

На правах рукописи

ЧЕНЦИПЕР
ЛЮБОВЬ МАРКОВНА

НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ТЯЖЕЛОГО
ПОВРЕЖДЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Санкт-Петербург

2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Кондратьев Анатолий Николаевич

Официальные оппоненты:

Белкин Андрей Августович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра анестезиологии, реаниматологии, токсикологии, профессор;

Бутров Андрей Валерьевич – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», Медицинский институт, кафедра анестезиологии-реаниматологии, профессор;

Ошоров Андрей Васильевич – доктор медицинских наук, федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра нейрохирургии с курсами нейронаук научно-образовательного центра, доцент.

Ведущая организация:

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Архангельск).

Защита состоится «29» марта 2021г. в 10-00 час на заседании диссертационного совета Д 208.087.02 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по адресу: 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (194223, г. Санкт–Петербург, пр. Мориса Тореза, д. 39) и на сайте ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России <http://gpmu.ru>

Автореферат разослан «_____» 202_г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Доктор медицинских наук, профессор

Жила Николай Григорьевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Большой удельный вес черепно-мозговой травмы (ЧМТ) в общей структуре травматизма (30-40%) [Гусев Е.И. и соавт., 2018, Сабиров Д.М., 2019], 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) [Batchelor T. et al., 2017, Гусев Е.И. и соавт., 2018]. Это, с одной стороны, улучшило 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 ГМ 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, воспроизводимы, в определенной степени автономны [Cannon W.B., 1915, Selye H., 1955, Крыжановский Г.Н. и соавт., 2010]. У 15-33% больных с тяжелым повреждением ГМ первоначально компенсаторные и приспособительные реакции приобретают патологический характер, например, избыточный воспалительный ответ, гормональный дисбаланс, хронизация повышенной активности симпатоадреналовой системы (САС) [Sirko, S., 2018, Karaca Z., 2019, Morganti-Kossmann M.C., 2019]. Определение границ адекватности нейрогуморального

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

Оценку нейрогуморального ответа целесообразно проводить в рамках определенного функционального состояния. В клинической практике различные функциональные состояния формируются вне и во время проведения седации, нейровегетативной стабилизации (НВС). 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 ГМ и нарушения функций органов и систем [Угрюмов В.М., 1975]. С 90-х годов XX века разрабатываются методики защиты головного мозга путем формирования лечебной доминанты с применением опиоидного анальгетика и альфа-2 адреноагониста [Кондратьев А.Н., 1992, Кондратьев А.Н. и соавт., 2014].

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 [Neher MD. et al., 2014, Rao G.S.U, 2017, Senn R., et al., 2014, Toman E. et al., 2016, Dadas A. et al., 2018, Makris K. et al., 2018].

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 (аСАК), 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 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.

Диссертационная работа выполнялась 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 включения. На 3 этапе проводились 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, полиорганская 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 нейроиммуноэндокринной, 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-индукционная 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 (N-terminal prohormone brain natriuretic peptide –NT-proBNP) 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- α , NT-про-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-проБНР имеет четкую связь с уровнями провоспалительных цитокинов.

Степень достоверности и аprobация работы

Официальная аprobация 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, 2019гг.); 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.).

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, Санкт-Петербургского 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.

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.

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%.

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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Проведено одноцентровое клиническое исследование. В него были включены 138 пациентов в возрасте от 18 до 78 лет (43 ± 17). Все больные находились в отделении анестезиологии-реанимации РНХИ им. проф. А.Л. Поленова в период с 2007 по 2016 гг. Распределение больных в зависимости от этиологии повреждения ГМ: пациенты с ЧМТ (n=22), пациенты, оперированные по поводу опухоли ГМ супра- и субтенториальной локализации (n=49), пациенты с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) по геморрагическому типу (n=67). Среди больных, оперированные по поводу опухоли ГМ была выделена группа с осложненным послеоперационным периодом (вторичная ишемия) (n=25) и группа сравнения – пациенты с неосложненным течением интра- и послеоперационного периодов (n=24). Из группы больных с ОНМК для проведения сравнительного анализа были выделены пациенты со спонтанным внутричерепным кровоизлиянием (СВЧК) вследствие разрыва артериовенозной мальформации (АВМ), не получавшие в структуре НВС клонидин (n=8). Распределение пациентов по полу и возрасту представлено в Таблице 1.

Таблица 1 – Распределение пациентов по полу и возрасту

Показатели/группы	Возраст (г)	Мужчины	Женщины
Пациенты с ЧМТ (n=22)	34±3	19	3
Пациенты с опухолью ГМ (n=25)	48±17	16	9
Пациенты с ОНМК (n=59)	48±6	35	24
Пациенты с опухолью ГМ – группа сравнения (n=24)	51±7	10	14
Пациенты с ОНМК – группа сравнения (n=8)	48±6	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), Таблица 2. Учитывая различия в патогенезе повреждения мозга, среди пациентов с ОНМК были выделены группы больных с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием и с СВЧК гипертонического генеза или вследствие разрыва АВМ.

С целью формирования лечебной доминанты, нейровегетативной стабильности больным 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9 групп в течение 3-10 суток от момента поступления в отделение реанимации 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. У пациентов 10 и 11 групп в структуре НВС отсутствовал клонидин. Пациенты 5 группы выводились из наркоза в операционной, НВС им не проводилась.

В зависимости от функционального состояния пациента выделялось два периода наблюдения: проведения НВС и после прекращения НВС.

Таблица 2 – Распределение пациентов по группам

Группа	Число больных (n)
1	2
1 - пациенты с ЧМТ с благоприятным исходом	15

Продолжение таблицы 2

1	2
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 СВЧК гипертонического генеза или вследствие разрыва АВМ с благоприятным исходом	6
9 – пациенты с СВЧК 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
11 – пациенты с СВЧК вследствие разрыва АВМ, не получавшие в структуре НВС клонидин, с неблагоприятным исходом	4

У всех пациентов поддерживалась нормоволемия, нормогликемия, нормальные КЩС и газовый состав крови, проводились коррекция ВЭН. Периоперационная антибиотикопрофилактика осуществлялась в течение 24 часов. Дальнейшая антибактериальная терапия была основана на результатах посевов и чувствительности микрофлоры. Для поддержания нейровегетативной стабильности при развитии пароксизмальной симпатической гиперактивности (ПСГА) после прекращения НВС применялись альфа-2 адреноагонисты (клонидин или дексмедетомидин), противоэпилептическое лекарственное средство из группы производных гидантоина (фенитоин), нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), β -адреноблокаторы (бисопролол, пропранолол). Для проведения терапевтической гипотермии с 2011 года применялась методика крациоцеребральной гипотермии (КЦГ). Использовался

отечественный аппарат терапевтической гипотермии АТГ-1 (Регистрационное удостоверение на медицинское изделие № ФСР 2011/11788).

Использовались клинические данные: объективный осмотр, оценка по шкалам (комы Глазго (ШКГ), Ханта и Гесса, Карновского, Рамсей); данные инструментальных методов исследования (ЭКГ, СКТ, МРТ); функционально-динамическое исследование ВНС: индекс Кердо (ИК), балльная оценка выраженности ПСГА. Значения ИК от 0 до + 10 – расценивались как легкая симпатотония, от +11 до +20 как умеренная, выше + 21 – как выраженная. Мониторировались артериальное давление (АД): систолическое и диастолическое (мм. рт. ст.) (непрямой метод), ЧСС (уд/мин), частота дыхания (ЧД), температура (T^0C) 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 (свT₃) и свободного тироксина (свT₄), пролактина (ПРЛ), соматотропного гормона (СТГ), инсулина (Инс), интерлейкинов (ИЛ): 6, 8, 10, TNF- α , мозгового натрийуретического пептида по уровню NT-proBNP, белка S-100 β , С-реактивного белка (СРБ), глюкозы, натрия (Na⁺), калия, альбумина, общего белка (ОБ), креатинина, мочевины, креатинкиназы (КК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), истинной осмоляльности (Оsm), лейкоцитов (Leu) крови, прокальцитонина (РСТ); 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 x Na⁺ плазмы + глюкоза + мочевина + 9.

Для оценки ВЭН использовались показатели: клинические (объем введенной жидкости и выделенной мочи, АД, ЧСС), уровни натрия и калия, NT-proBNP плазмы, суточный натрийурез, удельный вес мочи.

Для оценки уровня воспалительного ответа использовались показатели: Т⁰С аксилярная и ректальная и их разница (ΔT^0C), количество лейкоцитов крови, концентрации СРБ, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, TNF- α в крови и СМЖ, РСТ тест.

Для оценки функции ГНС использовались показатели: АД, уровни глюкозы, АКТГ, кортизола в утренних и вечерних пробах.

Для оценки активности гипофизарно-тиреоидной системы (ГТС) использовались показатели: ЧСС, Т⁰С ректальная, уровни ТТГ, свТЗ, свТ4.

Для оценки функции ВНС использовались клинические данные: оценка кожного покрова (сальность, гипергидроз, сухость, бледность, гиперемия), мышечный тонус; АД, ЧСС, ЧД, ИК, Т⁰С, ΔT^0C , степень повышения мышечного тонуса (по шкале Ашворта), оценка уровня сознания по ШКГ; лабораторные данные: уровни альбумина, глюкозы. Учитывались показатели воспалительного ответа. Проводилась проспективная и ретроспективная оценка выраженности симпатической активности в том числе по шкалам, принятым международным консенсусом в 2014г. [Baguley I.J., et al. 2014].

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

Сравнительный анализ нейрогуморального ответа на тяжелое повреждение ГМ в зависимости от этиологии заболевания проводился с учетом функционального состояния пациентов (период проведения НВС и период после прекращения НВС).

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 проведение 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.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нейрогуморальный ответ на тяжелое повреждение головного мозга

Во всех группах выявлялось повышение уровней цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, TNF- α , ИЛ-10) относительно нормальных значений ($p < 0,01$). Уровни цитокинов в СМЖ у пациентов 7 и 9 групп значительно превышали уровни цитокинов в крови ($p < 0,01$), (Таблица 3).

Со стороны нейроэндокринной системы во всех группах выявлялся стрессорный ответ. О повышенной активности ГНС свидетельствовали высокие уровни АКТГ и кортизола, в вечерних пробах превышающие норму ($p < 0,01$). Уровни ТТГ снижались ниже нормальных значений ($p < 0,05$), что может быть связано, в том числе и с воздействием используемых для НВС препаратов. После прекращения НВС уровни ТТГ нормализовались. Во всех группах (кроме 5-й) наблюдались развитие ВЭН (центральный НД, CSWS), инфекционных и трофических осложнений, повышенный катаболизм; органная недостаточность, гиперферментемия; симпатическая гиперактивность.

Сравнение периода проведения НВС с периодом после прекращения НВС

В период проведения НВС (1 период) были выше уровни ($p<0,05$): ИЛ-6 – в 1, 2, 7, 9, 10, 11 группах; АКТГ-У – в 3 группе; кортизола – во 2 группе; СТГ – в 3, 6, 7, 10 группах; инсулина – в 6, 7, 8 группах; КК, ЛДГ, миоглобина, NT-proBNP – в 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 11 группах; выраженность ПСГА (баллы) – во всех группах.

В период после прекращения НВС (2 период) были выше уровни ($p<0,05$): ИЛ-6 – в 3 группе; АКТГ – в 1, 2, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11 группах; кортизола – в 1, 3, 6, 8, 9 группах; ТТГ – в 1, 2, 3, 6, 8, 9, 10, 11 группах.

Таблица 3 – Уровни ИЛ-6, ИЛ-8, TNF- α и ИЛ-10 в крови и СМЖ
в 7 и 9 группах

Показатель	7 группа (n=33)	9 группа (n=11)
ИЛ-6 пг/мл - кровь	45,6 (21,7; 88,1);*	87,5 (41,2; 130) *
ИЛ-6 пг/мл - СМЖ	1906 (1217; 3792)	1738 (189; 46566) *
ИЛ-8 пг/мл - кровь	23,5 (15,2;48)*	20,8 (16,4; 22,5)*
ИЛ-8 пг/мл - СМЖ	2046 (1511;3324)	5443 (1788; 13812)
TNF- α пг/мл - кровь	12,6 (9,44; 16,8)*	14,0 (10,2±21,0)
TNF- α пг/мл - СМЖ	82,6 (39,04;154,8)	64,9 (40,2; 101,8) *
ИЛ-10 пг/мл - кровь	7,51 (2; 12,7) *	9,25 (6,48; 10,1) *
ИЛ-10 пг/мл - СМЖ	14,3 (9,89; 17,8)	13,6 (2,2;118)

Примечание. Данные представлены в виде Ме [25%; 75%]; исследования проводились в период проведения НВС; * — $p<0,01$ при сравнении между уровнями интерлейкинов в крови и СМЖ

Сравнение нейрогуморального ответа у пациентов с ЧМТ с пациентами, перенесшими оперативное вмешательство по поводу опухоли ГМ (1, 2, 3 и 4 группы).

Между 1 и 3 группами (пациенты с благоприятным исходом) выявлены следующие различия. ВЭН чаще развивались у больных с ЧМТ, чем у пациентов с опухолью ГМ ($p<0,05$), Таблица 4.

Температурная реакция, уровни ИЛ-6 в течение всего периода наблюдения, ИЛ-8, ИЛ-10, TNF- α в период проведения НВС были выше в 1 группе ($p<0,01$). Полученные данные свидетельствуют о более выраженным цитокиновом ответе на повреждение ГМ у больных с ЧМТ. Менее выраженный воспалительный ответ в остройшей фазе заболевания в 3 группе связан с меньшей тяжестью первичного повреждения, а также, вероятно, со снижением иммунитета. Разницы в частоте развития инфекционных осложнений не выявлено.

Таблица 4 – Частота осложнений (на 1 больного) у пациентов с благоприятным исходом (1, 3, 6, 8 группы)

Осложнения	Группа 1 (n=15)	Группа 3 (n=12)	Группа 6 (n=9)	Группа 8 (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

Активность ГНС была выше в 1 группе в течение всего периода наблюдения ($p<0,01$) (сравнивались уровни АКТГ-У, К-У). В 1 группе в течение всего периода наблюдения регистрировались более высокие уровни СТГ и ПРЛ ($p<0,01$). Более выраженная стрессорная реакция у больных с ЧМТ может быть связана с большей тяжестью первичного повреждения ГМ.

Активность ГТС в 1 периоде была выше в 3 группе ($p<0,01$), а во 2 периоде – в 1 группе ($p<0,01$) (при сравнении уровней ТТГ, сывT3, сывT4, ЧСС).

Вегетативная нестабильность, симпатическая гиперактивность, катаболический синдром были выраженнее в 1 группе, 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 в 1 группе ($p<0,05$) (Таблица 4).

Между 2 и 4 группами (пациенты с неблагоприятным исходом) существенных различий не выявлено (Таблица 5).

Таблица 5 – Частота осложнений (на 1 больного) у пациентов с неблагоприятным исходом (2, 4, 7, 9 группы)

Осложнения	Группа 2 (n=7)	Группа 4 (n=13)	Группа 7 (n=33)	Группа 9 (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

Сравнение нейрогуморального ответа у пациентов с ЧМТ с пациентами, перенесшими аневризматическое САК (1, 2, 6 и 7 группы)

Между 1 и 6 группами (пациенты с благоприятным исходом) выявлены следующие различия. ВЭН чаще развивались в 1 группе ($p<0,05$), таблица 4. Температурная реакция была более выраженной в 1 группе в течение всего периода наблюдения ($p<0,01$). Уровни ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, TNF- α в период проведения НВС также были выше в 1 группе ($p<0,01$).

Полученные данные свидетельствуют о более выраженным асептическом воспалительном ответе на повреждение ГМ у больных с ЧМТ.

Активность ГНС и ГТС была выше в 1 группе: более высокие уровни АКТГ-У и АКТГ-В, ТТГ, свТ3, свТ4, ЧСС в течение всего периода наблюдения ($p<0,01$), К-У в период после прекращения НВС ($p<0,01$).

Вегетативная нестабильность, симпатическая гиперактивность, катаболический синдром были выраженнее в 1 группе в течение всего периода наблюдения (сравниваемые показатели: ЧСС, ИК, T^0C , уровни, КК, ЛДГ, креатинина, мочевины, миоглобина ($p<0,01$)).

Частота развития трофических осложнений и органной недостаточности также была выше в 1 группе (Таблица 4).

О большей выраженности стрессорного ответа в 1 группе свидетельствуют и 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 аСАК.

Между 2 и 7 группами (пациенты с неблагоприятным исходом) достоверных различий не выявлено (Таблица 5).

Сравнение нейрогуморального ответа у пациентов с ЧМТ с пациентами, перенесшими СВЧК вследствие разрыва АВМ или гипертонического генеза (1, 2, 8 и 9 группы)

Сравнения между 1 и 8 группами (пациенты с благоприятным исходом). Частота развития трофических и органных нарушений, ВЭН и инфекционных осложнений была сопоставимой в обеих группах (таблица 4).

Уровни ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, TNF- α в период проведения НВС были выше в 1 группе ($p<0,01$).

Активность ГНС и ГТС была выше в 1 группе, о чем свидетельствуют более высокие уровни АКТГ-У и АКТГ-В, К-У и К-В, ТТГ в течение всего периода наблюдения ($p<0,01$), сывT4 – в период проведения НВС ($p<0,01$), сывT3 – после прекращения НВС ($p<0,01$).

Вегетативная нестабильность, симпатическая гиперактивность, катаболический синдром были выраженнее в 1 группе в течение всего периода наблюдения (сравниваемые показатели: ЧСС, ИК, T^0C , уровни ОБ, альбумина, глюкозы, мочевины, креатинина, миоглобина, КК, ЛДГ) ($p<0,01$).

О большей выраженности стрессорного ответа в 1 группе свидетельствуют более высокие уровни СТГ и ПРЛ в период проведения НВС ($p<0,01$).

Уровни NT-proBNP после прекращения НВС были выше в 8 группе ($p<0,01$) (таблица 6).

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 между группами не выявлено (таблица 5).

Таблица 6 – Концентрация NT-proBNP в крови пациентов 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11 групп

Группы	NT-proBNP пг/мл	
	1 период	2 период
1 группа (n=15)	178 (135; 188) *, **	61,1 (48;86,9)
2 группа (n=7)	1323 (40,7; 3816)**	354 (41;1283) *
3 группа (n=12)	142 (72,1;165) *	151 (98;185) *
4 группа (n=13)	987 (174;2039) *	861 (395;1665)
6 группа (n=9)	284 (86;295) *, **	127 (101;127)
7 группа (n=33)	433 (198;726) *	527 (259;881) *
8 группа (n=6)	455 (178;846) *	402 (92,7; 553) *
9 группа (n=11)	533 (378; 626) **	282 (198;442)
10 группа (n=4)	371 (155; 721) **	292 (126; 501) *
11 группа (n=4)	1100 (890; 1540) *	663 (655; 708) *, **

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

Сравнение нейрогуморального ответа у пациентов, перенесших оперативное вмешательство по поводу опухоли ГМ с больными, перенесшими аневризматическое САК (3, 4, 6 и 7 группы).

Между 3 и 6 группами (пациенты с благоприятным исходом) выявлены следующие различия. ВЭН чаще развивались у пациентов с опухолью ГМ ($p<0,05$) (таблица 4).

Уровни ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, TNF- α в период проведения НВС были достоверно выше в 6 группе, что свидетельствует о более выраженным асептическом воспалительном ответе на аСАК ($p<0,01$). Это может быть связано как с более тяжелым поражением ГМ, так и с исходными нарушениями в иммунной системе у онкологических больных. Таким образом, реакция на

повреждение со стороны иммунной системы была выраженнее у пациентов с аСАК.

Катаболический синдром был отчетливей представлен в 6 группе в период после прекращения НВС, сравниваемые показатели: альбумин, глюкоза, креатинин, КК, ЛДГ, мочевина, осmolальность плазмы, миоглобин ($p<0,01$).

Уровни NT-proBNP в период проведения НВС были выше в 6 группе ($p<0,01$) (таблица 6).

Активность ГНС, ГТС, частота развития трофических осложнений и органной недостаточности, уровень вегетативной нестабильности не имели существенных межгрупповых различий.

Между 4 и 7 группами (пациенты с неблагоприятным исходом) выявлены следующие различия: в 4 группе был выше уровень вегетативной нестабильности (сравниваемые показатели: ЧСС, ИК в течение всего периода наблюдения ($p<0,01$)), лейкоцитоз в течение всего периода наблюдения ($p<0,01$); уровни NT-proBNP в период проведения НВС ($p<0,01$), таблица 6.

Сравнение нейрогуморального ответа у пациентов, перенесших оперативное вмешательство по поводу опухоли ГМ с больными, перенесшими СВЧК вследствие разрыва АВМ или гипертонического генеза (3, 4, 8, 9 группы)

Между 3 и 8 группами (пациенты с благоприятным исходом) выявлены следующие различия. Активность ГНС в период проведения НВС была выше в 3 группе, сравниваемые показатели: АКТГ-У, К-У ($p<0,01$).

Вегетативная нестабильность была выше у пациентов с СВЧК (8 группа) в период после прекращения НВС, сравниваемые показатели АД, ЧСС, T^0C , ИК ($p<0,01$).

Между 4 и 9 группами (пациенты с неблагоприятным исходом) выявлены следующие различия. Вегетативная нестабильность была выше в 4 группе в течение всего периода исследования, сравниваемые показатели: ЧСС, ИК ($p<0,01$). Активность ГНС в период после прекращения НВС была выше в 9 группе, сравниваемые показатели: АКТГ-У, АКТГ-В, К-У ($p<0,01$).

Цитокиновый ответ: уровни ИЛ-6 в течение всего периода наблюдения были выше в 9 группе ($p<0,01$), а уровни ИЛ-8, ИЛ-10 – в 4 группе ($p<0,01$).

Таким образом, нейрогуморальный ответ был несколько более выражен у пациентов с СВЧК, чем у больных, перенесших оперативное вмешательство по поводу опухоли головного мозга, за счет большей тяжести повреждения.

Сравнение нейрогуморального ответа у пациентов, перенесших аневризматическое САК с больными, перенесшими СВЧК вследствие разрыва АВМ или гипертонического генеза (6, 7, 8, 9 группы).

Между 6 и 8 группами (пациенты с благоприятным исходом) выявлены следующие различия.

Частота ВЭН была выше в 8 группе ($p<0,05$).

Уровни натрия, глюкозы, креатинина, КК, мочевины, осmolальности в период проведения НВС были выше у пациентов 8 группы по сравнению с 6 ($p<0,01$),

Признаки симпатотонии были более выражены у пациентов 6 группы в сравнении с 8, сравниваемые показатели АДсист ($p<0,01$), ИК, ПСГА (баллы) ($p<0,05$). Это, вероятно, связано с большим количеством пусковых факторов (наличие крови на основании мозга и в желудочках, ВЧГ, вазоспазм, ишемия вследствие аневризматического САК).

Между 7 и 9 группами (пациенты с неблагоприятным исходом) выявлены следующие различия.

В течение всего периода наблюдения уровни АКТГ-У были выше в 9 группе, чем в 7 ($p<0,01$). Уровни К-У были выше у пациентов 7 группы по сравнению с 9 в течение всего периода наблюдения ($p<0,01$).

Уровни свТ3 в период проведения НВС были выше в 9 группе по сравнению с 7 группой ($p<0,01$), уровни свТ4 были выше в 7 группе в сравнении с пациентами 9 группы в течение всего периода наблюдения ($p<0,01$).

Признаки симпатотонии были более выражены у пациентов 7 группы в сравнении с пациентами 9 группы, сравниваемые показатели АДсист ($p<0,01$), ИК, ПСГА (баллы) ($p<0,05$).

Уровни натрия, в течение всего периода наблюдения, ЛДГ, осмоляльности, глюкозы, миоглобина в период проведения НВС были выше в 7 группе по сравнению с 9 ($p < 0,01$).

Таким образом, у пациентов с аневризматическим САК острый период протекал тяжелее, чем при СВЧК вследствие разрыва АВМ или гипертонического генеза: выраженнее стрессорная реакция со стороны ГНС, САС, метаболический ответ, особенно у больных с неблагоприятным исходом. Это, вероятно, связано с большим количеством «повреждающих» факторов (наличие крови на основании мозга и в желудочках, ВЧГ, вазоспазм, ишемия).

При сравнении между 3 и 5 группами было выявлено, что в послеоперационном периоде на фоне проведения НВС (3 группа) отмечалась менее выраженная активность ГНС (сравнивались уровни АКТГ-У, К-У ($p < 0,01$) и воспалительного ответа (сравнивались уровни ИЛ-6 ($p < 0,01$)). Это свидетельствует о том, что НВС оказывает стресс лимитирующее действие и ограничивает нейровоспалительную реакцию, так как уровни цитокинов у больных с осложненным течением послеоперационного периода были ниже или такими же как у пациентов с неосложненным течением.

При сравнении между 8, 9 и 10, 11 группами выявлено, что уровни СТГ, ПРЛ, ИК, ПСГА были выше у больных 10 и 11 групп ($p < 0,01$) (пациенты с СВЧК не получавшие в структуре НВС клонидин). Таким образом в группах сравнения стрессорный ответ был более выраженным.

Уровни ЛГ, ФСГ, тестостерона не имели межгрупповых различий. У пациентов с благоприятным исходом они снижались (более значимо тестостерон ($p < 0,01$)) в течение 5-7 суток, а затем наблюдался постепенный рост. У больных с неблагоприятным исходом наблюдалось прогрессивное снижение уровней тестостерона ($p < 0,01$).

Сравнение групп с различными исходами – 1 и 2, 3 и 4, 6 и 7, 8 и 9.

Частота инфекционных осложнений была выше в группах с неблагоприятными исходами (7 и 9 группы) ($p < 0,05$), у больных

регистрировались более высокие концентрации ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 ($p<0,05$). Трофические и органные нарушения также превалировали в 4, 7, 9 группах ($p<0,05$).

Уровни NT-proBNP в течение всего периода наблюдения были выше в 2, 4, 7, 9 группах (неблагоприятные исходы) ($p<0,01$). Активность ГНС в период проведения НВС также была выше в этих группах (сравниваемые показатели АКТГ-У, АКТГ-В, К-У, К-В) ($p<0,05$)

При ранжировании показателей выявлены следующие различия

Пациенты с благоприятным исходом (1, 3, 6 и 8 группы).

Симпатическая активность (ранжирование показателей ЧСС, ИК, ПСГА, T^0C) в течение всего периода наблюдения была максимально выражена у пациентов с ЧМТ ($p<0,05$). Воспалительный ответ (ранжирование показателей: T^0C , Leu, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, TNF- α) в период проведения НВС был максимально выражен у пациентов с ЧМТ ($p<0,05$), в периоде после прекращения НВС существенных различий не выявлено.

При оценке активности ГНС (ранжирование показателей АКТГ-У, АКТГ-В, К-У, К-В), ГТС (ранжирование показателей ТТГ, свT3, свT4) существенных различий между группами 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 ($p<0,05$).

При оценке воспалительного ответа (ранжирование показателей: температура, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, TNF- α), активности ГНС (ранжирование показателей АКТГ-У, АКТГ-В, К-У, К-В), ГТС (ранжирование показателей ТТГ, свT3, свT4) существенных различий между группами не выявлено.

В результате проведенного исследования были разработаны собственные критерии диагностики синдрома ПСГА и алгоритмы лечения (таблицы 7, 8, рисунок 1). Использование дифференциальных критериев позволило исключить синдром ПСГА у 10 пациентов (7%) из 138.

Таблица 7 – Критерии синдрома ПСГА

Показатели/Баллы	0	1	2	3
Основные критерии				
ЧСС (уд/мин)	< 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 (баллы 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				
Уровень сознания (баллы по ШКГ)	15-14	14-13	12-10	<10
Гипергидроз	нет	+	++	+++
Гиперемия кожного покрова	нет	+	++	+++
Альбумин г/л	34-48	28-34	22-28	<22
ЭЭГ признаки ирритации дизэнцефальных структур	нет	+	++	+++

Примечание. слабая выраженность признака + ; умеренная выраженность признака ++ ; сильная выраженность признака +++

Оценка проводилась только при условии нормоволемии, $\text{PaO}_2 > 60 \text{ мм рт. ст.}$ или $\text{SpO}_2 > 95\%$, $\text{PaCO}_2 < 45 \text{ мм рт. ст.}$, гликемии $> 3,5 \text{ ммоль/л.}$;

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

При первичной и каждой последующей оценке использовались дифференциальные критерии.

Таблица 8 – Дифференциальные критерии синдрома ПСГА

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

Оценка болевого синдрома у пациентов с сохраненным сознанием может проводиться по 5-балльной вербальной шкале оценки боли, 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.

Лечение проводилось с учетом полученных данных. Слабо выраженный синдром ПСГА (1-7 баллов) – фармакотерапия: бета-адреноблокаторы (β -АБ), фенитоин, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС); физические методы охлаждения (применялась краниоцеребральная гипотермия в режиме терапевтической гипотермии). Умеренный синдром ПСГА (8-14 баллов) – фармакотерапия: β -АБ, фенитоин, альфа-2 адrenoагонист (α -2 АГ) клонидин или дексмедетомидин, НПВС; физические методы – терапевтическая гипотермия (КЦГ). Выраженный синдром ПСГА (15-21 балл) – НВС (опиоидный анальгетик, α -2 АГ, гипнотик); физические методы охлаждения - терапевтическая гипотермия (КЦГ). Длительность терапии определялась индивидуально после повторных оценок состояния больного (Рисунок 1).

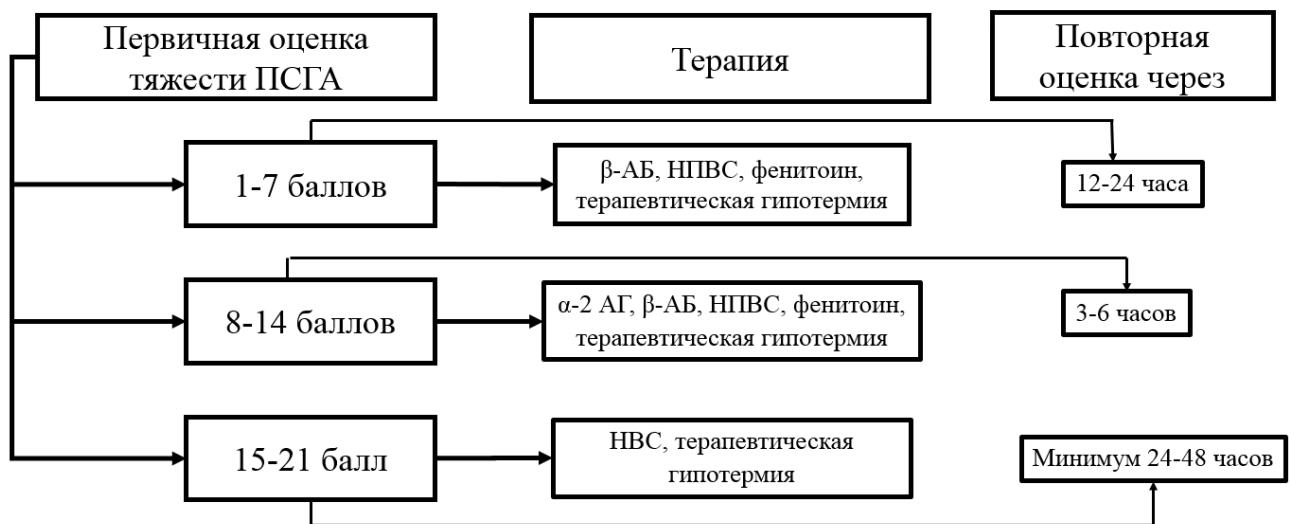


Рисунок 1 – Алгоритм оценки и лечения синдрома ПСГА

Прогностическая ценность исследуемых показателей

У больных 1 группы в течение всего периода наблюдения регистрировались более высокие уровни ИЛ-10, чем у пациентов 2 группы ($p < 0,01$). Уровня ИЛ-6 в 1 группе в динамике снижались ($p < 0,01$). 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- α , чем у пациентов 7, 9, 11 групп ($p < 0,05$).

Пациенты 2 группы, по сравнению с больными 1 группы, имели более высокие уровни ИЛ-8 в течение первых 5-7 дней и NT-proBNP после 7 суток заболевания ($p < 0,05$); уровни TNF- α в динамике нарастили ($p < 0,05$); уровни белка S-100 β были выше ($p < 0,01$). Снижение в динамике уровней белка S-100 β отмечалось в 1, 6, 7, 8, 9, 10, 11 группах. Во 2 группе, после снижения к 3 суткам, к 7-9 суткам отмечался повторный подъем белка S-100 β ($p < 0,05$), что совпадало с развитием вторичных осложнений.

Уровни NT-proBNP в период проведения НВС были выше у пациентов 8 группы по сравнению с 6-й ($p < 0,05$). Снижение в динамике NT-proBNP выявлено во всех группах кроме 7-й ($p < 0,01$). Уровни NT-proBNP 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 нейроонкологических пациентов (3 и 4 группы) была выше, если медианные значения ИЛ-10 были меньше 8,5 пг/мл (вероятность ошибки < 4%).

Вероятность неблагоприятного исхода у пациентов 6 и 7 групп 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 8, 9 групп была выше, если медианные значения ИЛ-6 были больше 61 пг/мл, ИЛ-8 больше 14,5 пг/мл (вероятность ошибки <1%).

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

Прогностически значимыми предикторами благоприятного исхода во всех исследуемых группах являлась сохранность интегративных и регуляторных функций ствола головного мозга, сохранение прямых и обратных связей между гипофизом и периферическими эндокринными железами, корреляций между основными гомеостатическими показателями, снижение в динамике активности гипофизарно-надпочечниковой, симпатической нервной систем и выраженности воспалительного ответа.

При оценке вероятности неблагоприятного исхода в зависимости от продолжительности НВС выявлено, что у больных с ЧМТ (1 и 2 группы) и с аСАК (6 и 7 группы) она тем ниже, чем дольше (7 суток и более) продолжительность НВС, (вероятность ошибки <2%). У нейроонкологических пациентов (3 и 4 группы) вероятность неблагоприятного исхода тем выше, чем дольше (5 суток и более) продолжительность НВС (вероятность ошибки < 2%). У больных 8 и 9 групп продолжительность НВС не влияла на исход.

На основании полученных данных были разработаны алгоритмы диагностики осложнений острого тяжелого повреждения головного мозга и определения исхода заболевания (Рисунки 2, 3).

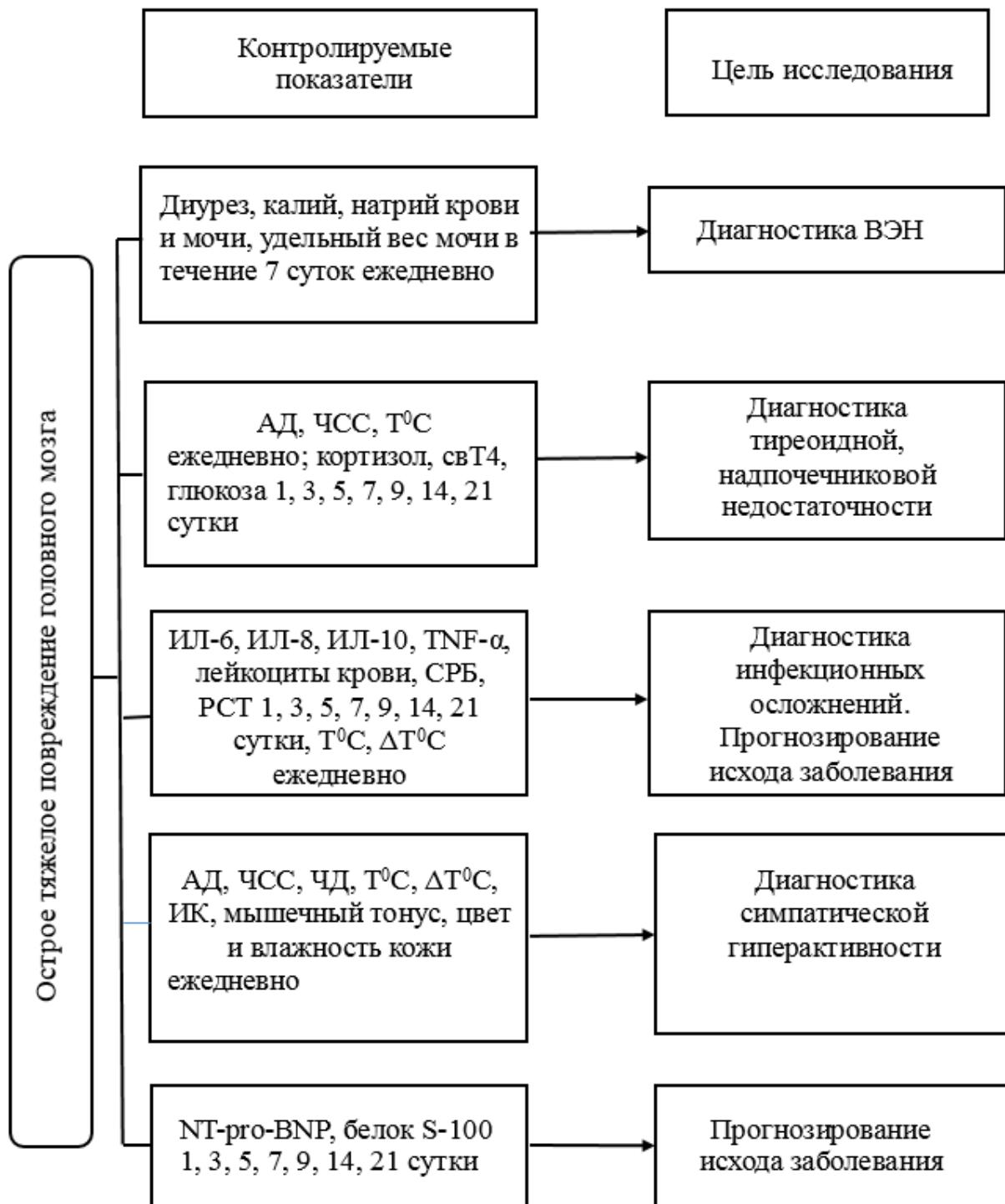


Рисунок 2 – Алгоритм диагностики осложнений острого тяжелого повреждения головного мозга

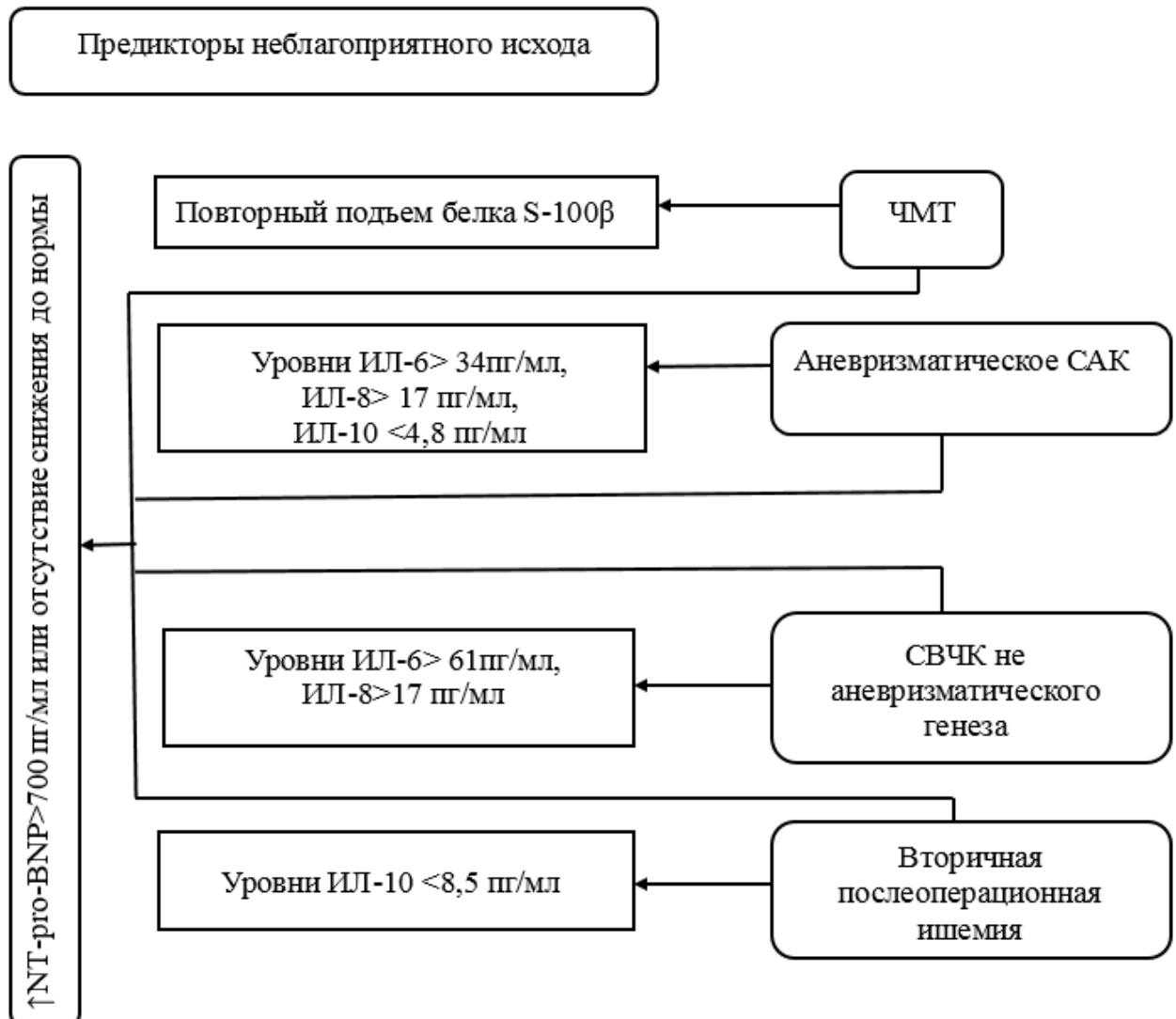


Рисунок 3 – Алгоритм определения исхода острого тяжелого повреждения головного мозга

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в результате исследования данные свидетельствуют о развитии у больных выраженного нейрогуморального ответа на тяжелое повреждение головного мозга. Этот ответ развивался со стороны нейроэндокринной, нейроиммунной, вегетативной нервной систем, на межклеточном и органном уровнях. Степень выраженности, адекватности и гармоничности адаптивных реакций имела определенные сходства и различия в зависимости от этиологии повреждения, исхода заболевания.

Проведенное исследование показало, что среди групп пациентов с благоприятным исходом наиболее выраженный ответ со стороны эндокринной, иммунной систем, наиболее выраженные метаболические органные нарушения наблюдались у больных с ЧМТ. Вероятно, это связано с многофакторным патогенезом повреждения при тяжелой ЧМТ.

Отсутствие значимых различий среди групп с неблагоприятным исходом обусловлено, вероятно, тем, что процессы, связанные с необратимой дезадаптацией и дизрегуляцией протекают однотипно, вне зависимости от этиологии повреждения.

Нейровегетативная стабилизация не подавляла функцию эндокринной и иммунной системы, а оказывала стресс лимитирующее действие, способствуя сопряженности активности ГНС, САС с метаболическими потребностями организма в данных функциональных условиях. Оптимальные сроки её проведения зависят в том числе и от этиологии повреждения.

Прогностическими маркерами исхода явились NT-проВНР, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, TNF- α .

Таким образом, в результате проведенной работы решена поставленная проблема - оптимизация методов консервативной терапии у больных с тяжелым повреждением головного мозга на основе изучения интегрированности нейрорефлекторных, нейрогуморальных и межклеточных реакций.

ВЫВОДЫ

- Клинически значимыми нейрогуморальными нарушениями являются: водно-электролитные (центральный несахарный диабет и синдром церебральной потери соли), катаболический синдром, стресс-индукция гипергликемия, а также симптомы, связанные с симпатической гиперактивностью.

- 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- α ($p<0,01$)), 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-proBNP (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- α , NT-proBNP, белка S-100 β , 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, сывT4 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- α), 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 7, 8).

7. Оценка симпатической гиперактивности должна проводиться только в условиях нормоволемии, $SpO_2 > 95\%$, $PaO_2 > 60$ мм рт. ст., $PaCO_2 < 45$ 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 1). Длительность терапии определяется индивидуально.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В рамках проведенного исследования невозможно было осветить все аспекты обширной проблемы, касающейся оценки нейрогуморальных нарушений, возникающих в остром 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.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ценципер, Л.М. Случай успешного лечения нейрогенного отека легких у пациентки с артериовенозной мальформацией мозжечка / А.Н. Кондратьев, В.А. Хачатрян, Л.М. Ценципер и соавт. // Вестник интенсивной терапии. – 2005. – №3 – С.20-22.
2. Ценципер, Л.М. Синдром церебральной потери соли у нейрореанимационных больных / А.Н. Кондратьев, Л.М. Ценципер, Н.В. Дрягина // Вестник интенсивной терапии. – 2006. – №4 – С. 12-15.
3. Ценципер, Л.М. Случай успешного лечения больной с гормонально-активной параганглиомой / А.Н. Кондратьев, И.А. Савина, Р.В. Назаров и соавт. // Вестник интенсивной терапии. – 2007. – №3 – С. 59-62.
4. Ценципер, Л.М. Использование ретаболила в комплексной терапии пациентов с нейродистрофическим синдромом / Е.А. Дикарева, Л.М. Ценципер // В сборнике докладов и тезисов IV съезда анестезиологов и реаниматологов Северо-Запада России; Санкт-Петербург. –2007. – С.123.
5. Ценципер, Л.М. Лечение гипертермии неинфекционного генеза дофаминэргическими препаратами у нейрореанимационных больных. / А.Н. Кондратьев, Л.М. Ценципер, Е.А. Кондратьева // В сборнике докладов и тезисов IV съезда анестезиологов и реаниматологов Северо-Запада России; Санкт-Петербург. –2007. – С.131-132.

6. Ценципер, Л.М. Способ лечение диэнцефально-кatabолического синдрома: Пат. 2330659 А.Н. Кондратьев, Е.А. Кондратьева, Л.М. Ценципер и соавт. // **Бюл. Изобретения и полезные модели.** – 2008. - №22.
7. Ценципер, Л.М. Способ диагностики поражения среднего мозга и глазодвигательного нерва: Пат. 2332157 / А.Н. Кондратьев, Р.В. Назаров, Л.М. Ценципер и соавт. // **Бюл. Изобретения и полезные модели.** - 2008. - №24.
8. Ценципер, Л.М. 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. – Т.1., Гл. 3.9. – С. 377-396.
9. Ценципер, Л.М. Центробегенные реакции и их прогностическая значимость при операциях по поводу опухолей задней черепной ямки у детей / А.Н. Кондратьев, Н.А. Лестева, В.Ю. Новиков и соавт. // **Анестезиология и реаниматология.** – 2010. – № 1. – С. 20-22.
10. Ценципер, Л.М. Эндокринные нарушения у больных, находящихся в коме. / А.Н. Кондратьев, Л.М. Ценципер, Е.А. Кондратьева и соавт. // «Неотложные состояния в неврологии». Труды II Национального конгресса «Неотложные состояния в неврологии» / под. ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова – М.:2011. – С.253
11. Ценципер, Л.М. Лечение центральной гипертермии у нейрореанимационных больных / А.Н. Кондратьев, Л.М. Ценципер, Е.А. Кондратьева и соавт. // Эфферентная терапия. – 2011. – Т. 17. – № 3. – С. 58-59.
12. Ценципер, Л.М. Диагностическая значимость повышения концентрации свободного миоглобина в крови у нейрореанимационных больных / С.А. Кондратьев, Н.В. Дрягина, Е.А. Кондратьева и соавт. // Эфферентная терапия. – 2011. – Т. 17. – № 3. – С. 59-60.
13. Ценципер, Л.М. Пробуждение в ответ на введение фентанила и клонидина у больной с послеоперационными неврологическими нарушениями / А.Н. Кондратьев, Л.М. Ценципер, Е.А. Кондратьева и соавт. // Эфферентная терапия. – 2011. – Том 17. – № 2. – С.95-99.

14. Ценципер, Л.М. Особенности лечения нейрореанимационных больных с нарушениями углеводного обмена / Л.М. Ценципер, Е.А. Дикарева, Н.В. Дрягина и соавт. // **Эфферентная терапия.** – 2011. – Том 17. – № 2. – С.104-107.
15. Ценципер, Л.М. Способ прогнозирования исхода острого повреждения головного мозга: Пат. 2438132 / А.Н. Кондратьев, Л.М. Ценципер, Н.В. Дрягина и соавт. // **Бюл. Изобретения и полезные модели.** – 2011. - №36.
16. Ценципер, Л.М. Основные причины водно-электролитных нарушений у пациентов с острым повреждением головного мозга – центральный несахарный диабет и синдром церебральной потери соли / Л.М. Ценципер, Р.В. Назаров, М.В. Румянцева и соавт. // Тезисы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии в нейроэндокринологии, нейронауках и гематологии», Бюллетень ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова. – 2013. – С. 30-31.
17. Ценципер, Л.М. Мозговой натрийуретический пептид – предиктор исхода острого повреждения головного мозга / Л.М. Ценципер, А.Н. Кондратьев, С.А. Кондратьев и соавт. // Тезисы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии в нейроэндокринологии, нейронауках и гематологии», Бюллетень ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова. – 2013г. – С. 31
18. Ценципер, Л.М. Нейровегетативная стабилизация как патогенетическая терапия повреждения головного мозга / А.Н. Кондратьев, Л.М. Ценципер, Е.А. Кондратьева и соавт. // **Анестезиология и реаниматология.** – 2014. – №1. – С. 82-84.
19. Ценципер, Л.М. Нарушения гомеостаза, требующие проведения интенсивной терапии, у больных с поражением ЦНС / Л.М. Ценципер, Н.В. Дрягина // Материалы всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения»; Санкт-Петербург. – 2014. – С. 262-263.
20. Ценципер, Л.М. Нарушения гомеостаза, требующие проведения интенсивной терапии, у больных с поражением ЦНС / Л.М. Ценципер, Н.В.

- Дрягина // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. – 2014. – Том VI. – С. 262-263.
21. Ценципер, Л.М. N-терминальный промозговой натрийуретический пептид — биомаркер острого повреждения головного мозга / А.Н. Кондратьев, Л.М. Ценципер, Н.В. Дрягина // **Анестезиология и реаниматология.** – 2015. – Т. 60, №4. – С. 24-27.
22. Ценципер, Л.М. Перспективные направления комплексной церебропротекции / А. Кондратьев, Р. Назаров, Л. Ценципер и соавт. // **Врач.** – 2015. – №6. – С. 48-51.
23. Ценципер, Л.М. Адьювантная терапия у нейроонкологических больных в раннем послеоперационном периоде / Л.М. Ценципер, Р.В. Назаров // Трансляционная медицина. – 2015. – № S2. – С. 116.
24. Ценципер, Л.М. От «лечебного наркоза» до «лечебной доминанты» / А.Н. Кондратьев, Н.А. Лестева, Л.М. Ценципер и соавт. // Трансляционная медицина. – 2015. – С. 673-678.
25. Ценципер, Л.М. Принципы анестезиологического обеспечения и интенсивной терапии у нейроонкологических пациентов / А.Н. Кондратьев, Р.В. Назаров, Н.А. Лестева и соавт. // **Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова.** – 2016. – Т. 8, № 1. – С. 20-25.
26. Ценципер, Л.М. Нейроэндокринный статус пациентов в остром периоде после спонтанных внутричерепных кровоизлияний / Л.М. Ценципер, Е.А. Кондратьева, Н.В. Дрягина и соавт. // Экстренная медицина. – 2016. – Т. 5, № 4. – С. 492-501.
27. Ценципер, Л.М. Гормональный статус пациентов в остром периоде после нетравматических внутричерепных кровоизлияний / Л.М. Ценципер, Е.А. Кондратьева, Н.В. Дрягина и соавт. // **Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова.** – 2017. – Том IX, №1. – С. 63-68.
28. Ценципер, Л.М. Трансфузионно-ассоциированное повреждение легких. случай из практики / Д.А. Васильев, Л.М. Ценципер, Н.В. Дрягина и соавт. // **Анестезиология и реаниматология.** – 2017. – Т. 62, № 3. – С. 240-242.

29. Ценципер, Л.М. Нейрогуморальный ответ в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы / Л.М. Ценципер, Н.В. Дрягина, М.В. Румянцева и соавт. // **Анестезиология и реаниматология.** – 2017. – Т. 62, № 3. – С. 205-209.
30. Ценципер, Л.М. Интенсивная терапия в нейрохирургии / И.А. Савин, С.С. Лесина, Л.М. Ценципер // Интенсивная терапия. Национальное руководство в 2 томах. Краткое издание / под. ред. Б. Р. Гельфанд, И.Б. Заболотских. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – Гл. 2.5. – С. 323-337.
31. Ценципер, Л.М. Особенности лечения гипергликемии у нейрореанимационных больных / Л.М. Ценципер // Сборник тезисов VII Беломорского симпозиума. – 2017. – С. 55-56.
32. Ценципер, Л.М. Биомаркеры повреждения головного мозга при ЧМТ – возможности и перспективы / Л.М. Ценципер, Н.В. Дрягина, М.В. Румянцева и соавт. // **Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова.** – Т. 10, № 2. – С. 79-86.
33. Ценципер, Л.М. Клинико-физиологическое обоснование применения альбумина у нейрореанимационных пациентов / А.Н. Кондратьев, Л.М. Ценципер, Р.В. Назаров и соавт. // **Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова.** – Т. X, №3-4. – С. 49-54.
34. Ценципер, Л.М. Белок S100 β , мозговой натрийуретический пептид и интерлейкины как биомаркеры прогноза исходов при черепно-мозговой травме / Л.М. Ценципер, Н.В. Дрягина, М.В. Румянцева и соавт. // **Анестезиология и реаниматология.** – 2019. – №4. – С. 50-54.
35. Ценципер, Л.М. Глимфатическая система мозга: строение и практическая значимость / А.Н. Кондратьев, Л.М. Ценципер // **Анестезиология и реаниматология.** – 2019. - №6. – С. 72-80.
36. Ценципер, Л.М. Альфа-2-адrenoагонисты в нейроанестезиологии и интенсивной терапии: пособие для врачей / А.Н. Кондратьев, Р.В. Назаров, М.В. Румянцева, Л.М. Ценципер. — СПб. Ассоциация анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада. — 2020. — 30с.

37. Ценципер, Л.М. Синдром пароксизмальной симпатической гиперактивности / А.Н. Кондратьев, Л.М. Ценципер // Гипотермия головного мозга в терапии церебральных поражений. Теория и практика / О.А. Шевелев, А.В. Гречко, М.В. Петрова и соавт. – Москва: ООО «Русайнс». – Гл. 7.5. – С. 172-183
38. Ценципер, Л.М. Интенсивная терапия в нейрохирургии / А.Н. Кондратьев, Н.А. Лестева, И.А. Савин и соавт. // Интенсивная терапия. Национальное руководство в 2 томах. 2 издание, переработанное и дополненное. / под. ред. И.Б. Заболотских, Д.Н. Проценко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – Том 1., Гл.4.8 – С. 775-791.
39. Ценципер, Л.М. Периоперационный период / А.Н. Кондратьев, А.Ю. Улитин, Р.В Назаров и соавт // Нейроонкология глазами анестезиолога-реаниматолога / под ред. Кондратьева А.Н., Улитина А.Ю. – Барнаул: ИП Колмогоров И.А., 2020 – Гл. 10. – С. 88-114
40. Ценципер, Л.М. Ранний послеоперационный период у нейроонкологических больных / Л.М. Ценципер // Нейроонкология глазами анестезиолога-реаниматолога / под ред. Кондратьева А.Н., Улитина А.Ю. – Барнаул: ИП Колмогоров И.А., 2020 – Гл. 14. – С. 153-188
41. Ценципер, Л.М. Вегетативные, метаболические и гормональные нарушения у нейроонкологических больных / Л.М. Ценципер // Нейроонкология глазами анестезиолога-реаниматолога / под ред. Кондратьева А.Н., Улитина А.Ю. – Барнаул: ИП Колмогоров И.А., 2020 – Гл.15. – С. 189-212

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

β-АБ – бета адреноблокаторы

АВМ – артериовенозная мальформация

АДсист – систолическое артериальное давление

АКТГ-У - адренокортикотропный гормон – утренняя проба

АКТГ-В - адренокортикотропный гормон – вечерняя проба

ВЭН – водно-электролитные нарушения

ГМ – головной мозг

ГНС – гипофизарно-надпочечниковая система

ГТС – гипофизарно-тиреоидная система

ИК – индекс Кердо

ИЛ – интерлейкин

Инс – инсулин

К-У – кортизол – утренняя проба

К-В – кортизол – утренняя проба

КрД – криоскопическая дискриминанта

КК – креатинкиназа

КЦГ – крациоцеребральная гипотермия

ЛГ – лютенизирующий гормон

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

НД – несахарный диабет

НВС – нейровегетативная стабилизация

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ОБ – общий белок

Оsm - осмоляльность

ПРЛ – пролактин

ПСГА – пароксизмальная симпатическая гиперактивность

аСАК – аневризматическое субарахноидальное кровоизлияние

СМЖ – спинномозговая жидкость

свT3 – свободный Т3

свT4 – свободный Т4

САС – симпатоадреналовая система

СВЧК – спонтанное внутричерепное кровоизлияние

СТГ – соматотропный гормон

ТТГ – тиреотропный гормон

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ЧД – частота дыхания

ЧМТ – черепно-мозговая травма

ЧСС – частота сердечных сокращений

ШКГ – шкала комы Глазго

CSWS – cerebral salt wasting syndrome – синдром церебральной потери соли

Leu – лейкоциты

Na⁺ - натрий

NT-proBNP - N-terminal prohormone brain natriuretic peptide – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида или натрийуретического пептида типа В

PCT – прокальцитонин

T⁰C – температура

ΔT⁰C – разница между ректальной и аксилярной температурами

TNF- α - tumor necrosis factor – alpha – фактор некроза опухоли-альфа