3; 0,5)	0,34±0,03 / 0,3 (0,2; 0,4)	0,41±0,02 / 0,4 (0,3; 0,5)	0,24±0,03 / 0,2 (0,2; 0,3)	0,38±0,03 / 0,4 (0,3; 0,4)	0,25±0,03 / 0,3 (0,2; 0,3)	0,39±0,03 / 0,4 (0,3; 0,4)
ПСГА <sup>1</sup> (баллы)	2±1/2 (1;2)	8±5/6 (1;8) **	2±1/2 (0;2)	8±4/ 7(4;10) **	4±1/3 (1;5)	9±4/9 (4;12) ^, °	4±2/3 (1;6)	8±5 /12 (6;12) ^, °**
ПСГА <sup>2</sup> (баллы)	3±1/2 (1;4)	9±3/9 (4;12) **	2±1/1 (0;2)	10±5 / 8 (4;12) **	3±1/ 3 (1;6)	11±3 / 12 (4;14) ^, °, **	3±1/2 (1;2)	9±4 / 14 (5;14) ^, °, **

Примечание. Данные представлены в виде (M±m), Me [25%; 75%]; \* —  $p<0,05$  при сравнении между I и II группами больных; ^ —  $p<0,05$  при сравнении между I и III группами; ° —  $p<0,05$  при сравнении между II и III группами; \*\* —  $p<0,05$  при сравнении между с различными периодами: 1 — проведения НВС, 2 — после прекращения НВС; ПСГА<sup>1</sup> — оценка по международным критериям; ПСГА<sup>2</sup> — оценка по собственным основным критериям

Уровни натрия, глюкозы, креатинина, КК, мочевины, осмоляльности в период проведения НВС были выше у пациентов 8 группы по сравнению с 6 ( $p < 0.01$ ). В период после прекращения НВС достоверных различий в исследуемых показателях не выявлялось. Полученные данные могут быть связаны с большей выраженностью катаболических процессов у пациентов 8 группы.

Уровни натрия, в течение всего периода наблюдения, ЛДГ, осмоляльности, глюкозы, миоглобина в период проведения НВС были выше в 7 группе по сравнению с 9 ( $p < 0.01$ ), что свидетельствует о более тяжелом течение остройшей фазы заболевания у пациентов с АА. Существенной разницы в исследуемых показателях между II и III группами не выявлено.

Проводился анализ корреляций между изучаемыми показателями (Таблицы 5.23, 5.24). Количество корреляций было выше в период проведения НВС в 7, 8, 9, 10, 11 группах ( $p < 0.05$ ), при этом в 8, 9 группах их больше, чем в 6, 7, 10 и 11 ( $p < 0.05$ ). В 6 группе показатели лучше коррелировали в период после прекращения НВС.

Клинические проявления катаболического синдрома представлены в Таблице 5.25. Частота развития органных и трофических нарушений была сопоставима между группами. У пациентов 6, 8, 10 групп органные и трофические нарушения встречались реже, чем в 7, 9, 11 группах соответственно.

#### Прогностическая ценность исследуемых показателей.

У больных с благоприятным исходом (6, 8, 10 группы) в течение всего периода наблюдения регистрировались более низкие уровни ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, TNF- $\alpha$ , чем у пациентов 7, 9, 11 групп ( $p < 0.05$ ) (таблица 5.7).

Снижение в динамике уровня белка S-100 $\beta$  (таблица 5.26). отмечалось в I, II и III группах, снижение в динамике NT-proBNP - во всех группах, кроме 7 ( $p < 0.01$ ) (таблица 5.5).

Уровень NT-pro-BNP в период проведения НВС был выше у пациентов 8 группы по сравнению с 6-й ( $p < 0.05$ ) (Таблица 5.5). При повышении уровня NT-pro-BNP более 700 пг/мл и/или отсутствии его снижения до нормальных

показателей в динамике отмечался неблагоприятный исход заболевания – глубокая инвалидизация или летальный исход ( $p < 0,01$ ).

Проводился анализ корреляций между изучаемыми показателями (Таблица 5.27). Уровни NT-pro-BNP хорошо коррелировали с уровнями ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 в период проведения НВС в 7, 8, 9 и 10 группах.

Вероятность неблагоприятного исхода у пациентов I группы была выше, если медианные значения ИЛ-6 были больше 34 пг/мл, ИЛ-8 – больше 17 пг/мл, а ИЛ-10 – меньше 4,8 пг/мл (вероятность ошибки  $<1\%$ ).

Вероятность неблагоприятного исхода у пациентов II группы была выше, если медианные значения ИЛ-6 были больше 61 пг/мл, ИЛ-8 больше 14,5 пг/мл (вероятность ошибки  $<1\%$ ).

При оценке вероятности неблагоприятного исхода в зависимости от продолжительности НВС выявлено, что в I группе она была тем ниже, чем дольше (7 суток и более) продолжалась НВС (вероятность ошибки  $<2\%$ ). У больных II группы продолжительность НВС не влияла на исход.

Таблица 5.21 – Уровни КК, миоглобина, натрия, глюкозы, белка, альбумина, креатинина, мочевины, ЛДГ, осмоляльности, КрД крови, инсулина, кортизола в утренних пробах в 6 и 7 группах

Показатель	I группа (n=42)				
	6 группа (n=9)		7 группа (n=33)		
	1 период	2 период	1 период	2 период	
1	2	3	4	5	
КК Ед/л	900± 300 / 495 (223; 670) **	250±70 / 188,7 (100; 239)	690±90 / 457 (154; 919,1) **	230±40 / 68 (31;250) *	
Миоглобин нг/мл	500± 100/ 164 (98,1; 326) **	100±40/ 89,8 (47,3; 144)	470±90 / 191 (69,9;525) **	210±40 / 144 (45,8; 269)	
Натрий ммоль/л	139±1 / 138 (136; 140)	138,3±0,8 / 139 (137;140)	144±1 / 141 (138; 148)	140,5±0,8 / 139 (136; 144)	
Глюкоза ммоль/л	6,6±0,2 / 6,65 (5,83; 7,3) *	6,1±0,3 / 6,1 (5,3; 6,7)	7,9±0,2 / 7,4 (6,4;8,6) **	6,7±0,2 / 6,22 (5,5;7,2)	
ОБ г/л	59±2 / 58,6 (53,6; 63,8)	65±2 / 66,7 (59,2; 71,29) **	58,3±1/ 58,2 (545,3;63,2)	61±1 / 61,4 (54,6; 67,4)	
Альбумин г/л	30±1 / 30,2 (26,5; 31,8)	32±2 / 33,28 (27,0; 36,8) **	30,2±1/ 30,1 (26,4; 34,1)	29,3±1/ 28,77 (24,8; 33,02)	

## Продолжение таблицы 5.21

1	2	3	4	5
Креатинин мкмоль/л	56±3 / 58 (49;63)	56±4 / 56 (41;65)	66±4 / 56 (45,73;69) **	53±3 / 47 (34,2; 64)
Мочевина ммоль/л	5,2±0,3 / 5 (4,5; 5,87)	5,3±0,4 / 5,5(3,9; 6,1)	6,6±0,5 / 4,98 (3,9; 7,9)	5,1±0,3 / 5,04 (3,4; 6,0)
ЛДГ Ед/л	350±20 / 366 (279; 408)	370±50 / 329 (290; 461)	360±20 / 355 (258; 454)	360±20 / 347 (251; 449)
Оsm мосм/кг	292±3 / 290 (286; 299)	287±2 / 289 (285; 291)	302±2 / 299 (290; 311) **	293±2 / 288 (282; 302)
КрД мосм/кг	10±2 / 10,84 (6,3; 12,84)	7±2 / 8,55 (5,65; 10,12)	11,4± 0,9 / 12,48 (11,4; 14,56) **	6±2 / 7,54 (3,92; 8,36)
Инсулин мкЕд/мл	15±4 / 16,1 (14; 17,1) **	10±3 / 9,7 (9,3; 12,2)	24±7 / 20,2 (15,7; 35,1)	18±10 / 19,2 (7,85; 19,2)
К-У мкг/дл	12±3 / 9,84(2,3; 18,6) *,**	18±3 / 19,2 (15,4; 21)	17±2 / 16,3 (6,4; 24,7)	18±2 / 16,5 (7,7; 22,5)

Примечание. Данные представлены в виде ( $M\pm m$ ), Me [25%; 75%]; \* —  $p<0,05$  при сравнении между 6 и 7 группами; \*\* —  $p<0,01$  при сравнении между различными периодами: 1 период — проведения НВС; 2 период — после прекращения НВС

Таблица 5.22 – Уровни КК, миоглобина, натрия, глюкозы, белка, альбумина, креатинина, мочевины, ЛДГ, осмоляльности, КрД крови, инсулина, кортизола в утренних пробах в 8, 9, 10, 11 группах

Показатель	II группа (n=17)				III группа (n=8)			
	8 группа (n=6)		9 группа (n=11)		10 группа (n=4)		11 группа (n=4)	
	1 период	2 период	1 период	2 период	1 период	2 период	1 период	2 период
1	2	3	4	5	6	7	8	9
КК Ед/л	1000± 300 / 727 (376; 1366) *; **	300± 100 / 154 (87; 315)	1200± 300 / 900 (343; 2000)	200±50 / 128 (31;196)	500± 200 / 422 (205; 477)	200± 100 / 93 (78; 286)	1200± 600 / 593 (300; 1998)	120±50 / 123 (55; 223)
Миоглобин нг/мл	300±100 / 189 (96,2; 291) **	140±40 / 100 (71,7; 116)	700± 100 / 621 (200; 949) *	400± 200 / 346 (81,3; 546)	80±30 / 56,2 (44,8; 69,8)	70±60 / 40,4 (39,1; 129)	600±200 / 683 (217 ;963)	59±9 / 57,6 (40,3; 67)
Натрий ммоль/л	139±1 / 138 (136; 141)	136±0,9 / 136 (135; 138)	139±1 / 139 (135; 142) *	137±1 / 138 (133; 141) *	138±1 / 137; 139)	141±3 / 140 (137; 144)	137±3 / 136 (132; 146)	137±1 / 137 (134; 139)
Глюкоза ммоль/л	6,5±0,3 / 6,46 (5,84; 7,1) **	6,3±0,2 / 5,9 (5,59; 6,88)	7,6±0,4 / 7,6 (6,04; 8,8) *	6,9±0,3 / 6,8 (5,8; 7,49)	5,7± 0,4 / 5,61 (5,23;5,61)	7,1± 0,3 / 7,16 (6,82;7,16)	5,5±0,2 / 5,7 (4,99; 6,0)	5,9±0,3 / 6,0 (5,05; 6,3)

## Продолжение таблицы 5.22

1	2	3	4	5	6	7	8	9
ОБ г/л	61±2 / 62 (57,3; 65,2)	64±2 64,9 (59,7; 69,4)	56±1 / 56,3 (50,8; 58,4)	65±1 / 66 (60,1; 69,2) ***	54±2 / 54,4 (51,4; 55,9)	59,7±3,1 / 57,4 (56,2; 62,1)	53±2 / 53,2 (48,8; 58,4)	71±1 / 70,9 (66,4; 74,3) ***
Альбумин г/л	33±1 / 31,98 (30,1; 35,12)	32±1 / 31,8 (28,8; 36,06)	28,2±1 / 28,6 (25,3; 30)	26,2±1 / 25,5 (24,5; 28,28)	31,0±1/ 31,49(29,0 1;31,65)	33,2±2,4 / 30,3 (29,9; 35,1)	29±3 / 29,15 (24,55; 23,05) ***	39±2 / 38,12 (33,28;45,3)
Креатинин мкмоль/л	73±4 / 72,9 (60,6; 77,7)	68±5 / 68,7 (61,6; 74,6)	65±7 / 52,1 (48; 69,6)	65±7 / 53,6 (43;80,2)	45±5 / 44 (38;45)	64±4 / 67 (65;67)	78±3 / 81 (71;82) ***	47±5 / 49 (42;51)
Мочевина ммоль/л	8,9±0,3 / 6,1 (5,1; 6,41) *	6,6±0,7 / 6,1 (4,2; 8,1)	6±0,04 / 5,9 (4,68; 6,8)	5,9±0,5/5,73 (4,0; 7,2)	2,5±0,4/2,5 9 (1,88; 2,59)	4,3±0,9/5,24 (3,61; 5,34)	5,2±0,2 / 5,1 (5,0; 5,1)***	3,5±0,4/3,45 (2,94; 3,59)
ЛДГ Ед/л	300±30 / 310 (207; 349)	390±20 / 399 (312; 448)	260±30 / 249 (141; 304) *	320±30 / 272 (233; 367)	190±20 / 170 (149; 184)	175±20 / 168 (152; 224)	250±30 / 253 (213; 253)	310±50 / 324 (211; 408)

## Продолжение таблицы 5.22

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Осм мосм/кг	290±2 / 291 (284; 297)*	283±2 / 286 (274; 288)	293±3 / 290 (281; 307)*	289±4 / 284 (270; 303)	280±3 / 280 (277; 286)	292±4 / 286 (278; 300)	298±8 / 295 (284; 310)	296±10 / 294 (281; 312)
КрД мосм/кг	11±0,7 / 11,4 (10,7; 12,5)	9±1 / 10,6 (9,06; 11,22)	12±2 / 13,32 (7,7; 15,79) ***	8±2 / 7,49 (4,56; 10,56)	6±4 / 5,2 (3,82; 11,71)	10±6 / 9,1 (6,32; 14,3)	5±2 / 4,8 (3,2; 8,4)	12±8 / 10,8 (5,1; 18,9)
Инсулин мкЕд/мл	16±4 / 15,4 (14,9; 16,1) ***	12±3 / 11,7 (9,6; 14,1)	19±7 / 21,3 (12,3; 23,4) ***	15±3 / 14,7 (12,1; 17,8)	16±7 / 15,8 (14,6; 17,1)	20±4 / 18,3 (16,7; 24,5)	20±8 / 17,9 (12,8; 26,3)	18±6 / 16,9 (13,4; 27,4)
К-У мкг/дл	4±1/5,0 (1,7; 7,86)**, ***	15±3 / 15,9 (7,5; 20,1) °	10±3 / 8,15 (2,78; 13,6) °	15±3 / 15,9 (9,06; 20,6) °	10±5/16,8 (5,0; 18,4) °	20±10/ 25 (17,2; 28,13)	20±10/ 17,3 (11,0; 20,8)	23±8 / 21,8 (15,4; 29,8)

Примечание. Данные представлены в виде ( $M\pm m$ ), Me [25%; 75]; \* —  $p<0,05$  при сравнении между I и II группами; ° —  $p<0,05$  при сравнении между II и III группами; \*\* —  $p<0,05$  при сравнении между группами с различными исходами; \*\*\* —  $p<0,05$  при сравнении между различными периодами: 1 — проведения НВС, 2 — после прекращения НВС

Таблица 5.23. – Корреляции между уровнями миоглобина, натрия, общего белка, альбумина, креатинина, мочевины, осмоляльности, пролактина, кортизола в утренних пробах в 6 и 7 группах

I группа (n=42)			
6 группа (n=9)		7 группа (n=33)	
1 период	2 период	1 период	2 период
+ К-У /миоглобин/ ПРЛ	+альб/ ОБ	+Na <sup>+</sup> / креат	-
	+К-У/ мочев	+Na/ осм	
	-	+альб/ОБ	

Примечание. Коэффициент корреляции > 0,7; 1 период – проведения НВС, 2 период – после прекращения НВС; «+» - прямая корреляция

Таблица 5.24 – Корреляции между уровнями КК, миоглобина, натрия, глюкозы, белка, альбумина, креатинина, мочевины, ЛДГ, осмоляльности, КрД крови, инсулина, кортизола в утренних пробах в 8, 9, 10, 11 группах

II группа (n=17)				III группа (n=8)			
8 группа (n=6)		9 группа (n=11)		10 группа (n=4)		11 группа (n=4)	
1 период	2 период	1 период	2 период	1 период	2 период	1 период	2 период
+Na <sup>+</sup> / альб/ ОБ/ К-У/ креат/КК/ ЛДГ/ осм/ миогл/ ПРЛ/ Инс	+альб/ ОБ	+Na <sup>+</sup> / креат / Осм	+Na <sup>+</sup> / Осм	+Na <sup>+</sup> / альб/ К- У/ осм	+Na <sup>+</sup> / осм/ креат	+Na <sup>+</sup> / альб/К-У/ осм	+Осм/ КрД
	+Na/ Осм	+Альб/ ОБ	+Альб/ ОБ	+Альб/ ОБ	+Альб/ ОБ	+кеат/КК/ ЛДГ/ миогл /осм/ ПРЛ	
	+К-У/ ПРЛ	+Глю/ инсулин	+К-У/ миогл	+Креат/ КК/ ЛДГ/ миогл/ осм/ ПРЛ	+ КК/ ЛДГ/ миогл/ осм/ ПРЛ		
-	-	+кеат/КрД	-	+Глю/ Инс	-	-	-

Примечание. Коэффициент корреляции > 0,7; 1 период – проведения НВС, 2 период – после прекращения НВС; «+» - прямая корреляция

Таблица 5.25. – Абсолютные и относительные показатели трофических и органных нарушений в 6, 7, 8, 9, 10, 11 группах

Показатель	I группа (n=42)		II группа (n=17)		III группа (n=8)	
	6 группа (n=9)	7 группа (n=33)	8 группа (n=6)	9 группа (n=11)	10 группа (n=4)	11 группа (n=4)
Трофические нарушения кожи и слизистых	1 (11,1%)*	12 (36,4%)	1 (16,7%)	4 (36,4%)	0	1 (25%)
	13 (31%)		5 (29,4%)		1 (12,5%)	
Органная недостаточность	2 (22,2%)*	19 (57,6%)	2 (33,3%)	8 (72,7%)	1 (25%)	3 (75%)
	21 (50%)		10 (58,8%)		4 (50%)	
Полиорганская недостаточность	0*	12 (36,4%)	0*	4 (36,4%)	0*	2 (50%)
	12 (28,6%)		4 (23,5%)		2 (25%)	
Итого (на одного пациента)	3 (0,33) *	43 (1,3)	3 (0,5) *	16 (1,45)	1 (0,25) *	6 (1,5)
	46 (1,09)		19 (1,12)		7 (0,88)	

Примечание. \* —  $p<0,05$  при сравнении между группами с различными исходами

Таблица 5.26 – Уровни белка S-100β в 6, 7, 8, 9 группах

Показатель	I группа (n=42)				II группа (n=17)			
	6 группа (n=9)		7 группа (n=33)		8 группа (n=6)		9 группа (n=11)	
	1 период	2 период	1 период	2 период	1 период	2 период	1 период	2 период
Б-S-100β	296±29 / 240 (184; 325) *	118±32 / 111 (98;123)	400±100 / 330,5 (189;366) *	310±50 / 278 (125;321)	200±100 / 365 (80,6;400) *	96 ±24 / 121 (98;142)	600±200 / 499 (442;616) *	190±70 / 168 (148; 168)

Примечание. Данные представлены в виде ( $M \pm m$ ), Me [25%; 75%]; \* —  $p < 0,05$  при сравнении между различными периодами: 1 – проведения НВС, 2 – после прекращения НВС

Таблица 5.27 – Корреляции между ИЛ 6, ИЛ 8, ИЛ 10, TNF- $\alpha$ , NT-proBNP, Б-S100 $\beta$  в 6, 7, 8, 9, 10, 11 группах

I группа (n=42)				II группа (n=17)				III группа (n=8)			
6 группа (n=9)		7 группа (n=33)		8 группа (n=6)		9 группа (n=11)		10 группа (n=4)		11 группа (n=4)	
1 период	2 период	1 период	2 период	1 период	2 период	1 период	2 период	1 период	2 период	1 период	2 период
-	-	+ NT- proBNP/ ИЛ6/ ИЛ8/ИЛ10	-	+ NT- proBNP/ ИЛ6/ ИЛ8/ ИЛ10	-	+ NT- proBNP/ ИЛ6/ ИЛ8/ ИЛ10	-	+ NT- proBNP/ ИЛ6/ ИЛ8/ ИЛ10	-	-	-

Примечание. Коэффициент корреляции > 0,7. 1 период – проведения НВС, 2 период – после прекращения НВС;  
 «+» - прямая корреляция

### 5.3. Клинические примеры

Пример 1. Больная Г., 47 лет, диагноз: артериальная аневризма левой внутренней сонной артерии (ВСА).

Поступила в РНХИ им. проф. А.Л. Поленова для планового оперативного вмешательства. Жалобы на головные боли в течение последних 10 лет. Ухудшение состояния – нарастание болей в течение последнего года. Лечилась у невролога. При плановом обследовании выявлена аневризма левой ВСА. При поступлении состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Без неврологического дефицита. АД 140/80 мм рт. ст., пульс 80 уд/мин, ритмичный, удовлетворительных характеристик. ЧД 14/мин, везикулярное. Живот мягкий, безболезненный. Стул, диурез в норме. Не лихорадит. Лабораторные показатели в пределах нормы.

Больной в плановом порядке выполнено оперативное внутрисосудистое вмешательство – эмболизация аневризмы спиралями. Наркоз: пропофол 5 мг/кг/ч, фентанил 0,6 мкг/кг/ч. Интраоперационно произошел разрыв аневризмы. Во время разрыва (выход контраста) отмечался подъем АД до 170/90 мм рт. ст., тахикардия до 100 уд/мин. Углубление анестезии: пропофол 7 мг/кг/ч, фентанил 1 мкг/кг/ч, клонидин 0,4 мкг/кг/ч. Гемодинамика стабилизировалась. АД 130/80 мм рт. ст., ЧСС 68 уд/мин. Проведено закрытие аневризмы спиралями. На СКТ головного мозга: САК, кровь в левом боковом и III желудочках (4 группа по шкале Фишера). По окончании операции пациентка переведена в отделение реанимации, где начато проведение НВС: пропофол 3 мг/кг/ч, фентанил 0,7-1 мкг/кг/ч, клонидин 0,3-0,4 мкг/кг/ч. Через 30 минут пациентка была транспортирован в операционную. Было выполнено вентрикулярное дренирование по Арендту. В послеоперационном периоде продолжена НВС: тиопентал натрия 3 мг/кг/ч, фентанил 0,7-1 мкг/кг/ч, клонидин 0,3-0,4 мкг/кг/ч. На фоне проведения НВС: зрачки S=D, медикаментозно сужены. Мышечный тонус снижен. Кожный покров обычной окраски. С аппаратом ИВЛ синхронизирована, ИВЛ с параметрами нормовентиляции, SpO<sub>2</sub>-99%, PaO<sub>2</sub>-102 мм. рт. ст., PaCO<sub>2</sub>

36-38 мм. рт. ст.. АД 110-130/70 мм рт. ст., ЧСС 60-72/мин, ритм синусовый. В течение 72 часов проводилась КЦГ, температура ректально 36,6-37,2 °С. Выраженность ПСГА по международным и собственным критериям 0-4 балла.

На 3 сутки вентрикулярный дренаж удален. В анализах СМЖ с 1 по 3 сутки – значительное количество эритроцитов, воспалительных изменений нет, глюкоза СМЖ в норме. На 4 сутки по данным ТКДГ выявлен спазм в бассейне левой средней мозговой артерии (СМА), линейная скорость кровотока (ЛСК) до 150 см/с. К 5 суткам по данным СКТ – сохраняется умеренное количество крови в желудочковой системе, данных за гидроцефалию нет. На СКТ легких – застойные изменения в обеих нижних долях. Пациентке прекращено введение тиопентала натрия и фентанила. При выведении из НВС отмечается умеренная вегетативная нестабильность: лицо сальное, АД до 140 мм. рт. ст., ЧСС до 86 уд/мин, температура тела до 37,9 °С. При оценке выраженности синдрома ПСГА по международным критериям: 4-8 баллов по шкале обязательных критериев, 10 баллов – по дополнительным. Суммарная оценка – 14-18 баллов – диагноз ПСГА вероятен. По собственным критериям 4-9 баллов по основной шкале, 6 – по дополнительной, 0 баллов – по дифференциальной. Синдром ПСГА был подтвержден, степень выраженности по обеим шкалам - умеренная. В течение 72 часов проводилась КЦГ. Продолжено внутривенное микроструйное введение клонидина 0,3-0,7 мкг/кг/ч. Зрачки S=D, фотопреакции, корнеальные рефлексы, рефлекс Ашнера сохранены. Мышечный тонус снижен. Кожный покров обычной окраски. С аппаратом ИВЛ синхронизирована, ИВЛ с параметрами нормовентиляции, SpO<sub>2</sub>-99%, PaO<sub>2</sub>-102 мм. рт. ст., PaCO<sub>2</sub> 36-38 мм рт. ст. АД 110-130/70 мм. рт. ст., ЧСС 72-80/мин, ритм синусовый. На 6 сутки – сознание на уровне оглушения, 12-13 баллов по ШКГ. Правосторонний гемипарез 3 балла. Дышит самостоятельно, эффективно. Кашлевой рефлекс сохранен. Экстубирована. Дыхание самостоятельное, эффективное.

На 7 и 9 сутки выполнялось СКТ головного мозга – санация желудочковой системы от крови, гидроцефалии не выявлено. Учитывая сохраняющиеся симптомы вегетативной нестабильности (выраженность ПСГА 4-12 баллов по

международным и собственным критериям, по дифференциальным - 0): сальность и гипергидроз кожных покровов, лихорадку смешанного генеза, тенденция к тахикардии до 100 уд/мин было продолжено введение клонидина 0,3-0,6 мкг/кг/ч (до 10 суток). На фоне введения клонидина вегетативно стабильна (выраженность ПСГА 3-6 баллов по международным и собственным критериям, по дифференциальным – 1 балл). С 9 суток пациентка в ясном сознании, контактна, правосторонний гемипарез 3 балла в руке, 4 балла в ноге. Глотает хорошо. Дышит самостоятельно.

К 14 суткам по СКТ легких – регресс воспалительных изменений, СКТ головного мозга – данных за гидроцефалию, ишемию нет. По данным ТКДГ регрессирует спазм в бассейне левой СМА, ЛСК до 110 см/с. Больная в сознании, контактна, адекватна. Правосторонний гемипарез 4 балла. Вегетативно стабильна (выраженность ПСГА 0-4 баллов): АД 120/75 мм. рт. ст., ЧСС 72 уд/мин, ритм синусовый, температура 36,5 °С. В компенсированном состоянии пациентка на 17 сутки была переведена в отделение. За период нахождения в отделение реанимации получала терапию, направленную на поддержание нормоволемии, антибактериальную, низкомолекулярные гепарины, гастропротективную, симптоматическую.

Подробно основные изучаемые клинические параметры и лабораторные данные отражены на Рисунках 5.1-5.11.

По данным представленным на рисунке 5.1 видно, что изменения уровней  $\text{Na}^+$ , Оsm плазмы носят односторонний характер и имеют корреляции с динамикой NT-proBNP.

По данным представленным на Рисунке 5.2 видно, что уровни АКТГ и кортизола в течение всего периода наблюдения находятся в пределах нормы, ритм суточной секреции сохранен. После прекращения НВС происходит рост АКТГ и кортизола. Достоверных корреляций между уровнями АКТГ и кортизола не выявляется.

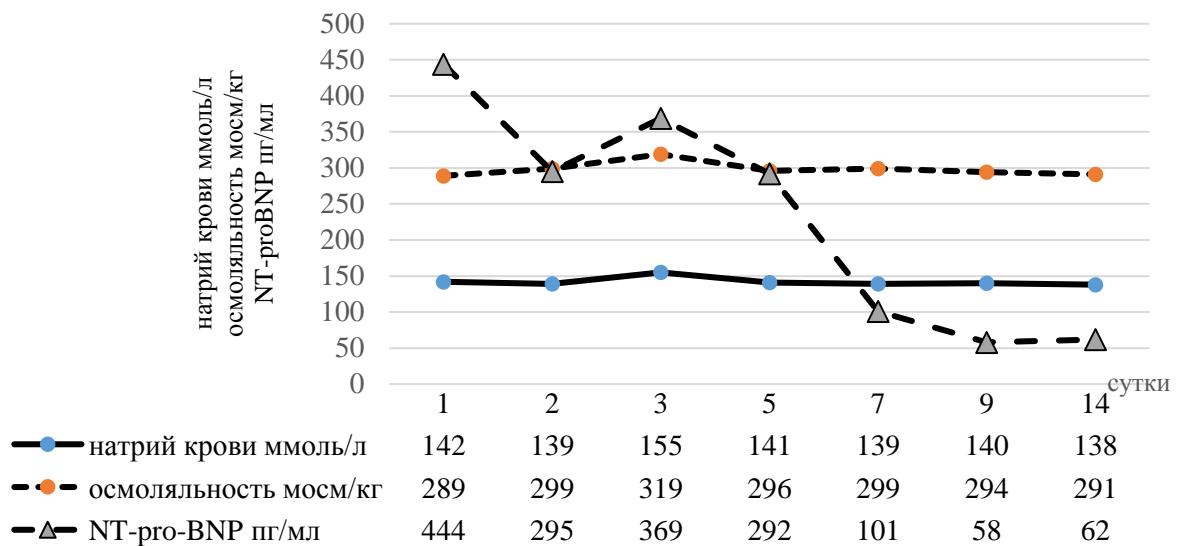


Рисунок 5.1 – Динамика уровней  $\text{Na}^+$ , Осм плазмы и NT-proBNP у больной Г.

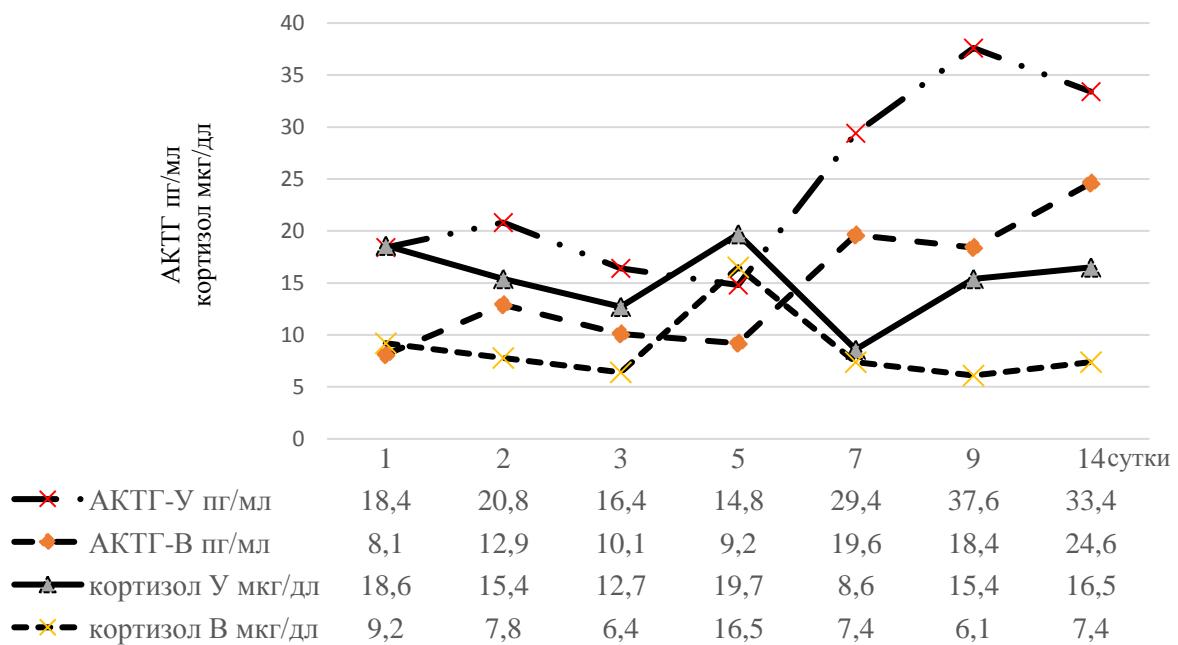


Рисунок 5.2 – Динамика уровней АКТГ и кортизола в утренних и вечерних пробах у больной Г.

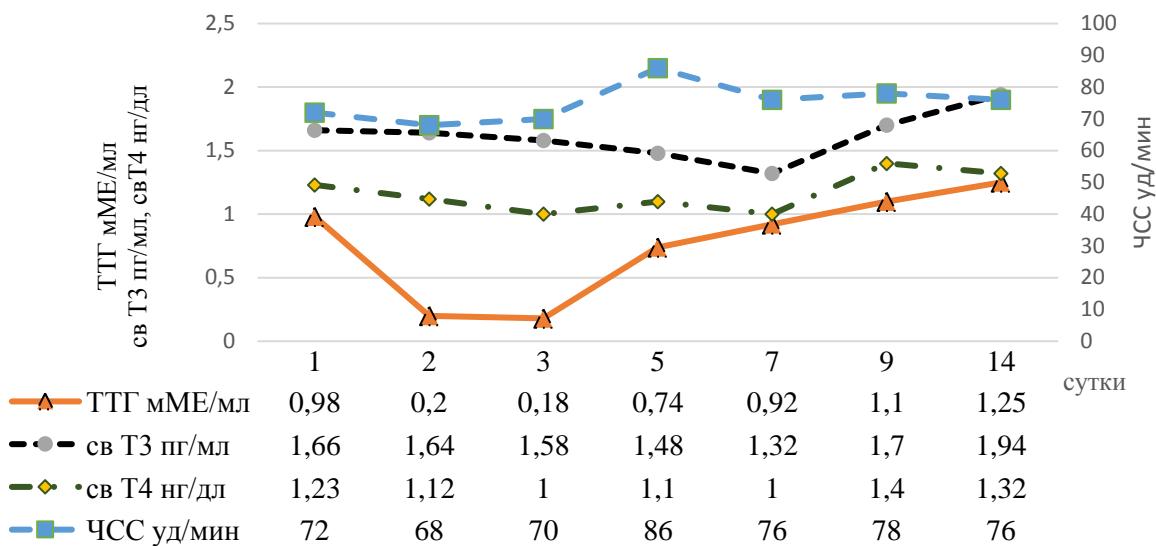


Рисунок 5.3 – Динамика ЧСС, уровней ТТГ, свT3 и свT4 у больной Г.

По данным представленным на рисунке 5.3 видно, что в период проведения НВС снижались уровни ТТГ, и кратковременно – уровни свT3. Уровни свT4 в течение всего периода наблюдения не выходили за пределы нормальных значений. Выявляется корреляция между уровнями свT3 и свT4. Достоверной связи между ЧСС и уровнем тиреоидных гомонов не выявляется.

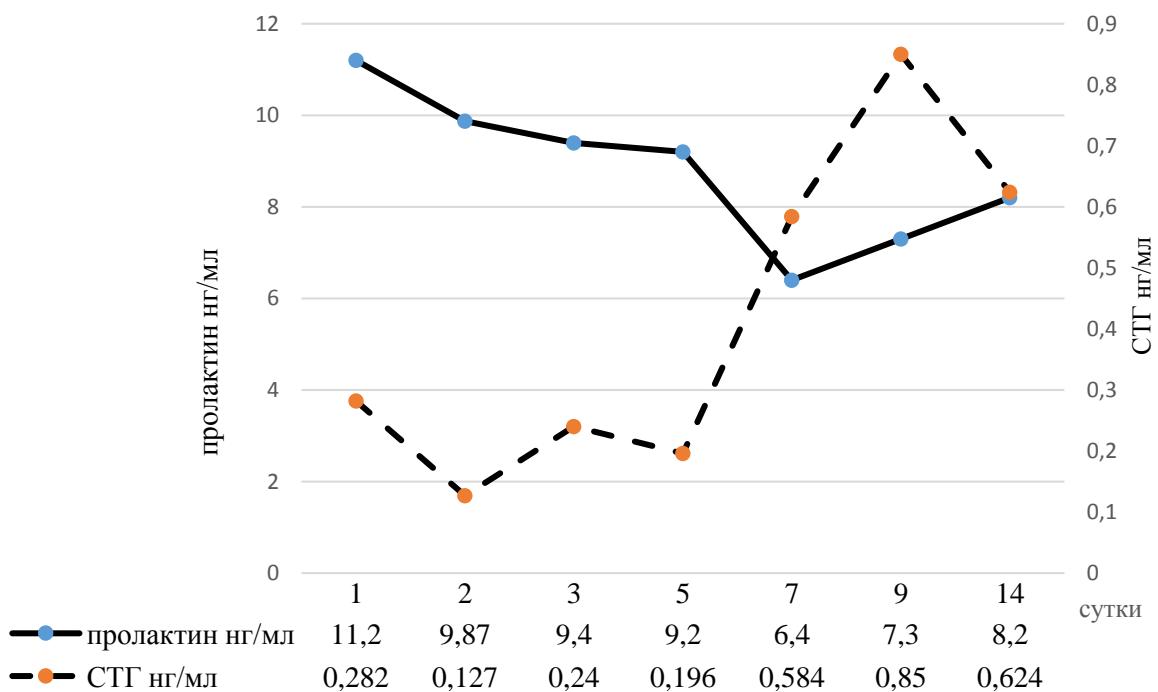


Рисунок 5.4 – Динамика уровней пролактина и СТГ у больной Г.

На диаграмме (Рисунок 5.4) отчетливо видно, что в острейшем периоде кровоизлияния (первые 7 дней) уровни пролактина, несмотря на проведение НВС, выше, чем в последующую неделю. СТГ начинает повышаться после прекращения НВС. Оба исследуемых показателя в течение всего периода наблюдения не выходят за пределы нормы.

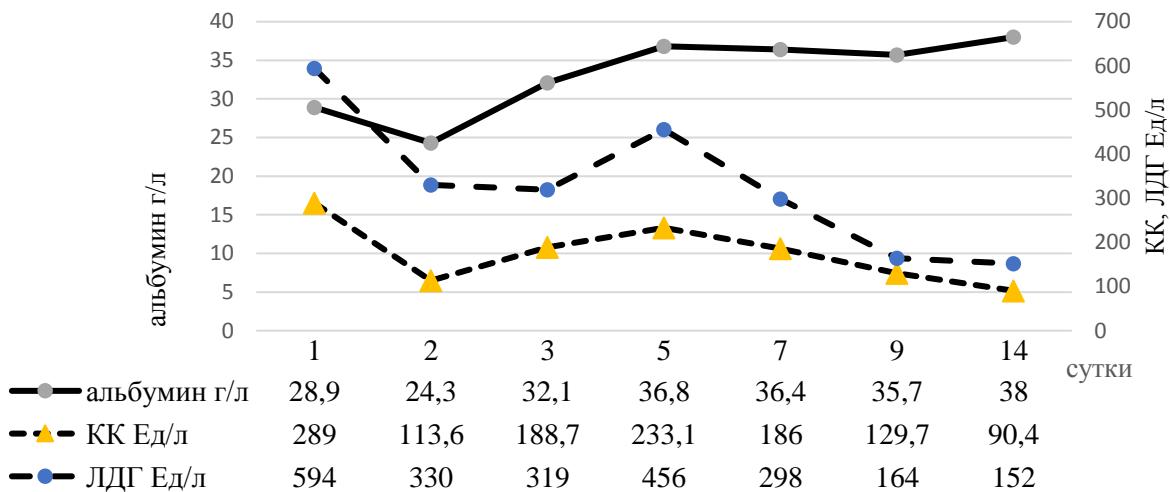


Рисунок 5.5 – Динамика уровней альбумина, КК, ЛДГ у больной Г.

По данным представленной диаграмме (Рисунок 5.5) можно судить о снижении уровней альбумина в острейшем периоде, что связано с активацией катаболических процессов, в динамике оба показателя приходят в норму. Высокие уровни КК и ЛДГ в острейшем периоде свидетельствуют об ишемических процессах и цитолизе, в динамике мы видим нормализацию этих показателей (тропониновые тесты были отрицательными). Уровни гликемии не превышают нормальные значения в течение всего периода наблюдения.

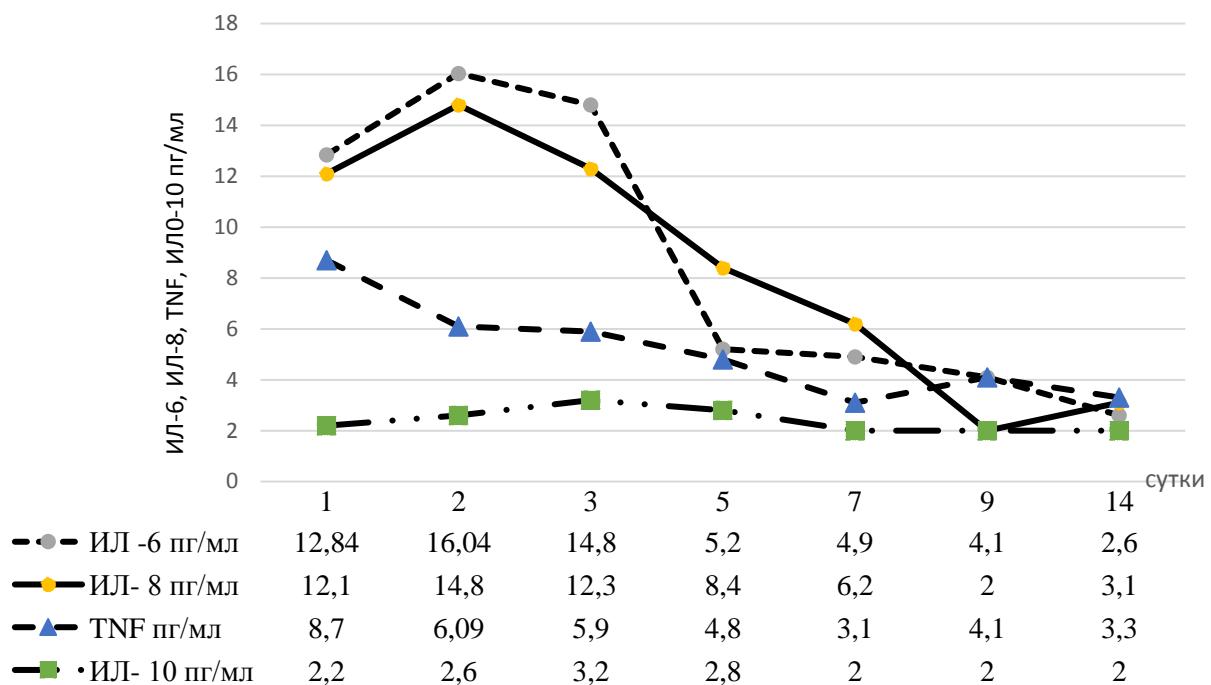


Рисунок 5.6 – Динамика ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, TNF- $\alpha$  у больной Г.

Наиболее выраженный цитокиновый ответ наблюдался со стороны ИЛ-6. Лейкоцитарный ответ имел однонаправленный характер с цитокиновым. Пик температурной реакции совпадал с моментом прекращения НВС, и был связан, вероятно, с вегетативной нестабильностью. Выявляется корреляция между уровнями ИЛ-6 и ИЛ-8.

По мере стабилизации состояния больной уровни лейкоцитов, цитокинов, температура нормализовались. Полученные данные свидетельствуют о развитии умеренного асептического воспалительного ответа на кровоизлияние.

Уровни цитокинов в СМЖ значительно, в сотни раз, превышают их показатели в крови (Рисунок 5.7). Эти данные могут свидетельствовать о первичной нейровоспалительной реакции на САК. В динамике происходит снижение уровней цитокинов в СМЖ и крови.

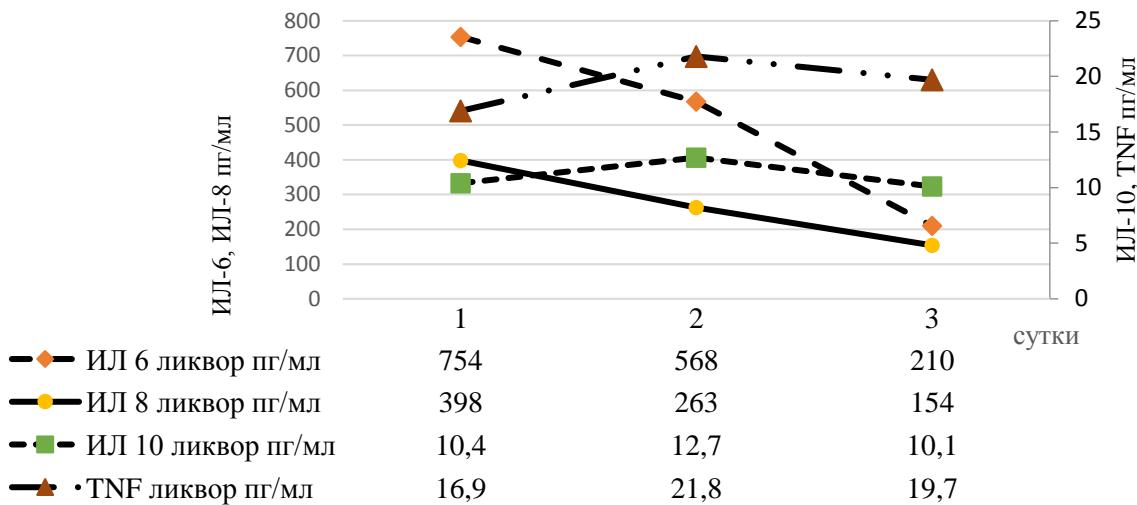


Рисунок 5.7 – Динамика уровней интерлейкинов 6, 8, 10, TNF- $\alpha$  в СМЖ у больной Г.

По динамике данных на Рисунке 5.8 видно, что у пациентки в период проведения НВС отмечалась легкая симпатотония, которая нарастала после прекращения НВС, что потребовало продолжение терапии клонидином. К 14 суткам выраженность симпатотонии уменьшилась.

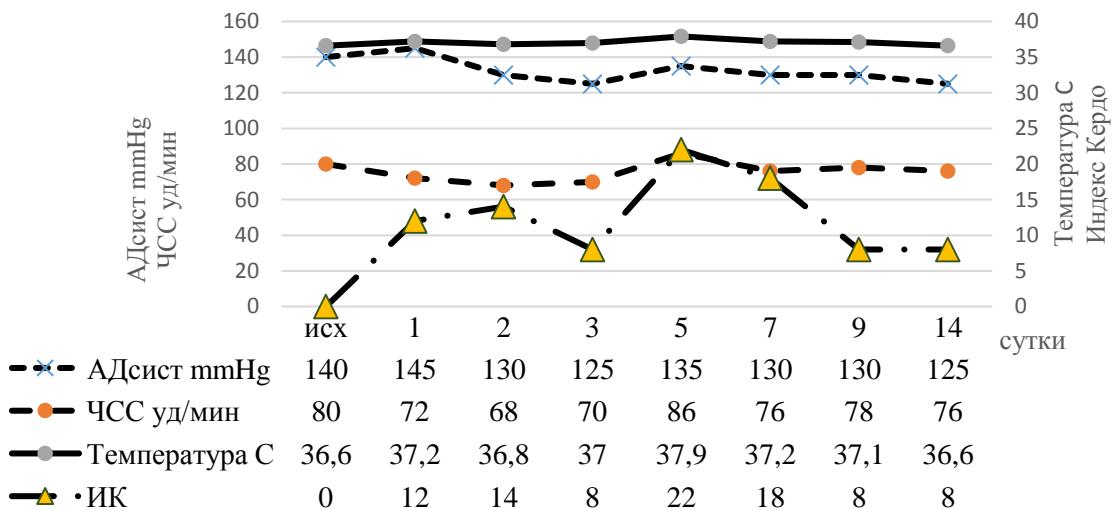


Рисунок 5.8 – Динамика АДсист, ЧСС, Т<sup>0</sup>С, индекса Кердо у больной Г.

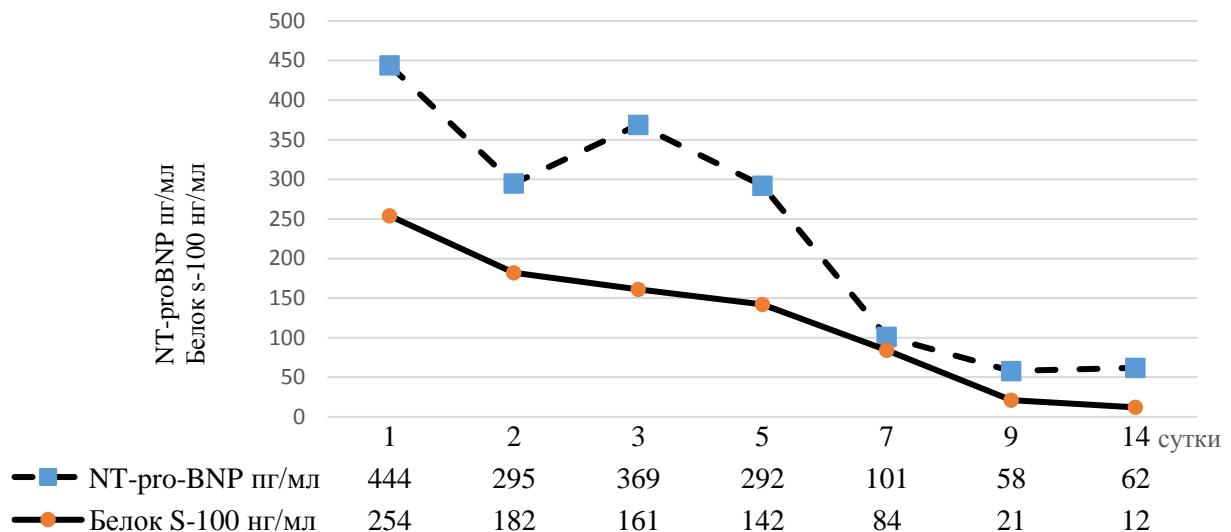


Рисунок 5.9 – Динамика уровней NT-proBNP и белка S-100 у больной Г.

Динамика уровней NT-proBNP и белка S-100 носит односторонний характер, они значительно повышаются с первых суток кровоизлияния, а затем постепенно нормализуются (Рисунок 5.9).

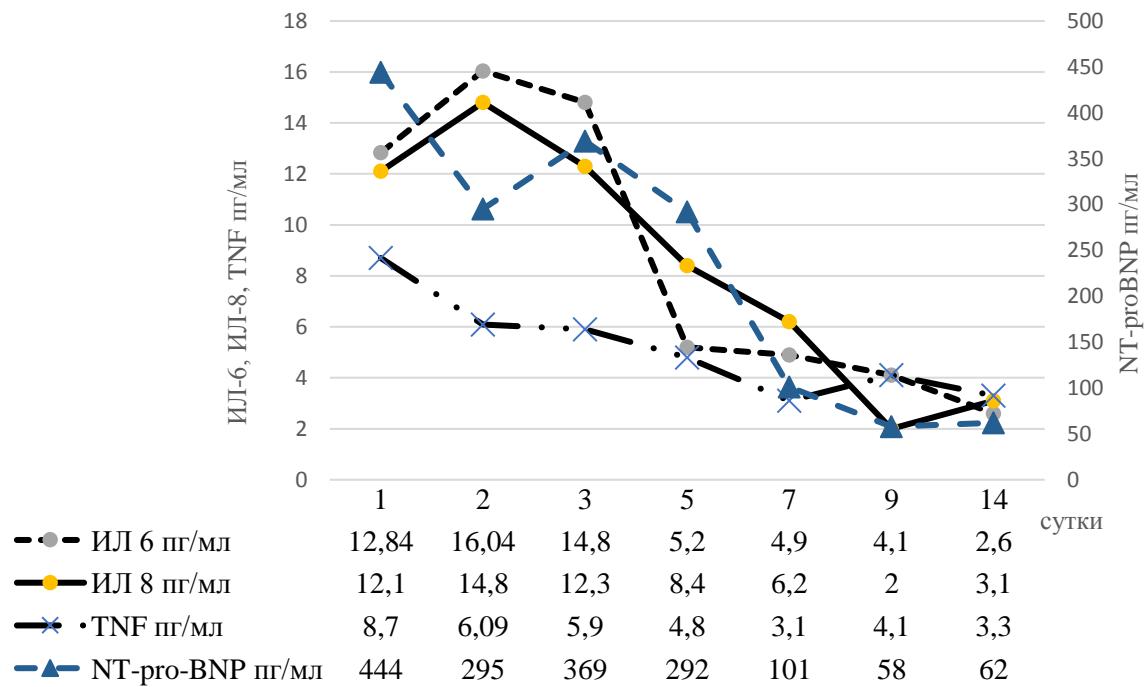


Рисунок 5.10 – Динамика уровней интерлейкинов 6, 8, TNF- $\alpha$  и NT-proBNP у больной Г.

На диаграмме 5.10 видно, что уровни интерлейкинов 6, 8, TNF- $\alpha$  и NT-proBNP имеют корреляцию. Вероятно, это связано с односторонней реакцией со стороны нейроиммунной системы и синтезом NT-proBNP в ответ на кровоизлияние. Нельзя исключить, что цитокины стимулируют синтез МНП в ГМ.

По динамике показателей на Рисунке 5.11 видно, что изменения показателей ИК и провоспалительных цитокинов носят разнонаправленный характер. Отсутствие корреляций между уровнями цитокинов и гемодинамической реакцией САС связано, как нам думается, с воздействием вводимых препаратов (клонидин, тиопентал натрия, фентанил), оказывающих вегетостабилизирующий эффект, ограничивающих активность САС.

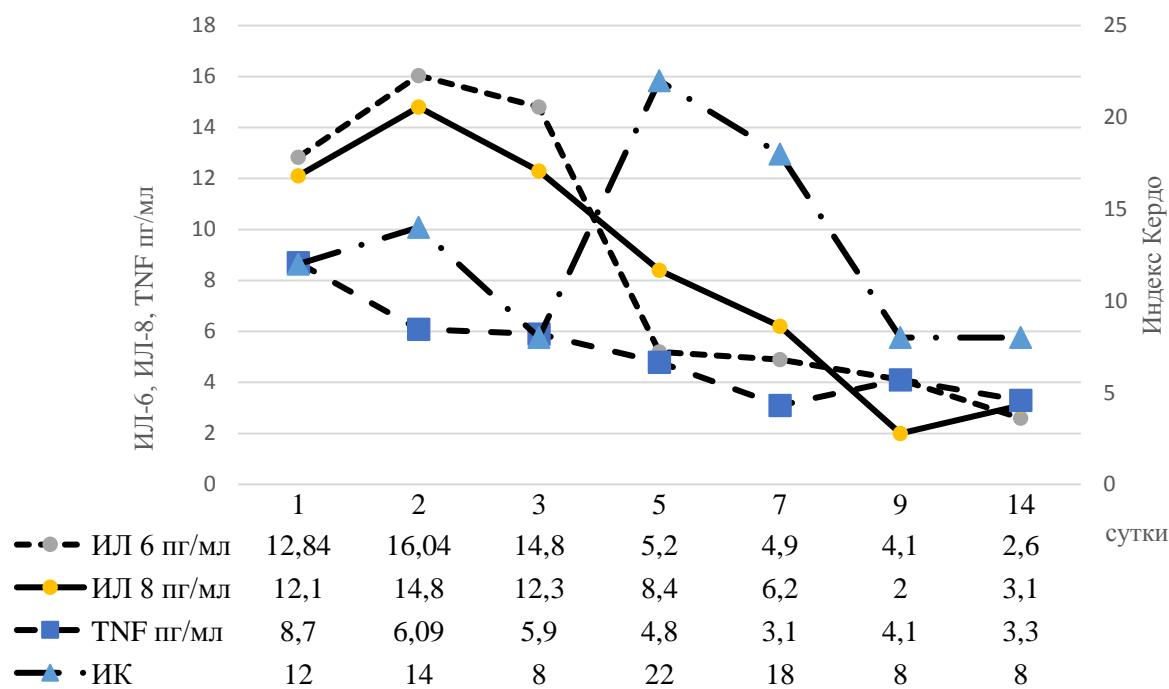


Рисунок 5.11 – Динамика индекса Кердо и уровней ИЛ-6, ИЛ-8, TNF- $\alpha$  у пациентки Г.

Таким образом, у пациентки, перенесшей тяжелое аневризматическое САК, клинические и лабораторные данные свидетельствуют о развитии стрессорной реакции со стороны нейроэндокринной системы и выраженного

нейровоспалительного ответа. Выраженность этой реакции не избыточна, отмечается сохранность циркадных ритмов секреции гормонов ГНС, хорошая корреляция между основными гомеостатическими показателями, что очевидно связано с проводимой терапией, в том числе с НВС.

**Пример 2.** Больная И., 28 лет, диагноз: артериальная аневризма левой СМА. Поступила в РНХИ им. проф. А.Л. Поленова для планового оперативного вмешательства. Жалобы на головные боли в течение последних 3 лет. Ухудшение состояния – нарастание болей в течение последнего года, за 6 месяцев до поступления отмечался эпизод резкого ухудшения состояния, подъем артериального давления. Лечилась амбулаторно. При плановом обследовании выявлена аневризма левой СМА. При поступлении состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Без неврологического дефицита. АД 100/60 мм. рт. ст., пульс 80 уд/мин, ритмичный, удовлетворительных характеристик. ЧД 14/мин, везикулярное. Живот мягкий, безболезненный. Стул, диурез в норме. Не лихорадит. Лабораторные показатели в пределах нормы.

Больной в плановом порядке выполнено оперативное внутрисосудистое вмешательство – эмболизация аневризмы спиралями. Наркоз: вводный – пропофол 2 мг/кг, фентанил 4 мкг/кг, поддержание – севоран 2-2,5 об%. Интраоперационно произошел разрыв аневризмы. Во время разрыва (выход контраста) отмечался подъем АД до 150/90 мм рт. ст., тахикардия до 140 уд/мин, расширение левого зрачка. Углубление анестезии: пропофол 5 мг/кг/ч (вместо севорана), фентанил 1 мкг/кг/ч, клонидин 0,4 мкг/кг/ч. Гемодинамика стабилизировалась, АД 130/70 мм рт. ст., ЧСС 64 уд/мин. Левый зрачок несколько сузился, но сохранялась легкая анизокария. Проведено закрытие аневризмы спиралями. На СКТ ГМ: САК, кровь в боковых и III желудочках, внутримозговая гематома (4 группа по шкале Фишера). Пациентка была транспортирована в операционную. Было выполнено вентрикулярное дренирование по Арендту. В отделение реанимации проводилась НВС: тиопентал натрия 3 мг/кг/ч, фентанил 0,7-1 мкг/кг/ч, клонидин 0,3-0,4 мкг/кг/ч. На этом фоне сохранялась легкая анизокария (левый зрачок несколько шире правого, слегка деформирован).

Мышечный тонус снижен. Кожный покров обычной окраски. С аппаратом ИВЛ синхронизирована, ИВЛ с параметрами нормовентиляции, SpO<sub>2</sub>-99%, PaO<sub>2</sub>-102 мм. рт. ст., PaCO<sub>2</sub> 36-38 мм. рт. ст.. АД 130-140/70 мм рт. ст., ЧСС 60-72/мин, ритм синусовый. В течение 72 часов проводилась краниоцеребральная гипотермия. Температура ректально 36,6-37,0 °С. Вегетативно стабильна. В анализах СМЖ с 1 по 3 сутки – значительное количество эритроцитов, воспалительных изменений нет, глюкоза в СМЖ в норме.

На 2 сутки по данным СКТ ГМ – кровь в боковых и III желудочках, желудочки узкие, отек ГМ, ишемия левых височной и теменных долей.

На 4 сутки по данным ТКДГ выявлен спазм в бассейне левой СМА, ЛСК до 200 см/с.

К 5 суткам: продолжается НВС, удален вентрикулярный дренаж. По данным СКТ ГМ – сохраняется умеренное количество крови в желудочковой системе, данных за гидроцефалию нет, признаки отека ГМ – без динамики по сравнению с предыдущим исследованием, ишемические изменения в левых лобной, височной, теменных долях. На СКТ легких – застойные изменения в обеих нижних долях.

С 6 суток – несахарное мочеизнурение, проводилась заместительная терапия десмопрессином.

К 7 суткам – нарастание вазоспазма, ишемии. Зрачки S>D, слева фотопреакция отсутствует. Мышечный тонус низкий. Лицо сальное. АД 90-100 мм. рт. ст., ЧСС 50-60 уд/мин. С целью поддержания ЦПД вводился норадреналин 0,05-0,07 мкг/кг/мин, ГК (дексазон 16 мг/сут). По СКТ ГМ – нарастание ишемии левого полушария головного мозга, признаков нарастания отека нет. На глазном дне – сосуды сужены, застоя нет.

На 8 сутки – двусторонний мидриаз, атония, арефлексия. Пациентке прекращено введение тиопентала натрия, фентанила, клонидина. Гемодинамика поддерживалась возрастающими дозами вазопрессоров, вводились кортикостероиды. Смерть больной наступила в ночь с 8 на 9 сутки.

За период нахождения в отделение реанимации получала терапию, направленную на поддержание нормоволемии, умеренной артериальной

гипертензии, антибактериальную, низкомолекулярные гепарины, гастропротективную, симптоматическую.

По данным аутопсии: мозг умеренно отечный, извилины сглажены, борозды уплощены. Внутримозговая гематома (левая височная доля). Левое полушарие и стволовые отделы мозга бледные, дряблые. В желудочках следы крови. Полнокровие внутренних органов: легких, печени, почек. На разрезе нижнедолевых бронхов – истечение серозно-гнойной жидкости. Печень плотная, рисунок на разрезе неоднородный. Слизистая желудка с единичными эрозиями. Причина смерти – ишемия ствола головного мозга.

Подробно основные изучаемые клинические параметры и лабораторные данные отражены на Рисунках 5.12-5.22.

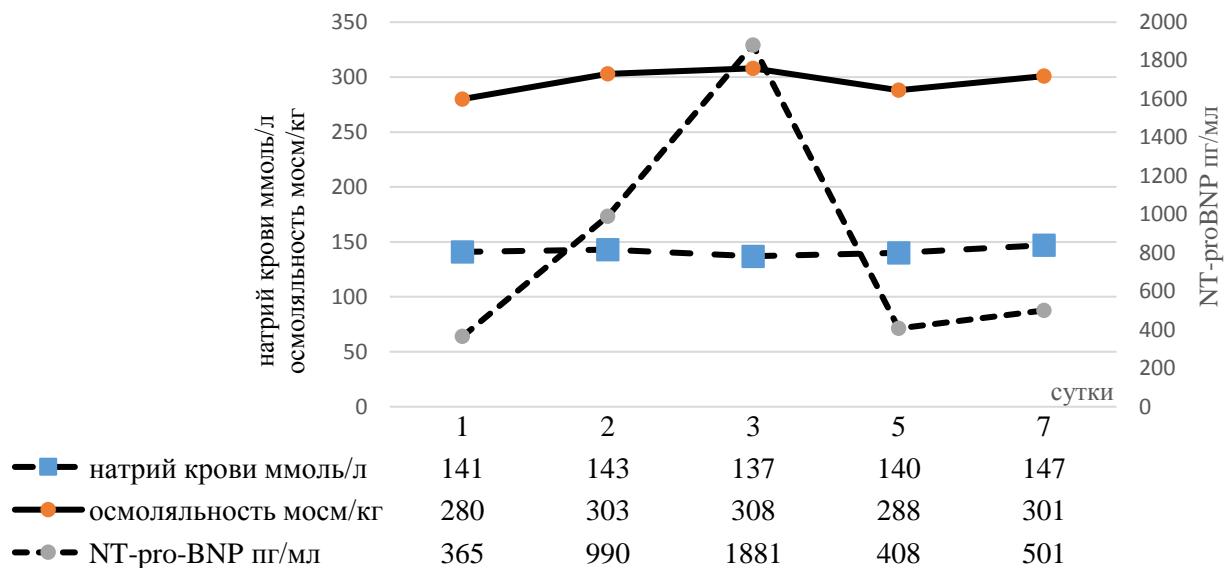


Рисунок 5.12. – Динамика уровней натрия, осмоляльности крови и NT-proBNP у больной И.

На графике (Рисунок 5.12) видно, что изменения уровней натрия и осмоляльности крови носят односторонний характер. Корреляции этих показателей с NT-proBNP не выявляются.

По данным представленным на Рисунке 5.13 видно, что уровни АКТГ и кортизола в первые 2 суток превышают норму, а затем постепенно снижаются.

Ритм суточной секреции нарушен. На 7 сутки вечерние пробы АКТГ и кортизола не исследовались, так как больная с 09.30 получала дексазон.

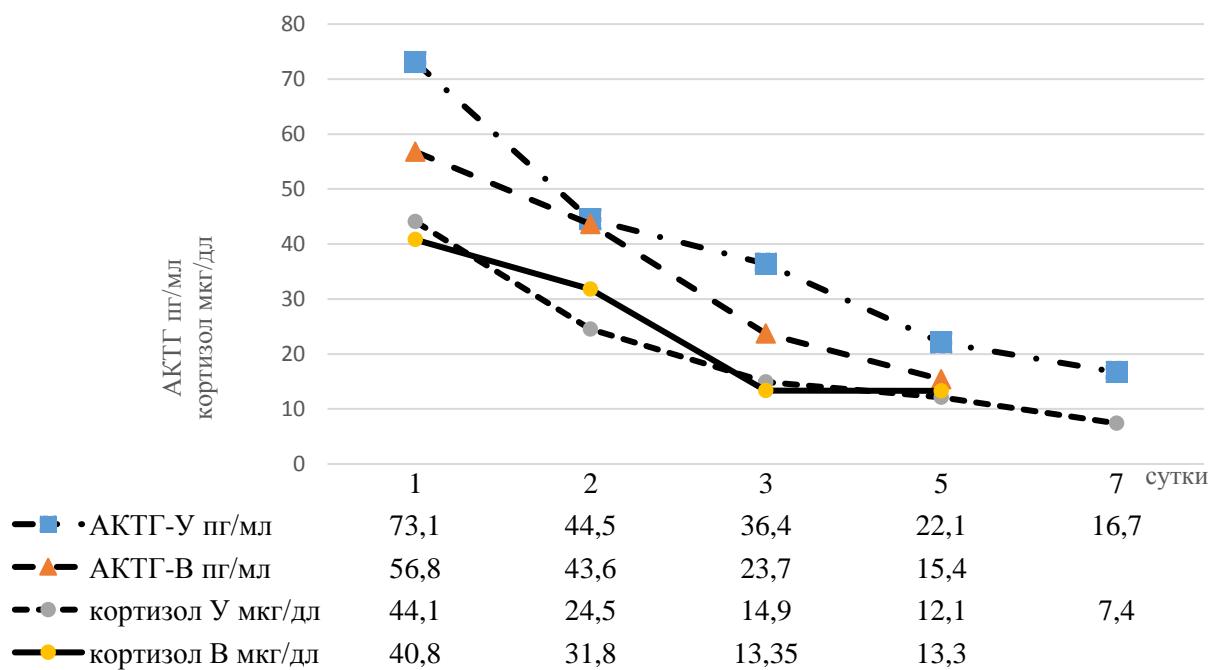


Рисунок 5.13 – Динамика уровней АКТГ и кортизола в утренних и вечерних пробах у больной И.

Активность гипофизарно-тиреоидной системы также в динамике снижается (Рисунок 5.14). Аналогичная тенденция прослеживается со стороны СТГ и пролактина (Рисунок 5.15).

Развитие гипопитуитаризма, вероятно, связано с нарастающей ишемией, которая, затронула и гипоталамо-гипофизарные структуры.

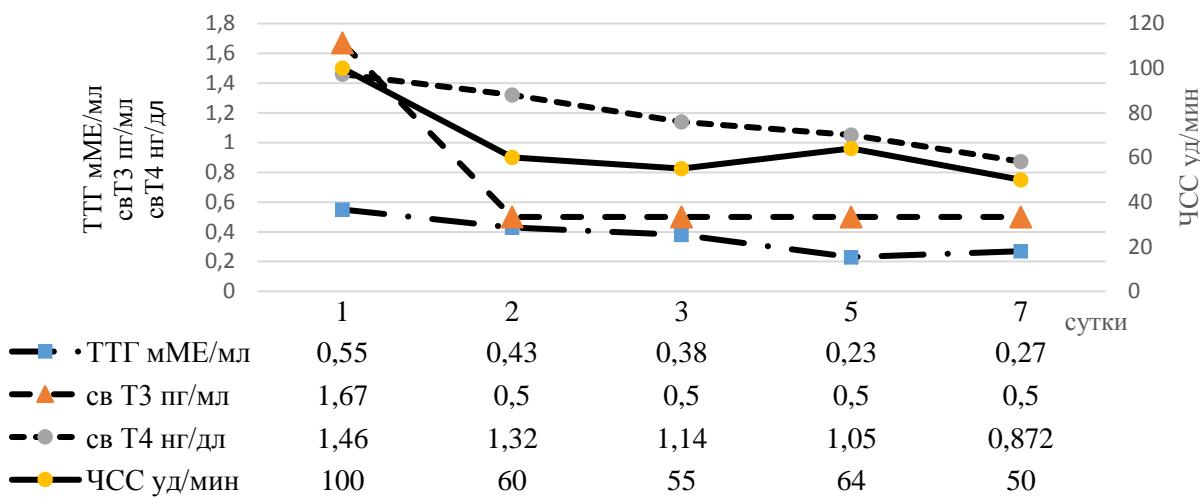


Рисунок 5.14 – Динамика ЧСС, уровней ТТГ, свT3 и свT4 у больной И. Динамика ЧСС отображена на вспомогательной оси

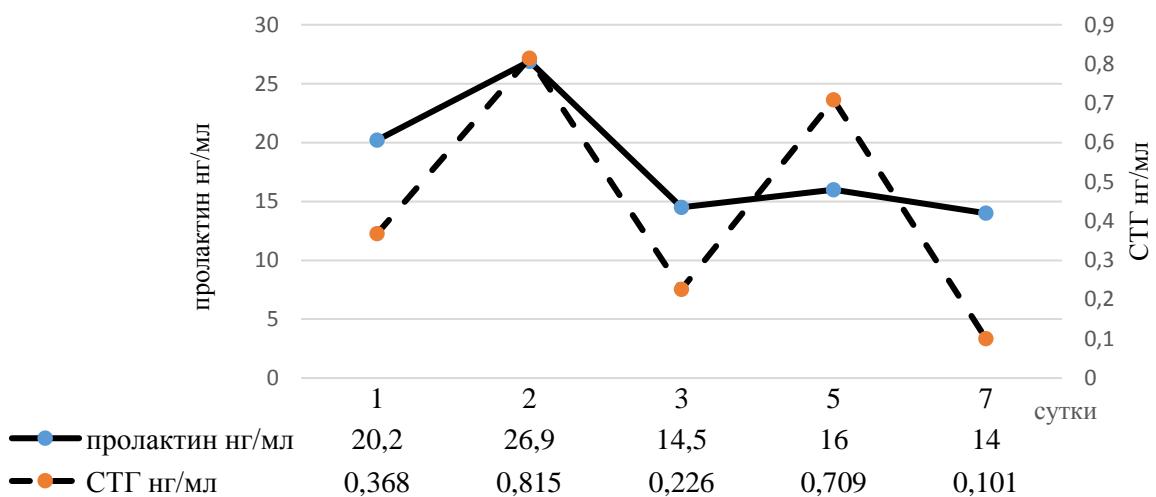


Рисунок 5.15 – Динамика уровней пролактина и СТГ у больной И.

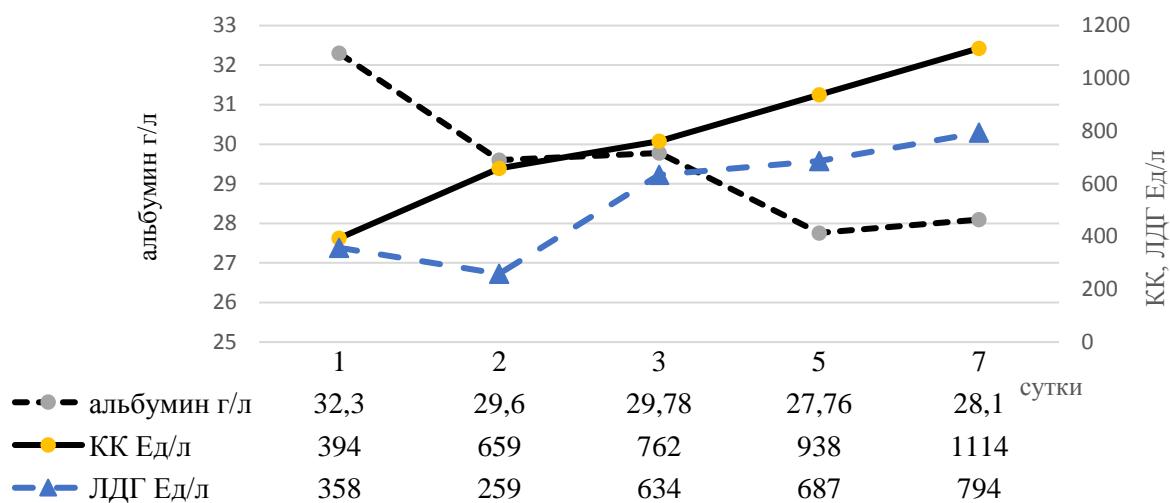


Рисунок 5.16 – Динамика уровней альбумина, КК, ЛДГ у больной И.

По данным представленной диаграмме (Рисунок 5.16) видно, что уровни альбумина прогрессивно снижаются (не смотря на заместительную терапию), что связано как с активацией катаболических процессов, так и со снижением анаболических процессов на фоне гипопитуитаризма. КК и ЛДГ в динамике нарастают – прогрессирование ишемии головного мозга (тропониновые тесты были отрицательными). Уровни гликемии превышали нормальные значения практически в течение всего периода наблюдения – стрессорная гипергликемия.

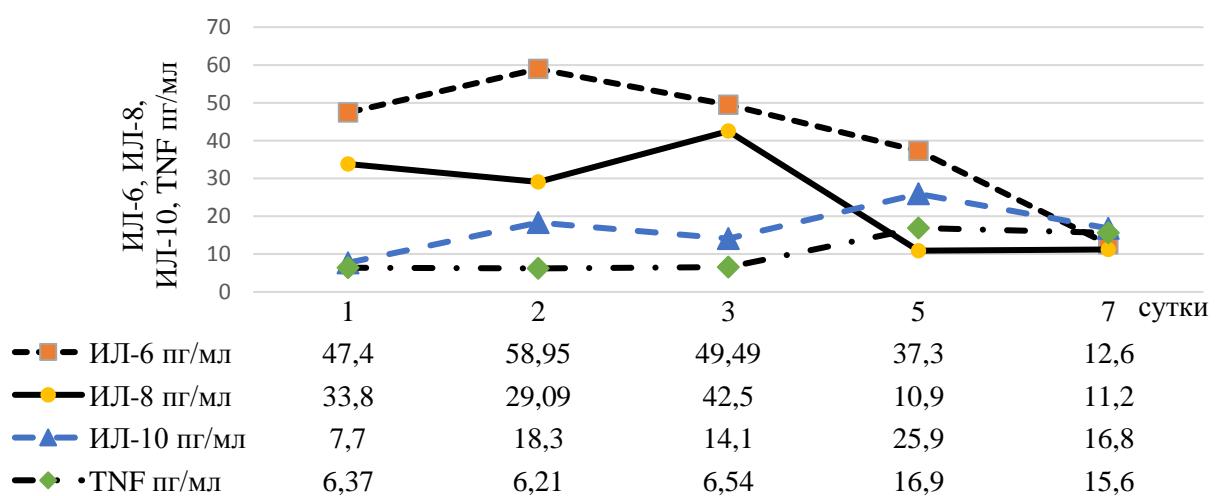


Рисунок 5.17 – Динамика уровней ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ 10, TNF-α у больной И.

Уровни про- и противовоспалительных цитокинов (наиболее значимо ИЛ-6) существенно повышались в ответ на кровоизлияние (Рисунок 5.17). В динамике уровни цитокинов снижались.

Лейкоцитарный ответ имел односторонний характер с цитокиновым. Температурной реакции не выражена, вероятно, вследствие фармакологического (НВС) и физического (гипотермия) воздействия.

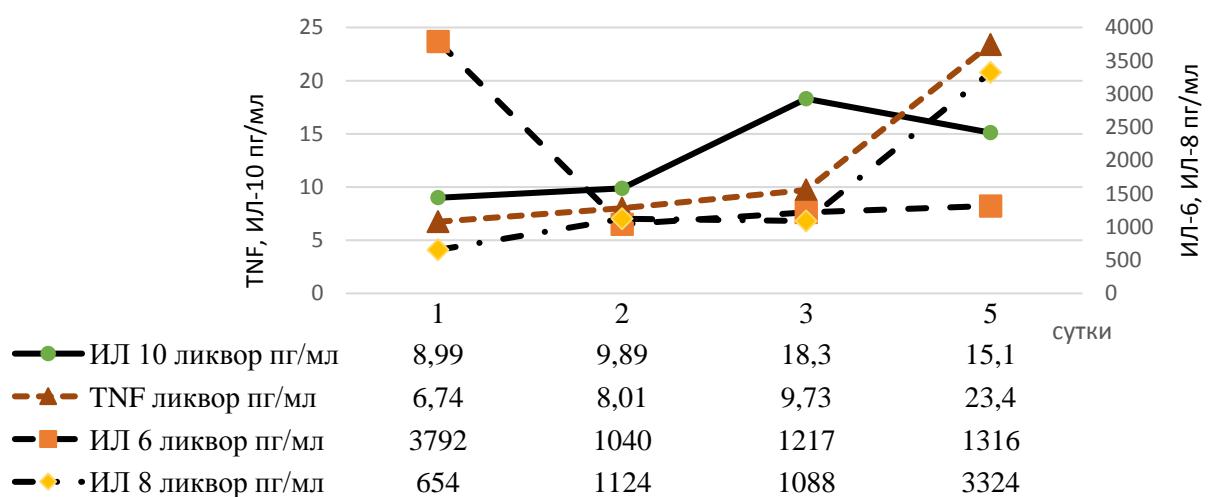


Рисунок 5.18. – Динамика уровней интерлейкинов 6, 8, 10, TNF- $\alpha$  в СМЖ у больной И.

Уровни цитокинов в СМЖ значительно, в сотни и тысячи раз, превышали показатели в крови – выраженный нейровоспалительный ответ на САК (Рисунок 5.18). Если цитокины в крови в динамике снижались, то в СМЖ, на фоне прогрессирования ишемии (вазоспазма) происходил их повторный подъем. Вероятно, нарастающая ишемия усугубляла нейровоспалительные процессы.

По динамике данных, представленных на Рисунке 5.19, видно постепенное снижение АД, ЧСС, и индекса Кердо соответственно. Это обусловлено снижением активности гипоталамо-гипофизарных структур на фоне развития вазоспазма и ишемии.

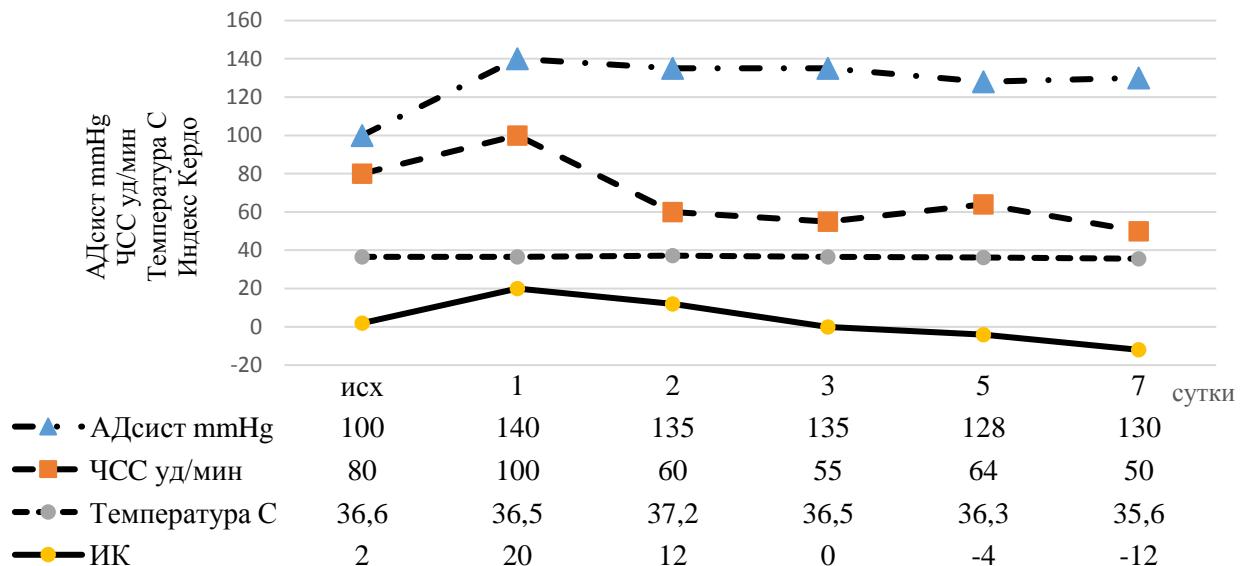


Рисунок 5.19. – Динамика АДсист, ЧСС, температуры, ИК у больной И.

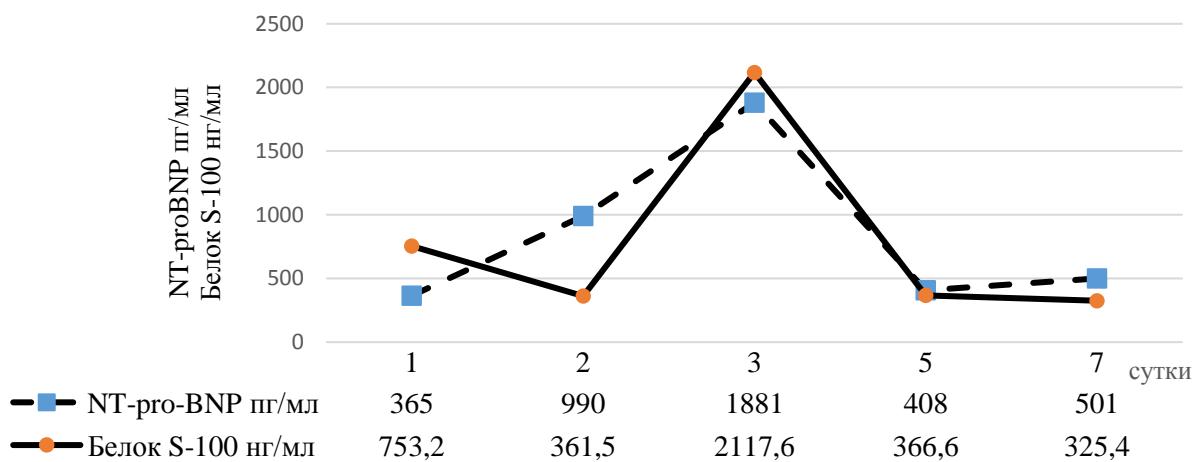


Рисунок 5.20 – Динамика уровней NT-proBNP и белка S-100 у больной И.

Динамика исследуемых показателей (Рисунок 5.20) носит односторонний характер. Их пик приходится на 3 сутки от кровоизлияния. Этот подъем, вероятно, является предиктором развития вазоспазма.

На Рисунках 5.21 и 5.22 видно, что уровни ИЛ-8 хорошо коррелируют с NT-proBNP, ИЛ-6 с ИК.

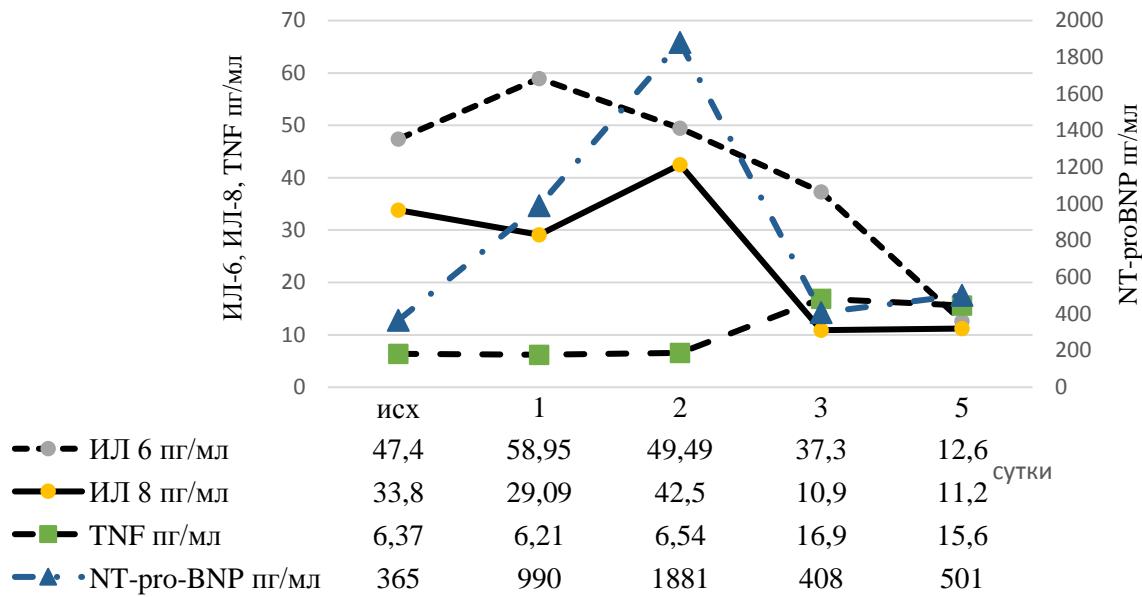


Рисунок 5.21 – Динамика уровней интерлейкинов 6, 8, TNF- $\alpha$  и NT-proBNP у больной И.

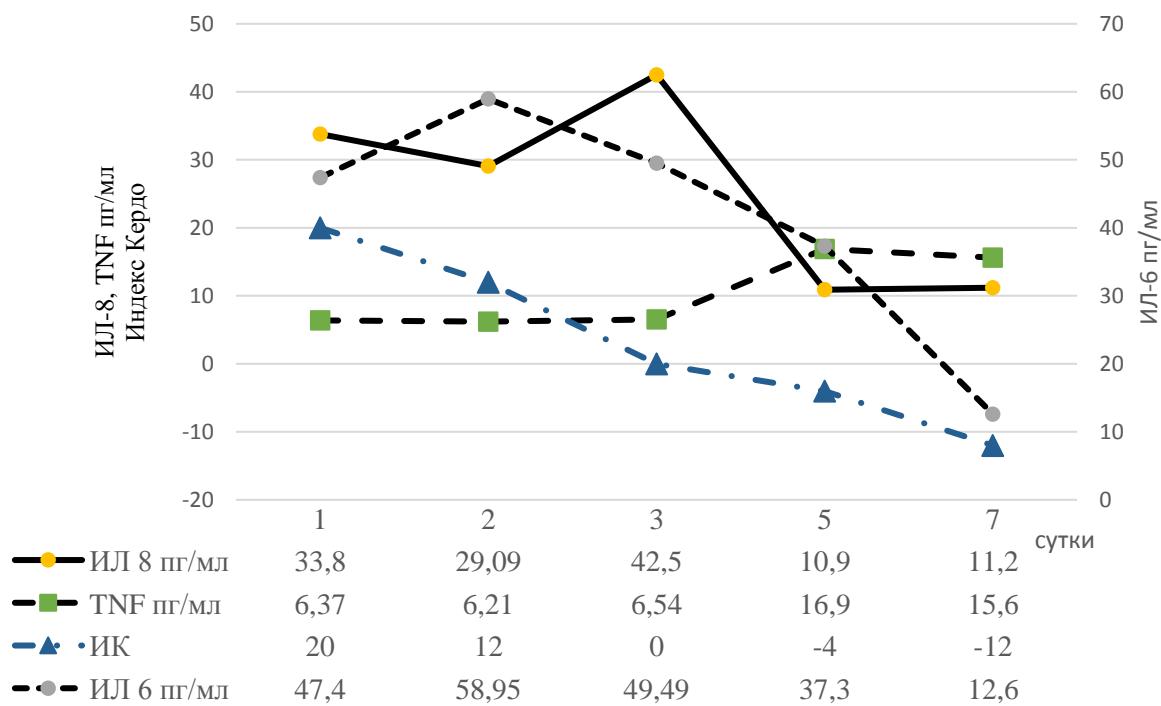


Рисунок 5.22 – Динамика индекса Кердо и уровней ИЛ-6, ИЛ-8, TNF- $\alpha$  у пациентки И.

Таким образом, у пациентки И., перенесшей массивное САК, в остройшей фазе заболевания развился стрессорный ответ со стороны эндокринной и

нейровоспалительный ответ со стороны иммунной системы. Однако, в дальнейшем, на фоне нарастания вазоспазма и ишемии развился гипопитуитаризм, усугублялась дизгемия в стволе ГМ, что в результате и привело к летальному исходу. Нарушения стволовых функций, в том числе и интегративных подтверждаются минимальным числом корреляций между основными гомеостатическими показателями, которые отмечались у больной Г. с благоприятным исходом.

Пример 3. Больной П., 26 лет, диагноз: АВМ левой теменной доли.

Поступил в РНХИ им. проф. А.Л. Поленова с жалобами на головные боли, периодические головокружения. Считает себя больным в течение последнего года, когда вышеуказанные жалобы. В ходе амбулаторного обследования выявлена АВМ левой теменной доли. Пациент поступил для второго этапа хирургического лечения. 1 этап – частичная эмболизация АВМ – был выполнен четырьмя месяцами ранее. При поступлении состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Без неврологического дефицита. Отмечается двусторонняя пирамидная симптоматика. АД 130/75 мм рт. ст., пульс 72 уд/мин, ритмичный, удовлетворительных характеристик. ЧД 14/мин, везикулярное. Живот мягкий, безболезненный. Стул, диурез в норме. Не лихорадит. Лабораторные показатели в пределах нормы.

Больному в плановом порядке выполнено оперативное внутрисосудистое вмешательство – суперселективная эмболизация АВМ. Вводный наркоз: пропофол 2 мг/кг, фентанил 4 мкг/кг, поддержание – севоран 2,5 об%. Интраоперационное течение гладкое. После операции данных за кровоизлияние на СКТ ГМ не получено. Пациент был экстубирован в операционной и переведен в ОРИТ для наблюдения. При поступлении в отделение реанимации – сознание ясное, зрачки D=S, фотореакции, корнеальные рефлексы живые. Движения глазных яблок – без ограничений. Лицо симметрично. Парезов в конечностях не выявляется. Кожные покровы обычной окраски, микроциркуляция удовлетворительная. АД 115/65 мм рт. ст., ЧСС 66/мин, ритм синусовый, ЧД 12/мин, проводится во все отделы легких. Живот мягкий, безболезненный,

перистальтика выслушивается. Диурез самостоятельный. Т-36,4<sup>0</sup>С. Вегетативно стабилен. Через 3 часа пациент в удовлетворительном состоянии был переведен в отделение под наблюдение дежурного медицинского персонала. Через час после перевода у больного появились жалобы на резкую головную боль гипертензионного характера, развились многократная рвота, гипергидроз, слабость в правых конечностях. Сознание на уровне умеренного оглушения (13 баллов по ШКГ). АД 105/60 мм рт. ст., ЧСС 62/мин, ритм синусовый. Больному выполнена СКТ головного мозга – массивное внутрижелудочковое кровоизлияние, гемотампонада желудочковой системы. Смещения срединных структур не выявлено. Пациент был переведен в ОРИТ. При поступлении: сознание на уровне комы I-II (7 баллов по ШКГ), зрачки D=S, фотореакции, корнеальные рефлексы сохранены, правосторонний гемипарез, ригидность затылочных мышц 4 п/п. Кожный покров нормальной окраски, лицо гиперемировано, сальное, микроциркуляция удовлетворительная. АД 130/80 мм рт. ст., пульс 60/мин, ритмичный. ЧД 18/мин, проводится симметрично с обеих сторон, SpO<sub>2</sub> – 99%. Температура ректально 37,5<sup>0</sup>С. Выраженность ПСГА – 6 баллов. С целью нейровегетативной стабилизации, формирования лечебной доминанты, уменьшения внутричерепной гипертензии начато проведение НВС: пропофол 2 мг/кг, фентанил 4 мкг/кг, клонидин 1,3 мкг/кг, интубация трахеи с первой попытки, ИВЛ с параметрами умеренной гипервентиляции (ETCO<sub>2</sub> – 32 мм. рт. ст.). Поддержание НВС: пропофол 2 мг/кг, фентанил 0,7 мкг/кг, клонидин 0,3 мкг/кг. Через 30 минут пациент был транспортирован в операционную. Было выполнено двустороннее вентрикулярное дренирование по Арендту. В послеоперационном периоде продолжена НВС в прежнем объеме, ИВЛ с параметрами нормовентиляции. Через 12 часов проведена смена пропофола на тиопентал натрия 3 мг/кг/ч. На фоне проведения НВС зрачки S=D, медикаментозно сужены. Мышечный тонус снижен. Кожный покров обычной окраски. С аппаратом ИВЛ синхронизирован, ИВЛ с параметрами нормовентиляции, SpO<sub>2</sub>-99%, PaO<sub>2</sub>-102 мм. рт. ст., PaCO<sub>2</sub> 36-38 мм. рт. ст.. АД 110-130/70 мм рт. ст., ЧСС 60-72/мин, ритм синусовый. В течение 72 часов

проводилась краниоцеребральная гипотермия. Температура ректально 36,6-36,9<sup>0</sup>С. Вегетативно стабилен.

На 4 сутки вентрикулярные дренажи удалены. В анализах СМЖ с 1 по 4 сутки – значительное количество эритроцитов, воспалительных изменений нет, глюкоза в СМЖ в норме.

К 5 суткам по данным СКТ – сохраняется умеренное количество крови в желудочковой системе, данных за гидроцефалию нет. При попытке прекращения НВС отмечается вегетативная нестабильность: лицо сальное, АД до 150 мм рт. ст., ЧСС до 120 уд/мин, температура тела до 38,4<sup>0</sup>С, ректально до 38,7<sup>0</sup>С. При оценке выраженности синдрома ПСГА по международным критериям: 13 баллов по шкале обязательных критериев, 10 баллов – по дополнительным. Суммарная оценка – 23 балла – диагноз ПСГА вероятен. По собственным критериям 16 баллов по основной шкале, 8 – по дополнительной, 0 баллов – по дифференциальной. Синдром ПСГА был подтвержден, в выраженной степени. Больному была возобновлена НВС, выполнена трахеостомия. В течение 48 часов проводилась КЦГ. Состояние пациента в условиях НВС стабильное. Зрачки S=D, медикаментозно сужены. Мышечный тонус снижен. Кожный покров обычной окраски. С аппаратом ИВЛ синхронизирован, ИВЛ с параметрами нормовентиляции, SpO2-99%, PaO2-102 мм. рт. ст., PaCO2 36-38 мм. рт. ст.. АД 110-130/70 мм рт. ст., ЧСС 72-80/мин, ритм синусовый. В течение 72 часов проводилась краниоцеребральная гипотермия. Температура ректально 36,9-37,7<sup>0</sup>С. Выраженность ПСГА – 0-4 баллов по международным и собственным критериям, по дифференциальному – 0 баллов.

На 7 и 9 сутки выполнялась СКТ ГМ – санация желудочковой системы от крови, гидроцефалии не выявлено. На 7 сутки на СКТ легких правосторонняя нижнедолевая пневмония. Была усиlena антибактериальная терапия.

На 9 сутки прекращено введение тиопентала натрия, на 10 сутки прекращено введение фентамила. Учитывая сохраняющиеся симптомы вегетативной нестабильности: сальность и гипергидроз кожных покровов, лихорадка смешанного генеза, тахикардия до 120 уд/мин (выраженность ПСГА –

6-10 баллов по международным критериям, 8-12 – по собственным, 3 балла по дифференциальной шкале) было продолжено введение клонидина 0,3-0,6 мкг/кг/ч (до 19 суток), проводилась антибактериальная терапия, вводились НПВС.

С 11 суток пациент в ясном сознании, контактен, правосторонний гемипарез 2 балла в руке, плегия в ноге. Глотает хорошо. Дышит самостоятельно.

К 14 суткам по СКТ легких – регресс воспалительных изменений, СКТ ГМ – данных за гидроцефалию, ишемию нет. Пациент деканюлирован. На фоне введения клонидина вегетативно стабилен.

К 21 суткам – в сознании, правильно отвечает на вопросы, выполняет задания. Правосторонний гемипарез до 4 баллов в руке, плегии в ноге. Вегетативно стабилен (сутки без клонидина). АД 120/75 мм. рт. ст., ЧСС 72 уд/мин, ритм синусовый, температура 36,5 °C. В компенсированном состоянии пациент переведен в отделение.

За период нахождения в отделение реанимации получал терапию, направленную на поддержание нормоволемии, антибактериальную, низкомолекулярные гепарины, нейропротективную, гастропротективную, симптоматическую.

Подробно основные изучаемые клинические параметры и лабораторные данные отражены на Рисунках 5.23-5.33.

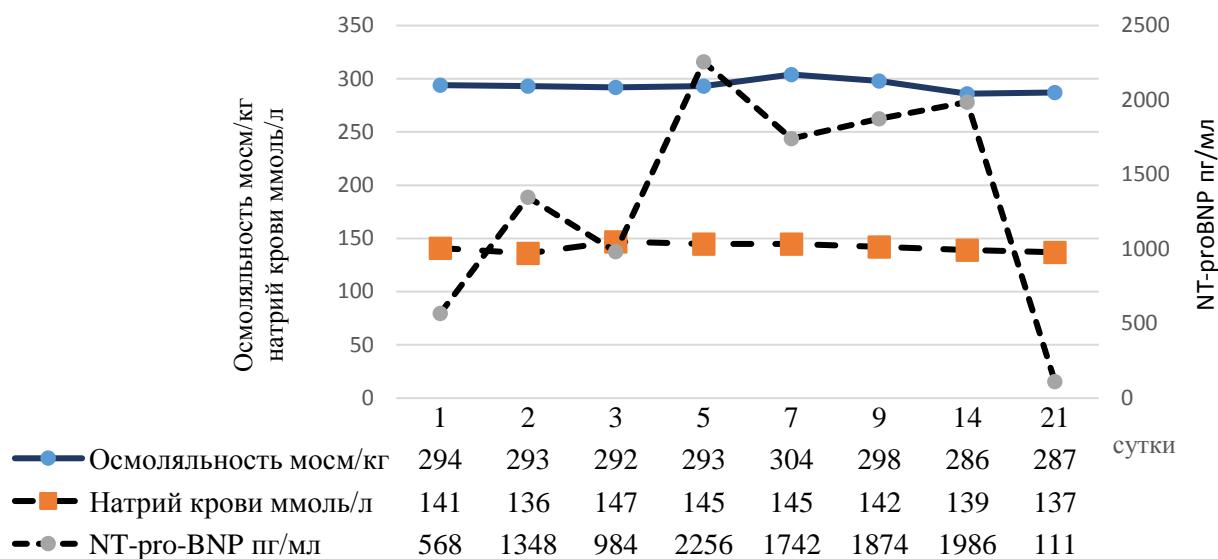


Рисунок 5.23. Динамика уровней натрия, осмоляльности крови и NT-proBNP у больного П.

На графике (Рисунок 5.23) видно, что изменения уровней натрия и осмоляльности крови носят односторонний характер, и не зависят от уровня NT-proBNP.

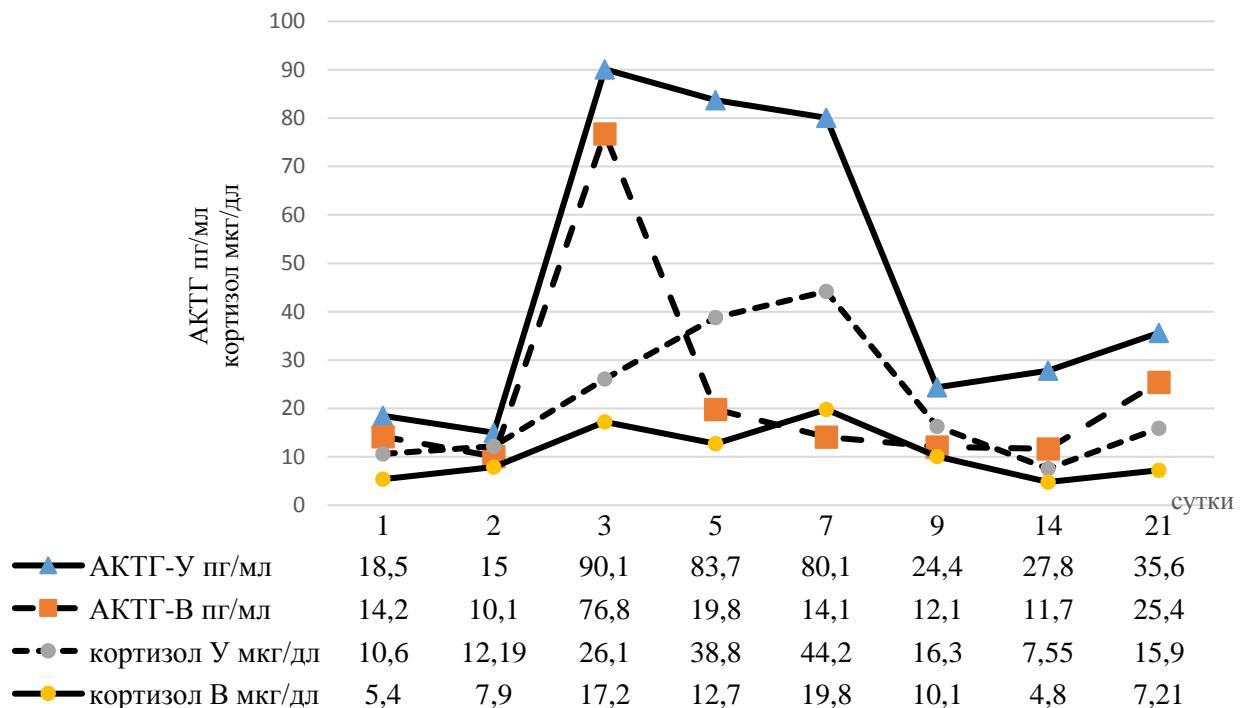


Рисунок 5.24 – Динамика уровней АКТГ и кортизола в утренних и вечерних пробах у больного П.

По данным представленным на Рисунке 5.24 видно, что у больного в ответ на массивное СВЧК развился выраженная реакция со стороны ГНС. Уровни АКТГ и кортизола даже в период проведения НВС превышают нормальные значения. Нормализация показателей происходит к 9 суткам. В период после прекращения НВС уровни АКТГ и кортизола несколько нарастают, но не превышают нормальных значений, ритм суточной секреции сохранен. Достоверных корреляций между уровнями АКТГ и кортизола не выявляется.

По данным представленным на Рисунке 5.25 видно, что в период проведения НВС значительно снижаются уровни ТТГ. Гормоны щитовидной железы в течение всего периода наблюдения не выходят за пределы нормальных значений. Достоверной связи между ЧСС и уровнем тиреоидных гормонов не выявляется.

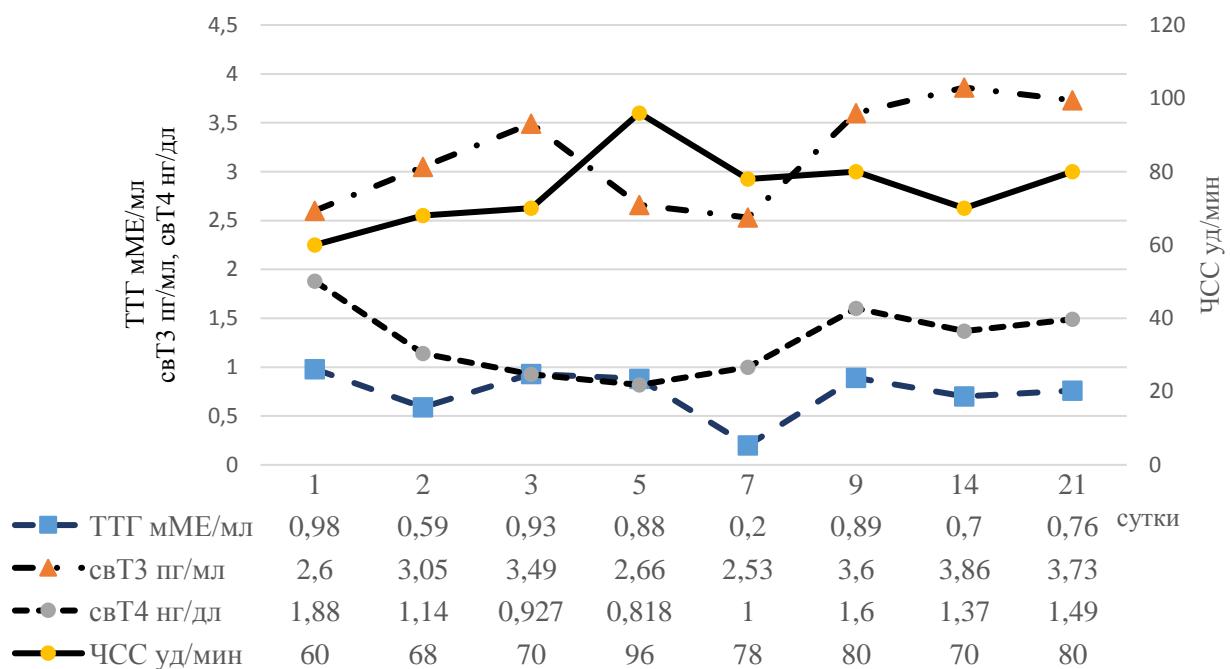


Рисунок 5.25 – Динамика ЧСС, уровней ТТГ, свT3 и свT4 у больного П. Динамика ЧСС отображена на вспомогательной оси

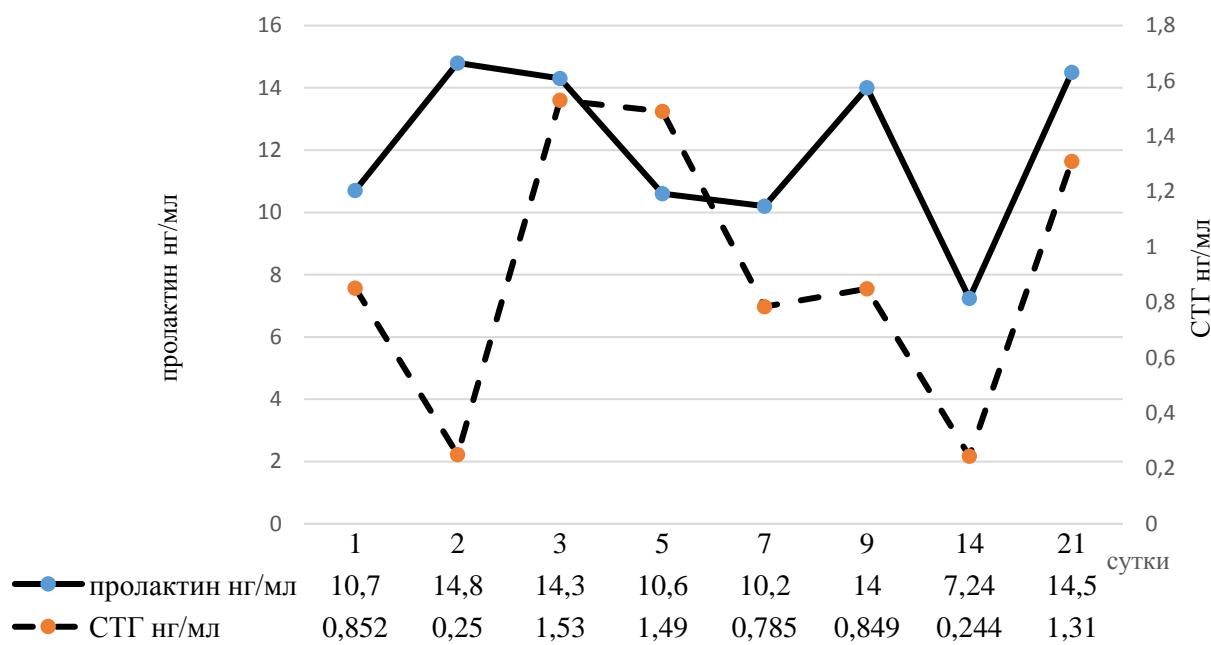


Рисунок 5.26 – Динамика уровней пролактина и СТГ у больного П.

На диаграмме (Рисунок 5.26) отчетливо видно, что исследуемые показатели остаются в пределах нормальных значений в течение всего периода наблюдения. Они снижаются в динамике в период проведения НВС, в день прекращения НВС отмечается умеренный подъем, затем следует снижение, очередной подъем на 21 сутки связан, вероятно, с активизацией пациента, расширением режима. Таким образом, уровни пролактина и СТГ, как и другие стрессорные гормоны, динамично изменяются в зависимости от функционального состояния больного: фаза острейшего периода повреждения, проведение НВС; прекращение; бодрствование; подострая фаза.

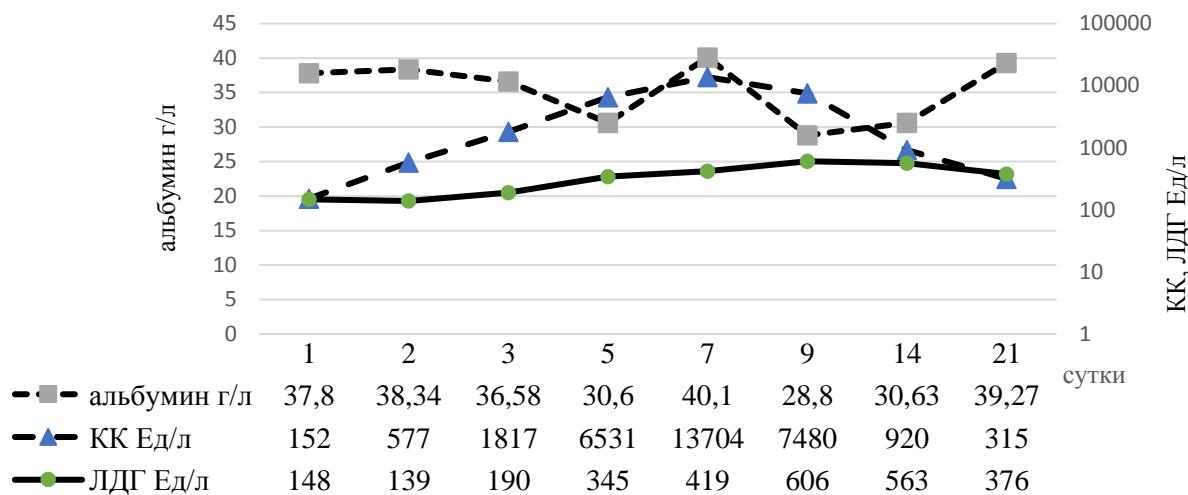


Рисунок 5.27 – Динамика уровней глюкозы, общего белка, альбумина, КК, ЛДГ и КрД у больного П.

По данным представленной диаграмме (Рисунок 5.27) можно судить о снижении уровней альбумина в острейшем периоде, что связано с активацией катаболических процессов, в динамике оба показателя приходят в норму. Высокие уровни КК и ЛДГ в острейшем периоде свидетельствуют об ишемических процессах и цитолизе, в динамике мы видим нормализацию этих показателей (тропониновые тесты были отрицательными). Уровни гликемии несколько превышали нормальные значения только в первые и вторые сутки после кровоизлияния – стрессорная гипергликемия, в дальнейшем показатели нормализовались. Эти данные свидетельствуют о развитии адекватного адаптационного ответа с нормальной динамикой течения.

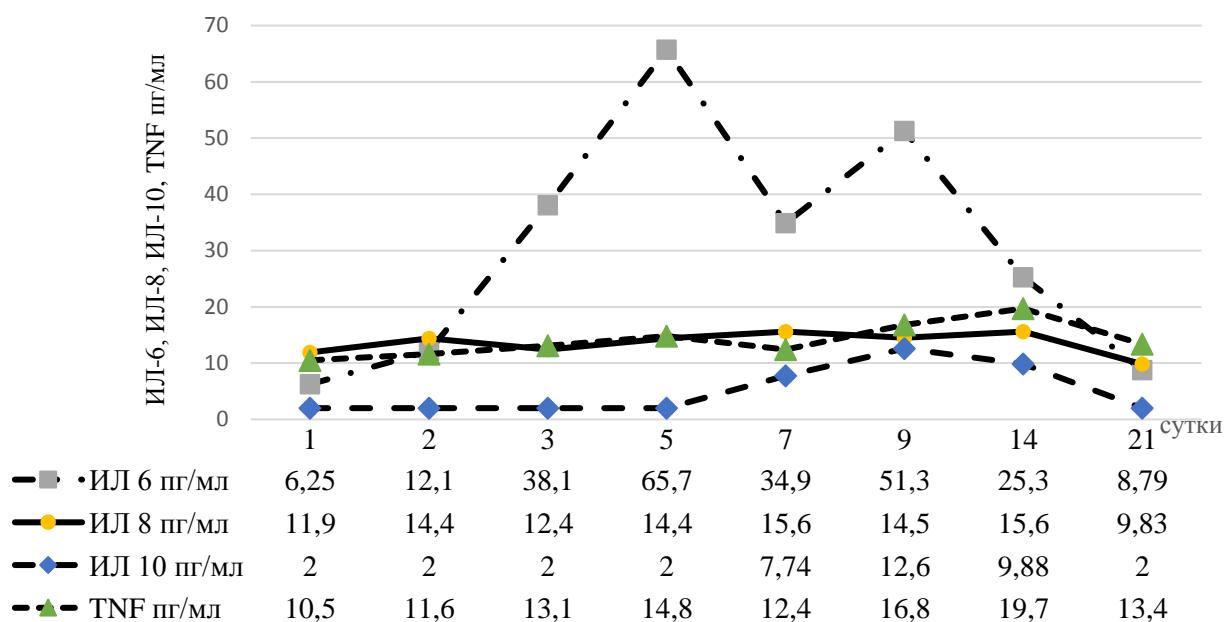


Рисунок 5.28 – Динамика уровней интерлейкинов 6, 8 и 10, TNF- $\alpha$  у больного П.

На Рисунке 5.28 видно, что наиболее выраженный цитокиновый ответ наблюдался со стороны ИЛ-6. В период проведения НВС пик цитокиновой реакции пришелся на 5 сутки, повторный подъем регистрировался в день прекращения НВС. Уровни ИЛ-8 и TNF- $\alpha$  оставались умеренно повышенными в течение всего периода наблюдения. Повышение ИЛ-10 происходило только в период после прекращения НВС. Лейкоциты в течение всего периода наблюдения были в пределах нормальных или умеренно повышенных значений. Существенный подъем температуры был отмечен только в день прекращения НВС. Полученные данные свидетельствуют о развитии асептического цитокинового ответа на внутричерепное кровоизлияние.

На Рисунке 5.29 хорошо видно, что уровни цитокинов в СМЖ в раннем периоде кровоизлияния в сотни раз превышает их показатели в крови – выраженное нейровоспаление. В динамике происходило снижение уровней цитокинов как в СМЖ, так и в крови.

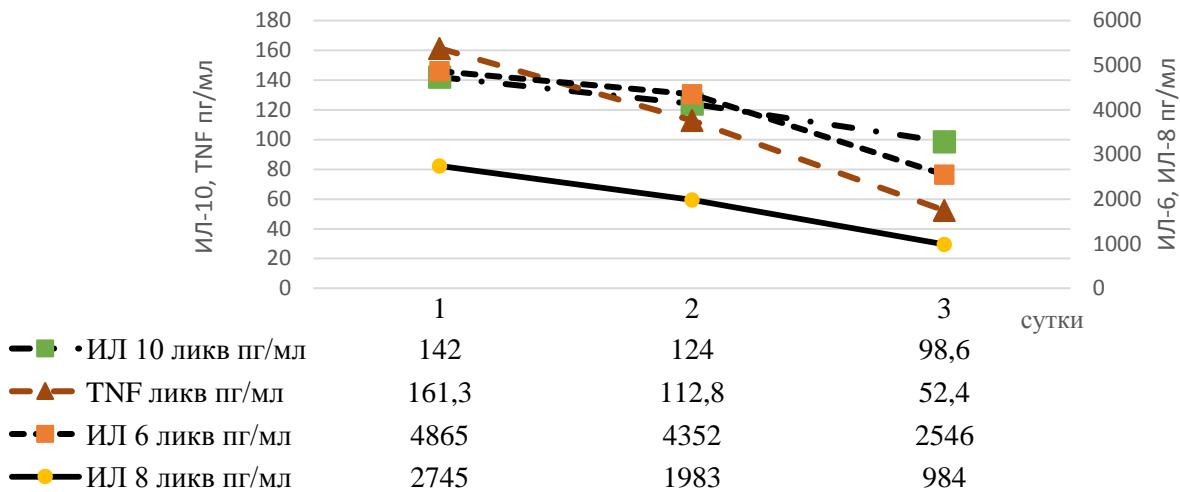


Рисунок 5.29 – Динамика уровней интерлейкинов 6, 8, 10, TNF- $\alpha$  в СМЖ у больного П.

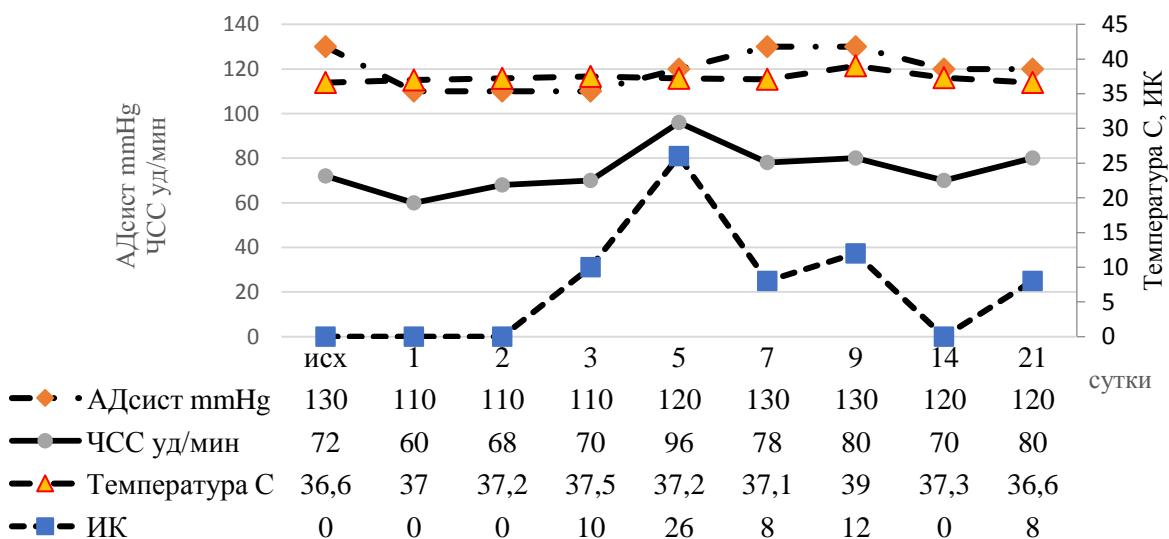


Рисунок 5.30 – Динамика АДсист, ЧСС, Т°С, индекса Кердо у больного П.

По динамике данных на Рисунке 5.30 видно, что пациент в течение всего периода проведения НВС оставался вегетативно стабильным. Признаки симпатотонии появляются при прекращении НВС в «диагностическое окно» (5 сутки). При повторной попытке (на 7 сутки) выраженность симпатотонии была значительно меньше, что позволило продолжить ведение пациента на монотерапии клонидином.

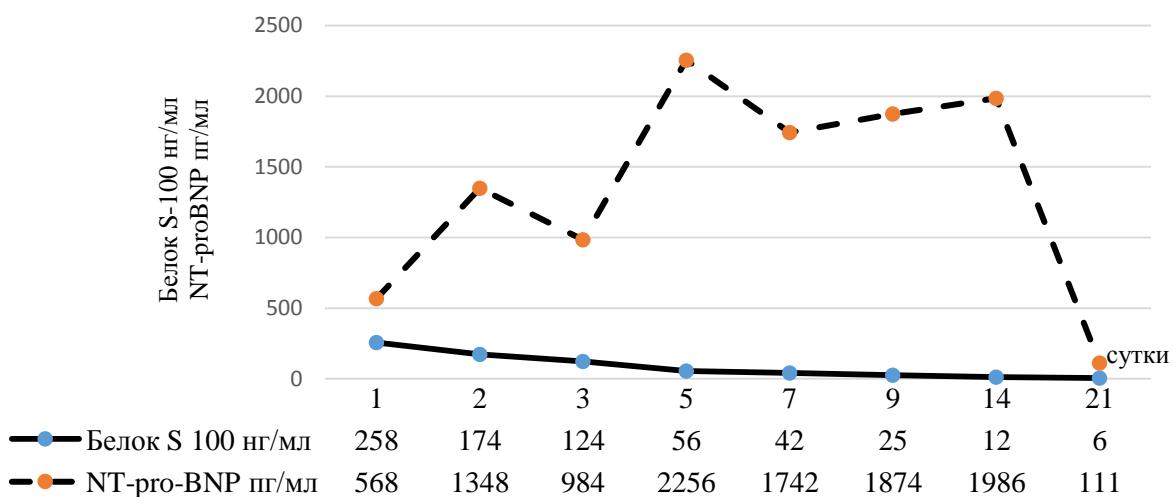


Рисунок 5.3 – Динамика уровней NT-proBNP и белка S-100 у больного П.

Оба исследуемых показателя (Рисунок 5.31) значительно повышаются в ответ на СВЧК, причем уровень NT-proBNP остается высоким гораздо дольше, чем белок S-100 $\beta$ . Его нормализация совпадает с улучшением состояния больного – ясное сознание, расширение двигательных функций, уменьшение выраженности катаболических процессов.

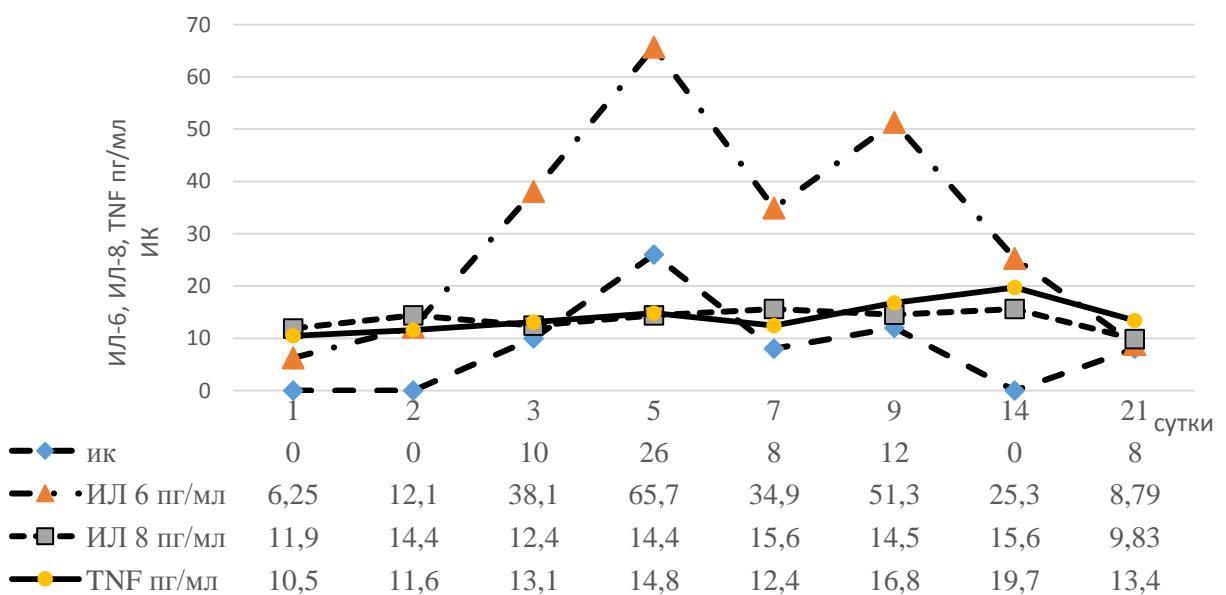


Рисунок 5.32 – Динамика уровней ИЛ-6, ИЛ-8, TNF- $\alpha$  и индекса Кердо и у пациента П.

По динамике показателей на Рисунках 5.32 и 5.33 видно, что изменения уровней ИЛ-6 носят однонаправленный характер с показателями индекса Кердо и уровнями NT-proBNP. Эти данные свидетельствуют как об однонаправленности реакции иммунной системы и САС, так и о связи активности нейровоспаления и синтеза МНП.

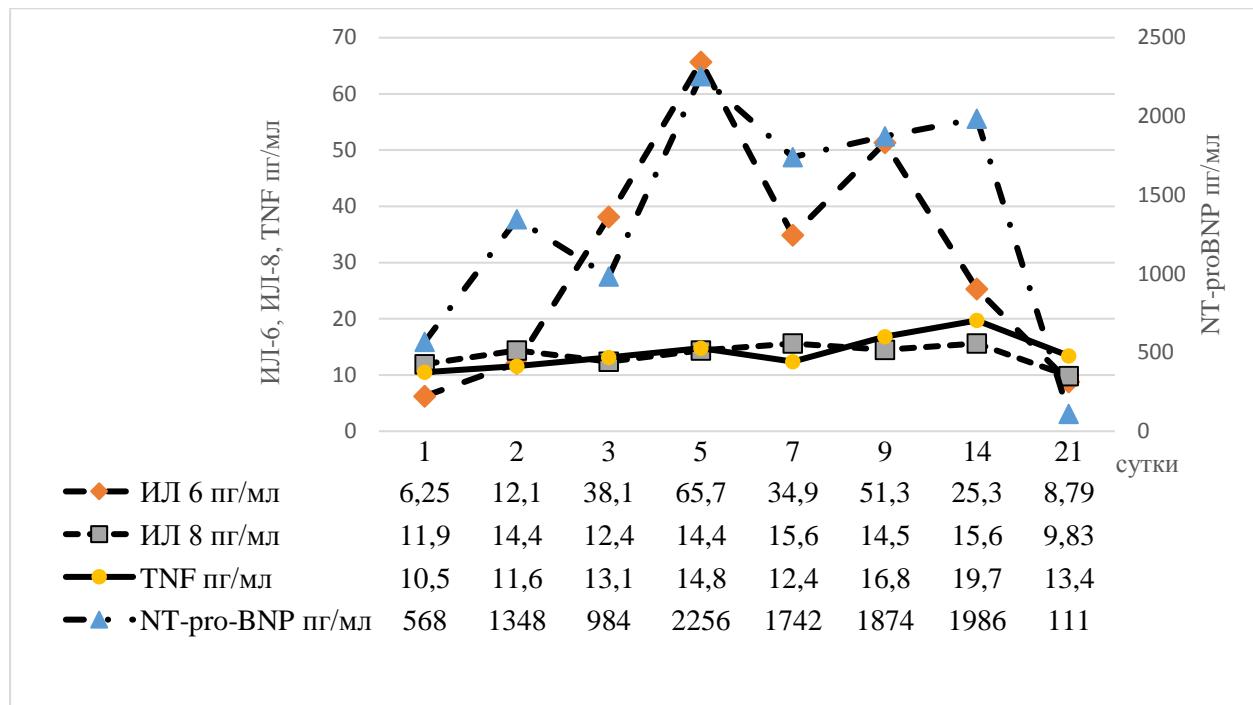


Рисунок 5.33 – Динамика NT-proBNP (на вспомогательной оси), ИЛ-6, ИЛ-8 и TNF- $\alpha$  у пациента П.

Таким образом, мы видим развитие адекватного, достаточно гармоничного ответа на тяжелое СВЧК у пациента П. NT-proBNP наряду с белком S-100 является надежным маркером повреждения ГМ.

Пример 4. Больной Ж., 38л, находился в отделении реанимации РНХИ им. проф. А.Л. Поленова с диагнозом АВМ левой затылочной доли, состояние после кровоизлияния (за 5 месяцев до госпитализации).

При поступлении в стационар состояние пациента компенсированное. Соматической патологии не выявлено. Больному в плановом порядке выполнено оперативное внутрисосудистое вмешательство – частичная эмболизация АВМ. Наркоз: пропофол 5 мг/кг/ч, фентанил 0,6-0,8 мкг/кг/ч, миоплегия – рокуроний. Интраоперационное течение гладкое. После окончания операции пациент

проснулся, был экстубирован в операционной и переведен в ОРИТ для наблюдения. При поступлении в отделение реанимации – сознание ясное, зрачки D=S, фотопривыкание, корнеальные рефлексы живые. Движения глазных яблок – без ограничений. Лицо симметрично. Парезов в конечностях не выявляется. Кожные покровы обычной окраски, микроциркуляция удовлетворительная. АД 115/65 мм рт. ст., ЧСС 70/мин, ритм синусовый. ЧД 12/мин, SpO<sub>2</sub> – 100%, аускультативно – проводится во все отделы легких. Живот мягкий, безболезненный, перистальтика выслушивается. Диурез самостоятельный. Т-36,4<sup>0</sup>С.

Через 40 мин после окончания операции отмечено угнетение сознания до комы II, 6 баллов по ШКГ. Зрачки S>D, фотопривыкание OS снижена. Легкое расходящееся косоглазие. Сгибание рук, повышение тонуса в разгибателях ног. Ригидность затылочных мышц 3 поперечных пальца. Кожный покров лица слегка гиперемирован, сальный. ЧД 24/мин, SpO<sub>2</sub>-98%. АД 140/80 мм рт. ст., ЧСС 124/мин, ритм синусовый. При оценке выраженности синдрома ПСГА по международным критериям: 6 баллов по шкале обязательных критериев, 6 баллов – по дополнительным. Суммарная оценка – 14 баллов – диагноз ПСГА возможен. По собственным критериям 7 баллов по основной шкале, 3 – по дополнительной, 0 баллов – по дифференциальной. СВЧК рассматривалось как основная причина ухудшения состояния больного. С целью снижения ВЧД, вегетативной стабилизации, формирования лечебной доминанты начато проведение НВС: пропофол 2 мг/кг, фентанил 4 мкг/кг, клонидин 1,3 мкг/кг, интубация трахеи, ИВЛ с параметрами умеренной гипервентиляции (ETCO<sub>2</sub> – 32 мм. рт. ст.). Поддержание НВС: пропофол 2 мг/кг, фентанил 0,7 мкг/кг, клонидин 0,3 мкг/кг. Больному выполнена СКТ ГМ, выявлено вентрикуло-церебро-субарахноидальное кровоизлияние 4 ст по Фишеру. В связи с отсутствием СКТ данных за гидроцефалию, дислокацию ГМ было принято решение о проведение консервативной терапии. Продолжена НВС в прежнем объеме. В течение 72 часов проводилась КЦГ. Так как предполагалось, что длительность НВС будет не менее 3-5 суток, с целью предупреждения развития синдрома «массивной инфузии пропофола» через 2 часа после начала проведения НВС проведена смена

пропофола на тиопентал натрия 3 мг/кг/ч. На фоне проведения НВС зрачки S=D, медикаментозно сужены. Легкое расходящееся косоглазие. Мышечный тонус снижен. Кожный покров обычной окраски. С аппаратом ИВЛ синхронизирован, ИВЛ с параметрами нормовентиляции, SpO<sub>2</sub>-99%, PaO<sub>2</sub>-102 мм. рт. ст., PaCO<sub>2</sub> 38 мм рт. ст. АД 120/70 мм. рт. ст., ЧСС 58-60/мин, ритм синусовый.

На следующие сутки выполнена контрольная СКТ ГМ, выявлено нарастание гидроцефалии. Был установлен вентрикулярный дренаж. Вентрикулярный дренаж был удален на 6 сутки. НВС продолжалась в течение 7 суток, при попытке выведения из НВС на 3 и 5 сутки отмечалось развитие гипертермии до 38,0 °C, артериальной гипертензии до 140-150/80 мм рт. ст., тахикардии до 130 уд/мин, гипервентиляции. Выраженность ПСГА – 8-12 баллов по международным и собственным критериям, по дифференциальным критериям 1 балл. На 4 сутки была выполнена трахеотомия.

На 7 сутки был отменен тиопентал натрия, через сутки фентанил. Уровень сознания – сопор. Выраженность ПСГА – 6-13 баллов по международным и собственным критериям, по дифференциальным критериям 1 балл. Введение клонидина в дозе 0,7-0,5 мкг/кг/ч в связи с симптомами нейровегетативной нестабильности продолжено до 18 суток. Пациент получал НПВС, фенитоин 0,117 2 раза в сутки, проводились сеансы КЦГ.

На 8 сутки по данным ТКДГ выявлен спазм в заднемозговых артериях, ЛСК до 150 см/с. С 8 по 11 суток наблюдался CSWS, суточные потери натрия в течение 2 суток составляли по 350-370 ммоль/л, полиурия до 4 литров в сутки, снижение натрия плазмы до 131 ммоль/л, проводилась коррекция.

С 9 суток у пациента развился парез кишечника. Он плохо усваивал вводимую смесь, сброс по зонду составлял до 50% от общего объема. Появились лихорадка до 38,5°C, ΔT°C – 0,7-0,9°C, лабораторные признаки системного воспалительного ответа. РСТ был выше 0,5 нг/мл. Состояние было расценено как транслокация кишечной флоры на фоне интестинальной недостаточности. Проводилась коррекция антибактериальной терапии.

На 11 сутки по данным СКТ легких – двусторонняя нижнедолевая пневмония. Была усиlena антибактериальная терапия.

К 12 суткам выявлено нарастание гидроцефалии. Был установлен вентрикулярный дренаж. В СМЖ – воспалительные изменения (лейкоциты –  $900 \times 10^6$ , глюкоза 1,2 ммоль/л, соотношение глюкозы СМЖ к глюкозе крови – 0,2). Не смотря на проводимую терапию в течение 10 суток нарастили инфекционные и трофические осложнения. Смерть больного наступила на 22 сутки на фоне нарастающей полиорганной недостаточности (сердечно-сосудистая, интестинальная, печеночная, церебральная).

За период нахождения в отделение реанимации больной получал терапию, направленную на поддержание нормоволемии, антибактериальную, низкомолекулярные гепарины, гастропротективную, нейропротективную, симптоматическую.

По данным аутопсии: мозг умеренно дрябловатый, извилины сглажены, борозды уплощены. Стволовые отделы бледные, дряблые. В желудочках следы гнойной СМЖ. Дистрофия внутренних органов: сердца, печени, почек. Полнокровие внутренних органов: легких, печени, почек. В нижних отделах легких на разрезе истечение гноя. Печень плотная, рисунок на разрезе неоднородный. Слизистая желудка с единичными эрозиями.

Динамика изменений основных исследуемых показателей отражена на Рисунках 5.34-5.44.

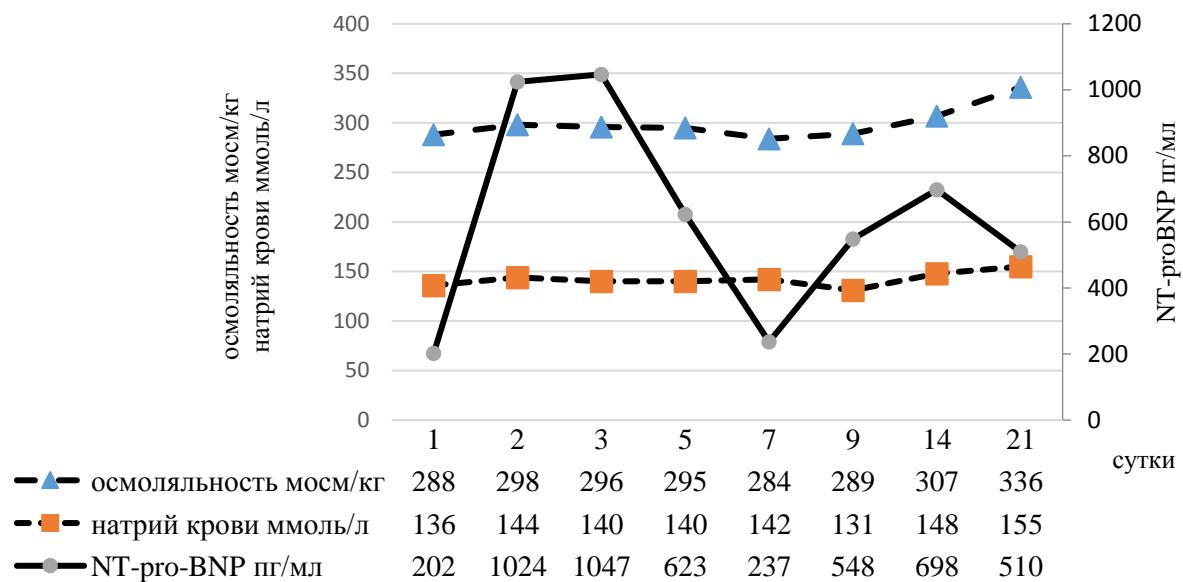


Рисунок 5.34 – Динамика уровней натрия, осмоляльности крови и NT-proBNP у больного Ж.

На Рисунке 5.34 видно, что изменения уровней натрия и осмоляльности имеют однонаправленный характер и никак не зависят от динамики NT-proBNP. Следует также отметить, что CSWS, который наблюдался на 8-11 сутки не совпал с максимальными уровнями NT-proBNP.

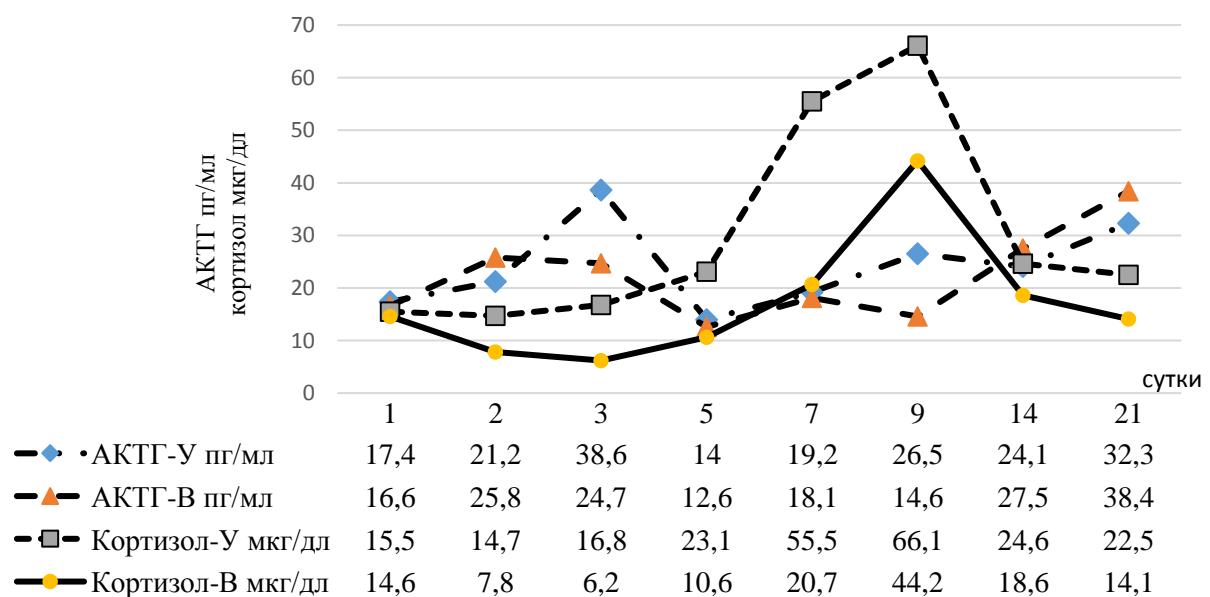


Рисунок 5.35 – Динамика уровней АКТГ, кортизола в утренних и вечерних пробах у больного Ж.

Уровни АКТГ и кортизола период проведения НВС не превышали нормы, их рост совпадал с периодом постепенного прекращения НВС с последующей, к 14 суткам относительной нормализацией показателей (Рисунок 5.35). Относительной, так как кортизол в вечерних пробах по прежнему превышал норму, что косвенно может свидетельствовать о гиперкортицизме или нарушении циркадности ритма выброса гормона в кровь. Повторный рост АКТГ отмечался на фоне развития инфекционных и полиорганных осложнений, снижение на этом фоне уровней кортизола может свидетельствовать о начале развития надпочечниковой недостаточности или нарушении прямых связей между гипофизом и надпочечниками. Достоверных корреляций между уровнями АКТГ и кортизола не выявляется.

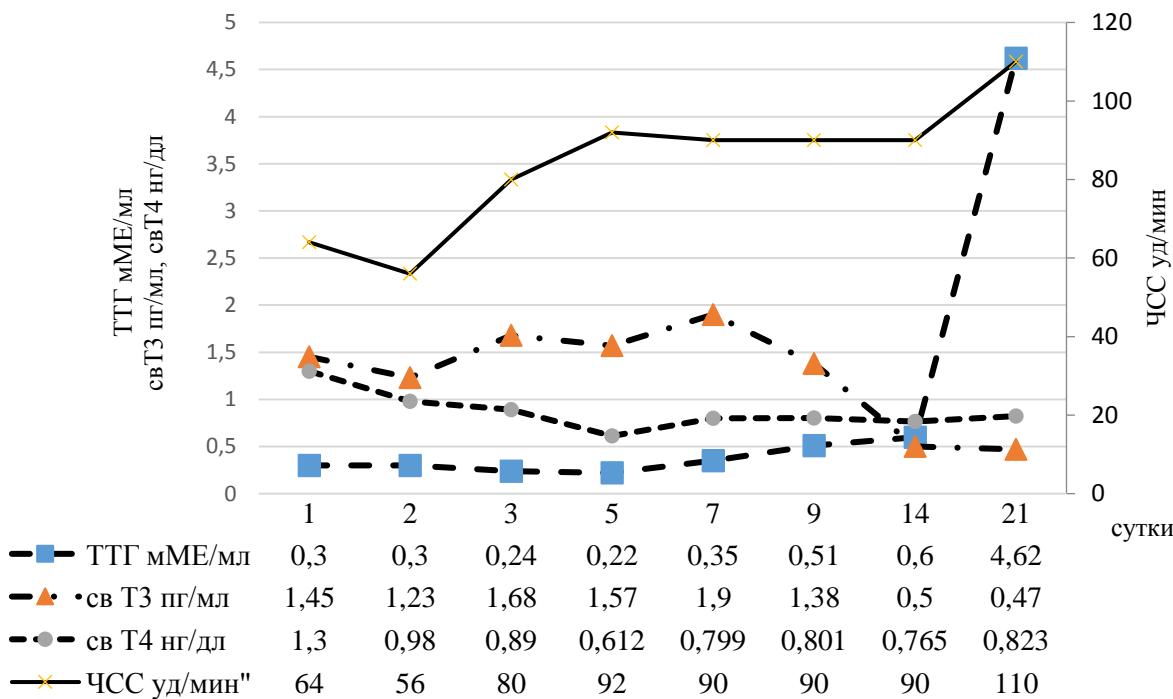


Рисунок 5.36 – Динамика ЧСС, уровней ТТГ, свободных Т3 и Т4 у больного Ж.

На диаграмме (Рисунок 5.36) хорошо видно, что динамика ЧСС не зависит от динамики уровней тиреоидных гормонов, которые снижаются на фоне проведения НВС. После прекращения НВС ТТГ постепенно нарастает, параллельно происходит нарастание свT4, а вот свT3 прогрессивно снижается,

что весьма вероятно обусловлено развитием синдрома «низкого Т3» на фоне прогрессирования инфекционных осложнений и полиорганной дисфункции.

На диаграмме (Рисунок 5.37) отчетливо видно, что в период проведения НВС исследуемые показатели остаются в пределах нормальных значений, их рост начинается с момента прекращения НВС. Это может свидетельствовать как о достаточном стресс-лимитирующем эффекте НВС, так и о тяжести течения подострой фазы заболевания.

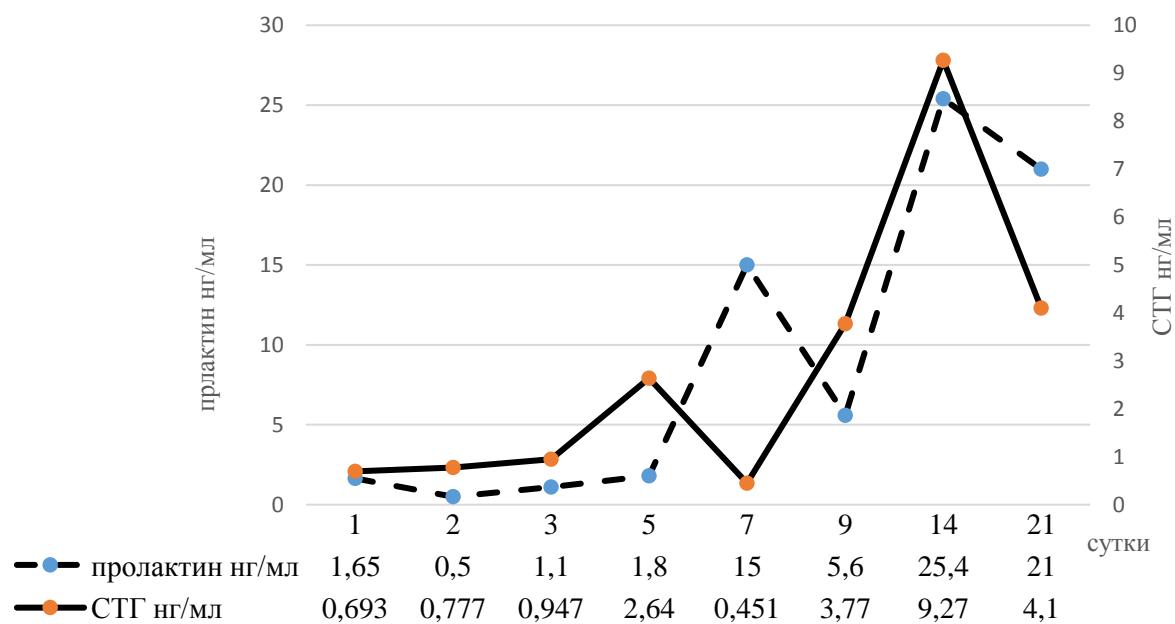


Рисунок 5.37. – Динамика уровней пролактина и СТГ у больного Ж.

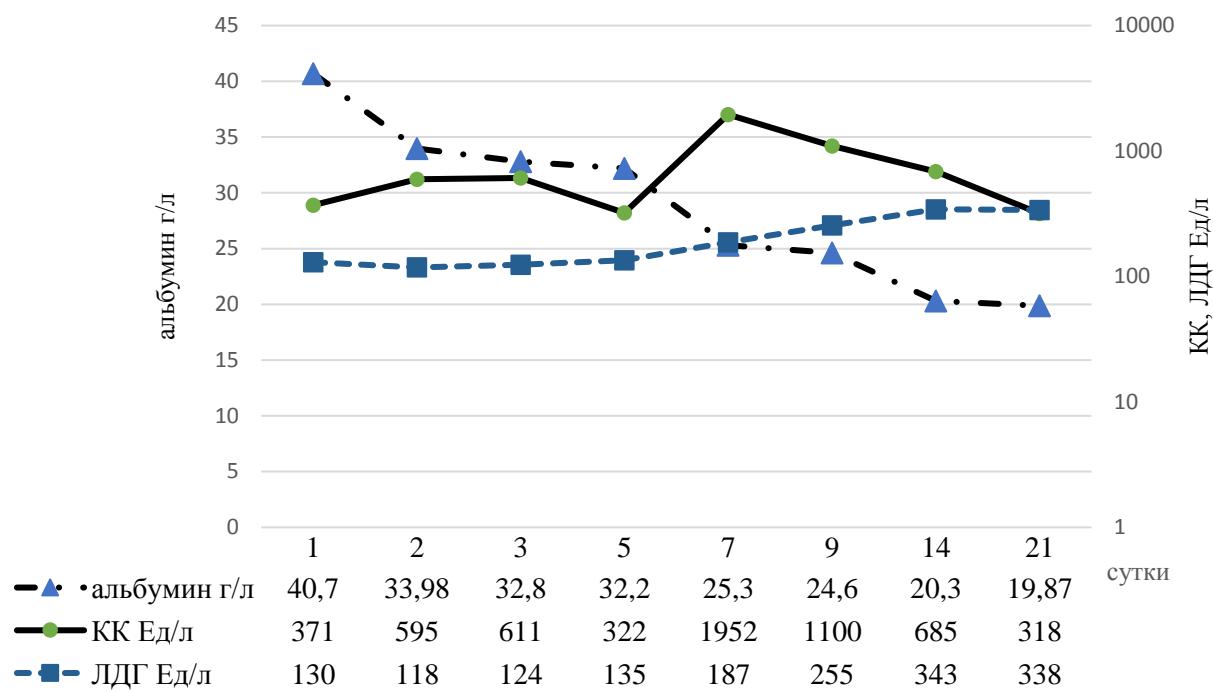


Рисунок 5.38 – Динамика уровней альбумина, КК, ЛДГ у больного Ж.

По данным представленным на диаграмме (рисунок 5.38) можно судить о прогрессивном снижении уровней альбумина, что связано как с активацией катаболических процессов, так и с развитием в дальнейшем интестинальной недостаточности, нейродистрофического синдрома. Высокие уровни КК свидетельствуют о нарастающей ишемии ГМ (тропониновые тесты были отрицательными). Повышение ЛДГ происходило в период развития инфекционных осложнений и полиорганной недостаточности.

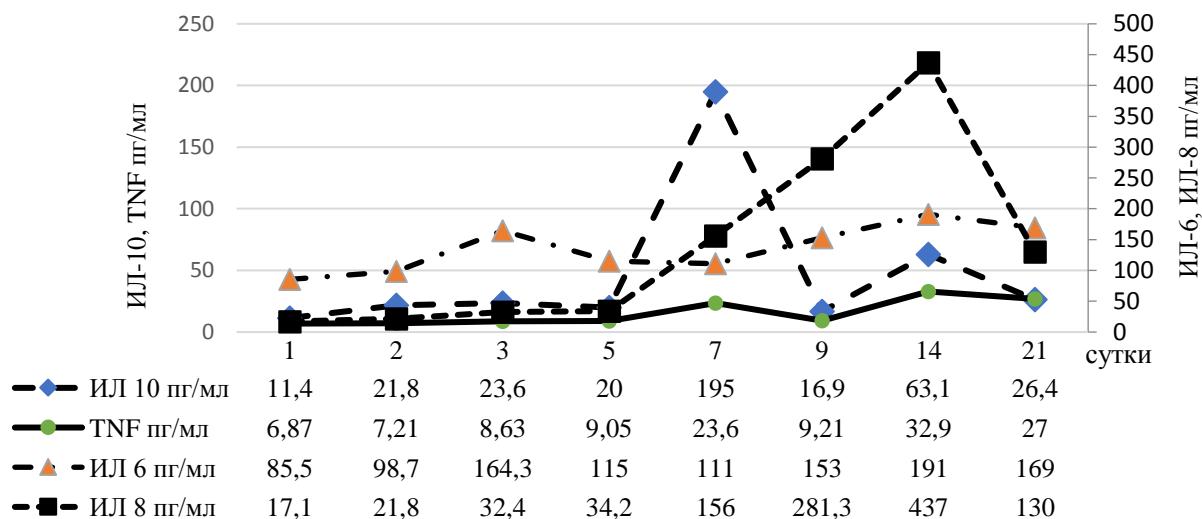


Рисунок 5.39 – Динамика уровней интерлейкинов 6, 8, 10, TNF- $\alpha$  у больного Ж.

На Рисунке 5.39 видно, что выраженный цитокиновый ответ развивался с первых суток, самый ранний наблюдался со стороны ИЛ-6. В период проведения НВС пик цитокиновой реакции пришелся на 3 сутки. Нарастание уровней ИЛ-8 и ИЛ-10 происходило с некоторым запозданием. Повторный рост интерлейкинов происходил в периоде после прекращения НВС и был связан с развитием гнойно-воспалительных осложнений. Лейкоцитарная реакция, развившаяся с первых суток кровоизлияния, снижалась на фоне проведения НВС. Повторный подъем уровня лейкоцитов регистрировался уже на фоне развития инфекционных осложнений. Нормотермия отмечалась в течение всего периода проведения НВС, после её прекращения нарастала гипертермия.

Таким образом полученные данные свидетельствуют о двухфазном течении воспалительного ответа. Первый пик реакции связан с кровоизлиянием и носит асептический характер, второй вызван присоединением инфекции, нарастанием полиорганной недостаточности.

Уровни цитокинов в СМЖ в раннем периоде кровоизлияния значительно превышали показатели в крови – нейровоспаление. В динамике происходило снижение уровней цитокинов как в СМЖ, так и в крови, повторный их подъем

был обусловлен воспалительными осложнениями, в частности – вентрикулитом,

Таблица 5.28.

Таблица 5.28. – Уровни ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, TNF- $\alpha$  в СМЖ больного Ж.

Сутки	ИЛ-6 пг/мл	ИЛ-8 пг/мл	ИЛ-10 пг/мл	TNF- $\alpha$ пг/мл
2 сутки	8953	3987	110,7	148
3 сутки	9254	3876	104,3	126
5 сутки	900	2393	8,82	14,2
14 сутки	4816	29826	405	1740
21 сутки	1721	27763	118	16

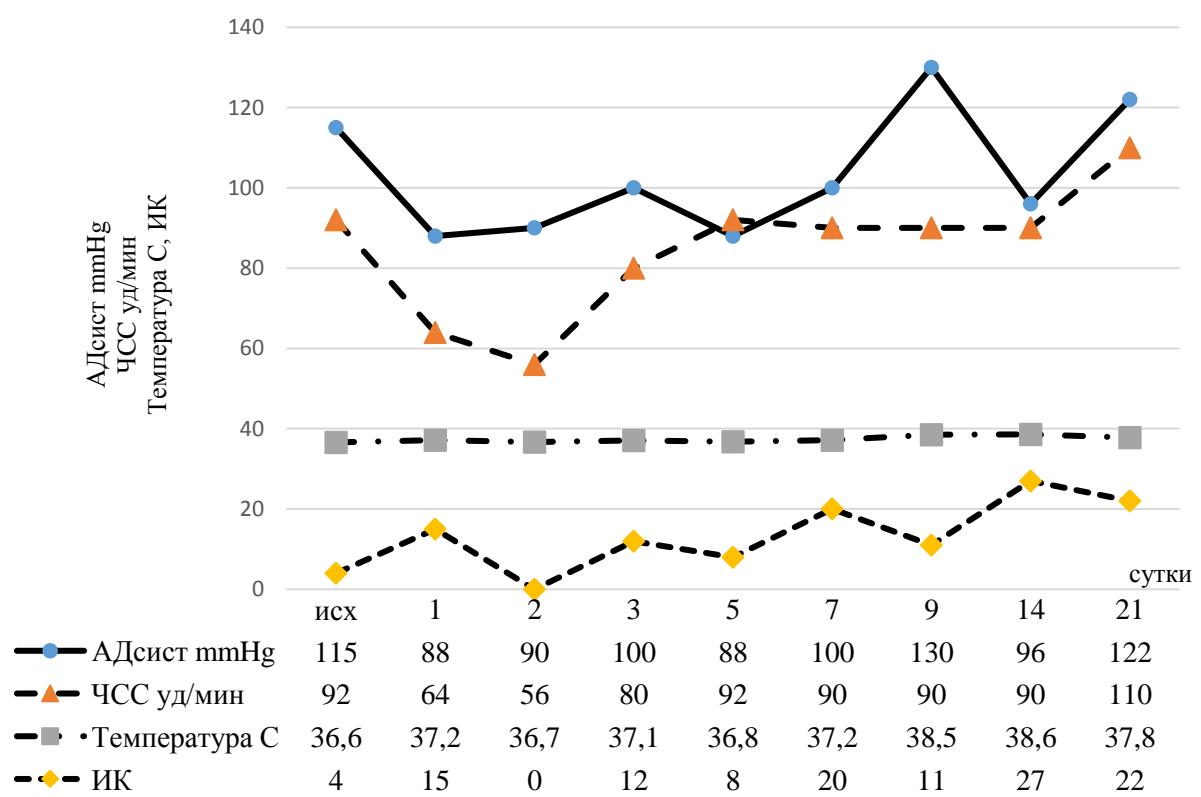


Рисунок 5.40 – Динамика АДсист, ЧСС, Т°С, индекса Кердо у больного Ж.

По динамике данных на Рисунке 5.40 видно, что у пациента практически в течение всего периода наблюдения выявлялась симпатотония, менее выраженная в период проведения НВС и нарастающая в динамике, в том числе, на фоне развития инфекционных осложнений.

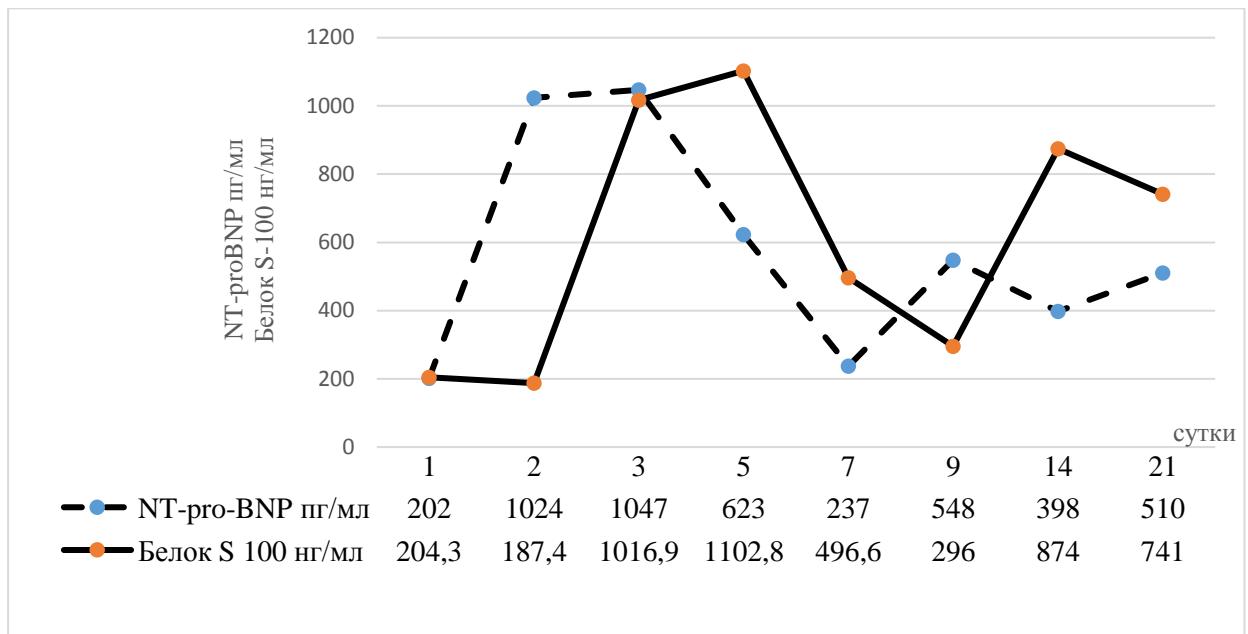


Рисунок 5.40 – Динамика уровней NT-proBNP и белка S-100 $\beta$  у больного Ж.

Оба исследуемых показателя (Рисунок 5.41) значительно повышаются в ответ на СВЧК, причем NT-proBNP реагирует на кровоизлияние несколько раньше, чем белок S-100 $\beta$  и несколько раньше снижается. Повторный рост происходит в ответ на вторичные повреждения.

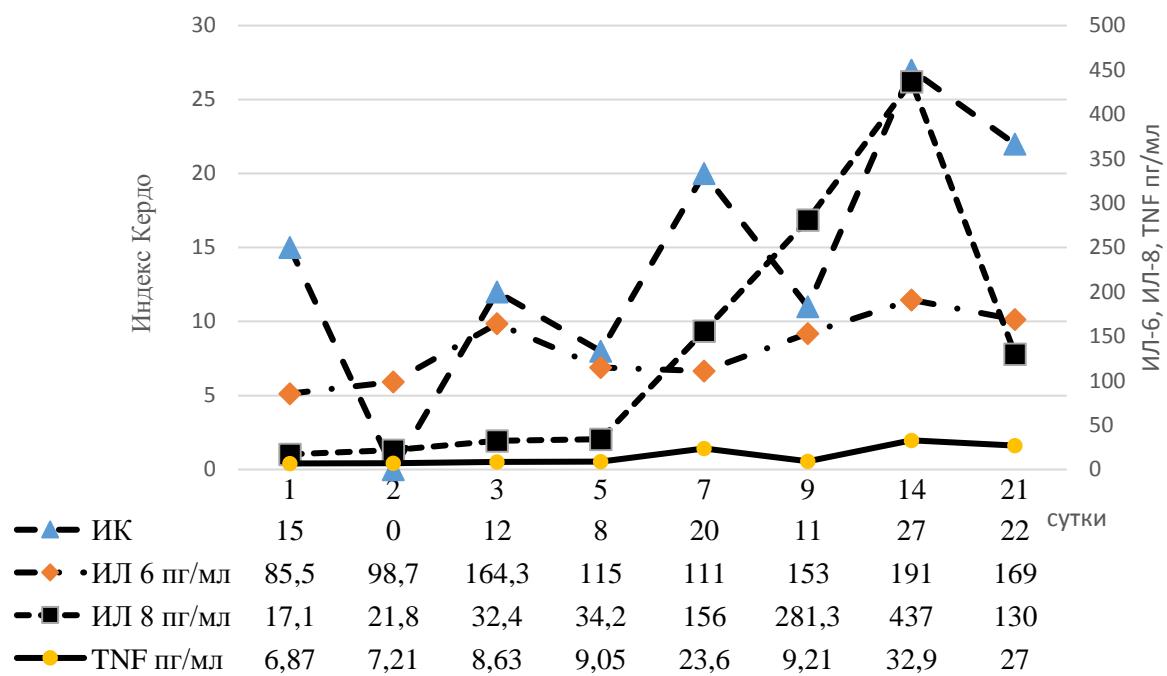


Рисунок 5.42 – Динамика уровней ИЛ-6, ИЛ-8, TNF- $\alpha$  и индекса Кердо у пациента Ж.

Индекс Кердо коррелирует с ИЛ-6 и ИЛ-8 (Рисунок 5.42).

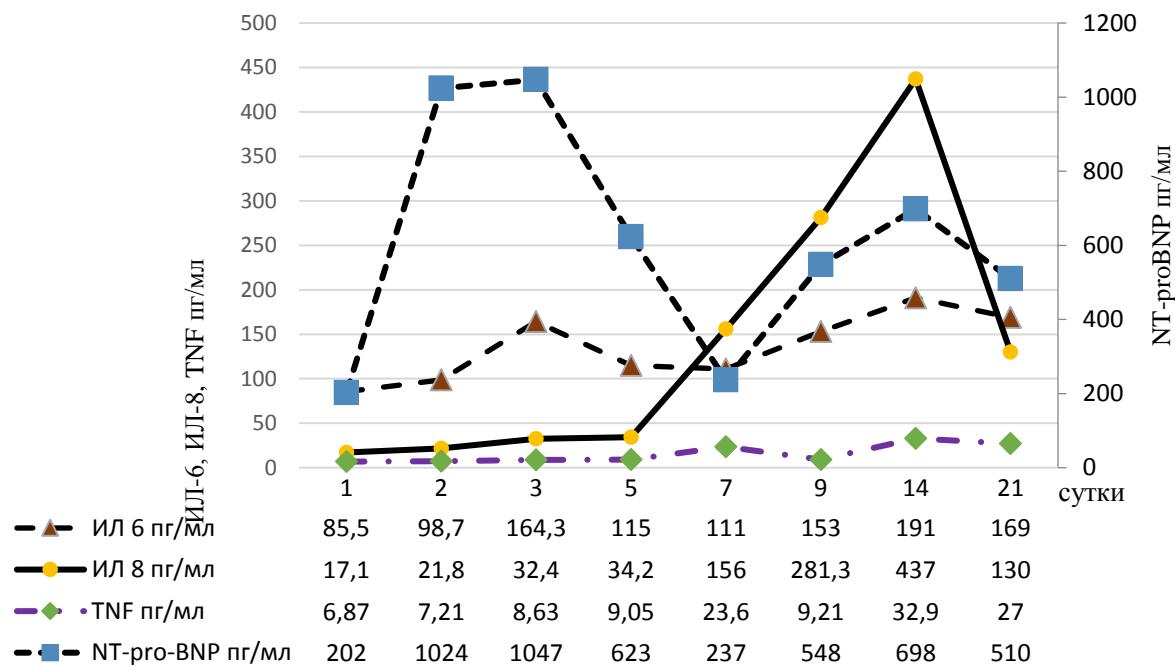


Рисунок 5.43 – Динамика  $T^0$ , уровней NT-proBNP, интерлейкинов 6, 8, TNF- $\alpha$  и у больного Ж.

Выявляется корреляция между НТ-проБНР и ИЛ-6 и ИЛ-8. Уровень НТ повышается на сутки раньше, чем интерлейкины (Рисунок 5.43).

Из приведенного примера видно, что у НВС, оказав стресс лимитирующее действием (стабильные, в пределах нормы показатели АКТГ, кортизола, пролактина, СТГ), не предотвратила развитие выраженного цитокинового ответа. Нельзя исключить, что более поздние, осложнения связаны с прогрессирующей ишемией ствола вследствие развития вазоспазма. Снижение регуляторных и интегративных функций стволовых структур привели к органной недостаточности, транслокации кишечной флоры, нарастанию нейродистрофических процессов и смерти пациента.

#### 5.4. Обсуждение

При оценке нейрогуморальной реакции организма на спонтанные внутричерепные кровоизлияния существуют определенные сложности. Прежде всего это связано с тем, что острый период при кровоизлияниях различной этиологии (артериальные аневризмы, артериовенозные мальформации, гипертонические кровоизлияния) имеет ряд существенных отличий. Так при разрыве артериальных аневризм тяжесть состояния определяется как внутричерепной гипертензией, нарушениями ликвородинамики, так и вазоспазмом, который развивается как правило на 3-5 сутки после кровоизлияния, отсроченной ишемией мозга. У пациентов со спонтанными внутричерепными кровоизлияниями гипертонического генеза или вследствие разрыва АВМ ведущими патологическими симптомами становятся внутричерепная гипертензия, дислокационный синдром. Оценка состояния пациентов с СВЧК также, как и других больных с тяжелым повреждением головного мозга невозможна вне конкретного функционального состояния. Не маловажным является и то, какие препараты используются, в том числе и для проведения НВС. Так, например, клонидин обладает выраженным вегетостабилизирующим действием за счет центрального симпатолитического эффекта и является, на наш взгляд, одним из

основных компонентов НВС. Для более объективной оценки роли этого препарата была выделена группа пациентов, которые в структуре НВС не получали клонидин.

Полученные в результате исследования данные свидетельствуют о выраженном нейрогуморальном ответе на внутричерепное кровоизлияние во всех исследуемых группах и в группе сравнения.

Водно-электролитные нарушения являются одними из наиболее часто встречающихся осложнений при аневризматических САК. Как показало проведенное исследование ВЭН с такой же частотой развиваются и при других СВЧК. Своевременное выявление этих нарушений и их коррекция позволяют поддерживать водно-электролитный гомеостаз в пределах нормальных значений. Большой интерес представляет неожиданная положительная корреляция между уровнем NT-proBNP и уровнем натрием крови. То есть при высоких уровнях МНП, при сохранной функции почек, не наблюдалась натрийурез, гипонатриемия, напротив, натрий крови нарастал параллельно с уровнем NT-proBNP. Нельзя исключить, что в высоких концентрациях NT-proBNP в меньшей степени влияет на водно-электролитный обмен, а выполняет совсем иную функцию.

Воспалительный ответ развивался во всех группах с первых суток острого повреждения ГМ. Незначительное количество инфекционных осложнений в период проведения НВС, вероятно, объясняется в первую очередь временным фактором. Присоединение инфекции, дислокация кишечной флоры, развитие вентилятор-ассоциированной пневмонии происходит как правило после 3-5 суток пребывания пациента в ОРИТ. Значительное повышение уровня провоспалительных цитокинов с первых суток заболевания, лейкоцитоз, повышение температуры связано с асептическим воспалительным ответом организма на повреждение. Самый значительный ответ формируется глиальными клетками мозга, что подтверждается крайне высокими уровнями цитокинов в СМЖ, в сотни и тысячи раз превышающие уровни цитокинов в крови.

Число корреляций между исследуемыми показателями было выше в период проведения НВС во всех группах, что свидетельствует о том, что НВС способствовала сохранению адаптивных и регуляторных функций ГМ.

Наше исследование позволило сделать вывод о развитии во всех группах в течение всего периода наблюдения гиперфункции ГНС (повышенные уровни АКТГ и кортизола, нарушение ритма их суточной секреции), что согласуется с данными литературы [361, 372]. НВС ограничивает выраженность стрессорной реакции, о чем свидетельствуют более низкие уровни АКТГ и кортизола в период её проведения, чем период после прекращения НВС. При этом в группе сравнения (пациенты, не получавшие клонидин) уровни АКТГ и кортизола были выше, чем в исследуемых группах, что указывает на меньшее стресс лимитирующее воздействие вводимой в этой группе комбинации препаратов. Более выраженная активация ГНС у пациентов I группы в сравнение с пациентами II группы в острейшем периоде, вероятно, связана с более тяжелой травмой мозга, значительным повышением ВЧД. У больных с благоприятным исходом можно говорить об умеренно выраженной реакции ГНС. В острейшем периоде наглядно видна реакция на проводимую НВС, последующим нарастанием АКТГ и кортизола. Более выраженная стрессорная реакция в период проведения НВС у пациентов с неблагоприятным исходом свидетельствует о большей силе исходного повреждения мозга. Наличие в период проведения НВС во всех группах корреляций между уровнями АКТГ и кортизола свидетельствует о сохранении прямых связей между гипофизом и надпочечниками, что также может косвенно подтверждать большую сохранность регуляторных функций мозга в этом периоде.

Анализ сопряженности функций ГНС с цитокиновым ответом показал, что у пациентов II группы она была более выражена, чем у больных в I группе. У последних, вероятно, имелось нарушение прямых и обратных связей в нейроиммуноэндокринной системе.

При оценке функций гипофизарно-тиреоидной системы было выявлено, что у пациентов 8 и 9 групп уровень ТТГ в период проведения НВС был ниже, чем в

группе сравнения, что, вероятно, является следствием дополнительного депримирующего действия клонидина. Следует отметить, что после прекращения НВС уровень ТТГ в течение 1-2 суток достигал нормальных значений. Изолированное введение клонидина не оказывало выраженного угнетающего действия на секрецию ТТГ. Уровни свT4 во всех наблюдениях оставались в пределах нормы и существенно не снижались в динамике. Это связано с тем, что свT4 имеет период полураспада 7–9 дней [9] и его уровень значимо не меняется при относительно кратковременном (3-5 дней) снижении ТТГ. Если низкие значения свT3 у ряда пациентов в период проведения НВС можно связать как со снижением ТТГ, так и с воздействием препаратов, то после прекращения НВС изменения со стороны ГТС соответствовали критериям синдрома «низкого Т3». Следует отметить, что у большинства наших пациентов снижение свT3 было стойким, и его уровень не восстанавливался при нормализации ТТГ, что также может свидетельствовать о развитии у них синдрома «низкого Т3».

Анализ корреляций между исследуемыми показателями свидетельствует о сохранности прямых связей между гипофизом и щитовидной железой.

Исследования уровней СТГ и пролактина показали, что стрессорный ответ на СВЧК в период проведения НВС был выраженее у пациентов 10 и 11 групп.

Выявленное во всех наблюдениях снижение уровней тестостерона у мужчин при нормальных или нормально низких показателях ЛГ и ФСГ, независимо от возраста пациента, свидетельствовало о развитии в ответ на СВЧК вторичного или гипогонадотропного гипогонадизма, что соответствует литературным данным [361, 450, 451].

В то время как в острейшем периоде кровоизлияния следовало бы ожидать выраженной симпатической гиперактивности, полученные во всех группах данные демонстрируют отсутствие существенной разницы между уровнями симпатотонии в периоды проведения НВС и после её прекращения. Признаки симпатотонии были более выражены у пациентов 6 и 7 групп в сравнении с 8 и 9, что, вероятно, связано большим количеством пусковых факторов (наличие крови на основании мозга и в желудочках, ВЧГ, вазоспазм, ишемия). В группах

сравнения (10 и 11 группы) симпатотония была выраженнее, чем в 8 и 9 группах, что, вероятно, связано с отсутствием клонидина в структуре НВС.

Полученные в ходе исследования клинические и лабораторные данные свидетельствуют о развитии катаболического синдрома у пациентов всех групп. Наиболее выраженные биохимические изменения отмечаются в острейшем периоде кровоизлияния, но при этом сохраняются корреляции между основными гомеостатическими параметрами, что косвенно свидетельствует о сохранности регуляторных и интегративных функций ЦНС. Частота развития клинических осложнений СВЧК: трофические нарушения, комплексная висцеральной патологии – не имеет существенного межгруппового различия.

Более высокие уровни КК, ЛДГ во всех трех группах в период проведения НВС в сравнении с периодом после её прекращения связаны с временными параметрами, период проведения НВС – острейшая фаза повреждения.

В период после прекращения НВС прослеживается тенденция к стабилизации или снижению многих острофазных маркеров повреждения, таких как белок S-100 $\beta$ , NT-proBNP, ИЛ-6, даже у пациентов с неблагоприятным исходом, что также связано с временным фактором.

В ходе исследования было выявлено, что наибольшей прогностической ценностью обладает оценка динамики изменений уровня NT-proBNP, показателей ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, TNF- $\alpha$ . Чем выше уровни TNF- $\alpha$ , ИЛ-10, тем выше шанс хорошего исхода. Самые высокие уровни ИЛ-6 и ИЛ-8 регистрировались преимущественно у пациентов с неблагоприятным исходом. NT-proBNP обладает надежными прогностическими качествами, более значимыми, чем белок S-100 $\beta$ . Уровни NT-proBNP хорошо коррелируют с уровнями провоспалительных цитокинов, нельзя исключить, что последние стимулируют продукцию МНП клетками мозга.

Проведенный анализ влияния продолжительности НВС выявил определенные зависимости только для пациентов I группы. Для них оптимальная продолжительность НВС – более 7 суток. Вероятно, это то минимальное количество времени, которое необходимо для формирования лечебной

доминанты, вегетативной стабильности и завершения начального этапа саногенетических процессов.

При сравнении течения СВЧК между группами, выявляется, что у пациентов с аневризматическим САК острый период протекает наиболее тяжело: выраженнее стрессорная реакция со стороны ГНС, САС, метаболический ответ. Частота развития трофических нарушений, органной недостаточности была сопоставима во всех трех группах. Признаки вегетативной нестабильности, активность ГНС были выраженнее у больных групп сравнения. Если учитывать сопоставимую с больными II группы тяжесть СВЧК, выявленные различия, вероятно, связаны с отсутствием в структуре НВС мощного стресслимитирующего препарата – клонидина.

## ГЛАВА VI. СРАВНЕНИЕ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОГО ОТВЕТА МЕЖДУ ИССЛЕДУЕМЫМИ ГРУППАМИ, АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ ОСЛОЖНЕНИЙ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИСХОДА ЗАБОЛЕВАНИЯ

При проведении сравнительного анализа нейрогуморального ответа на тяжелое повреждение ГМ в зависимости от этиологии заболевания с учетом функционального состояния пациентов (период проведения НВС, период после её прекращения) выявлен ряд различий.

### 6.1. Сравнение нейрогуморального ответа у пациентов с ЧМТ с пациентами, перенесшими оперативное вмешательство по поводу опухоли ГМ

Между группами пациентов с благоприятным исходом (1 и 3 группы) выявлены следующие различия. ВЭН чаще развивались у больных с ЧМТ, чем у больных с опухолью ГМ ( $p<0,05$ ) (табл. 6.1). Разницы в частоте развития инфекционных осложнений не выявлено, хотя температурная реакция, уровни ИЛ-6 в течение всего периода наблюдения, ИЛ-8, ИЛ-10, TNF- $\alpha$  в период проведения НВС были выше у больных с ЧМТ ( $p<0,01$ ). Полученные данные свидетельствуют о более выраженным асептическом ответе на повреждение ГМ у больных с ЧМТ. Менее выраженный воспалительный ответ в остройшей фазе заболевания у нейроонкологических пациентов связан, на наш взгляд, с меньшей тяжестью первичного повреждения, а также со снижением иммунитета [256, 357].

Активность ГНС была выше у пациентов с ЧМТ в течение всего периода наблюдения (сравнивались уровни АКТГ-У, К-У ( $p<0,01$ )).

Активность гипофизарно-тиреоидной системы в период проведения НВС была выше у нейроонкологических пациентов, а после прекращения НВС – у больных с ЧМТ (при сравнении уровней ТТГ, сывT3, сывT4, ЧСС ( $p<0,01$ )).

Вегетативная нестабильность, симпатическая гиперактивность, катаболический синдром были выраженнее у пациентов с ЧМТ в течение всего периода наблюдения (сравниваемые показатели: АД, ЧСС, ИК, ПСГА (баллы), уровни

альбумина, глюкозы, КК, ЛДГ, креатинина, мочевины – ( $p<0,01$ ). Частота развития трофических осложнений и органной недостаточности была выше у пациентов с ЧМТ ( $p<0,05$ ) (Таблица 6.1).

О большей выраженности стрессорного ответа у пациентов с ЧМТ также свидетельствуют более высокие уровни СТГ и ПРЛ в течение всего периода наблюдения ( $p<0,01$ ).

Таким образом, как говорилось выше, более выраженная стрессорная реакция у больных с ЧМТ связана с большей тяжестью первичного повреждения ГМ.

Таблица 6.1. – Частота осложнений у пациентов с благоприятным исходом в исследуемых группах

Осложнения (частота на одного больного)	Группа 1 – пациенты с ЧМТ (n=15)	Группа 3 – пациенты с опухолью ГМ (n=12)	Группа 6 – пациенты с аневризматическим САК (n=9)	Группа 8 – пациенты с СВЧК (n=6)
ВЭН	0,6*	0,42*	0,11*	0,33
Инфекционные	2,2	2,67	1,56	1,17
Трофические и органные нарушения	1,33*	0,5*	0,33*	0,5

Примечание. \* —  $p<0,05$  при сравнении между группами больных с различной патологией

Таблица 6.2 – Частота осложнений у пациентов с неблагоприятным исходом в исследуемых группах

Осложнения (частота на одного больного)	Группа 2 – пациенты с ЧМТ (n=7)	Группа 4 – пациенты с опухолью ГМ (n=13)	Группа 7 – пациенты с аневризматическим САК (n=33)	Группа 9 – пациенты с СВЧК (n=11)
ВЭН	0,71	0,54	0,67	0,45
Инфекционные	3,71	3,54	3,21	2,82
Трофические и органные нарушения	2,28	2	1,3	1,45

Между группами пациентов с неблагоприятным исходом (2 и 4 группы) существенных различий не выявлено (Таблица 6.2).

## 6.2. Сравнение нейрогуморального ответа у пациентов с ЧМТ с пациентами, перенесшими аневризматическое САК

Между группами пациентов с благоприятным исходом (1 и 6 группы) выявлены следующие различия. ВЭН чаще развивались у пациентов с ЧМТ ( $p<0,05$ ). (таблица 6.1). Температурная реакция была более выраженной у больных с ЧМТ в течение всего периода наблюдения ( $p<0,01$ ). Уровни ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, TNF- $\alpha$  в период проведения НВС также были достоверно выше у больных с ЧМТ ( $p<0,01$ ). Полученные данные свидетельствуют о более выраженным асептическом воспалительном ответе на повреждение ГМ у больных с ЧМТ.

Активность ГНС была выше у больных с ЧМТ, о чем свидетельствуют более высокие уровни АКТГ-У и АКТГ-В в течение всего периода наблюдения ( $p<0,01$ ), К-У в период после прекращения НВС ( $p<0,01$ ).

Активность ГТС была у пациентов с ЧМТ (сравнивались уровни ТТГ, свТ3, свТ4, ЧСС) ( $p<0,01$ ).

Вегетативная нестабильность, симпатическая гиперактивность, катаболический синдром были выраженнее у пациентов с ЧМТ в течение всего периода наблюдения (сравниваемые показатели: ЧСС, ИК, ПСГА (баллы), температура, уровни, КК, ЛДГ, креатинина, мочевины, миоглобина -  $p<0,01$ ). Частота развития трофических осложнений и органной недостаточности также была выше у пациентов с ЧМТ (Таблица 6.1).

О большей выраженности стрессорного ответа у пациентов с ЧМТ также свидетельствуют более высокие уровни СТГ и ПРЛ в период проведения НВС ( $p<0,01$ ).

Таким образом, нейрогуморальный ответ выражен в большей степени на тяжелую ЧМТ, чем на аневризматическое САК.

Между группами пациентов с неблагоприятным исходом (2 и 7 группы) достоверных различий не выявлено (Таблица 6.2).

### 6.3. Сравнение нейрогуморального ответа у пациентов с ЧМТ с пациентами, перенесшими СВЧК вследствие разрыва АВМ или гипертонического генеза

Сравнения между 1 и 8 группами (пациенты с благоприятным исходом). Частота развития трофических и органных нарушений, ВЭН и инфекционные осложнения была сопоставимой в обеих группах (Таблица 6.1).

Уровни ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, TNF- $\alpha$  в период проведения НВС были достоверно выше у больных с ЧМТ ( $p<0,01$ ).

Активность ГНС была выше у больных с ЧМТ, о чем свидетельствуют более высокие уровни АКТГ-У и АКТГ-В, К-У и К-В в течение всего периода наблюдения ( $p<0,01$ ).

Гипофизарно-тиреоидная система: у пациентов с ЧМТ уровни ТТГ были выше в течение всего периода наблюдения ( $p<0,01$ ), уровни свТ4 – в период проведения НВС ( $p<0,01$ ), свТ3 – период после прекращения НВС  $p<0,01$ ).

Вегетативная нестабильность, симпатическая гиперактивность, катаболический синдром были выраженнее у пациентов с ЧМТ в течение всего периода наблюдения (сравниваемые показатели: ЧСС, ИК, ПСГА (баллы), температура, уровни ЛДГ) ( $p<0,01$ ), в период проведения НВС у этих пациентов были выше уровни КК и миоглобина ( $p<0,01$ ). У больных с СВЧК в период после прекращения НВС отмечались более высокие уровни альбумина, креатинина, КК, мочевины, миоглобина ( $p<0,01$ ).

О большей выраженности стрессорного ответа у пациентов с ЧМТ свидетельствуют более высокие уровни СТГ и ПРЛ в период проведения НВС ( $p<0,01$ ).

Уровни NT-proBNP в период после прекращения НВС были выше у пациентов с СВЧК ( $p<0,01$ ).

Таким образом, нейрогуморальный ответ в большей степени был выражен на тяжелую ЧМТ, чем на СВЧК.

Между 2 и 9 группами (пациенты с неблагоприятным исходом) достоверных различий не выявлено.

#### 6.4. Сравнение нейрогуморального ответа у пациентов, перенесших оперативное вмешательство по поводу опухоли ГМ с больными, перенесшими аневризматическое САК

Между 3 и 6 группами (пациенты с благоприятным исходом) выявлены следующие различия. ВЭН чаще развивались у пациентов с опухолью ГМ ( $p<0,05$ ) (табл. 6.1).

Уровни ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, TNF- $\alpha$  в период проведения НВС были достоверно выше у больных с аневризматическим САК, что свидетельствует о более выраженным асептическом воспалительном ответе на САК ( $p<0,01$ ). В период после прекращения НВС у пациентов с опухолью ГМ была выраженнее температурная реакция и выше уровни лейкоцитов ( $p<0,01$ ).

Активность ГНС, ГТС не имела существенных межгрупповых различий.

Уровень вегетативной нестабильности был приблизительно одинаков в обеих группах. Кatabолический синдром был выраженное у пациентов с аневризматическим САК (сравниваемые показатели: альбумин, глюкоза, креатинин, КК, ЛДГ, мочевина, осмоляльность, миоглобин) ( $p<0,01$ ). Частота развития трофических осложнений и органной недостаточности не имела существенных межгрупповых различий (Таблица 6.1).

Уровни NT-proBNP в период проведения НВС были выше у пациентов с аневризматическими САК ( $p<0,01$ ).

Таким образом реакция на повреждение со стороны иммунной системы была выраженнее у пациентов с САК, это может быть связано как с более тяжелым поражением ГМ, так и с исходными нарушениями в иммунной системе у нейроонкологических больных [257, 358].

Между 4 и 7 группами (пациенты с неблагоприятным исходом) выявлены следующие различия.

Уровень вегетативной нестабильности был выше у пациентов с опухолью ГМ (сравниваемые показатели: ЧСС, ИК ( $p<0,01$ )).

У пациентов с опухолью ГМ был выше уровень лейкоцитоза в течение всего периода наблюдения ( $p<0,01$ ).

Уровень NT-proBNP в период проведения НВС был выше у пациентов с опухолью ГМ ( $p<0,01$ ).

## 6.5. Сравнение нейрогуморального ответа у пациентов, перенесших оперативное вмешательство по поводу опухоли ГМ с больными, перенесшими СВЧК вследствие разрыва АВМ или гипертонического генеза

Между 3 и 8 группами (пациенты с благоприятным исходом) выявлены следующие различия. Активность ГНС в период проведения НВС была выше у пациентов с опухолью ГМ (сравниваемые показатели: АКТГ-У, К-У ( $p<0,01$ )).

Вегетативная нестабильность была выше у пациентов с СВЧК в течение всего периода исследования (сравниваемые показатели: АД, ЧСС, температура, ИК ( $p<0,01$ )).

Между 4 и 9 группами (пациенты с неблагоприятным исходом) выявлены следующие различия. Вегетативная нестабильность была выше у пациентов с опухолью ГМ в течение всего периода исследования (сравниваемые показатели: ЧСС, ИК ( $p<0,01$ )).

Активность ГНС в период проведения НВС была выше у пациентов с СВЧК (сравниваемые показатели: АКТГ-У, АКТГ-В, К-У ( $p<0,01$ )).

Цитокиновый ответ: уровни ИЛ-6 в течение всего периода наблюдения были выше у пациентов с СВЧК ( $p<0,01$ ), а уровни ИЛ-8, ИЛ-10 были выше у больных с опухолью ГМ ( $p<0,01$ ).

Таким образом, нейрогуморальный ответ был более выражен у пациентов с СВЧК, чем у больных, перенесших оперативное вмешательство по поводу опухоли головного мозга, за счет большей степени повреждения.

## 6.6. Ранжирование показателей

Пациенты с благоприятным исходом (1, 3, 6, 8 группы).

Симпатическая активность (ранжирование показателей ЧСС, ИК, температура) в течение всего периода наблюдения была максимально выражена у пациентов с ЧМТ ( $p<0,05$ ).

Воспалительный ответ (ранжирование показателей: Т<sup>0</sup>С, Leu, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, TNF- $\alpha$ ) в период проведения НВС был максимально выражен у пациентов с ЧМТ ( $p<0,05$ ), в период после прекращения НВС существенных различий между изучаемыми показателями не выявлено.

В активности ГНС (ранжирование показателей АКТГ-У, АКТГ-В, К-У, К-В) существенных различий не выявлено.

В активности ГТС (ранжирование показателей ТТГ, свT3, свT4) существенных различий не выявлено.

Пациенты с неблагоприятным исходом (2, 4, 7, 9 группы).

Симпатическая активность (ранжирование показателей АДсист, ЧСС, ИК, ПСГА) в течение всего периода наблюдения была максимально выражена у больных с ЧМТ ( $p<0,05$ ).

В воспалительном ответе (ранжирование показателей: Т<sup>0</sup>С, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, TNF- $\alpha$ ), активности ГНС (ранжирование показателей АКТГ-У, АКТГ-В, К-У, К-В), активности ГТС (ранжирование показателей ТТГ, свТ3, свТ4) существенных различий не выявлено.

#### 6.7. Алгоритмы диагностики осложнений и прогноза исхода заболевания

На основании проведенного исследования, полученных результатов были разработан алгоритм диагностики осложнений течения острого периода тяжелого повреждения головного мозга (Рисунок 6.1) и алгоритм прогнозирования исхода тяжелой ЧМТ, аневризматического САК, СВЧК не аневризматического генеза, осложненного течения послеоперационного периода у нейроонкологических больных (Рисунок 6.2).

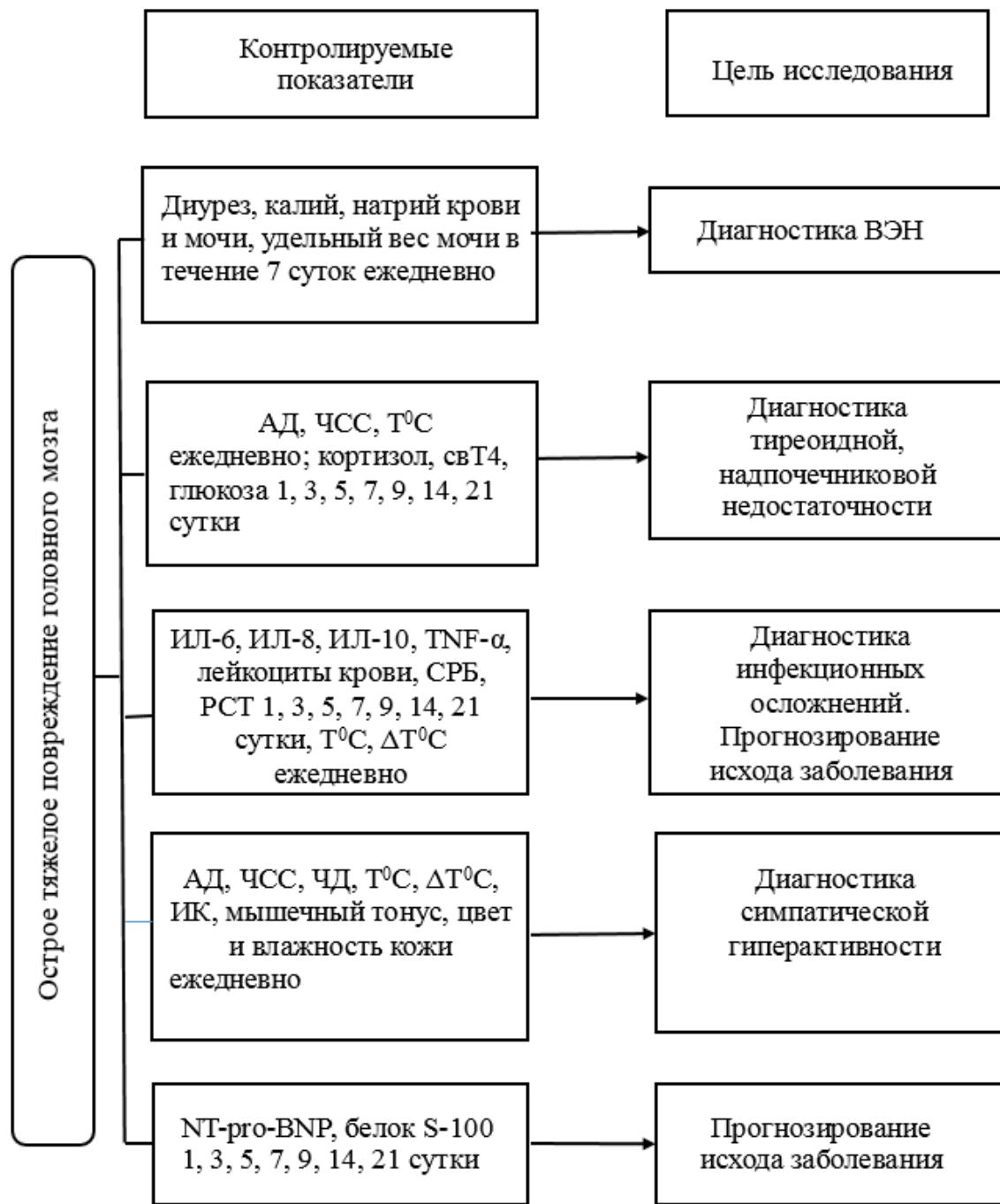


Рисунок 6.1 – Алгоритм диагностики осложнений острого тяжелого повреждения головного мозга

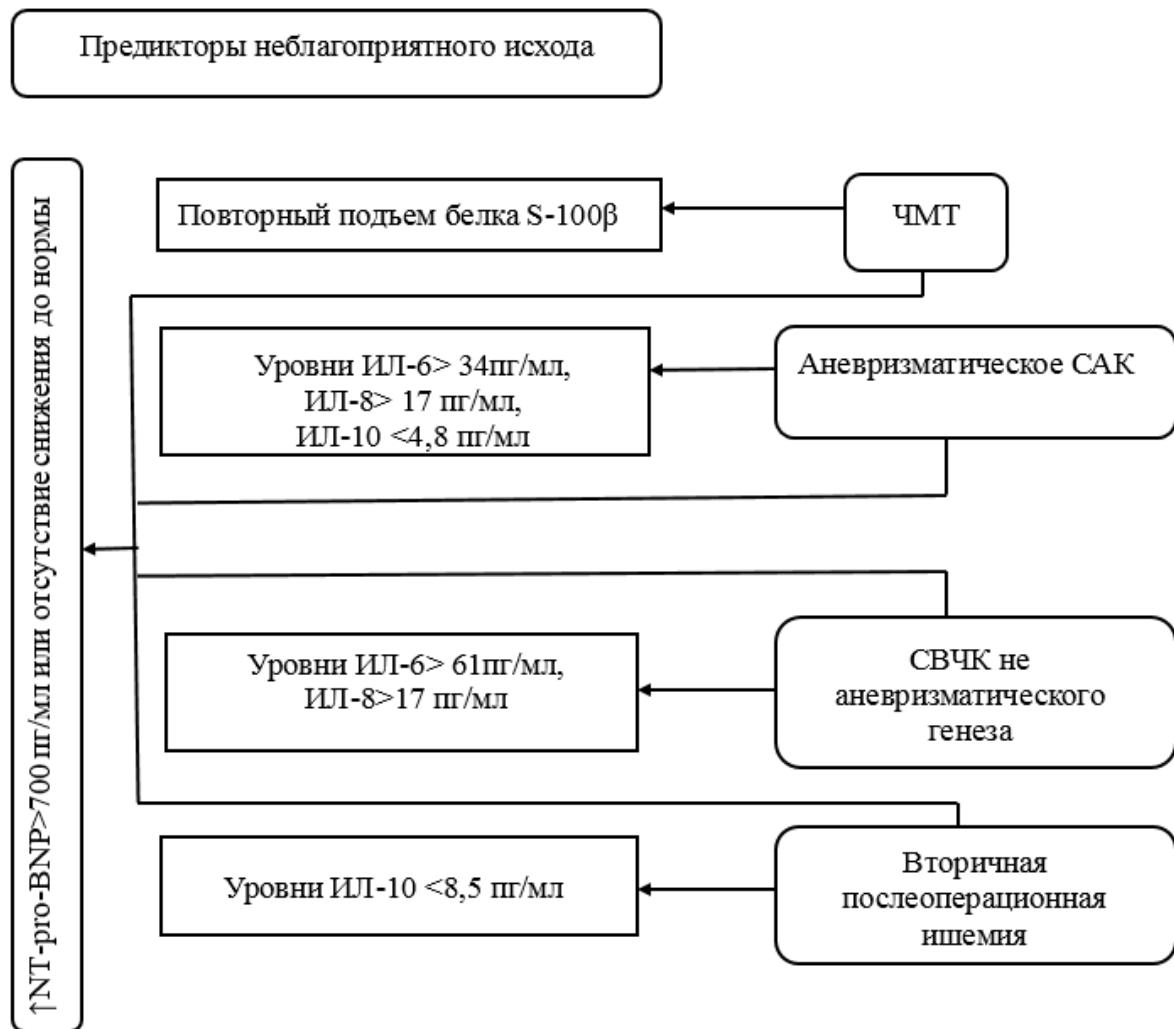


Рисунок 6.2 – Алгоритм определения исхода острого тяжелого повреждения головного мозга

## 6.8. Обсуждение

Проведенный анализ данных свидетельствует о том, что течение острого периода повреждения ГМ, нейрогуморальный ответ на повреждение однотипны, существенно не зависят от этиологии повреждения (травма, кровоизлияние, ишемия). Во всех случаях происходит активация иммунной системы (цитокиновый ответ), ГНС, вегетативной нервной системы, развитие водно-электролитных, органных нарушений, инфекционных осложнений. Некоторые различия наблюдаются в степени выраженности нейрогуморального ответа, частоте развития осложнений. Эти различия наиболее выражены среди групп пациентов с благоприятным исходом. Наиболее выраженный ответ со стороны

нейроиммunoэндокринной, вегетативной системы, наибольшее количество органных и трофических нарушений наблюдалось у пациентов с ЧМТ. Вероятно, механическое повреждение мозговой ткани, вторичная ишемия, нарушения ликвороциркуляции оказывают наибольшее стимулирующее воздействие на нейроглию (выработка цитокинов), диэнцефальные структуры ствола головного мозга (вегетативная нестабильность, нейроэндокринный ответ, органные нарушения). Наибольшие различия выявляются в ответе иммунной и вегетативной систем. Реакция гипофизарно-надпочечникой и гипофизарно-тиреоидной систем на повреждение ГМ имеет сходную степень выраженности во всех исследуемых группах.

Между группами пациентов с неблагоприятным исходом существенной разницы в течение острого периода повреждения головного мозга практически не выявляется. Возможно, это связано с тем, что, чем больше тяжесть повреждения мозга, тем однотипнее будет ответ на повреждение. Нельзя исключить роль определенных генетических факторов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие нейрохирургии, интенсивной терапии создает предпосылки к повышению выживаемости пациентов с острым тяжелым повреждением головного мозга. Важными задачами современной медицины, на наш взгляд, являются снижение инвалидизации и улучшение качества жизни пациентов, своевременная оценка прогноза заболевания. Решение этих задач невозможно без понимания механизмов адаптации и дезадаптации, возникающих в ответ на повреждение. В своей работе мы оценивали нейрогуморальный ответ на острое тяжелое повреждение головного мозга. Мы провели сравнительный анализ нейрогуморальных изменений в зависимости от этиологии повреждения головного мозга: спонтанное внутричерепное кровоизлияние, черепно-мозговая травма, послеоперационные дизгемические нарушения в головном мозге у нейроонкологических больных. При анализе учитывалось функциональное состояние пациента, в частности период проведения НВС и период после её прекращения. Для нас было важным оценить стресс-лимитирующее влияние НВС на нейроиммуноэндокринную систему, на основании полученных данных разработать алгоритмы лечения данной группы пациентов.

Полученные в результате исследования данные свидетельствуют о развитии выраженного нейрогуморального ответа на тяжелое повреждение головного мозга. Этот ответ развивался со стороны нейроэндокринной, нейроиммунной системы на межклеточном и органном уровнях. Степень выраженности, адекватности и гармоничности адаптивных реакций имела определенные сходства и различия в зависимости от этиологии повреждения, исхода заболевания.

Вне зависимости от этиологии повреждения, у всех пациентов развивался выраженный воспалительный ответ (температурная реакция, повышенные уровни цитокинов и лейкоцитов). Повреждение головного мозга вызывало более выраженный цитокиновый ответ, чем присоединяющиеся в динамике инфекционные осложнения. Это хорошо видно по уровням провоспалительных цитокинов у пациентов с ЧМТ, СВЧК. Обращает на себя внимание выраженный

ответ нейроглии на кровоизлияние, уровни цитокинов в ликворе в сотни и тысячи раз превышают показатели цитокинов в крови. При сравнении выраженности воспалительного ответа у нейроонкологических пациентов обращает на себя внимание то, что в группе сравнения, у больных с неосложненным течением послеоперационного периода, уровни ИЛ-6, СРБ были выше, чем в исследуемых группах. Этот факт указывает на то, что НВС ограничивает воспалительный ответ на повреждение, в данном случае – операционную травму.

Со стороны нейроэндокринной системы также выявлялись существенные изменения. Так в острейшем периоде повреждения во всех группах наблюдалось повышение активности ГНС, изменялся суточный ритм секреции гормонов. Последнее явление может быть связано как с повышением активности ГНС, так и с нарушением циркадности ритмов выработки тропных гормонов вследствие повреждения эпифиза, гипоталамуса и гипофиза; нарушением ритмов сна и бодрствования. НВС ограничивала активность ГНС и САС. При этом в группе больных, не получавших клонидин (группа сравнения), активность ГНС и САС были выше, чем в исследуемых группах.

Следует подчеркнуть, что именно динамический контроль уровней АКТГ и кортизола позволил своевременно выявлять развитие надпочечниковой недостаточности. Снижение этих показателей, даже при сохранении их уровней в пределах референсных значений, при сохраняющемся тяжелом, нестабильном состоянии пациента будет свидетельствовать об относительном дефиците кортикостероидов.

Выявленные корреляции между изменениями активности ГНС и цитокиновым ответом свидетельствовали о сохраненной сопряженности функций нейроиммунной и нейроэндокринной систем. При сравнении количества корреляций в зависимости от функционального состояния и исхода было выявлено, что наибольшее количество корреляций у пациентов с благоприятным исходом отмечалось в период проведения НВС.

Реакция на повреждение со стороны гипофизарно-тиреоидной системы была достаточно однотипной. НВС угнетала синтез ТТГ, уровни тиреоидных

гормонов в большинстве наблюдений не выходили за пределы нормальных значений и клинически их уровень был достаточным. У ряда больных с ЧМТ и СВЧК с неблагоприятным исходом отмечалось развитие вторичного гипотиреоза и синдрома «низкого Т3». Решение вопроса о заместительной гормональной терапии в каждом случае решался индивидуально.

Ограничение активности ГНС, САС, ГТС в условиях НВС, когда ограничены метаболические потребности организма, на наш взгляд является физиологически целесообразным.

Изменения уровней СТГ и ПРЛ закономерно отражали динамику стрессорного ответа на повреждение головного мозга во всех исследуемых группах.

У всех пациентов мужского пола происходило снижение уровней тестостерона – угнетение гипофизарно-гонадной оси на фоне стресса. У больных с благоприятным исходом тестостерон через 10-12 дней начинал нарастать, а при неблагоприятном исходе оставался низким или продолжал снижаться, то есть сохранялось угнетение гипофизарно-гонадной оси на фоне длительного критического состояния.

Разница в частоте развития центрального несахарного диабета и синдрома церебральной потери соли прослеживалась только среди групп пациентов с благоприятным исходом. Эти синдромы чаще развивались у пациентов с ЧМТ, реже – у больных с аневризматическими САК. Следует отметить, что своевременная диагностика, адекватная терапия позволили избежать развития водно-электролитного дисбаланса.

Метаболические изменения, клинические и лабораторные признаки катаболического синдрома развивались во всех исследуемых группах. У пациентов с благоприятным исходом в динамике наблюдалась нормализация показателей. Проведенное исследование показало, что среди групп пациентов с благоприятным исходом наиболее выраженный ответ со стороны эндокринной, иммунной систем, наиболее выраженные метаболические органные, трофические нарушения

наблюдались у больных с ЧМТ. Вероятно, это связано с многофакторным патогенезом повреждения при тяжелой ЧМТ.

У пациентов с неблагоприятным исходом на фоне нарастающих нейроиммunoэндокринных изменений усугублялись метаболические, органные нарушения, присоединялись инфекционные осложнения. Течение острого периода повреждения головного мозга различной этиологии у пациентов с неблагоприятным исходом не имело существенных отличий.

Отсутствие значимых различий среди групп пациентов с неблагоприятным исходом, объясняется, вероятно, с тем, что процессы, связанные с необратимой дезапатацией и дезрегуляцией протекают однотипно, вне зависимости от этиологии и, нередко, силы повреждения. Можно предположить, что генетические факторы (до сих пор не до конца изученные) детерминируют ответ организма на повреждение, применяемые нами методы лечения.

Прогностическими маркерами исхода явились NT-proBNP, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, TNF- $\alpha$ . Чем выше были уровни противовоспалительного уровня ИЛ-10, тем выше был шанс благоприятного исхода, в то время как высокие уровни ИЛ-6, ИЛ-8 и NT-proBNP регистрировались преимущественно у пациентов с неблагоприятным исходом. Высокие коэффициенты корреляции между уровнями NT-proBNP, К-У, ИЛ-6, ИЛ-10, КК, ЛДГ являются косвенными показателями того, что NT-proBNP – один из стрессорных гормонов, достоверно отражающих степень повреждения головного мозга и нейровоспаления. Мозговой натрийуретический пептид (его уровень мы оценивали по концентрации NT-proBNP) представляется нам очень перспективным как биомаркер повреждения ГМ и исхода заболевания. При повышении уровня NT-pro-BNP более 700 пг/мл и/или отсутствии его снижения до нормальных показателей в динамике отмечался неблагоприятный исход заболевания – глубокая инвалидизация или летальный исход. NT-proBNP обладает более надежными прогностическими качествами, чем белок S-100 $\beta$ . Наше исследование показало, что значительное повышение NT-proBNP редко сопровождается натрийурезом. Учитывая высокий коэффициент корреляции уровней NT-proBNP и провоспалительных цитокинов, нельзя

исключить, что последние стимулируют выработку МНП. Его биологическая роль при повреждении головного мозга в настоящее время окончательно не изучена.

Сохранение сопряженности между основными гомеостатическими параметрами, иммунным, эндокринным ответом является предиктором благоприятного исхода и показателем сохранности регуляторных и интегративных функций ствола головного мозга. В большинстве наблюдений именно в период проведения НВС наблюдалось максимальное число корреляций между исследуемыми показателями.

Наше исследование показало, что альфа-2 адреноагонист клонидин обладает выраженными стресс-лимитирующими свойствами.

НВС не подавляет функцию эндокринной и иммунной системы, а оказывает стресс лимитирующее действие, способствуя сопряженности межклеточных и межорганных уровней взаимодействия, активности ГНС, САС с метаболическими потребностями организма в данных функциональных условиях.

НВС, как и любая другая методика имеет свои показания и осложнения. Выбор оптимальной длительности её проведения решается индивидуально и зависит в том числе от выраженности нейрогуморальных нарушений. Понимание того, какие патологические процессы лежат в основе этих нарушений позволяют определить необходимую продолжительность НВС и избежать осложнений, связанных с длительным введением используемых препаратов.

Проведенный анализ оптимальной продолжительности НВС показал, что для пациентов с ЧМТ и аневризматическими САК она составляет 7-10 суток, в то время как для нейроонкологических пациентов с осложненным течением послеоперационного периода – не больше 5. Нам представляется это связано с тем, что патологические процессы, развивающиеся вследствие травмы или аневризматического САК (отек, нарушение ауторегуляции мозгового кровотока, механическое повреждение мозгового вещества, активность нейровоспалительных процессов, нейроэндокринных изменений) требуют более продолжительной медикаментозной защиты мозга, которая будет активировать филогенетически более древние механизмы адаптации, препятствовать

образованию патологических систем, способствовать сохранению регуляторных и интегративных функций ствола головного мозга.

У нейроонкологических больных изменения, возникающие в ходе оперативного вмешательства, развиваются на фоне уже имеющегося патологического процесса, к которому мозг в той или иной степени адаптировался, эта «травма» происходит в то время, когда мозг «защищен» проводимым наркозом. Кроме того, острейшие процессы ишемии и реперфузии протекают в более короткие сроки, чем патологические процессы, вызванные ЧМТ и СВЧК.

Таким образом, в результате проведенного исследования выделены основные паттерны нейрогуморальных нарушений при остром тяжелом повреждении головного мозга различной этиологии, определена роль нейровегетативной стабилизации и ее компонентов в терапии этого состояния, выявлены биомаркеры исхода заболевания, решена поставленная проблема – оптимизация методов консервативной терапии у больных с тяжелым повреждением головного мозга на основе изучения интегрированности нейрорефлекторных, нейрогуморальных и межклеточных реакций.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В рамках проведенного исследования невозможно было осветить все аспекты обширной проблемы, касающейся оценки нейрогуморальных нарушений, возникающих в островом периоде тяжелого повреждения головного мозга. Перспективным направлениями являются: изучение адаптационных механизмов на молекулярно-клеточном и генетическом уровнях; поиск новых биомаркеров прогноза течения заболевания и исходов; дальнейшая разработка алгоритмов лечения пациентов с острым тяжелым повреждением головного мозга.

## ВЫВОДЫ

1. Клинически значимыми нейрогуморальными нарушениями являются: водно-электролитные (центральный несахарный диабет и синдром церебральной потери соли), катаболический синдром, стресс-индуцированная гипергликемия, а также симптомы, связанные с симпатической гиперактивностью.

2. Основные различия в течение острого периода повреждения головного мозга выявлены у больных с благоприятным исходом заболевания. У пациентов с черепно-мозговой травмой в сравнении с больными со спонтанными внутричерепными кровоизлияниями и нейроонкологическими пациентами с осложненным течением послеоперационного периода развивается наиболее выраженный ответ со стороны нейроиммunoэндокринной системы (выше уровни АКТГ, кортизола, СТГ, пролактина, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, TNF- $\alpha$  ( $p<0,01$ )), симпатической нервной системы (выше уровень пароксизмальной симпатической гиперактивности ( $p<0,01$ )), чаще развиваются водно-электролитные, трофические и органные нарушения ( $p<0,05$ ). Среди больных с неблагоприятным исходом значимой разницы в течение острого периода повреждения не выявлялось.

3. Нейровегетативная стабилизация (фентанил, клонидин, тиопентал натрия) оказывает стресс лимитирующее, вегетостабилизирующее действие (в период её проведения уровни АКТГ, кортизола, пароксизмальной симпатической гиперактивности ниже, чем после прекращения её проведения,  $p<0,05$ ), ограничивает нейровоспалительный ответ, способствует сохранности интегрированного и сопряженного ответа на острое тяжелое повреждение головного мозга, что проявляется большим числом корреляций между основными гомеостатическими параметрами.

4. Отсутствие в структуре нейровегетативной стабилизации альфа-2 адреноагониста клонидина приводит к уменьшению её вегетостабилизирующего эффекта: уровни СТГ, пролактина, активность симпатической нервной системы были выше у больных, не получавших в структуре нейровегетативной стабилизации клонидин ( $p<0,05$ ).

5. Прогностически значимыми биомаркерами неблагоприятного исхода заболевания являются: NT-pro-BNP (повышение более 700 пг/мл и/или отсутствие его снижения в динамике до нормальных показателей); для пациентов с аневризматическими САК – уровни ИЛ-6 больше 34 пг/мл, ИЛ-8 – больше 17 пг/мл, ИЛ-10 – меньше 4,8 пг/мл; для пациентов со спонтанным внутричерепным кровоизлиянием гипертонического генеза или вследствие разрыва АВМ – уровни ИЛ-6 больше 61 пг/мл, ИЛ-8 больше 14,5 пг/мл; для нейроонкологических пациентов с осложненным течением послеоперационного периода – уровни ИЛ-10 меньше 8,5 пг/мл.

6. Мониторинг артериального давления, частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, диуреза, удельного веса мочи, уровней глюкозы, электролитов крови и мочи, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, TNF- $\alpha$ , NT-proBNP, белка S-100 $\beta$ , кортизола, тироксина, термометрия аксилярная и ректальная, анализ их динамики и корреляций основных гомеостатических показателей позволяют своевременно диагностировать развитие осложнений острого тяжелого повреждения головного мозга.

7. Нейровегетативная стабилизация является эффективным методом терапии пациентов с острым тяжелым повреждением головного мозга. Оптимальная длительность её проведения при ЧМТ и аневризматическом субарахноидальном кровоизлиянии – 7-10 суток, у пациентов, оперированных по поводу опухоли головного мозга с осложненным послеоперационным периодом – менее 5 суток. При проявлениях симпатической гиперактивности после прекращения нейровегетативной стабилизации эффективными средствами являются: альфа-2 адrenoагонисты, фенитоин, бета адреноблокаторы.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В острейшем периоде повреждения головного мозга показан ежедневный контроль гликемии, уровней электролитов крови и мочи с целью своевременной диагностики стресс индуцированной гипергликемии и водно-электролитных нарушений.
2. С целью своевременной диагностики гормональной недостаточности всем пациентам показано исследование уровней АКТГ, кортизола, ТТГ, сыворотки 4 не реже 1 раза в 5-7 дней. При развитии артериальной гипотензии, гипогликемии, брадикардии, тенденции к гипотермии исследования этих гормонов должно выполняться незамедлительно.
3. Определение уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, TNF- $\alpha$ ), NT-proBNP позволяет прогнозировать исход заболевания, развитие вторичных осложнений.
4. Базисной нейропротективной терапией в острейшем периоде тяжелого повреждения головного мозга следует считать проведение нейровегетативной стабилизации. Оптимальная структура: опиоидный анальгетик фентанил 0,5-1 мкг/кг/ч, альфа-2 адrenoагонист клонидин 0,2-0,5 мкг/кг/ч, тиопентал натрия 2-4 мг/кг/ч.
5. Оптимальная длительность проведения нейровегетативной стабилизации у пациентов с ЧМТ, аневризматическим САК – 7-10 суток, у пациентов, оперированных по поводу опухоли головного мозга с осложненным послеоперационным периодом – менее 5 суток.
6. Для оценки выраженности симпатической гиперактивности целесообразно использовать критерии, разработанные в ходе выполнения работы (таблицы 3.19, 3.20).
7. Оценка симпатической гиперактивности должна проводиться только в условиях нормоволемии,  $pO_2 > 60$  мм рт. ст. или  $SpO_2 > 95\%$ ,  $pCO_2 < 45$  мм рт. ст. в

артериальной крови, гликемии  $>3,5$  ммоль/л; использование дифференциальных критериев при первичной и каждой последующей оценке является обязательным.

8. Профилактикой развития симпатической гиперактивности, являются проведение нейровегетативной стабилизации и терапевтической гипотермии, в частности, крациоцеребральной гипотермии.

9. Схема проведения терапии симпатической гиперактивности во многом зависит от оценки по разработанным в ходе исследования критериям (рисунок 3.1). Длительность терапии определяется индивидуально.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

$\alpha_2$ -АГ – альфа-2 адrenoагонист

$\beta$ -АБ – бета адреноблокатор

АА – артериальная аневризма

АВМ – артериовенозная мальформация

АВП – аргинин вазопрессин (антидиуретический гормон – АДГ)

АД – артериальное давление

АДсист – систолическое артериальное давление

АКТГ – адренокортикотропный гормон

АКТГ-У - адренокортикотропный гормон – утренняя проба

АКТГ-В - адренокортикотропный гормон – вечерняя проба

АМФ – аденоzinмонофосфат

ВСА – внутренняя сонная артерия

ВЧГ – внутричерепная гипертензия

ВЧД – внутричерепное давление

ВЭН – водно-электролитные нарушения

ГАМК – гамма аминомасляная кислота

ГГНС – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система

ГК - глюкокортикоиды

ГМ – головной мозг

ГНС – гипофизарно-надпочечниковая система

ДКС – дизэнцефально-катаболический синдром

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИК – индекс Кердо

ИЛ – интерлейкин

Инс – инсулин

ИФР-1 – инсулин подобный фактор роста-1

К-В – кортизол – утренняя проба

КК – креатинкиназа

- КРГ – кортикотропин релизинг гормон  
КрД – криоскопическая дискриминанта  
К-У – кортизол – утренняя проба  
КЦГ – крациоцеребральная гипотермия  
ЛГ – лютеинизирующий гормон  
ЛДГ – лактатдегидрогеназа  
ЛСК – линейная скорость кровотока  
МК-Р2 – меланокортиковый рецептор 2 типа  
МНП – мозговой натрийуретический пептид  
МРТ – магнитно-резонансная томография  
НВС – нейровегетативная стабилизация  
НПВС – нестероидные противовоспалительные средства  
НД – несахарный диабет  
НТЗ – нетиреоидные заболевания  
НУП – натрийуретический пептид  
ОБ – общий белок  
Оsm - осmolальность  
ОЦК – объем циркулирующей крови  
ПНП – предсердный натрийуретический пептид  
ПОМК – проопиомеланокортицин  
ПРЛ – пролактин  
ПСГА – пароксизмальная симпатическая гиперактивность  
САК – субарахноидальное кровоизлияние  
СМА – средняя мозговая артерия  
СМЖ – спинномозговая жидкость  
свT3 – свободный Т3  
свT4 – свободный Т4  
САС – симпатаoadреналовая система  
СВЧК – спонтанное внутричерепное кровоизлияние  
СКТ – спиральная компьютерная томография

СТГ – соматотропный гормон

Т3 – трийодтиронин

Т4 – тироксин

ТРГ – тиреотропин релизинг гормон

ТТГ – тиреотропный гормон

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ЦАМФ – циклический аденоzinмонофосфат

ЦВД – центральное венозное давление

ЦНС – центральная нервная система

ЦПД – церебральное перфузионное давление

ЧД – частота дыхания

ЧМТ – черепно-мозговая травма

ЧСС – частота сердечных сокращений

ШИГ – шкала исходов Глазго

ШКГ – шкала комы Глазго

CSWS – cerebral salt wasting syndrome – синдром церебральной потери соли

Leu – лейкоциты

Na<sup>+</sup> - натрий

NT-proBNP - N-terminal prohormone brain natriuretic peptide – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида или натрийуретического пептида типа В

PCT – прокальцитонин

SIADH – Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion – синдром неадекватной секреции АДГ

T<sup>0</sup>С – температура

ΔT<sup>0</sup>С – разница между ректальной и аксилярной температурами

TNF-α - tumor necrosis factor – alpha – фактор некроза опухоли-альфа

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авазбакиева, М.Ф. Изменения содержания кортикостероидов при адаптации к высокогорью / М. Ф. Авазбакиева, Р. О. Джантлеуова, С. С. Маркина // В кн.: Человек и среда. – Л. : Наука, 1975. – С. 76–81.
2. Акмаев, И.Г. Физиология регуляторных систем и дисрегуляторная патология / И. Г. Акмаев // В кн.: Дисрегуляционная патология / под. ред. Г. Н. б. – М. : Медицина, 2002. – С. 79–97.
3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. – М. : УП Принт, 2015. – Вып. 7. – 168 с.
4. Алешин, Б.В. Гистофизиология гипоталамо-гипофизарной системы / Б. В. Алешин. – М. : Медицина, 1971. – 440 с.
5. Алешин, Б.В. Значение гипоталамуса в эволюции взаимоотношений между нервной и эндокринной системами / Б. В. Алешин // Общая биология. – 1976. – Т. 37. – № 3. – С. 403–415.
6. Анестезия Рональда Миллера : руководство в 4 т. / под ред. Р. Миллера. – М. : Человек, 2015. – 3328 с.
7. Анохин, П.К. Очерки по физиологии функциональных систем / П. К. Анохин. – М. : Медицина, 1975. – 446 с.
8. Баклаваджян, О.Г. Нейронная организация гипоталамо-висцеральной рефлекторной дуги / О.Г. Баклаваджян. – Л. : Наука, 1988. – 84 с.
9. Балаболкин, М.И. Фундаментальная и клиническая тироидология / М. И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В. М. Креминская. – М. : Медицина, 2007. – 816 с.
10. Боголепова, И.Н. Строение и развитие гипоталамуса человека / И. Н. Боголепова. – Л. : Медицина, 1968. – 176 с.
11. Борщаговский, М.Л. Клинические типы патофизиологических реакций на операционную и неоперационную травму головного мозга /

- М. Л. Борщаговский, Ю. В. Дубикайтис // Сб.тр. 3-й конференции нейрохирургов Прибалтийских республик. – Рига, 1972. – С. 26–29.
12. Борщаговский, М.Л. Основные клинические синдромы витальных нарушений при тяжелых повреждениях черепа и головного мозга / М. Л. Борщаговский Ю. В. Дубикайтис // Вестник хирургии. – 1969. – № 1. – С. 103–106.
13. Бояджян, А.С. Интерлейкины и хемокины при остром ишемическом инсульте, отягощенном и не отягощенным диабетом / А. С. Бояджян,, Э. А. Аракелова, В. А. Айвазян, Л. А. Манукян // Цитокины и воспаление. – 2008. – № 1. – С. 40–43.
14. Brasick, E.O. Нейрохимические механизмы регуляции болевой чувствительности / Е. О. Brasick . – M. : Изд-во Университета дружбы народов, 1991. – 248 с.
15. Бурнашева, Г.А. Натрийуретические пептиды: использование в современной кардиологии / Г. А. Бурнашева, Д. А. Напалков // Вестник РАМН. – 2015. – № 70 (5). – С. 568–572.
16. Буров, Н. Е. Представления о механизме анестезиологических и лечебных свойствах ксенона / Н. Е. Буров // Анестезиология и реаниматология. – 2011. – № 2. – С. 58–62.
17. Быкова, А.Ю. Взаимосвязь динамики сывороточных концентраций интерлейкина-1 $\beta$ , интерлейкина-6 и интерлейкина-10 с клиническими данными в остром периоде ишемического инсульта в зависимости от стратегии реперфузионной терапии / А. Ю. Быкова, А. А. Кулеш, Н. А. Кайлева и соавт. // Бюллетень сибирской медицины. – 2019. – № 18 (4). – С. 16–25.
18. Вальдман, А.В. Нейрофармакология центральной регуляции сосудистого тонуса / А. В. Вальдман. – Л. : Медицина, 1976. – 326 с.
19. Вальдман, А.В. Нервная система и гомеостаз / А. В. Вальдман // Гомеостаз / под ред. П. Д. Горизонтова. – М. : Медицина, 1976. – С. 24–59.

20. Вальдман, А.В. Фармакологическая регуляция эмоционального стресса / А. В. Вальдман, М. М. Козловская, О. С. Медведев. – М.: Медицина, 1979. – 360 с.
21. Вальдман, А.В. Центральные механизмы боли / А. В. Вальдман, Ю. Д. Игнатов. – Л. : Наука, 1976. – 192 с.
22. Введенский, Н.Е. Возбуждение, торможение и наркоз / Н. Е. Введенский. – СПб. : Тип. М. М. Стасюлевича, 1901. – 115 с.
23. Введенский, Н. Е. Учение о координационной деятельности нервной системы / Н. Е. Введенский, А. А. Ухтомский. – М. : Медгиз, 1950. – 68 с.
24. Вейн, А. М. Заболевания вегетативной нервной системы: руководство для врачей / А. М. Вейн. – М. : Медицина, 1991. – С. 20–130.
25. Внутричерепные менингиомы / под ред. Г. С. Тиглиева, В. Е. Олюшина, А. Н. Кондратьева. – СПб. : Изд-во РНХИ им. проф. А. Л. Поленова, 2001. – 560 с.
26. Гаркави, Л.Х. Адаптационные реакции и резистентность организма / Л. Х. Гаркави, Е.Б. Квакина, М. А. Уколова. – Ростов н/Д : Изд-во Ростовского ун-та, 1990. – 224 с.
27. Голанов, Е.В. Участие эндогенной опиоидной системы в формировании ответной реакции организма на стрессовые воздействия / Е. В. Голанов, А. А. Фуфачева, Г. М. Черкович Г. М. // Кардиология. – 1986. – № 6. – С. 67–71.
28. Гриневич, В. В. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия в системе: гипоталамус–гипофиз–кора надпочечников при воспалении / В. В. Гриневич, О. В. Волкова, И. Г. Акмаев // Успехи современного естествознания. – 2003. – № 5. – С. 10–14.
29. Гусев, Е.И. Неврология и нейрохирургия / Е. И. Гусев, А. Н. Коновалов, Г. С. Бурд. – М. : Медицина, 2000. – 347 с.
30. Девойно, Л.В. Нейромедиаторные системы в психонейроиммуномодуляции: дофамин, серотонин, ГАМК, нейропептиды / Л. В. Девойно, Р. Ю. Ильюченок. – Новосибирск : ЦЭРИС, 1993. – 237 с.

31. Дедов, И. И. Биоритмы гормонов / Дедов В. И. – М. : Медицина, 1992. – 256 с.
32. Дерюгина, А. В. Молекулярно-клеточные механизмы реализации стресс-реакции организма / А. В. Дерюгина, А. А. Мартусевич, Т. А. Веселова // Известия Уфимского научного центра РАН. – 2015. – № 3. – С. 58–63.
33. Диагностика и лечение несахарного диабета у взрослых. Клинические рекомендации. – М. : Министерство здравоохранения РФ, 2018. – 44 с.
34. Диагностика и тактика при инсульте в условиях общей врачебной практики, включая первичную и вторичную профилактику. Клинические рекомендации. – М. : Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) Российской Федерации, 2013. – 33 с.
35. Ермакова, И.В. Современные представления о механизмах регуляции функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы / И. В. Ермакова // Новые исследования. – 2014. – № 4(41). – С. 77–86.
36. Жданов, Г.Н. Изучение содержания провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных в остром периоде ишемического инсульта / Г. Н. Жданов, М. М. Герасимова // Цитокины и воспаление. – 2006. – № 5(1). – С. 27–30.
37. Зайчик, А.Ш. Основы общей патологии: учебное пособие. Ч. 1: Основы общей патофизиологии / А. Ш. Зайчик, Л. П. Чурилов. – СПб.: Элби, 1999. – 824 с.
38. Зайчик, А.Ш. Основы патохимии / А. Ш. Зайчик, Л. П. Чурилов. – СПб.: Элби, 2000. – 688 с.
39. Зильбер, А.П. Клиническая физиология в анестезиологии и реаниматологии / А. П. Зильбер. – М.: Медицина, 1984. – С. 113–135.
40. Игнатов, Ю.Д. Адренергические механизмы регуляции боли / Ю. Д. Игнатов, А. А. Зайцев // Вестник РАМН. – 1998. – № 1. – С. 26.
41. Игнатов, Ю.Д. Современные аспекты терапии боли: опиаты / Ю. Д. Игнатов, А. А. Зайцев // Качественная клиническая практика. – 2001. – № 2. – С. 2–13.

42. Игнатов, Ю.Д. Теоретические основы и прикладные аспекты фармакологической регуляции боли / Ю. Д. Игнатов // Тез. докл. всесоюз. конф. экспериментальной и клинич. фармакологии болеутоляющих средств. – Л., 1986. – С. 14–17.
43. Клиническая фармакология. Национальное руководство / под ред. Ю. Б. Белоусова, В. Г. Кукаса, В. К. Лепахина, В. И. Петрова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 976 с.
44. Клыпа, Т.В. Гипергликемия критических состояний / Т. В. Клыпа, М. С. Орехова, Л. И. Забросаева // Сахарный диабет. – 2015. – № 1. – С. 33–41.
45. Кондратьев, А.Н. Клиническое обоснование некоторых физиологических принципов в хирургии опухолей головного мозга А. Н. Кондратьев, Г.С. Тиглиев // Хирургия внутричерепных экстракраниальных опухолей / под ред. Г. С. Тиглиева, В. Е. Олюшина. – СПб., 1997. – С. 16–22.
46. Кондратьев, А.Н. Нейровегетативная стабилизация как патогенетическая терапия повреждения головного мозга / А. Н. Кондратьев, Л. М. Ценципер, Е. А. Кондратьева, Р. В. Назаров // Анестезиология и реаниматология. – 2014. – № 1. – С. 82–84.
47. Кондратьев, А. Н. Нейротравма глазами анестезиолога-реаниматолога / А. Н. Кондратьев. – М. : Медицина, 2014. – 204 с.
48. Кондратьев, А.Н. Некоторые проблемы многокомпонентного наркоза при операциях на головном мозге / А. Н. Кондратьев // Нейроанестезиология и интенсивная терапия: Сб. науч. тр. РНХИ им. проф. А. Л. Поленова. – СПб., 1991. – С. 4–11.
49. Кондратьев, А.Н. О природе центрогенных реакций, возникающих в ходе хирургических операций на головном мозге / А. Н. Кондратьев // Анестезиология и реаниматология. – 1998. – № 2. – С. 36–40.
50. Кондратьев, А.Н. Сочетанное воздействие на опиоидную и адренергическую антиноцицептивные системы в анестезиологическом обеспечении нейроонкологических операций / А.Н. Кондратьев: автореферат дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 1992. – 42 с.

51. Кондратьев, А.Н. Способ лечение диэнцефально-кatabолического синдрома: Пат. 2330659 / А. Н. Кондратьев, Е. А Кондратьева, Л. М. Ценципер, А. М. Малова; опубл.10.08.2008.
52. Кондратьев, А.Н. Центрогенные реакции и их прогностическая значимость при операциях по поводу опухолей задней черепной ямки у детей / А. Н. Кондратьев, Е. А. Кондратьева, Л. М. Ценципер и соавт. // Анестезиология и реаниматология. – 2010. – № 1. – С. 20–22.
53. Коновалов, А.Н. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме / А. Н. Коновалов, Л. Б. Лихтерман, А. А. Потапов. – М. : АНТИДОР, 1998–2002. Т.1. – 550 с.
54. Корнева, Е.А. Введение в иммунофизиологию: учебное пособие / Е. А. Коренева. – СПб. : Элби, 2003. – 48 с.
55. Котина, Е.А. Иммунные реакции у пациентов с острым ишемическим инсультом / Е. А. Котина, Л. В. Новикова // Российский семейный врач. – 2013. – № 17(2). – С. 29–31. – Режим доступа: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-16-25>.
56. Кратин, Ю.Г. Неспецифические системы мозга / Ю. Г. Кратин, Т. С. Сотниченко. – Л. : Наука, 1987. – 158 с.
57. Крыжановский, Г.Н. Нейроиммunoэндокринные взаимодействия в норме и патологии / Г. Н. Крыжановский, И. Г. Акмаев, С. В. Магаева, С. Г. Морозов. – М. : Медкнига, 2010. – 287 с.
58. Крыжановский, Г.Н. Дизрегуляционная патология: руководство для врачей и биологов / под ред. Г. Н. Крыжановского. – М. : Медицина, 2002. – 630 с.
59. Лабори, А. Гибернотерапия (искусственная зимняя спячка) в медицинской практике / А. Лабори, П. Гюгенар. – М. : Медгиз, 1956. – 270 с.
60. Лебедева, Е.А. Особенности изменений цитокинового статуса при сочетанной черепно-мозговой травме / Е.А. Лебедева // Цитокины и воспаление. – 2011. – № 3. – С. 35–39.
61. Лихтерман, Л. Б. Нейротравматология: справочник / Л. Б. Лихтерман. – М. : Вазар-Ферро, 1994. – 415 с.

62. Макарченко, А.Ф. Межуточный мозг и вегетативная нервная система / А. Ф. Макарченко, А. Динабург. – Киев : Наукова думка, 1971. – 324 с.
63. Мамытова, Э.М. Особенности иммунных нарушений в остром периоде черепно-мозговой травмы / Э. М. Мамытова, Э. С. Майназарова, А. Т. Жусупова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2013. – № 4. – С. 57–61.
64. Маневич, А.З. Нейроанестезиология / А. З. Маневич, В. И. Салалыкин – М. : Медицина, 1977. – С. 21–32.
65. Манухин, Б.Н. Физиология адренорецепторов / Б. Н. Манухин. – М.: Наука, 1968. – 236 с.
66. Меерсон, Ф.З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации / Ф. З. Меерсон. – М.: Нурохия мед, 1993. – 331 с.
67. Меерсон, Ф.З. Адаптация к стрессовым ситуациям и физическим нагрузкам / Ф. З. Меерсон, М. Г. Пшениникова. – М. : Медицина, 1988. – 256 с.
68. Насонкин, О.С. Нейрофизиология шока / О. С. Насонкин, Э. В. Пашковский. – Медицина, 1984. – 152 с.
69. Неврология и нейрохирургия. Учебник. Том 2. Нейрохирургия. / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, А.Н. Коновалов – М. : ГОЭТАР-Медиа, 2018. – 408 с.
70. Неговский, В.А. Постреанимационная болезнь / В. А. Неговский, А. М. Гурвич, Е. С. Золотокрылова. – М. : Медицина, 1987. – С. 174–367.
71. Никифорова (Постникова), Т.А. Анализ современного состояния клинико-экспериментальных данных о взаимодействии нервной и иммунной систем / Т. А. Никифорова (Постникова), С.А. Песков, О.Б. Доронина // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – № 13(6). – С. 72–80.
72. Орбели, Л.А. Вопросы высшей нервной деятельности / Л.А. Орбели Лекции и доклады 1922–1949 гг. – М. ; Л.: Изд-во АН СССР. 1949. – 805 с.
73. Орбели, Л.А. Избранные труды. В 5 т. – М. ; Л. : Изд-во Акад. Наук СССР, 1961–1968.
74. Пальцев, М.А. Руководство по нейроиммуноэндокринологии / М.А. Пальцев, М. И. Кветной. – М.: Медицина, 2008. – С. 497–499.

75. Петровский, Б.В. Лечебный наркоз / Б. В. Петровский, С. Н. Ефуни. – М.; Будапешт : Медицина, 1967. – 236 с.
76. Пирадов, М.А. Инсульт. Современные технологии диагностики и лечения / М. А. Пирадов. – М. : МЕДпресс-информ, 2018. – 360 с.
77. Пискунов, А.К. Биомаркеры нейровоспаления / А.К. Пискунов // Нейрохимия. – 2010. – № 27(1). – С. 63–73.
78. Повещенко, А. Ф. Цитокины – факторы нейроэндокринной регуляции / А. Ф. Повещенко, В. В. Абрамов, В. А. Козлов // Успехи физиологических наук. – 2007, №38(3). – С. 40–44.
79. Попов, С. Е. Анатомия и физиология гипоталамо-гипофизарной системы / С. Е. Попов, В.А. Хилько // Опухоли гипофиза и хиазмально-селлярной области / под ред. Б. А. Самотокина, В. А. Хилько. – Л. : Медицина, 1985. – С. 36–50.
80. Попова, Л.М. Нейрореаниматология / Попова Л. М. – М. : Медицина, 1983. – 301с.
81. Потемкин, В.В. Неотложная эндокринология: руководство для врачей / В. В. Потемкин, Е.Г. Старостин. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 400 с.
82. Принципы диагностики и лечения больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения: методические рекомендации МЗ РФ. – М., 2000. – 16 с.
83. Пшенникова, М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии / М.Г. Пшенникова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2000 № 1. – С. 24–31.
84. Рекомендации по контролю гликемии у стационарных больных, разработанные Американской ассоциацией клинических эндокринологов и Американской диабетической ассоциацией // Международный эндокринологический журнал. – 2010. – № 1(25).
85. Розен, В.Б. Основы эндокринологии / В.Б. Розен. – под ред. О. В. Смирновой. – М. : Изд-во МГУ, 1994. – 382 с.

86. Рулева, Н.Ю. Маркеры воспаления, аутоантитела к нейроспецифическим антигенам и характер исхода у больных с острым ишемическим инсультом / Н. Ю. Рулева, Т. К. Люкова, Е. И. Гусев и соавт. // Журн. неврологии и психиатрии. Инсульт. – 2004. – № 12. – С. 60–65.
87. Руслякова, И.А. Клинико-физиологические характеристики центрогенных реакций и их значимость в хирургии опухолей задней черепной ямки / И. А. Руслякова : автореферат дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2004. – 24 с.
88. Рябов, Г.А. Гипоксия критических состояний / Г.А. Рябов. – М. : Медицина, 1988. – 287 с.
89. Рябов, Г.А. Синдромы критических состояний / Г.А. Рябов. – М. : Медицина, 1994. – 368 с.
90. Сабиров, Д.М. Эпидемиологические особенности черепно-мозгового травматизма / Д.М. Сабиров, А.Л. Росстальная, М.А. Махмудов // Вестник экстренной медицины. – 2019. – Т.12. – № 4. – С. 61–66.
91. Савин, И. А. Кортикостероидная терапия у нейрохирургических больных / И. А. Савин, В. Г. Амчеславский, А. П. Троицкий // Рос. журн. анестезии и интенсивной терапии. – 1999. – № 1. – С. 92–98.
92. Савин, И.А. Водно-электролитные нарушения в нейрореанимации / И. А. Савин, А. С. Горячев. – М. : ООО «Аксиом Графикс Юнион». – 2015. – 332 с.
93. Савин И.А. Интенсивная терапия в нейрохирургии / И.А. Савин, С.С. Лесина, Л.М. Ценципер // Интенсивная терапия. Национальное руководство: в 2 т. Т. 1. / под. ред. Б. Р. Гельфанд, А. И. Салтанова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 377-397.
94. Савин, И.А. Рекомендации по интенсивной терапии у пациентов с нейрохирургической патологией / под ред. И. А. Савина, М. С. Фокина, А. Ю. Лубнина. – М. : НИИ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко РАМН, 2014. – 168 с.
95. Самотруева, М.А. Нейроиммуноэндокринология: современные представления о молекулярных механизмах / М. А. Самотруева // Immunology. – 2017. – № 38(1). – С. 49–59.

96. Сперанский, А.Д. Нервная трофика в теории и практике медицины / А. Д. Сперанский. – М. : Изд-во ВИЭМ, 1936. – 148 с.
97. Старкова, Н. Т. Клиническая эндокринология: руководство / под. ред. Старковой Н. Т. 3-е изд. – СПб.: Питер, 2002. – 576 с.
98. Судаков, К.В. Общая теория функциональных систем / К. В. Судаков. – М. : Медицина, 1984. – 224 с.
99. Судаков, К.В. Развитие теории функциональных систем в научной школе П. К. Анохина / К. В. Судаков // Вестник международной академии наук. – 2011. – № 1. – С. 15–19.
100. Судаков, К.В. Системные механизмы эмоционального стресса / К. В. Судаков. – М. : Медицина, 1981. – 232 с.
101. Теппермен, Дж. Физиология обмена веществ и эндокринной системы / Дж. Теппермен, Х. Теппермен // Вводный курс. – М. : Мир, 1989. – 656 с.
102. Теряева, Н.Б. Возможности реализации адаптивных эффектов стресса после черепно-мозговой травмы / Н.Б. Теряева, А. В. Мошкин // Вопросы нейрохирургии. – 2016. – № 3. – С. 114–117.
103. Тигранян, Р.А. Гормонально-метаболический статус организма при экстремальных воздействиях / Р. А. Тигранян. – М.: Наука, 1990. – 288 с.
104. Ткаченко, Б.И. Нормальная физиология человека / Б. И. Ткаченко. 3-е изд. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 688 с.
105. Траилин, А.В. Белок S100β: нейробиология, значение при неврологической и психиатрической патологии / А. В. Траилин, О. А. Левада // Международный неврологический журнал. – 2009. – № 1(23). – С. 166–175.
106. Тяжелая черепно-мозговая травма. Клинические рекомендации. – М. : Министерство здравоохранения РФ, 2017. – 31 с.
107. Угрюмов, В.М. Висцеральная патология при поражениях центральной нервной системы / В. М. Угрюмов. – Л. : Медицина, 1975. – 304 с.
108. Усватова, И.Я. Изучение особенностей патофизиологических реакций при нейрохирургическом стрессе / И. Я. Усватова, Н. В. Сперанская, Р. Ф.

- Ильичева // Сб. научн. работ. Интенсивная терапия, реанимация и анестезия в нейрохирургии. – М., 1982. – С. 28–36.
109. Хасанова, Д.Р. Инсульт. Современные подходы диагностики, лечения и профилактики: методические рекомендации / Д. Р. Хасанова, В.И. Данилов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 352 с.
110. Хлуновский, А.Н. Послеоперационная интенсивная терапия больных после удаления опухолей хиазмально-селярной области / А. Н. Хлуновский, С. Е. Попов // Опухоли гипофиза и хиазмально-селярной области / под ред. Б. А. Самотокина, В. А. Хилько. – Л. : Медицина, 1985. – С. 276–287.
111. Цыганок, С.С. Влияние цитокинов на функции нервных клеток / С. С. Цыганок, А. П. Парахонский // Современные научноемкие технологии. – 2007. – № 2. – С. 81–82.
112. Чернова, Н.М. Общая экология / Н. М. Чернова, А. М. Былова. – М.: Дрофа, 2004. – 416 с.
113. Шевелев, О.А. Применение крациоцеребральной гипотермии в нейрохирургии / О. А. Шевелев, А. В. Бутров, А. Н. Кондратьев, А. В. Шестов // Эфферентная терапия. – 2011. – № 17(3). – С. 16–18.
114. Шевелев, О.А. Терапевтическая гипотермия / О. А. Шевелев. – М.: Изд. РУДН, 2019. – 256 с.
115. Шеффер, Д.Г. Диэнцефальные синдромы / Д.Г. Шеффер – М.: Медгиз, 1962. – 307 с.
116. Эндокринология: Национальное руководство / под. ред. И. И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2009. – 1072 с.
117. Эндокринология: Российские клинические рекомендации / под. ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2016. – 592 с.
118. Abadi, M.R. Pituitary function impairment after moderate traumatic brain injury / M. R Abadi, M. Ghodsi, M. Merazin, H. Roozbeh // Acta Med Iran. – 2011. – N 49(7). – P. 438–441.
119. Abraham, K. E. The effects of endogenous interleukin-10 on gray matter damage and the development of pain behaviors following excitotoxic spinal cord injury in

- the mouse / K. E Abraham, D. McMillen, K. L. Brewer // Journal of Neuroscience. – 2004. – N 124. – P. 945–952.
120. Adrian, H. Biomarkers of Traumatic / H. Adrian, K. Mårten, N. Salla, V. Lasse // Brain Injury: Temporal Changes in Body Fluids eNeuro 8. – 2016. – December. – N 3 (6). – ENEURO.0294-16.2016. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0294-16.2016>
121. Agha, A. The natural history of post-traumatic hypopituitarism: implications for assessment and treatment / A. Agha, J. Phillips, P. O'Kelly et al // Am J. Med. – 2005. – N 118. – P. 1416.e1–1416.e7.
122. Aguilera, G. The molecular physiology of CRH neurons / G. Aguilera, Y. Liu // Front. Neuroendocrinol. – 2012. – N 33(1). – P. 67–84.
123. Aguilera, G. The parvocellular vasopressinergic system and responsiveness of the hypothalamic pituitary adrenal axis during chronic stress / G. Aguilera, S. Subburaju, S. Young, J. Chen // Prog. Brain Res. – 2008. – N 170. – P. 29–39. – Режим доступа: [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)00403-2](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)00403-2).
124. Aimaretti, G. Traumatic brain injury and subarachnoid haemorrhage are conditions at high risk for hypopituitarism: screening study at 3 months after the brain injury / G. Aimaretti et al. // Clin Endocrinol. – 2004 Sep. N 61(3). – P. 320–326. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2004.02094.x>.
125. Akiyama, H. Rat trachealepithelial responses to water avoidance stress / H. Akiyama, H. Amano H., J. Bienenstock // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2005. – N 116(2). – P. 318–324.
126. Al-Damluji, S. Francis D. Activation of central  $\alpha$ 1-adrenoceptors in humans stimulates secretion of prolactin and TSH, as well as ACTH / S. Al-Damluji, D. Francis // Am J. Physiol. – 1993. – V. 264. – N 2. – Pt. 1. – P. 208–214.
127. Arand, M. Early inflammatory mediator response following isolated traumatic brain injury and other major trauma in humans / M. Arand, H. Melzner, L. Kinzl et al. // Langenbecks Archives of Surgery. – 2001. N 386. – P. 241–248.
128. Bachis, A. Interleukin-10 released in human cerebrospinal fluid following traumatic brain injury may trigger nerve growth factor production in astrocytes / A.

- Bachis, A. M. Colangelo, S. Vicini et al. // Journal of Neuroscience. – 2001. – N 21. P. 3104–3112.
129. Badawi, O. Association between intensive care unit–acquired dysglycemia and in-hospital mortality / O. Badawi, M.D. Waite, S.A. Fuhrman, I.H. Zuckerman // Critical care medicine. – 2012. – N 40(12). – P. 3180–3188.
130. Baguley, I.J. A critical review of the pathophysiology of dysautonomia following traumatic brain injury / I. J. Baguley // Neurocrit Care. – 2008. – N 8. – P. 293–300.
131. Baguley, I.J. Autonomic complications following central nervous system injury / I. J. Baguley // Semin Neurol. – 2008. – N 28. – P. 716–725.
132. Baguley, I.J. Dysautonomia after traumatic brain injury: a forgotten syndrome? / I.J. Baguley, J.L. Nicholls, K.L. Felmingham et al. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 1999. – N 67. – P. 39–43.
133. Baguley, I.J. Paroxysmal sympathetic hyperactivity after acquired brain injury / I.J. Baguley, I. E. Perkes, J-F. Fernandez-Ortega et al. : consensus on conceptual definition, nomenclature, and diagnostic criteria // Journal of neurotrauma. – 2014. – N 31. – P. 1515–1520. – Режим доступа: <https://DOI.org/10.1089/neu.2013.3301>,
134. Baguley, I.J. The excitatory:inhibitory ratio model (EIR model): an integrative explanation of acute autonomic overactivity syndromes / I.J. Baguley // Med Hypotheses. – 2008. – N 70. – P. 26–35.
135. Banwell, V. Systematic review and stratified meta-analysis of the efficacy of interleukin-1 receptor antagonist in animal models of stroke / V. Banwell, E. S. Sena, M. R. Macleod // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. – 2009. – V.18 (4). – P. 269–276. – Режим доступа: <https://DOI.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2008.11.009>.
136. Bartalena, L. Lack of nocturnal serum thyrotropin surge after surgery / L. Bartalena // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 1990. – V. 70 – P. 293–296. – Режим доступа: <https://DOI.org/10.1210/jcem-70-1-293>.
137. Barton, R.N. Relationships among plasma cortisol, adrenocorticotrophin, and severity of injury in recently injured patients / R.N. Barton, H.B. Stoner, S.M.

- Watson // J. Trauma. –1987. – N 27(4). – P. 384–392. – Режим доступа: <https://DOI.org/10.1097/00005373-198704000-00007>.
138. Baruch, K. Breaking immune tolerance by targeting Foxp3(+) regulatory Tcells mitigates Alzheimer's disease pathology / K. Baruch, N. Rosenzweig, A. Kertser at all. // Nature Communications. – 2015. – N 6. – P. 7967.
139. Baxter, D. Pituitary dysfunction after blast traumatic brain injury / D. Baxter, D. J. Sharp, C. Feeney et al. // The UK BIOSAP study. Ann Neurol. – 2013. – N 74. – P. 527–536.
140. Behan, L.A. Neuroendocrine disorders after traumatic brain injury / L.A. Behan, J. Phillips, C. J. Thompson, A. Agha // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2008. – N 79. – P. 753–759. – Режим доступа: <https://10.1136/jnnp.2007.132837>.
141. Behrens, E. M. Cytokine Storm Syndrome Arthritis & Rheumatology / E. M Behrens, G. A. Koretzky. – 2017. – N 69(6). – P. 1135–1143.
142. Bendel, S. Pituitary-adrenal function in patients with acute subarachnoid haemorrhage: a prospective cohort study / S. Bendel // Critical care. – 2008. – V.12. – P. R126.
143. Bentham, J. Acquired growth hormone resistance in patients with hypercatabolism / J. Bentham, J. Rodriguez-Arnao, RJ. Ross // Hormone Research. – 1993. – N 40 (1–3). – P. 87–91. – Режим доступа: <https://10.1159/000183772>.
144. Benveniste, H. Anesthesia with dexmedetomidine and low-dose isoflurane increases solute transport via the glymphatic pathway in rat brain when compared with high-dose isoflurane / H. Benveniste, H. Lee, F. Ding, Q. Sun // Anesthesiology. – 2017. – V. 127. – P. 976 – 988. – Режим доступа: <https://DOI.org/10.1097/ALN.0000000000001888>.
145. Berardelli, R. Effect of acute and prolonged mineralocorticoid receptor blockade on spontaneous and stimulated hypothalamic-pituitary-adrenal axis in humans / R. Berardelli, I. Karamouzis, E. Marinazzo et al. // Eur. J. Endocrinol. – 2010. – V. 162(6). – P. 1067–1074.
146. Berendes, E. Secretion of brain natriuretic peptide in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage / E. Berendes, M. Walter, P. Cullen et al. // Lancet. –

1997. – Jan. 25. – N 349(9047). – P. 245-249. – Режим доступа: [https://DOI.org/10.1016/s0140-6736\(96\)08093-2](https://DOI.org/10.1016/s0140-6736(96)08093-2).
147. Besedovsky, H. Immunoregulatory feedback between interleukin-1 and glucocorticoid hormones / H. Besedovsky, A. del Rey, E. Sorkin et al. // Science. – 1986. – V. 233. – P. 652–654.
148. Bethea, J.R. Systemically administered interleukin-10 reduces tumor necrosis factor-alpha production and significantly improves functional recovery following traumatic spinal cord injury in rats / J. R. Bethea, H. Nagashima, M. C. Acosta et al. // Journal of Neurotrauma. – 1999. – N16. – P. 851–863.
149. Biberthaler, P. Elevated serum levels of S-100B reflect the extent of brain injury in alcohol intoxicated patients after mild head trauma / P. Biberthaler, T. Mussack, E. Wiedemann et al. // Shock. – 2001. – N 16. – P.97–101.
150. Bickel, M. The role of interleukin-8 in inflammation and mechanisms of regulation / M. Bickel // J. Periodontol. – 1993, May. – N 64(5) – Suppl. – P. 456–460.
151. Billiau, A. Interferon: the pathways of discovery. Molecular and cellular aspects / A. Billiau // Cytokine Growth Factor Rev. – 2006. – V. 17(5) – P. 381–409.
152. Blennow, K. Amyloid beta 1-42 and tau in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury / K. Blennow, B. Nellgard // Neurology. – 2004. – V. 62. – P. 159–160.
153. Boelen, A. Association between serum interleukin-6 and serum 3,5,3'-triiodothyronine in nonthyroidal illness / A Boelen, MC. Platvoet-Ter Schiphorst, WM. Wiersinga // J. Clin Endocrinol Metab. – 1993. – V 77. –P.1695–1699.
154. Boelen, A. Beyond low plasma T3: local thyroid hormone metabolism during inflammation and infection / A. Boelen, J. Kwakkel, E. Fliers // Endocr Rev. – 2011. – V. 32(5). – P. 670–93. – Режим доступа: <https://10.1210/er.2011-0007>.
155. Bole-Feysot, C. Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice / C. Bole-Feysot, V. Goffin, M. Edery et al. // Endocrine Reviews. –1998. – V. 19(3). – P. 225–68. – Режим доступа: <https://DOI.org/10.1210/edrv.19.3.0334>.

156. Bonaventura, A. Update on Inflammatory Biomarkers and Treatments in Ischemic Stroke / A. Bonaventura, L. Liberale, A. Vecchié et al. // Int. J. Mol. Sci. – 2016. – V. 17 (12). – P. e1967. – Режим доступа: <https://DOI.org/10.3390/ijms17121967>.
157. Boonen, E. Endocrine Responses to Critical Illness: Novel Insights and Therapeutic Implications / E. Boonen, E.J. Van den Berghe // Clin Endocrinol Metab. – 2014. – May. – N 99(5). – P. 1569–1582.
158. Bornstein, S.R. Cytokines and steroidogenesis / S. R. Bornstein, H. Rutkowski, I. Vrezas // Molecular and Cellular Endocrinology. – 2004. – V. 215. – N 1–2. – P. 135–141.
159. Boughey, J.C. Diabetes insipidus in the head-injured patient / J. C. Boughey, M. J. Yost, R. P. Bynoe // Am Surg. – 2004. – V. 70. – P. 500–503.
160. Brady, ed. by S. Basic Neurochemistry: Principles of molecular, cellular and medical neurobiology / ed. by S. Brady, G. Siegel et al. // Academic Press. – 8th ed. – 2011. – 1120 p.
161. Brambrink, A.M. Essential of neurosurgical anaesthesia and critical care / ed by A. M. Brambrink, J. R. Kirsch. – 2nd ed. – New York : Springer. – 2nd ed. – 2020. – 671 p.
162. Brea, D. Inflammatory and Neuroimmunomodulatory Changes in Acute Cerebral Ischemia / D. Brea, T. Sobrino, P. Ramos-Cabrera et. al. // Cerebrovasc Dis. – 2009. – V. 27. – Suppl.1. – P. 48–64.
163. Brewer, K. L. Neuroprotective effects of interleukin-10 following excitotoxic spinal cord injury / K. L. Brewer, J. R. Bethea, R. P. Yezierski // Experimental Neurology. – 1999. N 159. – P. 484–493.
164. Broderick, J.P. Initial and recurrent bleeding are the major causes of death following subarachnoid hemorrhage / J.P. Broderick, T.G. Brott et al. // Stroke – 1994. – N 25(7) – P. 1342–1347.
165. Brown, R.D. Epidemiology and natural history of vascular malformations of the central nervous system / eds. J. J. Jaffar, I. A. Awad, R. H. Rosenwasser. – Vascular malformations of the central nervous system. – 1999. – P. 129–147.

166. Brown, R.D. Incidence and prevalence of intracranial vascular malformations in Olmsted County Minnesota, 1965 to 1992 / R. D. Brown, D. O. Wiebers, J. C. Torner, W. M. O'Fallon. // Neurology. – 1996. – N 46(4). – P. 949–952.
167. Brunton, P.J. Attenuated hypothalamo-pituitary-adrenal axis responses to immune challenge during pregnancy: the neurosteroid opioid connection / P. J. Brunton, J. A. Russell // J. Physiol. – 2008. – V. 586, – N. 2. – P. 369–375.
168. Buckingham, J.C. Glucocorticoids: exemplars of multi-tasking // Br. J. Pharmacol. – 2006. – N 147 – Suppl 1. – P. 258–268.
169. Campbell, I. L. Neurologic disease induced in transgenic mice by cerebral overexpression of interleukin 6 / I. L. Campbell, C. R. Abraham, E. Masliah // Proceedings of the National Academy of Sciences USA. – 1993. – N. 90. – P. 10061–10065.
170. Cannon, W. B. Bodily Changes in Pain, Hunger, Fear and Rage: An Account of Recent Researches into the Function of Emotional Excitement / W. B. Cannon. – New York ; London : Appleton and Company, 1915. – 311 p.
171. Cannon, W.B. Autonomic neuro-effector systems / Cannon, W.B., A. Rosenblueth. – The Macmillan Company, 1937 – 229 c.
172. Card, J.P. The Hypothalamus: An overview of regulatory systems / J. P. Card L. W. Swanson // Fundamental Neuroscience / Edited by L. Squire, D. Berg, F. E. Bloom, S. du Lac, A. Ghosh, N. C. Spitzer. – 4 ed. // Academic Press. – 2014 – 717-757 p.
173. Castillo, J. Biochemical Changes and inflammatory response as markers for brain ischaemia: molecular markers of diagnostic utility and prognosis in human clinical practice / J. Castillo, I. Rodriguez // Cerebrovasc. Dis. – 2004. – N 17. – Suppl. 1. – P. 7–18.
174. Chaichana, K.L. Role of inflammation (leukocyte-endothelial cell interactions) in vasospasm after subarachnoid hemorrhage / K. L. Chaichana, G. Pradilla, J. Huang et al. // World Neurosurg. – 2010. – N 73. – P. 22–41. – Режим доступа: <https://DOI.org/10.1016/j.surneu.2009.05.027>

175. Chang, L.L. Direct effects of prolactin on corticosterone release by zona fasciculata-reticularis cells from male rats / L. L. Chang, M. J. Lo, S. F. Kan et al. // Journal of Cellular Biochemistry. –1999. – V. 73(4). – P. 563–572.
176. Chen, I. Serum potassium and sodium levels after subarachnoid haemorrhage. / I. Chen, P. Mitchell // British Journal of Neurosurgery. –2016. – N 30. – P. 554–559. – Режим доступа: <https://10.1080/02688697.2016.1181151>.
177. Chen, S. The Harmful Effects of Subarachnoid Hemorrhage on Extracerebral Organs / S. Chen, Q. Li, H. Wu et al. // BioMed Research International. – 2014. – Режим доступа: <https://DOI.org/10.1155/2014/858496>.
178. Cherry, J.D. Microglial neuroinflammation contributes to tau accumulation in chronic traumatic encephalopathy / J.D. Cherry, Y. Tripodis, V. E. Alvarez et al. // Acta Neuropathol Commun. – 2016. – Oct.28 – N 4(1). – P. 112.
179. Chikanza, I.C. Reciprocal interaction between the neuroendocrine and immune system during inflammation / I. C. Chikanza, A. B. Grossman // Reumatic Dis Clinics North Amer. – 2000. – N 26(4). – P. 1240–1254.
180. Choi, H.A. Paroxysmal sympathetic hyperactivity after acute brain injury / H. A. Choi, S. B. Jeon, S. Samuel et al. // Curr Neurol Neurosci Rep. – 2013. – N 370. – P.1–10.
181. Chopra, I.J. Evidence for an inhibitor of extrathyroidal conversion of thyroxine to 3,5,3'-triiodothyronine in sera of patients with nonthyroidal illnesses / I.J. Chopra, T.S. Huang, A. Beredo et al. // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 1985. – N 60(4). – P. 666–672. – Режим доступа: <https://DOI.org/10.1210/jcem-60-4-666>.
182. Conn, P.M. Neuroendocrinolgy in physiology and medicine / ed. by P.M. Conn, M. E. Freeman // Humana Press. – 1999. – 574 p.
183. Core Topics in Neuroanaesthesia and Neurointensive Care / ed by B.F. Matta, K.M. David, M. Smith. – 1th ed. – New York: Cambridge University Press. – 2011. – 534 p.
184. Cottrell, E. Anesthesia and neurosurgery / ed. by D.S. Smith. – 3rd ed. – St Louis Mo : Mosby-Year Book, 1994. – 798 p.

185. Cottrell, J.E. Anesthesia and neurosurgery / J. E. Cottrell, H. Turndof. – Toronto, London, 1980. – 252 p.
186. Csuka, E. IL-10 levels in cerebrospinal fluid and serum of patients with severe traumatic brain injury: relationship to IL-6, TNF-alpha, TGF-beta1 and blood-brain barrier function / E. Csuka, M.C. Morganti-Kossmann, P.M. Lenzlinger et al. // Journal of Neuroimmunology. – 1999. – N 101. – P.211–221.
187. Cuesta, M. Symptoms of gonadal dysfunction are more predictive of hypopituitarism than nonspecific symptoms in screening for pituitary dysfunction following moderate or severe traumatic brain injury / M. Cuesta, M. J. Hannon, R. K. Crowley // Clin Endocrinol. – 2016. – N 84. – P. 92–98.
188. Czeiter, E. Brain injury biomarkers may improve the predictive power of the impact outcome calculator / E. Czeiter, S. Mondello, N. Kovacs et al. // Journal of Neurotrauma. – 2012. – N 29. – P.1770–1778.
189. Dadas, A. Biomarkers in traumatic brain injury (TBI) / A. Dadas, J. Washington, R. Diaz-Arrastia, D. Janigro // A review. Dovepress. – 2018. – N 14. – P. 2989–3000. – Режим доступа: <https://doi.org/10.2147/NDT.S125620>
190. De Groot, L.J. Non-thyroidal illness syndrome is a manifestation of hypothalamic-pituitary dysfunction, and in view of current evidence, should be treated with appropriate replacement therapies / L.J. De Groot // Crit Care Clin. – 2006. – N 22(1). – P. 57–86. – Режим доступа: <https://10.1016/j.ccc.2005.10.001>.
191. De Kloet, E.R. Stress and the brain: from adaptation to disease / E.R. de Kloet, M. Joëls, F. Holsboer // Nat. Rev. Neurosci. – 2005. – V. 6. – P. 463–475.
192. De Oliveira Manoel, A.L. Neuroinflammation as a Target for Intervention in Subarachnoid Hemorrhage / A.L. de Oliveira Manoel, R.L. Macdonald // Front Neurol. – 2018. – P. 292. – Режим доступа: <https://10.3389/fneur.2018.00292>. eCollection 2018.
193. Di Luca, D.G. Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity with Dystonia Following Non-traumatic Bilateral Thalamic and Cerebellar Hemorrhage. D. G. Di Luca, N.J. Mohney, M. Kottapally // Neurocrit Care. –2019. – Jun. – N 30(3). P.688–689. – Режим доступа: <https://10.1007/s12028-019-00677-9>.

194. Di, S. Rapid synapse-specific regulation of hypothalamic magnocellular neurons by glucocorticoids / S. Di, J. G. Tasker // *Prog. Brain. Res.* – 2008. – V.170. – P. 379–88.
195. Dickinson, R. Bench-to-bedside review: Molecular pharmacology and clinical use of inert gases in anesthesia and neuroprotection / R. Dickinson, N. P. Franks // *Crit Care.* – 2010. – V. 14(4). – P. 229.
196. Dijk, B.J. Glial cell response after aneurysmal subarachnoid hemorrhage – functional consequences and clinical implications / B. J. van Dijk, M. D. Vergouwen, M. M. Kelfkens et al. // *Biochim Biophys Acta.* – 2016. – V. 1862. – P. 492–505.
197. Dilraj, A. Levels of catecholamine in plasma and cerebrospinal fluid in aneurysmal subarachnoid hemorrhage / A. Dilraj, J. H. Botha, V. Rambiritch // *Neurosurgery.* – 1992. – V. 31. – P. 42–50.
198. Dimopoulou, I. High incidence of neuroendocrine dysfunction in long-term survivors of aneurysmal subarachnoid hemorrhage / I. Dimopoulou, A.T. Kouyialis, M. Tzanella et al. // *Stroke.* – 2004. – V. 35(12). – P. 2884–2889.
199. Dinarello, C.A. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases // *Blood.* – 2011. – V. 117(14). – P. 3720–3732.
200. Dooling, E. Hyponatremia in the Patient with Subarachnoid Hemorrhage / E. Dooling, C. Winkelman // *Journal of Neuroscience Nursing.* – 2004. – V. 36(3). – P.130–135.
201. Dorhout Mees, S.M. Brain natriuretic peptide concentrations after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: relationship with hypovolemia and hyponatremia / S. M. Dorhout Mees, R. G. Hoff, G. J. Rinkel et al. // *Neurocrit Care.* – 2011. – V. 14(2). – P.176–181. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1007/s12028-011-9504-0>.
202. Doron, H.A Blazing Landscape: Neuroinflammation Shapes Brain Metastasis / H. Doron, T. Pukrop, N. Erez et al. // *Cancer research.* – 2019. – V. 79(3). – P. 423–436. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-1805>.
203. Drew, P.D. Female sex steroids: effects upon microglial cell activation / P. D. Drew, J. A. Chavis // *J. Neuroimmunol.* – 2000. – V. 111. – P. 77–85.

204. Dusick, J.R. Pathophysiology of hypopituitarism in the setting of brain injury / J. R. Dusick, C. Wang, P. Cohan et al. // Pituitary. – 2012. – V. 15. – P. 2–9.
205. Eelco, F.M. Neurocritical Care / Eelco F.M. Wijdicks, A. A. Rabinstein. – Oxford University Press, 2011. – 258 p.
206. English, S.W. Protocol management of severe traumatic brain injury in intensive care units / S. W. English, A. F. Turgeon, E. Owen et al. // A systematic review. Neurocrit. Care. – 2013. – V. 18. – P.131–142.
207. Epstein, J. The stress response of critical illness / J. Epstein, M. J. Breslow // Crit Care Clin. – 1999. – V. 15. – P.17–33.
208. Erta, M. Interleukin-6, a major cytokine in the central nervous system / M. Erta, A. Quintana, J. Hidalgo // International Journal of Biological Sciences. – 2012. – V. 8. – P.1254–1266.
209. Espiner, EA. The neuro-cardio-endocrine response to acute subarachnoid haemorrhage / Espiner EA, Leikis R, Ferch RD et al. // Clin Endocrinol (Oxf). – 2002. – May. – V. 56(5). – P. 629–635. DOI: 10.1046/j.1365-2265.2002.01285.x.
210. Evers, ed. A.S. Anesthetic pharmacology : Basic principles and clinical practice / ed. A. S. Evers, M. Maze, E. D. Kharasch. – New York: Cambridge University Press, 2011. – 1262 p.
211. Fassbender, K. Inflammatory cytokines in subarachnoid haemorrhage: Association with abnormal blood flow velocities in basal cerebral arteries / K. Fassbender, B. Hodapp, S. Rossol et al. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2001. – N 70. – P. 534–537.
212. Feng, Y. Treatment progress of paroxysmal sympathetic hyperactivity after acquired brain injury / Y. Feng, X. Zheng, Z. Fang // Pediatr Neurosurg. – 2014. – N 15. – P. 301–309.
213. Ferreira, L.C. Increased levels of interleukin-6, -8 and -10 are associated with fatal outcome following severe traumatic brain injury / L. C. Ferreira, A. Regner, K. D. Miotto et al. // Brain Inj. – 2014. V. 28. – P. 1311–1316.

214. Figiel, I. Pro-inflammatory cytokine TNF- $\alpha$  as a neuroprotective agent in the brain / I. Figiel // Acta Neurobiologiae Experimentalis (Wars). – 2008. – N 68. – P. 526–534.
215. Fontaine, V. Neurodegenerative and neuroprotective effects of tumor Necrosis factor (TNF) in retinal ischemia: opposite roles of TNF receptor 1 and TNF receptor 2 / V. Fontaine, S. Mohand-Said, N. Hanoteau et al. // Journal of Neuroscience. – 2002. – N 22. – P. RC216.
216. Frank, A. J. A comparison of three ways of measuring pain / A. J. Frank, J. M. Moll, J. F. Hort // Rheumatol. Rehabil. – 1982. – N 21 (4). – P. 211–217.
217. Frugier, T. In situ detection of inflammatory mediators in post mortem human brain tissue after traumatic injury / T. Frugier, M.C. Morganti-Kossmann, D. O'Reilly, C.A. McLean // Journal of Neurotrauma. – 2010. – V. 27. – P. 497–507.
218. Gaillard, R. C. Interaction between the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and the immunological system / Gaillard, R. C. // J. Ann. Endocrinol. – 2001. – V. 62(2). – P. 155–163.
219. Gallia, G.L. Leukocyte-endothelial cell interactions in chronic vasospasm after subarachnoid hemorrhage / G.L. Gallia, R.J. Tamargo // Neurol. Res. – 2006, – V. 28. – P. 750–758.
220. Gao, B. Paroxysmal sympathetic hyperactivity in hemispheric intraparenchymal hemorrhage / B. Gao, J. A. Pollock, H. E. Hinson. – Version 2 // Ann Clin Transl Neurol. – 2014. – Mar 1. – V. 1(3). – P. 215–219.
221. Gibson, S.C. The endocrine response to critical illness: update and implications for emergency medicine / S.C. Gibson, D.A. Hartman, J.M. Schenck// Emerg Med Clin N Am. – 2005. – V. 23. – P. 909–929.
222. Girt, M.J. Correlation of serum brain natriuretic peptide with hyponatremia and delayed ischemic neurological deficits after subarachnoid hemorrhage / M.J. Girt // Neurosurgery. – 2004. – V. 54. – P. 1369–1373.
223. Giulian, D. Interleukin-1 injected into mammalian brain stimulates astrogliosis and neovascularization // D. Giulian, J. Woodward, D.G. Young // Journal of Neuroscience. – 1988. – V. 8. – P. 2485–2490.

224. Glasow, A. Functional aspects of the effect of prolactin (PRL) on adrenal steroidogenesis and distribution of the PRL receptor in the human adrenal gland / A. Glasow, M. Breidert, A. Haidan et al. // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 1996. – V. 81(8). – P. 3103–3111.
225. Godoy, D.A. Paroxysmal sympathetic hyperactivity: An entity to keep in mind / D. A. Godoy, P. Panhke, P.D-G. Suarez, F. Cabezas // Med Intensiva. – 2019. – V. 43(1). – P. 35–43.
226. Goncharova, N. D. Stress responsiveness of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: age-related features of the vasopressinergic regulation / N. D. Goncharova // Front Endocrinol (Lausanne). – 2013. – V. 4. – P. 26.
227. Gopcevic, A. Plasma interleukin-8 as a potential predictor of mortality in adult patients with severe traumatic brain injury / A. Gopcevic, B. Mazul-Sunko, J. Marout, A. Sekulic et al. // Tokohu J Exp Med. – 2007. – V. 211(4). – P. 387–393.
228. Graham, S.S. Programmed cell death in cerebral ischemia / S. S. Graham, J. J. Chen // Cereb. Blood. Flow. Metab. – 2001. – V. 21. – P. 99–109.
229. Groothuis, D. R. Efflux of drugs and solutes from brain: the interactive roles of diffusional transcapillary transport, bulk flow and capillary transporters / D.R. Groothuis, M. W. Vavra, K. E. Schlageter et al. // Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. – 2017. – V. 27. – P. 43–56.
230. Guzmán, C. Regulation of steroidogenesis in reproductive, adrenal and neural tissues by cytokines / C. Guzmán, R. Hernández-Bello, J. Morales-Montor // Open Euroendocrinology J. – 2010. – V. 3. – P. 161–169.
231. Habib, K.E. Neuroendocrinology of stress / K. E. Habib, P. W. Gold, G. P. Chrousos // Endocrinol Metab Clin North Am. – 2001. – Sep. – V. 30(3). – P. 695–728.
232. Hackenberg, K. Traumatic brain injury / K. Hackenberg, A. Unterberg // Nervenarzt. – 2016. – V. 87. – P. 203–214.
233. Hall, C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro) BNP / C. Hall // European journal of heart failure. – 2004. – V. 6. – P. 257–260.

234. Handa, R.J. A role for the androgen metabolite, 5 alpha androstane 3 beta,17 beta diol (3 $\beta$ -diol) in the regulation of the hypothalamo-pituitary–adrenal axis / R. J. Handa, D. Sharma // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. – 2011. – V 2. – P. 65.
235. Handbook of Stress Series. –Vol. 2 / 1<sup>st</sup> ed. by George Fink. – Academic Press, 2017. – 460 p.
236. Hannon, M.J. Hyponatremia following mild/moderate subarachnoid hemorrhage is due to SIAD and glucocorticoid deficiency and not cerebral salt wasting / M.J. Hannon, L. A. Behan, M. M O'brien et al. // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2014. – V. 99(1). – P. 291-298.
237. Harik, S.I. Blood-brain barrier sodium/potassium pump: Modulation by central noradrenergic innervation / S. I. Harik // *Proc Natl Acad Sci USA*. –1986. – V. 83(11). – P. 4067–4070.
238. Harrigan, M.R: Cerebral salt wasting syndrome / M. R. Harrigan // *Crit Care Clin.* – 2001. – V. 17. – P. 125–138.
239. Hartmann, A. Morbidity of intracranial hemorrhage in patients with cerebral arteriovenous malformation / A. Hartmann, H. Mast, J. P. Mohr et al. // *Stroke*. – 1998. – V. 29(5). – P. 931–934.
240. Hayakata, T. Changes in CSF S-100B and cytokine concentrations in early-phase severe traumatic brain injury / T. Hayakata, T. Shiozaki, O. Tasaki et al. // *Shock*. – 2004. – V. 22. – P. 102–107.
241. Hellewell, S. Therapies negating neuroinflammation after brain trauma / S. Hellewell, B. D. Semple, M. C . Morganti-Kossmann // *Brain Res.* – 2016. – Jun 1. – N 1640(Pt A). – P. 36–56.
242. Helmreich, D. Thyroid. Hormone Regulation by Stress and Behavioral Differences in Adult Male Rats / D. Helmreich, D. Tylee // *Horm Behav*. – 2011. – Aug. – V. 60(3). – P. 284–291.
243. Helmy, A. The cytokine response to human traumatic brain injury: temporal profiles and evidence for cerebral parenchymal production / A. Helmy, K. L. H. Carpenter, D. K. Menon et al. / *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2011. – V. 31. – P. 658–670.

244. Hendryk, S. Increase of the IL-1 beta and IL-6 levels in CSF in patients with vasospasm following aneurysmal SAH. / S. Hendryk, B. Jarzab, J. Josko // Neuro Endocrinol Lett. – 2004. – V. 25. – P. 141–147.
245. Herman, J.P. Paraventricular Hypothalamic Mechanisms of Chronic Stress Adaptation / J. P. Herman, J.G. Tasker // Front Endocrinol (Lausanne). – 2016. – V. 7. – P. 137.
246. Hess, W. Hypothalamus and thalamus / W. Hess. – Berlin : Georg Thieme Verlag, 1968. – 77 p.
247. Heuser, I. Increased activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal system after treatment with the mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone. / I. Heuser, M. Deusdle, B. Weber et al. // Psychoneuroendocrinology. –2000. – V. 25(5). – P. 513–518.
248. Higuchi, K. Prolactin has a direct effect on adrenal androgen secretion / K. Higuchi, H. Nawata, T. Maki // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 1984. – V. 59(4). – P. 714–718). – Режим доступа: <https://DOI.org/10.1210/jcem-59-4-714>.
249. Hoff, C. Pituitary deficiency following aneurysmal subarachnoid haemorrhage / C. Hoff, A/ Kreitschmann. et al. // Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. – 2003. – V. 74. – P. 1133–1135.
250. Hoff, C. Prevalence of pituitary deficiency in patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage / C. Hoff., A. Kreitschmann, B. Saller et al. // J. Clin Endocrinol Metab. – 2004. – V. 89(10). – P. 4986–4992.
251. Hollig, A. Association of early inflammatory parameters after subarachnoid hemorrhage with functional outcome: a prospective cohort study / A. Hollig, D. Remmel, B. Stoffel-Wagner et al. / Clin Neurol Neurosurg. – 2015. – V. 138. – P. 177–183. – Режим доступа: <https://DOI.org/10.1016/j.clineuro.2015.08.030>).
252. Hop, J.W. Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage / J. W. Hop, G. J. Rinkel, A. Algra et al. // A systematic review. Stroke – 1997. – Mar. – V. 28(3). – P. 660–664.

253. Hughes, J.D. Early diagnosis of paroxysmal sympathetic hyperactivity in the ICU / J. D. Hughes, A. A. // Rabinstein Neurocrit Care. – 2014. – V. 20. – P. 454–459.
254. Huttner, H.B. Neuroendocrine Changes in Patients with Spontaneous Supratentorial Intracerebral Hemorrhage / H.B. Huttner, I.-Ch. Kiphuth, L. Teuber et al. // Neurocrit Care. – 2013. – Feb. – V. 18(1). – P. 39–44.
255. Iliff, J.J. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid  $\beta$  / J.J. Iliff, M. Wang, Y. Liao et al. // Sci Transl Med. – 2012. – V. 4 (147). – P. 1–11. – Режим доступа: <https://10.1126/scitranslmed.3003748>.
256. Iliff, J.J. Impairment of glymphatic pathway function promotes tau pathology after traumatic brain injury / J.J. Iliff, M. J. Chen, B. A. Plog et al. // J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosc. – 2014. – V. 34. – P. 16180–16193.
257. Irshad, K. Brain Tumors and Inflammation / Inflammation: the Common Link in Brain Pathologies / K. Irshad, E. Madan, K. Chosdorff / Ed. by N. Jana, A. Basu, P. N. Tandon // Springer; 1st ed. – 2016. – P. 253–280.
258. Jaroenporn, S. Physiological roles of prolactin in the adrenocortical response to acute restraint stress / S. Jaroenporn, K. Nagaoka, C. Kasahara et al. // Endocrine Journal. – 2007. – V. 54 (5). – P. 703–711.
259. Jayswal, A.K. An evaluation of neuroendocrine dysfunction following acute aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A prospective study / A.K. Jayswal, S. Yadav, R. N. Sahu et al. // Asian J Neurosurg. – 2017. – Jan.-Mar. – 12(1). – P. 34–36. – Режим доступа: <https://10.4103/1793-5482.146395>
260. Jickling, G. C. Blood biomarkers of ischemic stroke / Jickling G.C., Sharp F.R. // Neurotherapeutics. – 2011. – Jul. – V. 8(3). – P. 349–360.
261. Jickling, G.C. Biomarker Panels in Ischemic Stroke / G. C. Jickling, F. R. Sharp // Stroke. – 2015. – Vol. 46. – P. 915–200.
262. Jones, A. Review of the potential use of blood neuro-biomarkers in the diagnosis of mild traumatic brain injury / A. Jones, P. Jarvis // Clin Exp Emerg Med. – 2017. – V. 4(3). – P. 121–127.

263. Jovanovic, V. Neuroendocrine dysfunction in patients recovering from subarachnoid hemorrhage / V. Jovanovic, S. Pekic, M. Stojanovic, G. Tasic // HORMONES. – 2010. – V. 9(3). – P. 235–244.
264. Kageyama, K. Differential regulation and roles of urocortins in human adrenal H295R cells / K. Kageyama, K. Hanada, T. Suda // Regul. Pept. – 2010. – V. 162. – N 1–3. – P. 18–25.
265. Kageyama, K. Regulatory mechanisms underlying corticotropin-releasing factor gene expression in the hypothalamus / K. Kageyama, T. Suda // Endocr. J. – 2009. – V. 56. – N 3. – P. 335–344.
266. Kaneko, A. Tocilizumab in rheumatoid arthritis: efficacy, safety and its place in therapy / A. Kaneko // Therapeutic Advances in Chronic Disease. – 2013. – V. 4. – P. 15–21.
267. Karaca, Z. Neuroendocrine Changes After Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage / Z. Karaca, A. Hacioglu, F. Kelestimur // Pituitary. – 2019. – Jun. – V. 22(3). – P. 305–321.
268. Kasahara, T. IL-1 and TNF-alpha induction of IL-8 and monocyte chemotactic and activating factor (MCAF) mRNA expression in a human astrocytoma cell line / T. Kasahara, N. Mukaida, K. Yamashita et al. // Immunology. – 1991. – Sep. – V. 74(1). – P. 60–67.
269. Katzung, B. Basic and Clinical Pharmacology / B. Katzung, A. Trevor, S. Masters. – 11th ed. – McGraw-Hill Medical. – 2009. – 1200 p.
270. Kaynar, M.Y. Detection of soluble intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 in both cerebrospinal fluid and serum of patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage / M.Y. Kaynar, T. Tanrıverdi, A. M. Kafadar et al. // J. Neurosurg. – 2004. – V. 101. – P. 1030–1036.
271. Keller-Wood, M.E. Corticosteroid inhibition of ACTH secretion / M. E. Keller-Wood, M. F. Dallman // Endocr. Rev. – 1984. – V. 5. – N 1. – P. 1–24.
272. Kelly, D. F. Hypopituitarism following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a preliminary report / D. F. Kelly, I.T. Gonzalo, P. Cohan et al. // J Neurosurg. – 2000. – V. 93(5). – P. 743–752.

273. Khajeh, L. Hypopituitarism after subarachnoid haemorrhage, do we know enough? / L. Khajeh, K. Blijdorp, S. J. Neggers et al. // BMC Neurol. –2014. – Oct. – V. 14. – P. 194–205.
274. Kikuchi, T. Cytokine production in cerebrospinal fluid after subarachnoid haemorrhage / T. Kikuchi, Y. Okuda, N. Kaito, T. Abe // Neurol. Res. –1995. – V. 17. – P. 106–108.
275. Klose, M. Hypopituitarismis uncommon after aneurysmal subarachnoid haemorrhage / M. Klose, J. Brennum, L. Poulsgaard et al. // Clinical Endocrinology. – 2010. – V. 73. – P. 95–101.
276. Klose, M. Prevalence of posttraumatic growth hormone deficiency is highly dependent on the diagnostic set-up: results from The Danish National Study on Posttraumatic Hypopituitarism / M. Klose, K. Stochholm, J. Janukonyt<sup>ij</sup> et al. // J. Clin Endocrinol Metab. – 2014. – V. 99. – P. 101–110.
277. Knoblach, S.M. Early neuronal expression of tumor necrosis factor-alpha after experimental brain injury contributes to neurological impairment / S. M. Knoblach, L. Fan, A. I. Faden // J. Neuroimmunol. –1999. – Mar. 1 – V. 95(1-2). – P. 115–25.
278. Knoblach, S.M. Interleukin-10 improves outcome and alters proinflammatory cytokine expression after experimental traumatic brain injury / S. M. Knoblach, A. I. Faden // Experimental Neurology. – 1998. V. 153. – P. 143–151.
279. Kokshoorn, N.E. Hypopituitarism following traumatic brain injury: Prevalence is affected by the use of different dynamic tests and different normal values / N.E. Kokshoorn, M. J. Wassenaar, N. R. Biermasz et al. // Eur. J. Endocrinol. – 2010. – V. 162. – P. 11–18.
280. Kooy, A. Evidence for the involvement of corticotropin-releasing factor in the inhibition of gonadotropin release induced by hyperprolactinemia / A. Kooy, W. J. de Greef, J. T. M. Vreeburg et al. // Neuroendocrinology. –1990. – V. 51(3). – P. 261–266.
281. Kopczak, A. Screening for hypopituitarism in 509 patients with traumatic brain injury or subarachnoid hemorrhage / A. Kopczak, I. Kilimann, F. von Rosen et al. // Journal of Neurotrauma. – 2014. – V. 31(1). – P. 99–107.

282. Kossmann, T. Interleukin-6 released in human cerebrospinal fluid following traumatic brain injury may trigger nerve growth factor production in astrocytes / T. Kossmann, V. Hans, H.G. Imhof // Brain Research. – 1996. V. 713. – P. 143–152.
283. Kossmann, T. Intrathecal and serum interleukin-6 and the acute-phase response in patients with severe traumatic brain injuries / T. Kossmann, V.H. Hans, H.G. Imhof et al. // Shock. – 1995. – V. 4. – P. 311–317. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1097/00024382-199511000-00001>.
284. Kornblum, R. N. Pituitary lesions in craniocerebral injuries / R. N. Kornblum, R. S. Fisher // Arch Pathol. – 1969. – V. 88. – P. 242–248.
285. Kruk, M.R. A dynamic adrenocortical stress system in crucial for the expression of hypothalamic aggression / M.R. Kruk, J. Halasz, H. Haller // Abstr. – 14<sup>th</sup>. – World Meeting of the International Society for Research on Aggression. –2001. – V. 27. – N 3. – P. 160.
286. Kumar, R.G., Chronic inflammation after severe traumatic brain injury: characterization and associations with outcome at 6 and 12 months post injury / R. G. Kumar, J. A. Boles, A. K. Wagner // J Head Trauma Rehabilitation. – 2015 – V. 30. – P. 369–381.
287. Kunis, G. IFN- $\gamma$ -dependent activation of the brain's choroid plexus for CNS immune surveillance and repair / G. Kunis, K. Baruch, N. Rosenzweig et al. // Brain. – 2013. – V. 136. – P. 3427–3440.
288. Kushi, H. IL-8 is a key mediator of inflammation in severe traumatic brain injuries / H. Kushi, T. Saito, K. Makino, N. Hayashi // Acta Neurochirurgica Supplement. – 2003. – V. 86. – P. 347–350.
289. Lanterna, L.A. Hypocortisolism in noncomatose patients during the acute phase of subarachnoid hemorrhage / L. A. Lanterna, V. Spreafico, P. Gritti et al. // J. Stroke Cerebrovasc Dis. – 2013. – Oct. – V. 22(7). – P. e189-196
290. Laskowitz, D.T. Clinical usefulness of a biomarker-based diagnostic test for acute stroke: the Biomarker Rapid Assessment in Ischemic Injury (BRAIN) study / D.T. Laskowitz // Stroke. – 2009. – N 40 (1). – P. 77–85.

291. Lauzier, F. Clinical outcomes, predictors, and prevalence of anterior pituitary disorders following traumatic brain injury / F. Lauzier, A. F. Turgeon, A. Boutin et al. //A systematic review. Crit Care Med. – 2014. – V. 42(3). – P. 712–721.
292. Lechan, Ronald M. Feedback regulation of thyrotropin-releasing hormone (TRH): mechanisms for the non-thyroidal illness syndrome / Ronald M. Lechan, C. Fekete // Journal of Endocrinological Investigation. –2004. – 27 (6). – Suppl. – P. 105–119.
293. Lee, V. H. Mechanisms in neurogenic stress cardiomyopathy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage / V. H. Lee, J. K. Oh, S. L. Mulvagh, E. F. M. Wijdicks // Neurocritical Care. – 2006. – V. 5(3). – P. 243–249.
294. Lenzlinger, P.M. The duality of the inflammatory response to traumatic brain injury / P. M. Lenzlinger, M. C. Morganti-Kossmann, H. L. Laurer, T. K. McIntosh // Molecular Neurobiology. – 2001. – V. 24. – P. 169–181.
295. Levin, E. Natriuretic peptides. / E. Levin, D. Gardner, W. Samson // N. Engl. J. Med. – 1998. – V. 339 (5). – P. 321–328.
296. Levine, S. Stress-Induced Hyperprolactinemia: Pathophysiology and Clinical Approach / S. Levine, O. Muneyyirci-Delale // Obstetrics and Gynecology International. – 2018. – N. 4. – P. 1–6.
297. Li, B. Simvastatin attenuates microglial cells and astrocyte activation and decreases interleukin-1beta level after traumatic brain injury / B. Li, A. Mahmood, D. Lu et al. // Neurosurgery. – 2009. – V. 65. – P. 179–185. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1227/01>.
298. Li, M. Traumatic Brain Injury: At the Crossroads of Neuropathology and Common Metabolic Endocrinopathies /M. Li / S. Sirko // Journal of Clinical Medicine. – 2018. – V. 7(3). – P. 59. – Режим доступа: 10.3390/jcm7030059.
299. Liesz, A. DAMP Signaling is a key pathway inducing immune modulation after brain injury / A. Liesz, A. Dalpke, E. Mracsко et al. // J. Neurosci. – 2015. – V. 35. – P. 583–598. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2439-14.2015>,
300. Lindgren, C. Cortisol levels are influenced by sedation in the acute phase after subarachnoid haemorrhage / Lindgren C. // Acta anaesthesiologica Scandinavica. – 2013. – V. 57. – P. 452–60.

301. Liu, Y. Prolonged Paroxysmal Sympathetic Storming Associated with Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage Case / Y. Liu, J. Suneil, K. Pokala // Rep Med. – 2013.
302. Loane, D.J. Role of microglia in neurotrauma. / D. J. Loane, K. R. Byrnes // Neurotherapeutics. – 2010. – V. 7. – P. 366–377.
303. Lotrich, F.E. Inflammatory cytokine-associated depression / F. E. Lotrich / Brain Res. – 2015. – V. 617. – P. 113–125.
304. Lucke-Wold, B.P. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage and neuroinflammation: a comprehensive review / B. P. Lucke-Wold, A. F. Logsdon, B. Manoranjan et al. // Int J Mol Sci. – 2016 – V. 17. – P. 497. – Режим доступа: <https://DOI.org/10.3390/ijms17040497>.
305. Lump, D. Paroxysmal sympathetic hyperactivity after severe brain injury / D. Lump, M. Moyer // Curr Neurol Neurosci Rep. – 2014. – V. 14. – P. 494–956.
306. Luther, J. A. Neurosecretory and non-neurosecretory parvocellular neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus express distinct electrophysiological properties / J. A. Luther, S. S. Daftary, C. Boudaba et al. // J. Neuroendocrinol. – 2002. – V. 14. – N 12. – P. 929–932.
307. Ma, S. Norepinephrine release in medial amygdala facilitates activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in response to acute immobilisation stress / S. Ma, D. A. Morilak // J. Neuroendocrinol. – 2005. – V. 17. – N 1. – P. 22–28.
308. Ma, X.M. Vasopressin and corticotropin-releasing hormone gene responses to novel stress in rats adapted to repeated restraint / X. M. Ma, S. L. Lightman, G. // Aguilera Endocrinology. – 1999. – V. 140. – P. 3623–3632.
309. Maestrini, I. Blood biomarkers in the early stage of cerebral ischemia / I. Maestrini, A. Ducroquet, S. Moulin et al. // Rev. Neurol. (Paris). – 2016. — V. 172(3). – P. 198–219). – Режим доступа: <https://10.1016/j.neurol.2016.02.003>.
310. Maier, B. Physiological levels of pro- and anti-inflammatory mediators in cerebrospinal fluid and plasma: a normative study / B. Maier, H. L. Laurer, Rose S et al. // Journal of Neurotrauma. – 2005. – V. 22. – P. 822–835.

311. Maiya, B. Magnetic resonance imaging changes in the pituitary gland following acute traumatic brain injury / B. Maiya, V. Newcombe, J. Nortje et al. // Intensive Care Med. – 2008. – V. 34. – P. 468–475.
312. Makris, K. Blood Biomarkers in Ischemic Stroke: Potential Role and Challenges in Clinical Practice and Research / K. Makris, A. Haliassos, M. Chondrogianni, G. Tsivgoulis // Crit Rev Clin Lab Sci. – 2018. – Aug. — V. 55(5). – P. 294-328.
313. Mangieri, P. Evaluation of pituitary and thyroid hormones in patients with subarachnoid hemorrhage due to ruptured intracranial aneurysm / P. Mangieri, K. Suzuki, M. Ferreira et al. //Arq Neuropsiquiatr. – 2003. – V. 61(1). – P. 14–19.
314. Margulies, S. Combination Therapies for Traumatic Brain InjuryWorkshop Leaders. Combination therapies for traumatic brain injury: Prospective considerations / S. Margulies, R. Hicks // Journal of Neurotrauma. – 2009. – V. 26. – P. 925–939.
315. Marks, J. B. Perioperative Management of Diabetes/ J. B. Marks // AJFP. – 2004. – V. 67(1). – P. 93–100.
316. Marshall, L.F. The diagnosis of head injury requires a classification based on computed axial tomography / L. F. Marshall, S. B. Marshall, M. R. Klauber et al. // Journal of Neurotrauma. – 1992. – V. 9. – Suppl.1 – S. 287–292.
317. Mårten, K. Biomarkers of Traumatic Brain Injury: Temporal Changes in Body / K. Mårten, N.Salla et al. // Fluids. eNeuro. – 2016. – Nov.-Dec. – N 3(6). – Режим доступа: <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0294-16.2016>.
318. Martino, G. Brain regeneration in physiology and pathology: the immune signature driving therapeutic plasticity of neural stem cells / G. Martino, S. Pluchino, L. Bonfanti, M. Schwartz // Physiological Reviews. – 2011. – V. 91. – P. 1281–1304.
319. Marupudi, N.I. Diagnosis and Management of Hyponatremia in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage // N. I. Marupudi, S. Mittal // Blevins LS, ed. Journal of Clinical Medicine. – 2015. – V. 4(4). – P. 756-767. – Режим доступа: <https://doi.org/10.3390/jcm4040756>.

320. Masek, K. Neuroendocrine immune interactions in health and disease / K. Masek, J. Slansky, P. Petrovicky, J. W. // Hadden Int. Immunopharm a-col. – 2003. – V. 3 (8). – P. 1235–1246.
321. Mathew, M.J. Paroxysmal sympathetic hyperactivity in severe traumatic brain injury / M. J. Mathew, A. Deepika, D. Shukla et al. // Acta Neurochir (Wien). – 2016. – V. 158. – P. 2047–2052.
322. Mathiesen, T. Increased interleukin-6 levels in cerebrospinal fluid following subarachnoid hemorrhage / T. Mathiesen, B. Andersson, A. Lofténus,; H. von Holst // J. Neurosurg. – 1993. – V. 78. – P. 562–567.
323. McCann, S.M. The mechanism of action of cytokines to control the release of hypothalamic and pituitary hormones in infection / S.M. McCann, M. Kimura, S. Karanth et al. // Annals of the New York Academy of Sciences. – 2000. – V. 917. – P. 4–18. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb05368.x>.
324. McEwen, B.S. Neuroendocrinology of Stress. Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology / B.S. McEwen, S. Chattarji /ed. Jeffrey D. Blaustein, Abel Lajtha. – Springer-Verlag US, 2007. – P. 571–593.
325. McGirt, M.J. Correlation of Serum Brain Natriuretic Peptide With Hyponatremia and Delayed Ischemic Neurological Deficits After Subarachnoid Hemorrhage / M. J. McGirt, R. Blessing, S. M. Nimjee, A.H. Friedman et al. // Neurosurgery. – 2004. – Jun. – V. 54(6). – P. 1369–1373; discussion 1373–1374.
326. Mebis, L. The hypothalamus-pituitary-thyroid axis in critical illness / L. Mebis, G. van den Berghe // The Netherlands Journal of Medicine. –2009. – V. 67(10). – P. 332–340.
327. Mendelow, D. A. Primary and secondary brain injury / D. A. Mendelow, P. J. Crawford : In Head Injury; Reilly, P., Bullock, R. –London : Chapman and Hall UK, 1997. – P. 71–88.
328. Michalaki, M. Dissociation of the early decline in serum T(3) concentration and serum IL-6 rise and TNF-alpha in illness syndrome induced by abdominal surgery / M. Michalaki, A.G. Vagenakis, M. Makri et al.// J. Clin Endocrinol Metab. – 2001. – V. 86. – P. 4198–4205.

329. Mifsud, S. Stress-induced hyperglycaemia / S. Mifsud, E.L. Schembri, M. Gruppetta // Br J Hosp Med (Lond). – 2018. – Nov 2. – V. 79(11). – P. 634-639. – Режим доступа: <https://doi.org/10.12968/hmed.2018.79.11.634>.
330. Miller, J.D. Clinical trials of brain protection – problems functions // Brain protection: Morphological, Pathophyslogical and clinical aspects / ed. Wiendemann K., Hoyer S. – Springer Berlin Heidelberg, 1983. – P. 95–99.
331. Minami, M. Brain cytokines and chemokines: roles in ischemic injury and pain / Minami M., Katayama T., Satoh M. // J. Pharmacol.Sci. – 2006; – V. 100 (5). – P. 461–470.
332. Mizobe, T. Alpha-2 adrenomimetics and anesthesia / T. Mizobe, M. Maze // New Drugs in Anesthesia. –1995. – V. 33, N 1. – P. 81–103.
333. Molaie, A.M. Neuroendocrine Abnormalities Following Traumatic Brain Injury: An Important Contributor to Neuropsychiatric Sequelae / A. M. Molaie, J. Maguire // J. Front Endocrinol (Lausanne). – 2018. –V. 9. – P. 176. – Режим доступа: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00176>.
334. Monbailliu, T. Blood protein biomarkers as diagnostic tool for ischemic stroke / T. Monbailliu, J. Goossens, S. Hachimi-Idrissi // A systematic review. Biomark Med. – 2017 – May. – V. 11(6). – P. 503–512.
335. Mondello, S. Blood-based diagnostics of traumatic brain injuries / S. Mondello, U. Muller, A. Jeromin et al. // Expert Rev. Mol. Diagn. – 2011. – V. 11. – P. 65–78.
336. Moore, F. D. Homeostasis: Bodily changes in Trauma and Surgery / F. D. Moore // In Textbook of Surgery / Ed. D.H. Sabiston. – Philadelphia : W.B. Saunders, 1981. – V. I. – P. 23–57.
337. Morganti-Kossmann, M.C. Neuroinflammation Consequent to Traumatic Brain Injury / M.C. Morganti-Kossmann, B.D. Semple, S.C. Hellewell et al. // From Research Evidence to Potential Treatments Acta Neuropathol. – 2019. – May. – V. 137(5). – P. 731–755.
338. Morganti-Kossmann, M.C. Inflammatory response in acute traumatic brain injury: a double-edged sword / M. C. Morganti-Kossmann, M. Rancan, P. F. Stahel,

- T. Kossmann // Curr. Opin. Crit. Care. – 2002. – Apr. – V. 8(2). – P. 101–105. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1097/00075198-200204000-00002>.
339. Morganti-Kossmann, M.C. Production of cytokines following brain injury: beneficial and deleterious for the damaged tissue / M. C. Morganti-Kossmann, P. M. Lenzlinger, V. Hans et al. // Molecular Psychiatry. – 1997. – V. 2. – P. 133–136.
340. Moser, U. Hypothalamic serotonin-1A receptor binding measured by PET predicts the plasma level of dehydroepiandrosterone sulfate in healthy women / U. Moser, W. Wadsak, C. Spindelegger et al. // Neurosci Lett. – 2010. – V. 476(3). – P. 161–165.
341. Moussoultas, M. Determinants of central sympathetic activation in spontaneous primary subarachnoid hemorrhage / M. Moussoultas, E. W. Lai, J. Khoury et al. // Neurocrit Care. – 2012. – Jun. – V. 16(3). – P. 381-8. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1007/s12028-012-9673-5>.
342. Naeimi, Z. S. Predictive value of S-100B protein and neuron specific-enolase as markers of traumatic brain damage in clinical use / Z. S. Naeimi, A. Weinhofer, K. Sarahrudi et al. // Brain. Inj. – 2006. – V. 20. – P. 463–468.
343. Nakase, T. The impact of inflammation on the pathogenesis and prognosis of ischemic stroke / T. Nakase, T. Yamazaki, N. Ogura et al. // J. Neurol Sci. – 2008. – N 15; 271(1–2). – P. 104–109.
344. Naredi, S. Increased sympathetic nervous activity in patients with nontraumatic subarachnoid hemorrhage: Stroke / S. Naredi et al. // A journal of cerebral circulation. – 2000. – V. 31. – P. 901–906.
345. Naredi, S. Sympathetic activation and inflammatory response in patients with subarachnoid haemorrhage / S. Naredi, G. Lambert, P. Friberg et al. // Intensive Care Med. – 2006. – V. 32. – P. 1955–1961. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1007/s00134-006-0408-y>.
346. Neher, M.D. Serum biomarkers for traumatic brain injury / M. D. Neher, C. N. Keene, M. C. Rich et al. // South Med J. – 2014. – Apr. – V. 107(4). – P. 248–255.

347. Neselius, S. CSF-biomarkers in olympic boxing: Diagnosis and effects of repetitive head trauma / S. Neselius, H. Brisby, A. Theodorsson et al. // PLoS ONE. – 2012. – V. 7. – P. e33606.
348. Neurointensive Care / Ed. Dr. Hemanshu Prabhakar. – Oxford University Press, 2019. – 864 p.
349. Neurointensive Care Unit. Clinical Practice and Organization / Ed. by S. E. Nelson, P. A. Nyquist. – Humana Press, 2020. – 396 p.
350. Ng, G. J. L. Stroke biomarkers in clinical practice: A critical appraisal / G. J. L. Ng, A. M. L. Quek, C. Cheung et al. // Neurochem Int. – 2017. – Jul. – V. 107. – P. 11–22. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2017.01.005>.
351. Nielsen, J.H. The role of growth hormone and prolactin in beta cell growth and re-generation / J.H. Nielsen, A. Møldrup, N. Billestrup et al. // Advances in Experimental Medicine and Biology. – 1992. – V. 321. – P. 9–17.
352. Novel aspects of glucocorticoid actions / E.T. Uchoa, G. Aguilera, J.P. Herman et al. // J. Neuroendocrinol. – 2014. – V. 26(9). – P. 557–572.
353. Nyberg, C. Predictors of Increased Cumulative Serum Levels of the N-terminal Prohormone of Brain Natriuretic Peptide 4 Days After Acute Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage / C. Nyberg, T. Karlsson, E. Ronne-Engström // J. Neurosurg. – 2014. – V. 120(3). – P. 599–604.
354. Nylen, K. Serum levels of S100B, S100A1B and S100BB are all related to outcome after severe traumatic brain injury / K. Nylen, M. Ost, L. Z. Csajbok et al. // Neurochir. (Wien). – 2008. – V. 150. – P. 221–227.
355. Ochoa-Amaya, J.E. Acute and chronic stress and the inflammatory response in hyperprolactinemic rats / J. E. Ochoa-Amaya, B. E. Malucelli, P. E. Cruz-Casallas et al. // Neuroimmunomodulation. – 2010. – V. 17( 6). – P. 386–395.
356. Ochoa-Amaya, J.E. Acute glucocorticoid deficiency and diabetes insipidus are common after acute traumatic brain injury and predict mortality / M.J. Hannon, R.K. Crowley, L.A. Behan et al. // J. Clin Endocrinol Metab. – 2013. – V. 98(8). – P. 3229–3237.

357. Opal, S.M. Anti-inflammatory cytokines / S. M. Opal, V. A. DePalo // Chest. – 2000. – V. 117. – P. 1162–1172.
358. Oxford Textbook of Neuro-Oncology / Edited by T. Batchelor, R. Nishikawa, N. Tarbell, M. Weller. – Oxford University Press, 2017. – 272 p.
359. Palchak, M.J. A decision rule for identifying children at low risk for brain injuries after blunt head trauma / M.J. Palchak, J.F. Holmes, C.W. Vance et al. // Ann Emerg Med. – 2003. – V. 42. – P. 492–506.
360. Papadimitriou, A. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal / A. Papadimitriou, K.N. Priftis // Neuroimmunomodulation. – 2009. – V. 16. – N 5. – P. 265–271.
361. Parenti, G. Evaluation of the anterior pituitary function in the acute phase after spontaneous subarachnoid hemorrhage / G. Parenti, P. C. Cecchi, B. Ragghiati et al. // J. Endocrinol. Invest. – 2001. – V. 34. – P. 361–365.
362. Paul, G. Clinical Anesthesia. Ch. 14: Opioids / Paul G. Barash, F. Cullen Bruce, K. Robert et al. : 5th Edition. – Lippincott Williams & Wilkins. – 2006. – 1549 p.
363. Peeters, B. Drug-induced HPA axis alterations during acute critical illness: a multivariable association study / B. Peeters, F. Guiza, E. Boonen et al. // Clinical Endocrinology. – 2017. – V. 86. – P. 26–36.
364. Peeters, R.P. Reduced activation and increased inactivation of thyroid hormone in tissues of critically ill patients / R.P. Peeters, P. J. Wouters, E. Kaptein et al. // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2003. – V. 88(7). – P. 3202–3211. – Режим доступа: <https://10.1210/jc.2002-022013>.
365. Pekic, S. Diagnosis of endocrine disease: Expanding the cause of hypopituitarism / S. Pekic, V. Popovic // Eur. J. Endocrinol. – 2017. – V. 176. – P. R269–R282.
366. Penfield, W. Diencephalic autonomic epilepsy / W. Penfield // Arch Neurol Psychiatry. – 1929. – V. 22. – P. 358–374.
367. Pereira, J.L.B. Pituitary deficiency after aneurysmal subarachnoid hemorrhage / J. L. B. Pereira, L. A. F. de Albuquerque, M. Dellaretti et al. // Clinics (Sao Paulo). – 2013. – Jun. – V. 68(6). – P. 745–749.

368. Perkes, I. A review of paroxysmal sympathetic hyperactivity after acquired brain injury / I. Perkes, I. J. Baguley, M. Nott, D. Menon // Ann Neurol. – 2010. – V. 68. – P. 126–135.
369. Petersen, S.R. Is the metabolic response to injury different with or without severe head injury? Significance of plasma glutamine levels / S. R. Petersen, M. Jeevanandam, T. Harrington // J. Trauma. – 1993. – V. 34(5). – P. 653–660; discussion 660–661.
370. Plikat, K. Frequency and outcome of patients with nonthyroidal illness syndrome in a medical intensive care unit / K. Plikat, J. Langgartner, R. Buettner, L. C. Bollheimer et al. // Metabolism. – 2007. – V. 56(2). – P. 239–244.
371. Poll, E.M. Blunted serum and enhanced salivary free cortisol concentrations in the chronic phase after aneurysmal subarachnoid haemorrhage-is stress the culprit? / E.M. Poll, J.M. Gilsbach, F.J. Hans, I. Kreitschmann-Andermahr // Stress. – 2013. – V. 16. – P. 153–162.
372. Poll, E.M. Cortisol dynamics in the acute phase of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: associations with disease severity and outcome / E. M. Poll // Journal of neurotrauma. – 2010. – V. 27. – P. 189–195.
373. Posttraumatic Stress Disorder: From Neurobiology to Treatment / Ed. by J. Douglas Bremner 1st Edition. – Chichester : Wiley-Blackwell, 2016. – 448 p.
374. Pradilla, G. Inflammation and cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage / G. Pradilla, K. L. Chaichana, S. Hoang et al. // Neurosurg. Clin. N. Am. – 2010. – V. 21. – P. 365–379.
375. Prummel, M.F. Ultra short-loop feedback control of thyrotropin secretion / M. F. Prummel, L. J. Brokken, W. M. Wiersinga // Thyroid. – 2004. – V. 14 (10). – P. 825–829.
376. Qureshi, A.I. Prognostic significance of Hypernatremia and hyponatremia among patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage / A. I. Qureshi, M. F. Suri, G. Y. Sung et al. // Neurosurgery. – 2002. – V. 50. – P. 749–755.

377. Rabinstein, A.A. Management of hyponatremia and volume contraction / A. A. Rabinstein, N. Bruder // Neurocritical care. – 2011. – V. 15(2). – P. 354–360. – DOI: 10.1007/s12028-011-9585-9.
378. Rabinstein, A.A. Paroxysmal sympathetic hyperactivity in the neurological intensive care unit / A. A Rabinstein // Neurol Res. –2007. – V. 29. – P. 680–682.
379. Rabinstein, A.A. Treatment of paroxysmal sympathetic hyperactivity / A. A. Rabinstein, E. E. Benarroch // Curr Treat Options Neurol. – 2008. – V. 10. – P. 151–157.
380. Raichle, M.E. Central noradrenergic regulation of cerebral blood flow and vascular permeability / M. E. Raichle, B. K. Hartman, J. O. Eichling, L.G. Sharpe et al. // Proc Natl Acad Sci USA. –1975. – V. 72(9). – P. 3726–3730.
381. Rao, G. S.U. Biomarkers and prognostication in traumatic brain injury / G. S. U. Rao // Journal of Neuroanaesthesia and critical care. –2017. – V. 4(4). – P. 2–5.
382. Reishlin, Ed.S. The hypothalamus / Ed. S. Reishlin, J. B. Martyn, R.J. Baldessarini. – Raven Press, 1978. – 490 p.
383. Rekha, Phukan R. Study of serum sodium and potassium levels in patients with acute subarachnoid haemorrhage. International / Phukan R. Rekha, Medhi G. Gorky // Journal of Health Sciences & Research. – 2017. – V. 7(10). – P. 87–92.
384. Roberts, I. Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomised placebo-controlled trial / I. Roberts, D. Yates, P. Sandercock et al. // Lancet. – 2004. – V. 364. – P. 1321–1328. – Режим доступа: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(04\)17188-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(04)17188-2).
385. Rodriguez, T.T. Hypothyroidism attenuates stressinduced prolactin and corticosterone release in septic rats / T. T. Rodriguez, W. I. C. Albuquerque-Araujo, L.C. Reis // Exp. Phisiol. – 2003. – V. 88. – N. 6. – P. 755–760.
386. Ross, R. Critically ill patients have high basal growth hormone levels with attenuated oscillatory activity associated with low levels of insulin-like growth factor-I. / R. Ross, J. Miell, E. Freeman et al. // Clinical Endocrinology. – 1991. – V. 95(1). – P. 47–54. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1991.tb03495.x>.

387. Rothman, M.S. The endocrine effects of traumatic brain injury / M. S. Rothman, D. B. Arciniegas, Ch. M. Filley, M. E. Weirman // J. Neuropsychiatry Clin Neurosci. – 2007. – V. 19. – P. 363–372.
388. Ruiz-Herrera, X. Prolactin promotes adipose tissue fitness and insulin sensitivity in obese males / X. Ruiz-Herrera, E. A. de los Rios, J. M. Diaz et al. // Endocrinology. – 2017. – V. 158(1). – P. 56–68.
389. Ruskin, J.K. Fundamentals of Neuroanesthesia: A Physiologic Approach to Clinical Practice / ed. by J. K. Ruskin, S. H. Rosenbaum, I. J. Rampil – 1 ed. – Oxford University Press. – 2013. – 384 p.
390. Saadet Sayan, S. Levels of brain natriuretic peptide as a marker for the diagnosis and prognosis of acute ischemic stroke / S. Saadet Sayan, D. Dilcan Kotan // Arch Med Sci Atheroscler Dis. – 2016. – V. 1(1). – P. e16–e22.
391. Salehi, F. Histologic study of the human pituitary gland in acute traumatic brain injury / F. Salehi, K. Kovacs, B. W. Scheithauer et al. // Brain Inj. – 2007. – V. 21. – P. 651–656.
392. Samuel, S. Pharmacologic management of paroxysmal sympathetic hyperactivity after brain injury / S. Samuel, T. Allison, K. Lee, H. A. Choi // J. Neurosci Nurs. – 2016. – V. 48. – P. 82–89.
393. Sarkar, J. Neurosteroidogenesis is required for the physiological response to stress: role of neurosteroid-sensitive GABA<sub>A</sub> receptors / J. Sarkar, Wakefield, G. MacKenzie et al. // J. Neurosci. – 2011. – V. 31(50). – P. 18198–18210.
394. Sarrafzadeh, A. Relevance of cerebral interleukin-6 after aneurysmal subarachnoid hemorrhage / A. Sarrafzadeh, F. Schlenk, C. Gericke, P. Vajkoczy // Neurocrit Care. – 2010. – V. 13. – P. 339–346.
395. Sauro, M.D. Prolactin induces proliferation of vascular smooth muscle cells through a protein kinase C-dependent mechanism / M. D. Sauro, N. E. Zorn // Journal of Cellular Physiology. – 1991. – V. 148 (1). – P. 133–138.
396. Scherbel, U. Differential acute and chronic responses of tumor necrosis factor-deficient mice to experimental brain injury / U. Scherbel, R. Raghupathi, M.

- Nakamura et al. // Proceedings of the National Academy of Science. –1999. – V. 96. – P. 8721–8726.
397. Schifferdecker, E. Thyroid hormone binding inhibition in critically ill patients – who is the inhibitor? / E. Schifferdecker, S. Hering, B. O. Bohm et al. // Exp Clin Endocrinol. –1990. – V. 95(2). – P. 267–270– Режим доступа: <https://doi.org/10.1055/s-0029-1210963>.
398. Schifilliti, D. Anaesthetic-related neuroprotection: intravenous or inhalational agents? / D. Schifilliti, G. Grasso, A. Conti, V. Fodale // CNS Drugs. –2010. – Nov. – V. 24(11). – P. 893–907.
399. Schmidt , O.I. Closed head injury – an inflammatory disease? / O. I. Schmidt, C. E. Heyde, W. Ertel, P. F. Stahel // Brain Res. Rev. – 2005. – Apr. – V. 48(2). – P. 388–399. – Режим доступа: <https://10.1016/j.brainresrev.2004.12.028>,
400. Schneider, H.J. Hypothalamopituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review / H. J. Schneider, I. Kreitschmann-Andermahr, E. Ghigo et al. // JAMA. – 2007. – Sep. 26. – V. 298(12). – P. 1429–1438.
401. Schwartz, M. Breaking peripheral immune tolerance to CNS antigens in neurodegenerative diseases: boosting autoimmunity to fight-off chronic neuroinflammation / M. Schwartz, K. Baruch // Journal of Autoimmunity. – 2014. – V. 54. – P. 8–14.
402. Schwartz, M. The resolution of neuroinflammation in neurodegeneration: leukocyte recruitment via the choroid plexus / M. Schwartz, K. Baruch // EMBO Journal. – 2014. – V. 33. – P. 7–22.
403. Selye, H. Stress and disease / H. Selye. // Science, 1955. – V. 122 (3171). – P. 625–631.
404. Selye, H. Stress with out distress / H. Selye. – New-York : Hoddes and Stoughton, 1974. – 102 p.
405. Senn, R. Potential Role of Blood Biomarkers in the Management of Nontraumatic Intracerebral Hemorrhage / R. Senn, M. S. V. Elkind, J. Montaner et al. // Cerebrovasc Dis. – 2014. – V. 38(6). – P. 395–409.

406. Sesmilo, G. Endocrine evaluation of patients after brain injury: what else is needed to define specific clinical recommendations? / G. Sesmilo, I. Halperin, M. Puig-Domingo Hormones. – 2007. – V. 6. – P. 132–137.
407. Shaila, M. Dopamine signaling in the neuroendocrine system: A tale of two pathways: Abstr 8 International Conference on Dopamine / M. Shaila // A Key Signal in All Organs, Stockholm. – 2002] June 27–29 // Clin. and Exp. Hypertens. – 2003. – V. 25(1). – P. 65.
408. Shiozaki, T. Cerebrospinal fluid concentrations of anti-inflammatory mediators in early-phase severe traumatic brain injury / T. Shiozaki, T. Hayakata, O Tasaki et al. // Shock. – 2005. – V. 23. – P. 406–410.
409. Sirko, S. Traumatic Brain Injury: At the Crossroads of Neuropathology and Common Metabolic Endocrinopathies / S. Sirko // Journal of Clinical Medicine. – 2018. – V. 7(3). – P. 59.
410. Sliwa, K. Peripartum cardiomyopathy / K. Sliwa, J. Fett, U. Elkayam // Lancet. – 2006. – V. 368(9536). – P. 687–693.
411. Song, J. Prolactin mediates effects of chronic psychological stress on induction of fibrofatty cells in the heart / J. Song, M. Wang, X. Chen et al. // American Journal of Translational Research. – 2016. – V. 8(2). – P. 644–652.
412. Sordillo, P. P. Bifunctional role of pro-inflammatory cytokines after traumatic brain injury / P. P. Sordillo, L. A. Sordillo, L. Helson // Brain Injury. – 2016. – V. 30(9). – P. 1043–1053.
413. Sozen, T. Immunological response in early brain injury after SAH / T. Sozen, R. Tsuchiyama, Y. Hasegawa et al. // Acta Neurochir. – Suppl. – 2011. – V. 110. – P. 57–61.
414. Stahel, P. F. Experimental closed head injury: analysis of neurological outcome, blood-brain barrier dysfunction, intracranial neutrophil infiltration, and neuronal cell death in mice deficient in genes for pro-inflammatory cytokines / P. F. Stahel, E. Shohami, F. M. Younis et al. // J. Cereb. Blood Flow Metab. – 2000. – Feb. – V. 20(2). – P. 369–80.

415. Stress: Neuroendocrinology and Neurobiology: Handbook of Stress Series: V. 2  
1st / Ed. by George Fink. – Academic Press, 2017. – 460 p.
416. Suzuki, S. Ambivalent aspects of interleukin-6 in cerebral ischemia: inflammatory versus neurotrophic aspects // S. Suzuki, K. Tanaka, N. Suzuki // Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. – 2009. – V. 29. – P. 464–479.
417. Sviridov, G.E. Alteration in brain natriuretic peptide (BNP) plasma concentration following severe traumatic brain injury / G. E. Sviridov, J. S. Soustiel, M. Zaaroor // Acta Neurochir (Wien). – 2006. – V. 148. – P. 529–533.
418. Sviridov, G.E. Brain natriuretic peptide and cerebral vasospasm in subarachnoid hemorrhage. Clinical and TCD correlations. Stroke / G. E. Sviridov, M. Feinsod, J. F. Soustiel // A journal of cerebral circulation. – 2000. – V. 31. – P. 118–122.
419. Sviridov, G.E. Residual pituitary function after brain injury-induced hypopituitarism: a prospective 12-month study / G. Aimaretti, M. R Ambrosio, C. Di Somma et al. // J. Clin Endocrinol Metab. – 2005. – N 90(11). – P. 6085–6092.
420. Sviridov, G.E. Role of brain natriuretic peptide in cerebral vasospasm / G. E. Sviridov, V. Shik, B. Raz, J. F. Soustiel // Acta neurochirurgica1. – 2003. – V. 45. – P. 851–860.
421. Tan, C.L. The screening and management of pituitary dysfunction following traumatic brain injury in adults / C. L. Tan, S. A. Alavi, S. E. Baldeweg et al. // British Neurotrauma Group guidance; J. Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2017. – V 88. – P. 971–981 – Режим доступа: <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-315500>.
422. Tang, Q. The preventive effect of dexmedetomidine on paroxysmal sympathetic hyperactivity in severe traumatic brain injury patients who have undergone surgery: a retrospective study / Q. Tang, X. Wu, W. Weng et al. // Peer J. – 2017. – V. 5. – P. e2986 – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.7717/peerj.2986>.
423. Tanriverdi, F. Apolipoprotein E3/E3 genotype decreases the risk of pituitary dysfunction after traumatic brain injury due to various causes: preliminary data / F. Tanriverdi, S. Taheri, H. Ulutabanca et al. // Journal of Neurotrauma. – 2008. – V. 25. – P. 1071–1077.

424. Tanriverdi, F. Hypopituitarism due to head trauma: new insights into an old story / F. Tanriverdi // Erciyes Med J. – 2013. – V. 35(4). – P. 187–188.
425. Tanriverdi, F. Pituitary dysfunction following traumatic brain injury: Clinical perspectives / F.Tanriverdi, F. Kelestimur // Neuropsychiatr. Dis. Treat. – 2015. – V. 11. – P. 1835–1843– Режим доступа: <https://doi.org/10.2147/NDT.S65814>.
426. Tanriverdi, F. Pituitary functions in the acute phase of traumatic brain injury: are they related to severity of the injury or mortality? / F. Tanriverdi, H. Ulutabanca, K. Unluhizarci et al. // Brain Inj. – 2007. – V. 21(4). – P. 433–439.
427. Taoufik, E. Transmembrane tumour necrosis factor is neuroprotective and regulates experimental autoimmune encephalomyelitis via neuronal nuclear factor-kappaB / E. Taoufik, V. Tseveleki, S.Y. Chu et al. // Brain. – 2011. – V. 134. – P. 2722–2735.
428. Taub, P.R. Elevated BNP is associated with vasospasm-independent cerebral infarction following aneurysmal subarachnoid hemorrhage / P.R. Taub et al. // Neurocritical care. – 2011. – V. 15. – P. 13–18.
429. Taupin, V. Increase in IL-6, IL-1 and TNF levels in rat brain following traumatic lesion. Influence of pre- and post-traumatic treatment with Ro5 4864, a peripheral-type (p site) benzodiazepine ligand / V. Taupin, S. Toulmond, A. Serrano et al. // Neuroimmunol. – 1993. – Feb. – V. 42(2). – P. 177–185.
430. Teasdale, G. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale / G. Teasdale, B. Jennett // Lancet. – 1974 – V. 2. – P. 81–84.
431. Téblick, A. Anterior pituitary function in critical illness / A. Téblick, L. Langouche, G. Greet Van den Berghe // Endocr Connect. – 2019. – Aug. – V. 8(8). – P. R131–R143– Режим доступа: <https://doi.org/10.1530/EC-19-0318>.
432. Teng Chung, T, Treatment with GH and IGF-1 in critical illness / T. Teng Chung, C. J. Hinds // Critical Care Clinics. – 2006. – V. 22(1). – P. 29–40– Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2005.09.003>.
433. Textbook of Neuroanesthesia and Neurocritical Care : Volume II // Neurocritical Care / Edited by H. Prabhakar, Ali Zulfiqar. – Springer, 2019. – 461 p.

434. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease (An edited summary of a Clinical Staff Conference held on 13 March 1996 at the National Institutes of Health, Bethesda, MD) // Ann Intern Med. – 1998. – V. 128. – P. 127–137.
435. Thelin, E.P. Monitoring the Neuroinflammatory Response Following Acute Brain injury Front / E.P. Thelin, T. Tajsic, F. A. Zeiler et al. // Neurol. – 2017. – URL: <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00351>.
436. Thomas, A. Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity and Clinical Considerations for Patients With Acquired Brain Injuries / Thomas A., Greenwald B.D // A Narrative Review Am J. Phys Med Rehabil. – 2019. –Jan. – V. 98(1). – P. 65–72– Режим доступа: <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000000990>.
437. Timmins, A.C. Critical illness is associated with low circulating concentrations of insulin-like growth factors-I and -II, alterations in insulin-like growth factor binding proteins, and induction of an insulin-like growth factor binding protein 3 protease / A.C. Timmins, A.M. Cotterill, S.C. Hughes et al. // Critical Care Medicine. – 1996. – V. 24(9). – P. 1460–1466. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1097/00003246-199609000-00006>.
438. Tobin, M.K. Neurogenesis and inflammation after ischemic stroke: what is known and where we go from here / M. K. Tobin, J. A. Bonds, R. D. Minshall et al. // J. Cereb. Blood Flow Metab. – 2014. – V. 34 (10). – P. 1573–1584.
439. Tognini, S. Non-thyroidal illness syndrome and short-term survival in a hospitalised older population / S. Tognini, F. Marchini, A. Dardano et al. // Age Ageing. – 2010. – V. 39(1). – P. 46–50– Режим доступа: <https://doi.org/10.1093/ageing/afp197>.
440. Toman, E. Biomarkers in traumatic brain injury: a review / E. Toman, S. Harrisson, T. Belli // J. R Army Med Corps. – 2016. – Apr. – V. 162(2). – P. 103–108.
441. Tomida, M. Plasma concentrations of brain natriuretic peptide in patients with subarachnoid hemorrhage / M. Tomida, M. Muraki, K. Uemura, K. Yamasaki // Stroke: a journal of cerebral circulation. – 1998. – V. 29. – P. 1584–1587.

442. Totikov, A. Influence of paroxysmal sympathetic hyperactivity (PSH) on the functional outcome of neurological early rehabilitation patients: a case control study / A. Totikov, M. Boltzmann, S. B. Schmidt, J. D. Rollnik // BMC Neurol. – 2019. – V. 19 – P.162.
443. Trembovler, V. Antioxidants attenuate acute toxicity of tumor necrosis factor-alpha induced by brain injury in rat / V. Trembovler, E. Beit-Yannai, F. Younis et al. // J. Interferon Cytokine Res. – 1999. – V. 19(7). – P. 791–795. – Режим доступа: <https://DOI.org/10.1089/107999099313640>.
444. Trescot, A.M. Opioid Pharmacology Pain / A. M. Trescot et al. // Physician. – 2008. – Т. 11, № 2S. – С. 133–153.
445. Turnbull, A.V. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action / A.V. Turnbull, C.L. Rivier // Physiol. rev. – 1999. – V. 79. – P. 1–71.
446. Umpierrez, G. E. Euthyroid Sick Syndrome / G. E. Umpierrez // South Med J. – 2002. – V. 95(5). – P. 506–513.
447. Vale, W. Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and β-endorphin / W. Vale, J. Spiess, C. Rivier et al. // Science. – 1981. – V. 213 (4514). – P. 1394–1397.
448. Van den Berghe, G. Acute and prolonged critical illness as different neuroendocrine paradigms / G. Van den Berghe, F. de Zegher, R. Bouillon // J of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 1998. – V. 83 (6). – P. 1827–1834.
449. Van den Berghe, G. Anterior pituitary function during critical illness and dopamine treatment / G. Van den Berghe, F. de Zegher // Critical Care Medicine. – 1996. – V. 24. – P. 1580–1590– Режим доступа: <https://doi.org/10.1097/00003246-199609000-00024>.
450. Van den Berghe, G. Dynamic neuroendocrine responses to critical illness / G. Van den Berghe // Front Neuroendocrinol. – 2002. – V. 23(4). – P. 370–391.– Режим доступа: [https://doi.org/10.1016/S0091-3022\(02\)00006-7](https://doi.org/10.1016/S0091-3022(02)00006-7).
451. Van den Berghe, G. Endocrine evaluation of patients with critical illness / G. Van den Berghe // Endocrinol Metab Clin N Am. – 2003. – V. 32. – P. 385–410.

452. Van den Berghe, G. Non-thyroidal illness in the ICU: a syndrome with different faces / G. Van den Berghe // Thyroid. – 2014. – V. 24(10). – P. 1456–1465. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0201>.
453. Van den Berghe, G. The somatotropic axis in critical illness: effect of continuous growth hormone (GH)-releasing hormone and GH-releasing peptide-2 infusion / G. Van den Berghe, F. de Zegher, J. D. Veldhuis // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 1997. – V. 82(2). – P. 590–599. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1210/jcem.82.2.3736>.
454. Van Gijn, J. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management / J. van Gijn, G. J. Rinkel // Brain. – 2001. – V. 124. – P. 249–278.
455. Vanhorebeek, I. Critical Care Management of Stress-Induced Hyperglycemia / I. Vanhorebeek, J. Gunst, G. Van den Berghe // Curr Diab Rep. – 2018. – Feb 26. – N. 18(4). – P. 17. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1007/s11892-018-0988-2>.
456. Venn, R.M. Effects of dexmedetomidine on adrenocortical function, and the cardiovascular, endocrine and inflammatory responses in post-operative patients needing sedation in the intensive care unit / R. M. Venn, A. Bryant, G. M. Hall, R. M Grounds // Br J. Anaesthetol. – 2001. – V. 86(5). – P. 650–656.
457. Vergani, G. Acute effects of ratgrowth hormone (GH), human GH and prolactin on pro-liferating rat liver cells in vitro: a study of mitotic behaviourand ultrastructural alterations / G. Vergani, A. Mayerhofer, A. Bartke // Tissue and Cell. –1994. – V. 26 (3). – P. 457–465.
458. Vespa, P. Pituitary Adrenal Dysfunction / P. Vespa // Neurocrit Care. – 2011. – Sep. – 15(2). – P. 365–368. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1007/s12028-011-9595-7>.
459. Vlachogiannis, P. Interleukin-6 Levels in Cerebrospinal Fluid and Plasma in Patients with Severe Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage / P. Vlachogiannis, L. Hillered, F. Fattema Khalil et al.// World Neurosurgery. – 2019. – V. 122. – P. e612-e618. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.10.113>.
460. Waal Malefyt, R. Interleukin 10 (IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes / R. de Waal

- Malefyt, J. Abrams, B. Bennett et al. // *J. Exp. Med.* –1991. – Nov 1. – V. 174(5). – P.1209–1220. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1084/jem.174.5.1209>.
461. Wachter, D. Pituitary insufficiency after traumatic brain injury / D. Wachter, K. Gundling, M. F. Oertel et al. // *J Clin Neurosci.* – 2009. – V. 16. – P. 202–208.
462. Walker, J.J. Rapid intra-adrenal feedback regulation of glucocorticoid synthesis / J. J. Walker, F. Spiga, R. Gupta et al. // *J. R. Soc. Interface.* – 2014. – V. 12. – P. 102.
463. Wartenberg, K.E. *Neurointensive Care. A Clinical Guide to Patient Safety* / K.E. Wartenberg, K. Shukri, T. Abdelhak // Springer International Publishing Switzerland, 2015. – 471 p.
464. Weber, A. Interleukin-1 (IL-1) pathway / A. Weber, P. Wasiliew, M. Kracht // *Science Signaling.* – 2010. – N 3. – P. 1.
465. Weber, M. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine / M. Weber, C. Hamm // *Heart.* – 2006. – V. 92. – P. 843–849.
466. Weinmann, M. Stress-induced hormonal alterations / M. Weinmann // *Crit Care Clin.* – 2001. – V. 17 (1). – P. 33–49.
467. Wijdicks, E.F. Hyponatremia and cerebral infarction in patients with ruptured intracranial aneurysms: is fluid restriction harmful? / E. F. Wijdicks, M. Vermeulen, A. Hijdra et al. // *Ann Neurol.* –1985. – V. 17. – P. 137–140.
468. Wijdicks, E.F. Natriuretic peptide system and endothelin in aneurysmal subarachnoid hemorrhage / E. F. Wijdicks, W. I. Schievink, J. C. Burnett // *J. Neurosurg.* –1997. – Aug. – V. 87(2). – P. 275–280.
469. Wijdicks, E. F. The History of Neurocritical Care / E. F. Wijdicks // *Handb Clin Neurol.* – 2017. – V. 140. – P. 3–14.
470. Winter, C.D. Raised parenchymal interleukin-6 levels correlate with improved outcome after traumatic brain injury / C. D. Winter, A. K. Pringle, G. F. Clough, M. K. Church // *Brain.* – 2004. – V. 127. – P. 315–320.
471. Woiciechowsky, C. Early IL-6 plasma concentrations correlate with severity of brain injury and pneumonia in brain-injured patients / C. Woiciechowsky, B. Schonning, J. Cobanov // *Journal of Trauma.* – 2002. – V. 52. – P. 339–345.

472. Woodcock, T. The role of markers of inflammation in traumatic brain injury. / T. Woodcock, M. C. Morganti-Kossmann // *Frontier in Neurology*. – 2013– V. 4. – P. 1–18. – Режим доступа: <https://doi.org/10.3389/fneur.2013.00018>.
473. Woodroffe, M.N. Detection of interleukin-1 and interleukin-6 in adult rat brain, following mechanical injury, by in vivo microdialysis: evidence of a role for microglia in cytokine production / M. N. Woodroffe, G. S. Sarna, M. Wadhwa et al. // *J. Neuroimmunol.* – 1991. – V. 33(3). – P. 227–236. – Режим доступа: [https://doi.org/10.1016/0165-5728\(91\)90110-s](https://doi.org/10.1016/0165-5728(91)90110-s).
474. Xie, L. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain / L. Xie, H. Kang, Q Xu // *Science*. – 2013. – V. 342 (6156) – P. 373–377. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1126/science.1241224>.
475. Xing, Y. The effects of ACTH on steroid metabolomic profiles in human adrenal cells / Y. Xing, M. A. Edwards, C. Ahlem et al. // *J. Endocrinol.* – 2011. – V. 209. – N 3. – P. 327–335.
476. Yaksh, T.L. Anesthesia biological foundations / T.L. Yaksh, J. Biebuyck et al. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1997. – 1504 p.
477. Yamaki, T. Cerebral salt wasting syndrome distinct from the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) / T. Yamaki, A. Tano-oka, A. Takahashi et al. // *Acta Neurochir.* – 1992. – V. 115. – P. 156–162.
478. Yang , P.C. Chronic psychological stress in rats induces intestinal sensitization to luminal antigens / P. C. Yang, J. Jury, J. D. Söderholm // *American Journal of Pathology*. – 2006. – V. 168(1). – P. 104–114.
479. Yirmiya, R. Brain interleukin-1 is involved in spatial memory and passive avoidance conditioning / R. Yirmiya, G. Winocur, I. Goshen // *Neurobiology & Learning & Memory*. – 2002. – V. 78. – P. 379–389.
480. Zetterberg, H. Biomarkers of mild traumatic brain injury in cerebrospinal fluid and blood / H. Zetterberg, D. H. Smith, K. Blennow // *Nat. Rev. Neurol.* – 2013. – V. 9. – P. 201–210.
481. Zetterberg, H. Fluid markers of traumatic brain injury / H. Zetterberg, K. Blennow // *Mol. Cell. Neurosci.* – 2015. – V. 66. – P. 99–102.

482. Zetterling, M. Cortisol and adrenocorticotrophic hormone dynamics in the acute phase of subarachnoid haemorrhage / M. Zetterling, B. E. Engström, L. Hallberg, et al. // British journal of neurosurgery. – 2011. – V. 25(6). – P. 684–692. – Режим доступа: <https://doi.org/10.3109/02688697.2011.584638>.
483. Zhang, L. Lipopolysaccharide activated phosphatidylcholine-specific phospholipase C and induced IL-8 and MCP-1 production in vascular endothelial cells / L. Zhang, H.Y. Li, H. Li et al. // J. Cell. Physiol. – 2011. – Jun. – V. 226(6). – P. 1694–1701.
484. Zheng, R-Z. Identification and Management of Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity After Traumatic Brain Injury / R-Z. Zheng, Z-Q. Lei, R-Z. Yang // Front. Neurol. – 2020. – Feb. 25.
485. Zheng, V.Z. Neuroinflammation responses after subarachnoid hemorrhage / V. Z. Zheng, G K. C. Wong. // A review. J Clin Neurosci. –2017. – Aug. – V. 42. – P. 7–11.
486. Zhou, ZW. Erythropoietin regulates immune/inflammatory reaction and improves neurological function outcomes in traumatic brain injury / Zw Zhou, F. Li, Zt. Zheng et al. // Brain and Behav. – 2017. – V. 7. – e00827.
487. Zygun, D.A. Non-neurologic organ dysfunction in severe traumatic brain injury / D.A. Zygun, J. B. Kortbeek, G. H. Fick // Crit. Care Med. – 2005. – V. 33, – P. 654–660.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

### Общее состояние по шкале Карновского

Оценка состояния больного	Баллы
Норма, жалоб нет	100
Нормальная активность, минимальная симптоматика	90
Нормальная активность с усилием, имеются некоторые неврологические симптомы	80
Заботится о себе сам, но не способен вести нормальную жизнь	70
Нуждается в периодической помощи со стороны посторонних	60
Нуждается в значительной помощи и уходе со стороны посторонних	50
Беспомощен, нуждается в специальной помощи и уходе	40
Серьезно недееспособен, нуждается в госпитализации	30
Очень болен, требуются специальные меры для поддержания жизни	20
Умирающие	10

### Шкала спастичности Ашвортса

Баллы	Описание мышечного тонуса
0	Тонус не изменен
1	Легкое повышение тонуса, ощущаемое при сгибании или разгибании сегмента конечности в виде незначительного сопротивления в конце движения
2	Незначительное повышение тонуса в виде сопротивления, возникающего после выполнения не менее половины объема движений
3	Умеренное повышение тонуса, выявляющееся в течении всего движения, но не затрудняющее выполнение пассивных движений
4	Значительное повышение тонуса, затрудняющее выполнение пассивных движений
5	Пораженный сегмент конечности фиксирован в положении сгибания или разгибания

## 5-балльная вербальная шкала оценки боли

Характеристика боли	Баллы
Нет боли	0
Слабая боль	1
Боль средней интенсивности	2
Сильная боль	3
Очень сильная боль	4

## Шкала седации Рамсей

Клиническая картина	Баллы
Пациент бодрствует, тревожен, возбужден, беспокоен	1
Пациент сосредоточен, спокоен, ориентирован	2
Пациент дремлет, легко пробуждается, выполняет команды	3
Пациент спит, быстро или с некоторой задержкой отвечает на громкий оклик	4
Пациент спит, медленно или со значительной задержкой отвечает на громкий оклик	5
Пациент спит, нет ответа на слуховые и болевые стимулы	6

## Список историй болезни

## Группа больных с черепно-мозговой травмой

- |                       |                       |
|-----------------------|-----------------------|
| 1. Ж-ин, 31г, 2833/07 | 12.И-ев, 31г, 2165/10 |
| 2. К-ев, 20л, 3289/08 | 13.К-ко, 33г, 1610/11 |
| 3. Л-ин, 22г, 2266/08 | 14.К-ий, 39л, 1554/11 |
| 4. Д-ов, 26л, 1138/08 | 15.Е-ва, 38л, 313/11  |
| 5. А-ов, 18л, 1717/09 | 16.К-ов, 29л, 1923/11 |
| 6. Б-ов, 27л, 1890/08 | 17.К-ов, 71г, 3246/11 |
| 7. И-ов, 38л, 1037/10 | 18.Р-ик, 18л, 1260/13 |
| 8. Е-ов, 19л, 1098/10 | 19.К-ва, 58л, 3363/13 |
| 9. П-ов, 20л, 1342/10 | 20.П-ич, 20л, 3364/13 |
| 10.М-ов, 34г, 2012/10 | 21.С-ва, 19л, 1869/15 |
| 11.С-ов, 51г, 446/10  | 22.Д-ев, 65л, 5497/16 |

### Группа больных с опухолью головного мозга

- |                         |                         |
|-------------------------|-------------------------|
| 1. З-ина, 62г, 3390/08  | 26.Ф-оф, 56л, 2730/14   |
| 2. Г-ов, 62г 2444/08    | 27.Л-на, 68л, 2797/14   |
| 3. М-ова, 62г, 2625/08  | 28.М-ов, 46л, 2607/14   |
| 4. М-ов, 32г, 2062/08   | 29.Л-ова, 53г, 2688/14  |
| 5. Л-ская, 72г, 2230/08 | 30.А-ева, 49л, 2723/14  |
| 6. Г-ей, 34г, 1418/08   | 31.К-ова, 60л, 2744/14  |
| 7. П-ев, 46л, 1141/08   | 32.С-ева, 67л, 2852/14  |
| 8. И-ко, 18л, 1286/08   | 33.Е-ов, 30л, 2994/14   |
| 9. К-ко, 25л, 2669/08   | 34.З-ев, 20л, 2772/14   |
| 10.З-на, 52г, 283/10    | 35.И-ова, 69л, 2776/14  |
| 11.Б-ев, 18л, 194/10    | 36.И-ова, 69л, 3128/14  |
| 12.А-ева, 61г, 1465/10  | 37.С-ина, 68л, 3257/14  |
| 13.Г-н, 38л, 449/11     | 38.М-ян, 63г, 3200/14   |
| 14.С-ин, 38л, 268/11    | 39.Д-ова, 68л, 3075/14  |
| 15.Ш-ин, 46л, 263/11    | 40.Ш-ин, 26л, 2163/15   |
| 16.Р-ва, 61г, 295/11    | 41.Л-ов, 65л, 3486/15   |
| 17.П-ов, 24г, 2183/11   | 42.А-ов, 66л, 2961-15   |
| 18.Д-ук, 18л, 2417/11   | 43.Ч-ова, 54г, 3958/15  |
| 19.Л-кая, 50л, 111/12   | 44.А-ева, 50л, 2192/15  |
| 20.З-ов, 27л, 1244/12   | 45.Р-ов, 28л, 4905/15   |
| 21.К-ов, 58л, 2779/13   | 46.Е-ин, 26л, 4643/15   |
| 22.Г-ва, 47л, 172/13    | 47.В-ина, 49л, 1174/15  |
| 23.Л-ва, 51г, 315/13    | 48.Ч-ина, 28л, 110/15   |
| 24.В-ий, 18л, 1356/13   | 49. Р-ева, 44г, 5313/15 |
| 25.Х-ов, 18л, 1657/13   |                         |

Группа больных с разрывом артериальной аневризмы

- |                         |                        |
|-------------------------|------------------------|
| 1. К-ов, 18л, 2035/07   | 22.Б-ов, 46л, 382/10   |
| 2. А-ов, 24г, 2184/07   | 23.З-ов, 44г, 2219/10  |
| 3. Ш-ов, 18л, 2186/07   | 24.М-ий, 42г, 2110/10  |
| 4. Ф-ов, 33г, 3042/08   | 25.П-ев, 44г, 2720/10  |
| 5. Б-ов, 52г, 3462/08   | 26.С-к, 56л, 723/11    |
| 6. В-ова, 50 л, 2571/08 | 27.Б-ко, 62г, 340/11   |
| 7. Г-ко, 40л, 2220/08   | 28.Г-ва, 52г, 1264/11  |
| 8. Х-за, 27л, 1275/08   | 29.В-на, 48л, 2025/11  |
| 9. Л-ина, 54г, 1919/08  | 30.К-ев, 57л, 3025/11  |
| 10.Д-ли, 47л, 1960/08   | 31.Ш-ова, 60г, 421/12  |
| 11.Н-ова, 28л, 618/08   | 32.И-ова, 28л, 1095/12 |
| 12.Л-ев, 36л, 1052/08   | 33.С-ова, 60л, 1107/12 |
| 13.Н-ий, 47л, 2119/08   | 34.Ч-ко, 63г, 213/13   |
| 14.К-на, 50л, 912/08    | 35.У-ва, 62г, 438/13   |
| 15.К-ова, 39л, 1056/09  | 36.Б-ая, 70л, 772/13   |
| 16.А-ова, 37л, 2858/09  | 37.Б-на, 63г, 1344/13  |
| 17.А-ев, 49л, 3332/09   | 38.К-ов, 56л, 3205/13  |
| 18.С-ев, 37л, 1949/09   | 39.К-ий, 62г, 3233/13  |
| 19.Т-ли, 32г, 1448/09   | 40.Л-ев, 51г, 2598/14  |
| 20.Г-ова, 47л, 1776/10  | 41.Л-ш, 48л, 2849/14   |
| 21.Н-к, 36л, 3377/10    | 42.Б-ва, 54г, 3197/14  |

Группа больных с внутричерепным кровоизлиянием гипертонического генеза или вследствие разрыва АВМ

- |                       |                        |
|-----------------------|------------------------|
| 1. Г-ев, 49л, 2114/08 | 14.Ч-ов, 34г, 1460/12  |
| 2. Ф-ва, 60л, 255/09  | 15.Ц-ев, 35л, 2987/12  |
| 3. Ч-ов, 56л, 326/09  | 16.М-на, 42г, 3018/12  |
| 4. И-ова, 72г, 918/09 | 17.П-ч, 32г, 472/13    |
| 5. К-ин, 65л, 1980/10 | 18.П-н, 68л, 1382/13   |
| 6. П-н, 36л, 3005/10  | 19.Р-ва, 56л, 984/13   |
| 7. Л-ин, 70л, 3024/11 | 20.П-ов, 25л, 2415/14  |
| 8. С-ин, 72г, 940/11  | 21.Ш-ов, 44г, 2664/14  |
| 9. Л-р, 19л, 1675/11  | 22.П-ова, 39л, 762/16  |
| 10.П-ь, 31г, 1753/11  | 23.Т-ва, 48л, 10786/16 |
| 11.С-на, 53г, 583/11  | 24.Ш-ов, 25л, 15747/16 |
| 12.Ж-ев, 38л, 593/12  | 25.М-ов, 34г, 20820/16 |
| 13.Ш-г, 59л, 900/12   |                        |