

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие к первому изданию	4
Предисловие ко второму изданию	7
Введение. Доказательная нейрореаниматология: что дальше?	8
Глава 1. Синдромы нарушенного сознания	14
1.1. Качественные и количественные нарушения сознания ...	14
1.2. Вход в кому: синдромы угнетения и синдромы дезинтеграции сознания	36
1.3. Выход из комы: посткоматозные бессознательные состояния	42
1.4. Выход из комы: состояния с крайним ограничением контакта	44
1.5. Выход из комы: синдромы реинтеграции сознания	45
1.6. Выход из комы: переходные синдромы между нарушенным и ясным сознанием	46
1.7. Выход из комы: психопатологические синдромы в рамках ясного сознания	48
1.8. Судорожный синдром (Е. А. Александрова, С. В. Царенко, О. С. Зайцев)	49
Глава 2. Клинически важные аспекты патогенеза поражений мозга	51
2.1. Механизмы поражения мозга	52
2.2. Уровни поражения мозга	52
2.3. Нейротрансмиттеры и нарушения сознания	54
2.4. Межполушарное взаимодействие и функциональная асимметрия полушарий	72
Глава 3. Алгоритм выбора психофармакологической стратегии	76
3.1. Лечение поражений стволового уровня	76
3.2. Лечение расстройств подкоркового уровня	77
3.3. Лечение симптоматики полушарного уровня	81
3.4. Лечение возбуждения и судорог	84
3.5. Общие принципы лекарственной терапии	93
3.6. Отдельные опции назначения лекарственных препаратов ..	99
3.7. Психостимулотерапия (О. С. Зайцев, С. В. Царенко, Т. А. Доброхотова)	110
Заключение	115
Список литературы	116
Приложение 1. Препараты с психотропным действием, используемые для лечения затяжных расстройств сознания	123
Приложение 2. Дозирование некоторых антиконвульсантов	131
Приложение 3. Рекомендации родственникам пациентов по психостимулотерапии (Доброхотова Т. А., Зайцев О. С., Гогитидзе Н. В., 1991)	132
Приложение 4. Оценка неврологического статуса	139

Глава 1. СИНДРОМЫ НАРУШЕННОГО СОЗНАНИЯ

Во вневрачебной среде, а порой и в клинической практике часто приходится наблюдать смешение разных понятий. Даже неврологи, нейрохирурги, психиатры и реаниматологи, имеющие прямое отношение к бессознательным состояниям в силу специфики их профессии, не всегда осознают разницу между отдельными синдромами нарушения сознания при входе в кому и выходе из нее. В связи с этим мы начнем с определений, поскольку именно они являются основой для диагностики. Затем мы рассмотрим физиологические и анатомические субстраты синдромов нарушенного сознания. Указанные анатомо-физиологические «привязки» позволят нам предложить дифференцированную тактику лекарственной и немедикаментозной терапии.

1.1. Качественные и количественные нарушения сознания

Для описания процессов входа в кому и выхода из нее мы используем следующую аналогию (рис. 2). Представим себе психическую деятельность в виде яблока, только что сорванного с дерева. Яблоко — целое, неповрежденное, полное сочной вкусной влаги. Но вот произошло повреждение яблока: начался процесс гниения. Болезнь начинает «отрезать» от «яблока» все большие и большие куски: вкусной мякоти остается все меньше.

В нашем случае процесс гниения — посттравматическое, воспалительное, дегенеративное или опухолевое повреждение



Целостная
психическая
деятельность

Психические
расстройства
на фоне ясно-
го сознания

Умеренное
оглушение

Глубокое
оглушение

Сопор →
Кома

Рис. 2. Яблоко в качестве образной модели нарушения психической деятельности.

мозга. По мере нарастания церебрального поражения болезнь «отрезает» от «яблока» (целостной психической деятельности) все больше и больше. Описанный процесс можно назвать количественными нарушениями, поскольку сознание в пораженном мозге остается все меньше и меньше. Более быстрое разрушение «яблока» (вплоть до практически одномоментного полного исчезновения) может быть моделью утраты сознания при катастрофических поражениях мозга — тяжелой ЧМТ и обширном инсульте.

Пока от «яблока» остается более половины, сознание формально является ясным. Большинство авторов под ясным сознанием понимают сохранность всех видов ориентировки. Человек в ясном сознании способен к трем вещам:

- 1) правильному восприятию окружающего мира и самого себя в этом мире,
- 2) целесообразным поступкам, адекватным ситуации,
- 3) предвидению результатов этих поступков.

Нехватка небольших «кусочков яблока» приводит к астеническим, невротическим, личностным, когнитивным нарушениям. В нашей модели собственно процесс входа в кому начинается с уменьшения размера «яблока» более чем наполовину. Традиционно он называется *угнетением сознания*.

В клинической практике принято различать следующие степени угнетения сознания: умеренное оглушение, глубокое оглушение, сопор, умеренную кому, глубокую кому и терминальную (атоническую) кому. Именно такие изменения сознания наблюдаются в остром периоде церебральной катастрофы. Мы перечислили их в порядке нарастания тяжести, что составляет основу классификации А. Н. Коновалова и соавт. (1982, 1992), наиболее часто используемой в нашей стране (табл. 1). Нетрудно заметить, что согласно указанной классификации выделяют три степени глубины комы.

Часто приходится сталкиваться с тем фактом, что практикующие реаниматологи разделяют кому на четыре степени тяжести. При этом, как правило, никто не помнит, откуда это деление взялось. Скорее всего, имеется в виду классификация коматозных состояний, предложенная около полувека назад отечественным неврологом Н. К. Боголеповым (1962). Нет ничего плохого в том, что классификация Н. К. Боголепова является более старой, чем А. Н. Коновалова и соавт. Наш опыт показывает, что реальная проблема состоит в том, что почти никто из нынешних врачей не помнит точных определений этих четырех степеней комы. В связи с этим каждый употребляет их согласно собственному разумению. Очевидно, что такая ситуация не способствует взаимопониманию между

Таблица 1. Классификация коматозных состояний (по А. Н. Коновалову и соавт., 1982, 1992)

Градации угнетения сознания по Коновалову А. Н. и др., 1982, 1992	Ведущие признаки
Ясное сознание	Бодрствование, полная ориентировка, адекватные реакции
Умеренное оглушение	Умеренная сонливость, негрубые ошибки ориентировки во времени при несколько замедленном осмыслении и выполнении словесных команд (инструкций)
Глубокое оглушение	Дезориентировка, глубокая сонливость, выполнение лишь простых команд
Сопор	Патологическая сонливость, открывание глаз на боль и другие раздражители, локализация боли
Умеренная кома	Неразбудимость, неоткрывание глаз, некоординированные защитные движения без локализации болевых раздражителей
Глубокая кома	Неразбудимость, отсутствие защитных реакций на боль
Терминальная (атоническая) кома	Мышечная атония, двусторонний фиксированный мидриаз

специалистами. Именно поэтому мы считаем нужным остановиться на работе Н. К. Боголепова подробнее.

Классификация Н. К. Боголепова написана языком того времени: она носит характер детального неврологического описания, которое занимает две страницы печатного текста. Данный факт, а также то обстоятельство, что монография не переиздавалась с 1962 г., вероятно, являются объяснением различных интерпретаций степеней тяжести комы в широкой врачебной практике. Напомним, что автор различает не три, а четыре степени глубины комы. Если убрать описательные формулировки, то фактически первая стадия («легкая кома» по Н. К. Боголепову) характеризуется двигательным беспокойством пациента или дифференцированной реакцией на болевые раздражители. Иногда отмечается приоткрывание глаз. Если обратиться к классификации А. Н. Коновалова и соавт., то это состояние можно квалифицировать как нечто среднее между «сопором» и «умеренной комой». Вторая стадия («выраженная кома» по Н. К. Боголепову) характеризуется познотоническими реакциями на болевые раздражители. В классификации А. Н. Коновалова и соавт. это состояние называется глубокой комой. Третья стадия по классификации Н. К. Боголепова («глубокая кома») проявляется атонией и

Таблица 2. Шкала комы Глазго (Р. Teasdale, В. Jennett, 1974)

Лучшие реакции за время обследования		Оценка, баллы
признаки	характеристика	
Открывание глаз	Произвольное	4
	На окрик	3
	На боль	2
Двигательные реакции	Отсутствует	1
	Выполнение команд	6
	Локализация боли	5
	Отстранение от боли	4
	Патологическое сгибание	3
	Патологическое разгибание	2
Речевой ответ	Отсутствуют	1
	Ориентированный	5
	Спутанный (дезориентированный)	4
	Бессвязный	3
	Невнятный	2
	Отсутствует	1

арефлексией. А. Н. Коновалов и соавт. называют это «терминальной, или атонической, комой». Четвертая стадия комы («запредельная кома» по Н. К. Боголепову) представляет собой фактически описание смерти мозга. Заметим, что, по современным представлениям, смерть мозга к коме уже не относится. Таким образом, нет никаких четырех стадий комы! Те же три стадии комы плюс смерть мозга.

Есть и другие классификации угнетения сознания. Все они основаны на оценке способности пациента к реагированию на внешние раздражители, в основном на речевые и болевые. Одна из самых распространенных — шкала комы Глазго (ШКГ). Эта шкала самая простая, хорошо воспроизводимая, с большими шансами получить одинаковые оценки от разных специалистов, одновременно оценивающих состояние больного (табл. 2). Простота ШКГ рассчитана на использование в условиях оказания экстренной помощи. Но имеется и обратная сторона медали — шкала плохо подходит для динамического наблюдения в клинических условиях. Ценность ШКГ значительно снижена у пациентов, которым выполнили интубацию трахеи или трахеостомию. В силу частого использования как шкалы А. Н. Коновалова и соавт., так и ШКГ, считаем целесообразным привести таблицу соответствия между ними (табл. 3).

Другие шкалы являются более сложными и менее воспроизводимыми, поскольку учитывают также ряд сегментарных рефлексов ствола и судорожную активность. Очевидно, одна-

Глава 3. АЛГОРИТМ ВЫБОРА ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ СТРАТЕГИИ

При назначении препаратов с психотропным действием опираемся на верифицированный клинический опыт и постоянный мониторинг эффективности у каждого пациента. Многолетняя практика позволяет рекомендовать назначение психофармакологических средств только после решения основных реанимационных и нейрохирургических задач, направленных на сохранение жизни.

Рекомендуемый нами **первый принцип выбора лекарственного средства — учет уровня поражения: стволового, подкоркового и полушарного.**

Сформулируем и **второй принцип — учет «слабого» медиаторного звена.** При наличии признаков угнетения той или иной нейротрансмиттерной системы назначают (добавляют) соответствующие медиаторы или средства, стимулирующие эффективность их действия. При перевозбуждении медиаторной системы назначают препараты, «мягко» угнетающие функцию.

3.1. Лечение поражений стволового уровня

Появление первых признаков выхода из комы соответствует небольшой величине «яблока». Условий для психической деятельности практически нет. В связи с этим на стволовом уровне клиническая картина чаще всего укладывается в рамки глубокой комы или вегетативного статуса. Величина «среднего яблока» тоже невелика, поэтому продуктивная симптоматика отсутствует или представлена неспецифическими симптомами: например, горметонией или тремором. Медиаторные системы истощены, причем, как правило, в большей степени холинергическая. Отмечаются признаки нарушений первой ступени управления рефлекторно-двигательной сферой: «нет ни рефлексов, ни тонуса». Очевидно, что наиболее рациональное терапевтическое решение — холиномиметики. Можно использовать цитиколин (цераксон) и холина альфосцерат (глиатилин) в качестве экзогенного источника ацетилхолина. Однако зачастую своего ацетилхолина в организме пациента вполне достаточно. В связи с этим во многих случаях предпочтительнее

применять ипидакрин (нейромидин) в расчете на увеличение эффективности имеющегося собственного ацетилхолина. Вторым и второй полезный механизм действия нейромидина: за счет блокады калиевых каналов возбудимых мембран улучшается проводимость во всем синапсам, а не только холинергическим.

3.2. Лечение расстройств подкоркового уровня

При переходе на подкорковый уровень у пациента обнаруживаются различные виды акинетического мутизма. Общая идея лечения сохраняется та же: стимуляция угнетенного медиаторного звена. В выборе лекарственных препаратов помогают идентифицироваться признаки восстановления той или иной ступени управления рефлексами и движениями.

Напомним, что при **синдроме холинергической недостаточности** отмечают снижение тонуса и чувствительности, сухость слизистых оболочек, ослабление моторики желудочно-кишечного тракта. При сохранении этой симптоматики на подкорковом уровне в качестве направленной терапии необходимо использовать препараты с холиномиметической активностью (те же ипидакрин, холина альфосцерат, цитиколин) или ГАМКергические препараты с холиномиметическими эффектами (кальция гопантенат, пирацетам).

Восстановление активности второй ступени управления сопровождается признаками **синдрома глутаматергической недостаточности.** При этом можно определить повышение чего-то одного: или тонуса, или рефлексов. Показано назначение препаратов, направленных на повышение глутаматергической передачи. К сожалению, таких лекарственных средств на российском фармацевтическом рынке немного. Можно упомянуть глутаминовую кислоту и деанола ацеглумат (нооклерин). Оба препарата пока не имеют однозначной клинической оценки. Что касается глутаминовой кислоты, то неясна степень ее проникновения через гематоэнцефалический барьер. Деанола ацеглумат представляет собой достаточно противоречивую при лечении глубоких поражений мозга комбинацию ГАМК и глутамата. Тем не менее при введении нооклерина чаще всего проявляются именно эффекты глутаматергической стимуляции.

При **синдроме глутаматергической избыточности** (активность второй и третьей ступеней) наблюдается повышение мышечного тонуса, и сухожильных рефлексов. Тонус повышен по спастическому типу. Очевидное клиническое реше-

ние — антиглутаматергические препараты, например амантидин сульфат (ПК-мерц).

Активация четвертой и пятой ступеней управления рефлекторно-двигательной сферой может вносить дополнительные черты в клиническую симптоматику. При **синдроме дофаминергической недостаточности** отмечаются повышение мышечного тонуса по пластическому типу, тремор покоя, гипокинезия, эмбриональная поза. При СДН показано назначение препаратов L-допы (наком). Возможно также применение амантидина сульфата, поскольку он сочетает антиглутаматный эффект с дофаминергическим.

При **синдроме дофаминергической избыточности** наблюдаются гиперкинезы, продуктивная психопатологическая симптоматика, вегетативные пароксизмы. При СДИ возможно применение «мягких» дофаминолитиков (например, атипичных нейролептиков). Особенно эффективно в данной ситуации применение препаратов, воздействующих на другую сторону «качелей», — стимуляторов ГАМКергических структур. К ним относят γ -амино- β -фенилмасляную кислоту, более известную как фенибут или ноофен, и бензодиазепины, а также большие дозы глицина.

Конечно, принцип воздействия на разные стороны «качелей-качалок» не ограничивается только синдромом дофаминергической избыточности. На каждом уровне восстановления мозга следует иметь в виду наличие разных «качелей». Напомним, что на второй и третьей ступенях основные «качели» — глутамат—ГАМК. На тех ступенях управления, где задействованы связи подкорковых структур с корой и между собой (четвертая и пятая), главные «качели» — дофамин—ацетилхолин.

Значительные затруднения в выборе лекарственных препаратов вызывает одновременная представленность симптомов, характерных для поражения различных уровней и систем. Первым примером является синдром глутаматергической диссоциации. Лечение этого синдрома часто требует нестандартных подходов, например использования небольших доз глутаматомиметиков, с коррекцией нежелательных клинических эффектов ГАМКергическими препаратами. Возможно, при СГД в большей степени показано назначение деанола ацеглутамата, чем при «чистом» СГИ.

В то же время в большинстве клинических ситуаций следует избегать одномоментного назначения разных групп, которые одинаково воздействуют на разные стороны «качелей» — одновременно повышают активность обеих их «половинок» или, наоборот, снижают. На подкорковом уровне практически

исключения из следующего правила: «Не назначать одновременно препараты с дофаминергической и холиномиметической активностью». Однако на корковом уровне нарушение этого правила вполне возможно и даже, в ряде ситуаций, оправданно.

Другая нередкая ситуация: в левых конечностях может отмечаться спастический парез как признак глутаминергической избыточности, а в правых — ослабление тонуса как холинолитический симптом. Такая мозаичность клинической картины требует диктует необходимость поочередного воздействия на различные системы для предупреждения нежелательных эффектов. Поясним последнее утверждение на следующем примере. В качестве холиномиметика можно назначить нейромидин, а в качестве антиглутаматергического препарата — амантидин. Но последний обладает еще и дофаминергическими свойствами. Сочетание одновременной стимуляции холин- и дофаминергических подкорковых структур может вызвать нежелательное двигательное возбуждение пациента. Именно поэтому препараты придется чередовать.

Дозы и длительность приема лекарственных средств индивидуальны. При посткоматозных состояниях, как правило, нет необходимости в экстренности достижения эффекта. В связи с этим используют титрование с постепенным наращиванием дозы до эффективной. Процесс может занять несколько дней и даже недель. Например, амантидин сульфат (ПК-Мерц) вначале назначают в дозе по 50 мг 2 раза в день. Разовую дозу постепенно увеличивают на 50 мг каждые три дня, доводя ее до 200 мг. Аналогично поступают при назначении накома.

Следует также отметить, что уровни нейротрансмиттеров в центральной нервной системе зависят от присутствия в организме пациента фармакологических препаратов, используемых для седации в остром периоде заболевания. В частности, длительная седация пропофолом и фентанилом может способствовать развитию синдромов глутаматергической и холинергической недостаточности, сохраняющихся у некоторых пациентов более суток [Александрова Е. В., 2013]. Такие эффекты интубационных препаратов вполне ожидаемы. Так, пропофол, действуя на уровне коры и подкорковых структур, усиливает ГАМКергическую активность интернейронов, подавляющих активность глутаматергических пирамидных клеток [Nelson L. E. et al., 2002; Hemmings H. C. et al., 2005]. Фентанил, действуя на уровне ствола головного мозга, уменьшает холинергическую нейротрансмиссию в ретикулярной формации моста [Brown E. N. et al., 2010]. Именно этим объясняется повыше-

Таблица 14. Фармакологические препараты, изменяющие активность основных нейромедиаторных систем

Препараты	Нейромедиаторные системы			
	глутамат	ГАМК	АХ	ДА
<i>Нейромодуляторные средства</i>				
Ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ипидакрин, донепезил, галантамин, ривастигмин)			++	
Холина альфосцерат (глиатилин, церепро)			++	
Цитидин-5-дифосфохолин (цитиколин, цераксон)			+	+
Кальция гопантенат (пантогам)		++	+	
Бензодиазепины		++		
Небензодиазепиновые агонисты бензодиазепиновых рецепторов и барбитураты (золпидем, зопиклон, фенобарбитал)		++		
Гидрохлорид аминокислоты (фенибут, ноофен)	++			+
Леводопа (наком, мадопар, сталево) и агонисты дофаминовых рецепторов (бромкриптин, перголид, каберголин, прамипексол, ропинирол, ротиготин, реквип, модугаб и др.)				++
Ингибиторы МАО-В (селегилин, разагилин и др.)				++
Нейролептики			-	++
Метилфенидат*				++
Модафинил*	+	-		++
Атомоксетин (страттера)				+
Амантадина сульфат или хлорид (мемантин, ПК-Мерц, мидантан)				+
Глутаминовая кислота	++			
Деанола ацеглумат (нооклерин)	++	+		
Пирацетам (ноотропил)	+	+	++	++
Фенотропил				++
Сиднокарб (мезакарб)				+
Амфетамин				++
Меклофеноксат (ацефен)			++	
<i>Средства для наркоза</i>				
Пропофол		++		
Кетамин	-		-	
Фентанил			-	
Дексметомидин (дексдор)				

* Не зарегистрированы в России

тривания сознания, сниженного под влиянием пропофола, введение физостигмина, усиливающего холинергическую активность в коре [Meuret P. et al., 2000]. При неврологическом осмотре всегда необходимо иметь ввиду, что после прекращения длительной седации могут отмечаться синдромы холинергической недостаточности медикаментозной этиологии.

Как на подкорковом, так и на полушарном уровне показаны использование традиционных ноотропных и общеметаболических препаратов. К традиционным ноотропам мы относим средства, содержащие ГАМК или стимулирующие ее выработку: фенотропил, пирацетам (ноотропил), ацефен, аминалон (гаммалон), пантогам и фенибут. Последний из этого списка, ГАМКсодержащий препарат фенибут, вместе с селангеном и глицином составляет подгруппу транквилоноотропов. К ноотропам также относится и не ГАМКергическое средство пирацетам (пиридитол). В группу общеметаболических препаратов входят полипептиды (актовегин, кортексин, церебролизин, семакс) и глутаминовая кислота. Не будет большой ошибкой к ним же отнести янтарную кислоту (когитум), идемин (нобен), L-карнитин (элькар), карницетин, мильдоний (ацеларонат, вазомаг).

И ноотропные, и общеметаболические препараты не имеют четко очерченных клинических «привязок», как препараты, действующие на нейротрансмиттерные системы. По нашим наблюдениям, они несколько более тропны к правому полушарию, чем к левому. Еще один клинический аспект, который должен быть учтен при их назначении, — вызываемые ими эффекты общей стимуляции мозга или седации. Перечисленные в предыдущем абзаце ноотропные препараты расположены именно в таком порядке: самый стимулирующий — фенотропил, самый седативный — фенибут. Ноотропы следует назначать в нарастающих дозировках, полипептиды — в небольших постоянных дозах. Распространенная практика применения в реабилитационном периоде больших доз, например, церебролизина, с нашей точки зрения, не имеет никаких клинических преимуществ и чревата частыми осложнениями в виде появления продуктивных симптомов: возбуждения или stupora.

3.3. Лечение симптоматики полушарного уровня

К нейрометаболическим препаратам первой линии при левополушарных поражениях относят средства, которые стиму-