

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
РЕАНИМАТОЛОГИИ И РЕАБИЛИТОЛОГИИ»
МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Яковлев Алексей Александрович

**Немедикаментозные технологии нейрореабилитации пациентов,
находящихся в продленном и хроническом критическом состоянии после
тяжелого повреждения головного мозга**

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, доцент
Кузовлев Артем Николаевич

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНОЕ ОБОСНОВАНИЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ПОВРЕЖДЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА	20
1.1. Современные эпидемиологические, патогенетические	20
и терапевтические аспекты повреждения головного мозга	20
1.1.1. Классификация и эпидемиология повреждений головного мозга	20
1.1.2. Патогенетические аспекты повреждений головного мозга	25
1.1.3. Лечебная и реабилитационная тактика при черепно-мозговых травмах	29
1.1.4. Современные подходы в терапевтической и реабилитационной тактике при повреждении головного мозга без черепно-мозговой травмы.....	32
1.2. Современные особенности реабилитации пациентов в хроническом критическом состоянии	35
1.2.1. Введение и значимость проблемы хронического критического состояния..	35
1.2.2. Восстановление самостоятельного дыхания.....	37
1.2.3. Немедикаментозные методы терапии	38
1.2.4. Немедикаментозное лечение спастических синдромов	40
1.2.5. Лечение пролежней.....	41
1.3. Перспективные разработки для оптимизации нейрореабилитационных методик.....	43
1.4. Определение реабилитационного потенциала	46
1.5. Технологии, формирующие реабилитационную среду в отделении реанимации и интенсивной терапии	48
1.6. Особенности социальной реабилитации/реадаптации пациентов в хроническом критическом состоянии.....	51
1.7. Первый этап нейрореабилитации (ранняя реабилитация в отделении реанимации и интенсивной терапии).....	60
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	67

2.1. Дизайн исследования и рандомизация пациентов.....	67
2.2. Клиническое обследование	85
2.2.1. Сбор анамнеза пациентов.....	85
2.2.2. Физикальное обследование	86
2.3. Лабораторные методы диагностики.....	86
2.3.1. Общеклинические, биохимические и иммунохимические лабораторные исследования.....	86
2.3.2. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование	87
2.3.3. Бактериологическое исследование.....	89
2.4. Инструментальная диагностика.....	90
2.5. Методы медикаментозного и немедикаментозного лечения	91
2.5.1. Пластика дефекта костей черепа	91
2.5.2. Воздействие плазмы холодного тлеющего разряда.....	92
2.5.3. Лазерное лечение декубитальных язв	93
2.5.4. Методика чрескожной эндоскопической гастростомии	95
2.5.5. Неинвазивная магнитная стимуляция с эндоскопической навигацией.....	96
2.5.6. Вентрикуло-перитонеальное шунтирование.....	97
2.5.7. Установка спинальных электродов	98
2.6. Методика и план социальной реабилитации.....	99
2.7. Математико-статистическая обработка результатов.....	100
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	102
3.1. Характеристика пациентов.....	102
3.2. Результаты лечения пациентов с дефектом костей черепа.....	105
3.3. Результаты лечения пациентов с пролежнями.....	110
3.4. Результаты лечения пациентов с крикофарингеальной недостаточностью ..	129
3.5. Результаты лечения пациентов с гидроцефалией	134
3.6. Результаты лечения пациентов с центральным болевым синдромом	138
3.7. Технология адаптивной фагопрофилактики раневых инфекций и нозокомиальной пневмонии у пациентов в хроническом критическом состоянии	142

ЗАКЛЮЧЕНИЕ	163
ВЫВОДЫ	166
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	168
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	170
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	173

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Количество пациентов, находящихся в хроническом критическом состоянии (далее - ХКС), ежегодно увеличивается и может удвоиться в следующие десятилетия. В то же время, общая выживаемость в данной категории пациентов составляет не более 40–50 % [1, 2]. Данные литературы указывают на то, что эти больные имеют серьезные повреждения головного мозга (инсульт, травма и др.), острейшее состояние с риском нарушения сознания. У них отмечаются потеря массы, нарушения нервно-мышечных, респираторных функций, когнитивные и психологические расстройства. Это ухудшает вероятность положительного исхода лечения [3]. Поэтому такие пациенты нуждаются в особой терапевтической тактике и длительной реабилитационной программе [1, 4].

Тяжелые повреждения головного мозга – широкий клинический спектр заболеваний, включающий геморрагический и ишемический инсульты, а также черепно-мозговую травму (далее - ЧМТ) [1, 4]. Они являются жизнеугрожающими заболеваниями, которым в клинической практике уделяется особое внимание [5, 6]. Одним из возможных исходов этих заболеваний, помимо выздоровления, является переход в хроническое критическое состояние, предполагающее наличие полиорганной недостаточности и потребность протезирования одной или нескольких систем жизнеобеспечения. Кроме того, для лечения ХКС требуется комплексная реанимационно-реабилитационная терапия, причем по мере успешной реализации реаниматологического компонента можно усиливать или включать новые реабилитационные программы [1, 7].

Частота встречаемости ЧМТ в среднем составляет 3-4 случая на 1000 населения. Ежегодно в России получают около 600000 человек, 50000 из них погибают, а еще 50000 становятся инвалидами. Черепно-мозговая травма чаще встречается у пациентов очень молодой возрастной группы (0–4 года), и у подростков и молодых людей (15–24 года). Другое повышение травматизма

наблюдается у пожилых людей (> 65 лет) [8-9]. Черепно-мозговые травмы могут привести к внутреннему кровоизлиянию, ушибам, рваным ранам, очаговым и диффузным повреждениям, гипоксии и нарушению аксональной связи, вызывая нейродегенеративные и неврологические расстройства и ухудшение качества жизни [10].

Инсульт является одной из ведущих причин смерти и инвалидизации в мире. По данным отчета The 2016 Global Burden of Disease каждый четвертый человек перенесет инсульт в течение жизни. Болезни системы кровообращения являются ведущей причиной в структуре смертности в Российской Федерации (47 %). Смертность от цереброваскулярных заболеваний в 2018 г. составила 31 % в структуре смертности от болезней системы кровообращения (263 600 человек). Среди лиц трудоспособного возраста смертность от цереброваскулярных заболеваний составила 29,2 на 100 000 населения. В мире инсульт является второй по частоте причиной смерти (после ишемической болезни сердца). Так, в 2016 г. от инсульта в мире умерло 5,5 млн человек (2,7 млн – от ишемического инсульта и 2,8 млн – от геморрагического). Инсульт – преобладающая причина инвалидизации населения в Российской Федерации (3,2 на 1000 населения). Заболеваемость инсультом в Российской Федерации в 2010 г. составляла 3,27 случая на 1000 населения, смертность – 0,96 на 1000 населения. Заболеваемость повторным инсультом составляет 0,79 на 1000 населения. Доля ишемического инсульта среди повторных инсультов составляет 87,5 %. Показатель распространенности повторного инсульта среди всех инсультов – 25,5 %, что свидетельствует о недостаточной эффективности вторичной профилактики. У 25 % пациентов ишемический инсульт имеет кардиоэмболический характер, у 20 % – связан с атеросклерозом крупных артерий, у 25 % – с окклюзией мелких артерий, у 25 % – диагностируется криптогенный инсульт, у 5 % выявляются редкие причины [11-15].

Геморрагический инсульт составляет 10-15% от всех видов нарушения мозгового кровообращения. В Российской Федерации каждый год диагностируют ГИ у 43 000 человек. Риск развития геморрагического инсульта значительно

повышается после 55 лет и удваивается с каждым последующим десятилетием. Летальность от геморрагического инсульта достигает 40-50%, а инвалидность развивается у 70-75% выживших [16].

В соответствии с современными рекомендациями, больным в раннем периоде инсульта и ЧМТ требуется обязательная госпитализация в отделения реанимации и интенсивной терапии (далее - ОРИТ) [9, 17]. Длительность пребывания больных в ОРИТ зависит от тяжести травмы, исходного состояния пациента, своевременности и полноты проводимого лечения, и может составлять от одних суток до нескольких месяцев. Современные технологии ведения пациентов рассматриваемых групп в ОРИТ, как правило, предполагают временное протезирование или медикаментозный контроль витальных функций, что в ряде случаев приводит к ограничению или утрате автономности жизнедеятельности, ухудшению состояния больных и снижению качества их жизни после завершения терапии [18]. Длительное пребывание пациента в условиях вынужденной иммобилизации (постельный режим), помимо безусловной пользы, чревато ухудшением состояния ряда органов и систем (эндокринной, кардиальной, метаболической и др.) и возникновением нейротрофических нарушений [18].

Известно, что тяжелая травма головного мозга сопровождается развитием длительного нарушения сознания, расстройством двигательных функций, и необходимостью длительного проведения искусственной вентиляции легких (далее - ИВЛ), что автоматически заставляет нас расценивать пациентов как относящихся к группе крайне высокого риска образования пролежней [19]. Декубитальные язвы (далее - ДЯ) очень плохо поддаются терапии и, несмотря на проводимое лечение, нередко прогрессируют или рецидивируют. Показано, что ДЯ в большинстве случаев становятся важным фактором возникновения инфекции, которая препятствует осуществлению реабилитационной терапии и угрожает жизни пациента. Общепринятой терапии пролежней нет, а потому выбор полностью отнесен на усмотрение лечащего врача [9, 20-31].

У больных, перенесших тяжелое механическое повреждение головного мозга или инсульт с исходом в ХКС, часто возникает целый ряд органических и

функциональных расстройств, в том числе расстройство глотания, в свою очередь, приводящее к развитию мальнутриции [32]. У части больных даже после выписки отмечается затруднение в пероральном приеме пищи. Поэтому остается потребность в доступных и безопасных методах, обеспечивающих оптимальное пероральное питание. В стационарной практике используются два способа: назогастральный зонд и гастростома. Длительное стояние назогастрального зонда вызывает не только физический и психологический дискомфорт и эрозивные дефекты слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (далее - ЖКТ), но и мешает выполнению реабилитационных мер для восстановления функции глотания. Более того, оно требует периодической замены зонда. Поэтому данный вариант в практике длительного искусственного кормления используется значительно реже [33]. При этом методика гастростомии является оптимальным способом [34].

Перенесенные повреждения: травмы головного мозга, инсульты или оперативные вмешательства, - нередко вызывают дисфункцию и спинного мозга. Как следствие, возможны нарушение обработки болевых сигналов, расстройство вегетативной системы, появление спастического синдрома, а также хронической боли, в том числе формирование центрального болевого синдрома (далее - ЦБС). Данный симптомокомплекс ограничивает применение реабилитационных мероприятий, поддерживает и усугубляет течение ХКС и повышает риск развития новых осложнений и летального исхода [7, 35].

Концепция реабилитации пациентов с инсультами и ЧМТ является комплексом мер, направленных на быстрое и полное восстановление не только физического состояния, но и психологического и социального статусов. Цель реабилитационной технологии заключается в восстановлении социальных ролей больных и достижении возможной экономической и социальной независимости. С другой стороны, эта цель выявляет трудности и сложности методики реабилитации, а также важность включения медицинского, педагогического, психологического и социального компонентов. Однако роль немедикаментозных

видов нейрореабилитации у пациентов с инсультами и ЧМТ до сих пор остается недостаточно изученной [36-38].

Хроническое критическое состояние – длительный процесс, где реабилитационные мероприятия сдерживаются, а зачастую и исключаются выраженной полиморбидностью пациентов [1, 4]. Тем не менее, безотлагательное расширение и усиление нейрореабилитационных программ за счет поэтапного или комплексного применения немедикаментозных методик для пациентов в хроническом критическом состоянии оптимизирует реанимационно-реабилитационные процессы и снижает сроки лечения, уменьшает частоту инвалидизации и летальность при данных состояниях.

Можно предположить, что технологии 3D-печати при пластике дефектов костей черепа, использование плазмы холодного тлеющего разряда и низкоэнергетического лазера при лечении декубитальных язв, применение неинвазивной магнитной стимуляции с эндоскопической навигацией при крикофарингеальной недостаточности, а также, адаптивной фаготерапии и спинальной электростимуляции станут перспективными направлениями нейрореабилитации пациентов в ХКС.

Все вышеизложенное предопределило цель и задачи настоящей диссертационной работы.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время в Российской Федерации существует нормативная база, регламентирующая лечение и раннюю нейрореабилитацию пациентов с хроническим нарушением сознания [39-40], а также формируются подходы к определению термина «хроническое критическое состояние» и пониманию его патофизиологии (V.V. Likhvantsev et al., 2024). Данное исследование является первым в Российской Федерации и мире научным исследованием, посвященным инновационным немедикаментозным технологиям нейрореабилитации пациентов, находящимся в продленном и хроническом критическом состоянии после тяжелого

повреждения головного мозга (реконструкция костей черепа, применение плазмы холодного тлеющего разряда при лечении декубитальных язв; применение низкоэнергетического лазера при лечении декубитальных язв; применение магнитной стимуляции крикофарингеальной зоны с эндоскопической навигацией; коррекция гидроцефалии; нейромодуляционное лечение; профилактика нозокомиальных инфекций методом фаготерапии).

Цель и задачи исследования

Цель исследования: улучшить результаты лечения пациентов в хроническом критическом состоянии, развившемся в результате тяжелого повреждения головного мозга, путем разработки и включения ряда немедикаментозных методик в комплексную программу ранней нейрореабилитации.

Задачи исследования:

1. Модифицировать методику и определить показания для применения 3D-технологии в пластике дефектов костей черепа у больных в хроническом критическом состоянии.
2. Модифицировать методику и определить показания для применения плазмы холодного тлеющего разряда при лечении декубитальных язв III-IV степени у пациентов в хроническом критическом состоянии.
3. Модифицировать методику и определить показания для применения низкоэнергетической лазерного излучения для местного лечения декубитальных язв II-III степени у пациентов в хроническом критическом состоянии.
4. Уточнить показания к применению гастростомии в комплексе с магнитной стимуляцией с эндоскопической навигацией у пациентов в хроническом критическом состоянии, осложненном крикофарингеальной недостаточностью.
5. Усовершенствовать метод вентрикуло-перитонеального шунтирования пациентам в хроническом критическом состоянии, осложненном гидроцефалией.
6. Модифицировать методику и определить показания для применения спинальных электродов у пациентов в хроническом критическом состоянии,

осложненном центральным спастическим синдромом.

7. Разработать методику и определить показания к применению технологии адаптивной фагопрофилактики в предупреждении нозокомиальных инфекций у пациентов в хроническом критическом состоянии.

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации на основе репрезентативного материала и с использованием мультидисциплинарного подхода разработана и внедрена система этапной реанимационно-реабилитационной помощи неврологическим больным в хроническом критическом состоянии.

Впервые установлено, что применение современных технологий 3D-печати в пластике дефектов костей черепа у пациентов в хроническом критическом состоянии на этапе ранней нейрореабилитации позволяет воссоздавать костную структуру черепа с учетом персональных особенностей пациента, обеспечивает точное закрытие дефектов черепа, восстановление его контуров, сокращение срока краниопластики, восстановление ликвородинамики и расширяет реабилитационные возможности.

Впервые выявлено, что включение плазмы холодного тлеющего разряда и низкоэнергетической лазерной технологии в лечении пациентов с пролежнями разной степени в условиях хронического критического состояния оказывает благотворное воздействие на все этапы заживления раневых процессов.

Впервые доказано, что неинвазивная магнитная стимуляция с эндоскопической навигацией способствует коррекции крикофарингеальной недостаточности у пациентов в хроническом критическом состоянии.

Впервые доказано, что у пациента в хроническом критическом состоянии при наличии гидроцефалии использование вентрикуло-перитонеального шунтирования позволяет достичь быстрого уменьшения объема гидроцефалии, способствует регрессу ликвородинамических и дислокационных расстройств,

снижает психическую симптоматику, снижает количество осложнений, ускоряет нейрореабилитационные мероприятия.

Показано, что использование спинальных электродов при наличии центрального спастического синдрома и центрального болевого синдрома у пациентов в хроническом критическом состоянии оказывает быстрый и стойкий антиспастический и анальгетический эффект.

Доказано, что применение технологии адаптивной фагопрофилактики позволяет эффективно и безопасно предупреждать развитие послеоперационных раневых инфекций и нозокомиальных инфекций легких у пациентов в хроническом критическом состоянии и осуществлять реабилитационные мероприятия у реанимационных пациентов с минимальными инфекционными осложнениями.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведенное исследование является научно-практическим обоснованием использования ряда немедикаментозных методик у пациентов в ХКС, развившемся в результате повреждения головного мозга.

Результаты исследования убедительно доказывают, что включение методов социальной реабилитации у пациентов в хроническом критическом состоянии направлено на восстановление бытовой, профессиональной и общественной деятельности в условиях окружающей среды и обществе. Это позволяет пациентам сократить сроки лечения и легче проходить программу медико-социальной реабилитации.

Впервые на основе достаточно репрезентативного материала и с использованием мультидисциплинарного подхода разработана и внедрена в Российской Федерации инновационная национальная система этапной реанимационно-реабилитационной помощи неврологическим больным в хроническом критическом состоянии (получена Премия Правительства Российской Федерации в области науки и техники 2023).

Методология и методы исследования

В рамках диссертационной работы была проведена сеть клинических исследований, направленных на оценку эффективности ряда разработанных методик относительно результатов лечения пациентов в хроническом критическом состоянии, развившемся в результате тяжелого повреждения головного мозга. Пациенты, принимавшие участие в исследовании, находились на лечении в условиях стационара ФНКЦ РР, куда поступали с уже установленным диагнозом. Исследование выполнено в соответствии с разрешением Локального этического комитета (протокол №1/22/5 от «27» апреля 2022 г.). Диссертационное исследование проведено в виде семи одноцентровых клинических исследований в ФНКЦ РР (изолированных блоков): ретроспективное наблюдательное исследование оценки частоты осложнений при реконструкции костей свода черепа на различных этапах реабилитации пациентов (реанимационном, стационарном и амбулаторном); пилотное рандомизированное двойное слепое активно-контролируемое клиническое исследование эффективности дополнительного применения плазмы холодного тлеющего разряда при лечении декубитальных язв в сравнении со стандартной клинической практикой; пилотное рандомизированное двойное слепое активно-контролируемое клиническое исследование эффективности дополнительного применения низкоэнергетического лазера при лечении декубитальных язв в сравнении со стандартной клинической практикой; пилотное рандомизированное двойное слепое активно-контролируемое клиническое исследование эффективности дополнительного применения магнитной стимуляции крикофарингеальной зоны с эндоскопической навигацией при лечении крикофарингеальной недостаточности в сравнении со стандартной клинической практикой; проспективное наблюдательное исследование оценки частоты осложнений при лечении пациентов с гидроцефалией с использованием оригинального способа проведения перитонеального катетера шунтирующей системы; наблюдательное исследование оценки клинических и инструментальных изменений состояния пациентов до и после проведения процедуры

нейромодуляции; исследование технология адаптивной фагопрофилактики раневых инфекций и нозокомиальной пневмонии у пациентов в хроническом критическом состоянии.

Размер общей выборки и размер выборки каждой группы рассчитывался по результатам предыдущих исследований на аналогичных моделях и условиях по методу количественной шкалы. Статистический анализ выполнялся при помощи программы RStudio (Version 1.2.5042, RStudio Inc.) и ряда программных пакетов: Excel-файлов – openxlsx и XLConnect, stringr, reshape, tidyr. Проверка нормальности проводилась по критерию Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении использовались критерии Бартлетта и представление данных в формате $M \pm \sigma$. При отклонении — непараметрические методы (Манна–Уитни, Флигнера–Киллина), данные — Me (P25; P75). Для частот — χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса. $P < 0,05$ считалось значимым.

Положения, выносимые на защиту

1. Ранняя интеграция немедикаментозных методов лечения в протокол нейрореабилитации у пациентов в хроническом критическом состоянии повышает эффективность стандартной терапии и способствует увеличению реабилитационного потенциала пациента.

2. Применение плазмы холодного тлеющего разряда и низкоэнергетической лазерной терапии в комплексном лечении пролежней различной степени тяжести у пациентов в хроническом критическом состоянии способствует ускорению регенерации тканей и оптимизации всех фаз заживления раневого процесса.

3. Использование неинвазивной магнитной стимуляции с эндоскопической навигацией представляет собой эффективный метод коррекции крикофарингеальной недостаточности у пациентов в хроническом критическом состоянии.

4. Использование спинальных электродов при лечении центрального спастического и болевого синдромов у пациентов в хроническом критическом

состоянии обеспечивает быстрый и устойчивый антиспастический и анальгетический эффект, а также способствует улучшению функциональной связности по результатам фМРТ.

5. Технология адаптивной фагопрофилактики демонстрирует высокую эффективность в предотвращении послеоперационных раневых и нозокомиальных инфекций у пациентов в хроническом критическом состоянии, обеспечивая безопасность проведения реабилитационных мероприятий с минимизацией частоты развития инфекционных осложнений.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология (пункты 3, 4, 14, 15), отрасль наук – медицинские науки.

Степень достоверности и апробация результатов

Высокая степень достоверности полученных результатов подтверждается выполнением работы на достаточном клиническом материале (433 обследованных и пролеченных пациентов) с использованием современных и высокотехнологичных методов исследований и высокотехнологичного оборудования, а также адекватных критериев для статистической обработки результатов.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1) Международная Научно-техническая конференция «Микроэлектронные имплантируемые нейроинтерфейсы 2024», Национальный исследовательский университет МИЭТ, Россия, 11-12 декабря 2024.

2) Съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов, Санкт-Петербург, Россия, 12-14 октября 2024.

- 3) Международная конференция «Бактериофаги: от фундаментальных исследований к применению», Новосибирск, Россия, 21-23 сентября 2024.
- 4) X съезд нейрохирургов России, Нижний Новгород, Россия, 10-13 сентября 2024.
- 5) IV Международный конгресс кыргызской ассоциации нейрохирургов, Государственная резиденция президента Кыргызской республики г. Чолпон-Ата, Кыргызстан, 6-7 сентября 2024.
- 6) Межрегиональная научно-практическая конференция, посвященная 100-летию государственного учреждения здравоохранения, Краевая клиническая больница Забайкальского края «Актуальные вопросы нейрореабилитации и медицины критических состояний», Краевая клиническая больница Забайкальского края, Россия, 2 июля 2024.
- 7) «Targeting Phage Therapy 2024» («Целевая фаготерапия 2024», гибридный формат), Мальта, 20-21 июня 2024.
- 8) Конференция нейрохирургов и неврологов Центрального Федерального округа «Новые технологии лечения и реабилитации пациентов с патологией ЦНС», Ярославль, 30-31 мая 2024.
- 9) IX Московский городской съезд анестезиологов и реаниматологов, Москва, Россия, 19-20 апреля 2024.
- 10) XXIII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Поленовские чтения», НМИЦ им. В.А.Алмазова, Россия, 11-12 апреля 2024.
- 11) Межведомственная медицинская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы медицинской реабилитации», Москва, Россия, 8-9 ноября 2023.
- 12) Конференция РГСУ «Актуальные вопросы медико-социальной помощи и реабилитации, а также подготовки высококвалифицированных кадров», Россия, 22 июня 2023.
- 13) XV Международный конгресс «Нейрореабилитация», Москва, Россия, 1-2 июня 2023.

14) Международная научно-практическая конференция «Хронические раны у детей и взрослых», Москва, Россия, 18-19 мая 2023.

15) XXII Всероссийская научно-практическая конференция «Поленовские чтения», Санкт-Петербург, Россия, 12-15 апреля 2023.

16) Круглый стол фракции «Справедливая Россия — За правду» на тему «Реабилитация участников специальной военной операции (СВО), получивших ранения, увечья или заболевания в ходе выполнения боевых задач: новые подходы к разработке мер и программ реабилитации», Москва, Государственная Дума, Россия, 20 февраля 2023.

17) 6-й Российский конгресс с международным участием «Физическая и реабилитационная медицина», Москва, Россия, 15-16 декабря 2022.

18) I Международная Российско-Сирийская конференция по здравоохранению «Пути Авиценны», Сеченовский университет, Россия, 11 октября 2022.

19) Международная научно-практическая конференция «Эксперимент в хирургии и онкологии», Курск, КГМУ, Россия, 14-16 сентября 2022.

20) Конференция «Реабилитационные технологии в интенсивной терапии. Выбор эффективных методик», Москва, Россия, 20 мая 2022.

21) XXI Всероссийская научно-практическая конференция «Поленовские чтения», Санкт-Петербург, Россия, 26-28 апреля 2022.

22) 5th International Conference on Wound Care, Tissue Repair, and Regenerative Medicine, Париж, Франция, 15-16 апреля 2022.

23) II Российская конференция с международным участием «Ревморреабилитация в XXI веке», Москва, Россия, 17-18 февраля 2022.

24) Конференция ФНКЦ РР «Бактериофаги как альтернатива антибиотикам, доказательная медицина и клинический опыт», Дом ученых, п. Мозжинка, Россия, 27 декабря 2021.

25) Научно-практическая конференция «Реабилитационные технологии: наука и практика», Москва, Россия, 30 сентября 2021.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены в педагогическую деятельность кафедры анестезиологии-реаниматологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФНКЦ РР [41]. Результаты диссертационного исследования использованы в подготовке актуальных редакций [39]. Разработка комплексной методики многокомпонентной реабилитации больных после тяжелых повреждений головного мозга, которая может быть использована в лечебных учреждениях, концентрирующих пациентов с повреждениями или заболеваниями головного мозга в хроническом критическом состоянии, а также при оказании медицинской помощи на всех этапах пострадавшим в ходе Специальной военной операции, в том числе на линии боевого соприкосновения.

Личный вклад автора

Исследования были выполнены с использованием ресурсной базы Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии.

Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе, получены самостоятельно. Диссертантом выполнено лично: определение цели, разработка конкретных задач работы и плана их выполнения; составление протоколов клинических исследований; анализ клинического материала – динамическое клиническое обследование пациентов; проведение иммуногистохимических/микробиологических исследований; статистическая обработка материала исследований и интерпретация результатов; написание публикаций, автореферата и текста диссертации.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 40 работ, в том числе

13 научных статей в изданиях, индексируемых в международных базах (Web of Science, Scopus, PubMed), 2 научных статьи из списка RSCI; 10 иных публикаций по результатам исследования, 5 монографий, 10 патентов.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 207 страницах и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, главы с результатами собственных исследований, обсуждения результатов, выводов и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 15 рисунками и содержит 18 таблиц. Список литературы включает 310 источников (73 – на русском и 237 – на английском языках).

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНОЕ ОБОСНОВАНИЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ПОВРЕЖДЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

1.1. Современные эпидемиологические, патогенетические и терапевтические аспекты повреждения головного мозга

1.1.1. Классификация и эпидемиология повреждений головного мозга

Приобретенное повреждение головного мозга (далее - ППГМ) – общий термин, объединяющий две ее основные составляющие:

1. черепно-мозговую травму (ЧМТ) и
2. нетравматическое повреждение головного мозга (не-ЧМТ) [42].

В то время как ЧМТ – это всегда внешнее травматическое событие, сопровождаемое повреждением головного мозга, не-ЧМТ возникает из-за внутреннего патологического процесса, который также приводит к повреждению ткани головного мозга. Причинами ЧМТ, как правило, выступают дорожно-транспортные происшествия, падения с высоты, спортивные травмы и акты насилия.

Не-ЧМТ могут быть вызваны инсультом (ишемическим или геморрагическим), новообразованием, инфекцией и гипоксией/аноксией вещества головного мозга [42]. Клинические исходы обеих категорий ППГМ различаются в зависимости от конкретного патологического процесса, коморбидных и преморбидных факторов, таких как возраст, генетика и социально-экономический статус [43]. Показатели уровня риска неблагоприятного исхода при ЧМТ являются самыми высокими у пожилых людей в возрасте 75 лет и старше [44-46]. В патогенезе ППГМ ведущую роль играют сосудистые аномалии, обширное

повреждение аксонов, фокальная или диссеминированная атрофия и нарушение функционирования нейронной цепи (Рисунок 1.1) [47-48].

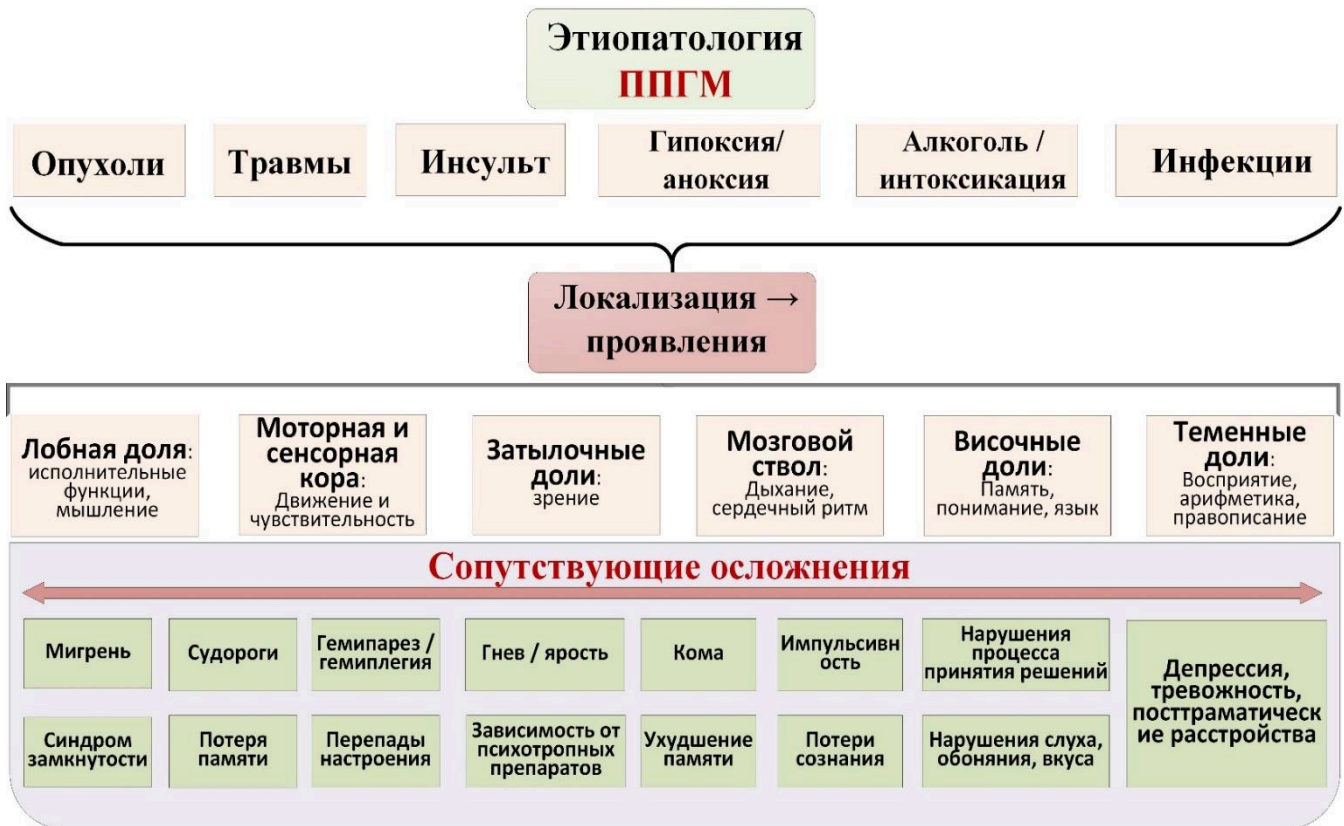


Рисунок 1.1 – Этиопатология, области поражения мозга и осложнения приобретенного повреждения головного мозга

ЧМТ является одним из наиболее тяжелых видов травм с точки зрения как летальности [49], так и отдаленных последствий для выживших [50]. ЧМТ представляет собой проблему общественного здравоохранения огромных, но недостаточно признанных масштабов. Ежегодно во всем мире более 50 млн человек переносят ЧМТ, а около половины населения мира получает одну или несколько ЧМТ в течение жизни [51]. Было подсчитано, что ЧМТ обходится мировой экономике примерно в 400 млрд долларов США в год. Систематические литературные обзоры по эпидемиологии ЧМТ свидетельствуют, что основными причинами ЧМТ становятся дорожно-транспортные происшествия (далее - ДТП) и последствия падений [52-54]. Вариативность механизмов возникновения ЧМТ, особенно в регионах с хорошо развитой дорожно-транспортной сетью, также

представляет научный интерес, поскольку позволяет разработать специальные меры профилактики обсуждаемого состояния [55].

В одном из последних обзоров по эпидемиологии ЧМТ Brazinova A. и др., (2021) было рассмотрено 66 обсервационных исследований. Не смотря на существенные различия, наблюдаемые в различных статьях, удалось установить, что для всех возрастов и степеней тяжести ЧМТ общие показатели заболеваемости колебались от 47,3 до 694 на 100 000 населения в год (исследования на уровне страны) и от 83,3 до 849 на 100 000 населения в год (исследования на региональном уровне). Летальность колебалась от 9 до 28,1 на 100 000 населения в год (исследования на уровне страны) и от 3,3 до 24,4 на 100 000 населения в год (исследования на региональном уровне). Наиболее частыми механизмами развития травм были ДТП и падения. При этом авторы считают, что своевременные методы профилактики ДТП позволят со временем снизить вклад ДТП в общее число пострадавших с ЧМТ.

Наше понимание рисков и причин, а также процесса возникновения ЧМТ все еще формируется и помогает усилить меры по профилактике и реабилитации [56]. Недавно появившиеся данные показали существенное влияние гендерных различий на процесс возникновения и развития ЧМТ, имеющие отношение к проблемам профилактики и реабилитации [57-58]. Так, было показано, что мужчины чаще получают ЧМТ на работе, повреждение сопровождается нарушением базовых функций, что препятствует общественной и бытовой реадaptации, кроме того, мужчины более склонными к агрессии [57]. В свою очередь, женщины чаще получают ЧМТ в связи с бытовым насилием и чаще умирают от полученных травм, чем мужчины [58]. Также было обнаружено, что женщины хуже реинтегрируются в профессиональном отношении [53, 59].

Повреждения головного мозга, не связанные с ЧМТ, играют не менее важную роль в структуре общей летальности. Ряд источников сообщают, что каждый год примерно 800 000 человек в мире переносят инсульт, при этом в 2018 г. каждая шестая смерть пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, была вызвана инсультом [60-61].

Из-за нескольких уровней защиты головного мозга, представленных черепом, мозговыми оболочками и гематоэнцефалическим барьером (далее - ГЭБ), мозг относительно защищен от любых патогенных агентов [62-63]. Однако, когда бактерии и другие патогены преодолевают защиту мозга, ущерб может быть катастрофическим. Двумя основными типами инфекционных заболеваний головного мозга являются менингит и энцефалит. Менингит возникает, когда бактериальный агент поражает мозговые оболочки, а энцефалит – это инфекция самой ткани головного мозга [64-65]. Ежегодно в мире регистрируется около 1,2 млн случаев менингита [66], в то время как заболеваемость энцефалитом составляет 1,4 млн случаев с 89 900 смертельными исходами [67].

Головному мозгу требуется большое количество кислорода и энергии в виде глюкозы, а гипоксическая/аноксическая травма головного мозга возникает, когда мозг почти полностью лишается доступа кислорода. Это происходит в таких случаях, как утопление, сердечный приступ, отравление угарным газом и многих других. В результате острого дефицита кислорода и/или глюкозы нарушается метаболический гомеостаз в головном мозге, что приводит к серьезному повреждению нейронов и гибели клеток. Поскольку существует множество разных причин аноксического повреждения головного мозга, то сложно точно оценить их частоту [68].

В отношении инсульта выделяют два принципиально разных типа: ишемический и геморрагический. Ишемические инсульты возникают в результате окклюзии церебральных артерий, что препятствует кровоснабжению и чаще всего приводит к необратимому повреждению тканей головного мозга. Тяжесть состояния пациента во многом зависит от объема повреждения. Так ишемия, поражающая более двух третей бассейна средней мозговой артерии (далее - СМА), называется злокачественным инфарктом головного мозга, вызывает объемный отек и неврологические нарушения [69]. Пик отечности и симптоматики приходится на первые 48 часов после инсульта. При этом первым шагом в лечении является снижение факторов риска и контроль внутричерепного давления и, хотя точных рекомендаций по немедикаментозному лечению нет, обычно рекомендуется

гемикраниэктомия [70, 48]. Геморрагические инсульты возникают в результате кровоизлияния из церебральных артерий в головной мозг, вызывая повышение внутричерепного давления и повреждение клеток [71]. Частота инсульта среди взрослых в возрасте от 35 до 44 лет составляет от 30 до 120 случаев на 100 000 населения в год. Это число резко возрастает у лиц в возрасте от 65 до 74 лет, где ежегодная заболеваемость составляет около 670–970 на каждые 100 000 человек [72-74].

Употребление наркотиков и злоупотребление алкоголем широко распространено в современном обществе, что свидетельствует о высоком пожизненном риске возникновения зависимостей и связанных с ними осложнений в головном мозге [75]. Существует множество механизмов, посредством которых наркотики и алкоголь могут оказывать негативное влияние на нормальное функционирование мозга. К ним, например, относятся нарушение распределения питательных веществ в тканях головного мозга, прямое повреждение клеток, изменение химического гомеостаза мозга и гипоксия [75-76].

Нельзя недооценивать вклад опухолей в общую структуру повреждений головного мозга [43]. Глиомы среди них являются наиболее распространенными, на их долю приходится 78–80% всех злокачественных опухолей головного мозга. Эти виды рака образуются из поддерживающих нервных клеток головного мозга, называемых глией. Глиомы включают астроцитомы, эпендимомы, мультиформную глиобластому, медуллобластомы и олигодендроглиомы [77]. Менингиомы являются наиболее распространенными доброкачественными опухолями из клеток мозговых оболочек и также классифицируются как ППГМ [78]. Пациенты с генетической предрасположенностью к таким заболеваниям, как нейрофиброматоз 2 типа или множественная эндокринная неоплазия 1 типа, более склонны к возникновению менингиом [79-80]. Первоначально могут присутствовать генерализованные симптомы (тошнота, головная боль или изменение психического статуса), а позже развиваются и локальные неврологические нарушения [81, 48]. В ситуациях с субтотальной экстракцией

менингиомы может быть рекомендована адъювантная терапия в сочетании с послеоперационным облучением [82].

1.1.2. Патогенетические аспекты повреждения головного мозга

Существуют разные элементы патогенеза, которые возникают в результате первичного и вторичного патологического процесса и способствуют развитию ППГМ. В общих чертах схема патогенеза ППГМ представлена на Рисунке 1.2: дисфункция ГЭБ, вызванная повреждением, способствует миграции активированных лейкоцитов в поврежденную паренхиму головного мозга, чему также способствует активация молекул клеточной адгезии. Лейкоциты, микроглия и астроциты продуцируют активные формы кислорода и воспалительные молекулы (цитокины и хемокины), которые способствуют демиелинизации и разрушению цитоскелета аксонов, что приводит к их отеку и накоплению транспортных белков в синаптическом пространстве. С другой стороны, избыточное накопление нейротрансмиттеров глутамата и аспартата в синаптическом пространстве из поврежденных нейронов активирует рецепторы, расположенные на постсинаптических мембранах, которые также обеспечивают продукцию активных форм кислорода. В результате митохондриальной дисфункции в цитозоль высвобождаются такие молекулы, как фактор, индуцирующий апоптоз и цитохром С. Все эти клеточные и молекулярные события, включая взаимодействие Fas с его лигандом (FasL), в итоге приводят к каспазо-зависимой и каспазо-независимой гибели нейронов [48].

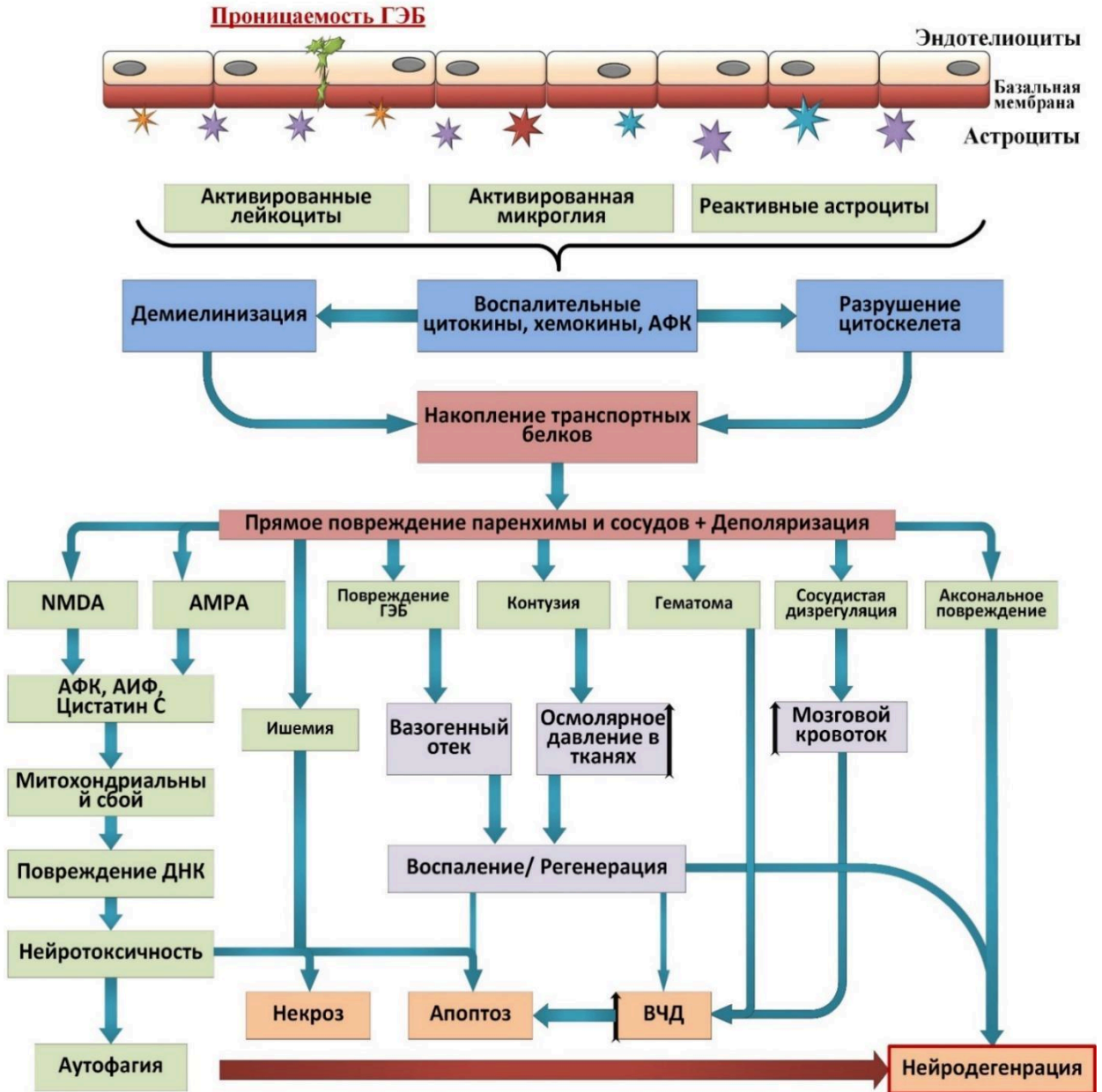


Рисунок 1.2 – Обобщенная схема патогенеза приобретенного повреждения головного мозга. Пояснения представлены в тексте

В современной литературе выделяется ряд важных дополнительных механизмов, сопровождающих патогенез ППГМ [43]. Среди них рассматривается эксайтотоксичность, окислительный стресс, ацидоз, воспаление и таупатии.

В основе первого механизма стоит глутамат - нейротрансмиттер, который в первую очередь отвечает за запуск повреждения клеток во время ишемии головного мозга. Он играет многогранную роль в синаптической пластичности, развитии и созревании мозга, росте аксонов и созревании нейронов [83-84]. При ППГМ ограниченный приток крови в головной мозг уменьшает энергетический

обмен и вызывает деполяризацию мембран, что приводит к уменьшению поглощения клетками глутамата из окружающей среды. В стабильных условиях глутамин активирует несколько рецепторов, таких как N-метил-D-аспарагиновая кислота (NMDA), рецепторы каиновой кислоты и альфа-амино-3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-пропионат (AMPA), в то время как его клиренс снижается. Метаболизм глутамина управляется активными АТФ-зависимыми транспортерами [85-86]. Во время ППГМ глутамин запускает активацию натриевых каналов (возникает отек головного мозга), кальциевых каналов (усиливается гибель нейронов) и активность внутриклеточных катаболических ферментов через рецепторы глутамата, что приводит к гибели клеток, а в дальнейшем – к образованию свободных кислородных радикалов, мембранной деполяризации и внутриклеточной токсичности [87]. Доклинические исследования свидетельствуют о защитном потенциале антагонистов NMDA и AMPA рецепторов при ППГМ, но показывают также нежелательные побочные эффекты [88-89, 48].

Возможно, окислительный стресс выступает в качестве основного звена патогенеза повреждения головного мозга. При ППГМ в нервных тканях могут образовываться несколько активных форм кислорода, таких как супероксид, пероксид водорода, гидроксильные радикалы и пергидроксилы, за которыми следует развитие нескольких активных форм азота, которые могут вызывать повреждение тканей головного мозга посредством различных клеточных и молекулярных сигнальных путей [73, 90-91]. Взаимодействие оксида азота с супероксидом образует пероксинитрит, который также может напрямую связываться с ДНК, изменяя ее структурную целостность и вызывая повреждение клеток и запуская апоптоз [90, 92]. Эти высокореактивные радикалы могут разрушать нуклеиновые кислоты, белки и липиды, что приводит к гибели нейронов. Дополнительные исследования неврологических эффектов окислительного стресса могут привести к новым таргетным методам лечения для уменьшения последствий ППГМ [93].

При нарушении митохондриального дыхания в механизме развития ППГМ может возникнуть ацидоз в результате накопления лактата в клетках. Кислотно-

чувствительные ионные каналы активируются протонами и служат датчиками рН в организме. Они представляют собой амилорид-чувствительные катионные порты, которые относятся к эпителиальной натриевой группе и позволяют кальцию и натрию проникать в нейроны [70, 94]. Встречаются сведения о шести доменах этих каналов, причем AIC1a, AIC2a и AIC2b экспрессировались в головном и спинном мозге, а AIC1a и AIC2 присутствуют в областях головного мозга с высокой плотностью синапсов для участия в передаче возбуждающих сигналов [94]. При их активации происходит гибель нейронов за счет поступления в клетку натрия, цинка и кальция. В экспериментальных моделях инсульта ингибирование AIC1a позволяет расширить «терапевтическое окно», улучшая медикаментозные методы лечения [85, 48].

Нейровоспаление может приводить к повреждению головного мозга [95], а патогенез ППГМ дополнительно сопровождается нейровоспалением [96-97]. При ЧМТ возникает интенсивная и длительная воспалительная реакция, включающая активацию микроглии, выработку провоспалительных медиаторов и проникновение в ткани мозга разного рода иммунных клеток [83, 98, 48]. Цитокины, такие как интерлейкин IL-6, IL-1 β , фактор некроза опухоли-альфа (TNF α), трансформирующий фактор роста бета (TGF β) и хемокины, такие как моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1) и индуцированный цитокинами хемоаттрактант нейтрофилов, играют важную роль в патогенезе воспаления нейронов. В зависимости от типа воспалительного ответа и времени его возникновения иммунный ответ в головном мозге может вызывать разные исходы [90-91]. В то время как хроническая воспалительная активность может способствовать вторичному повреждению головного мозга и более длительным неблагоприятным событиям, ранняя воспалительная реакция оказывает позитивный эффект. Однако выяснение точных механизмов воспалительных реакций является сложной задачей, поскольку это разнообразный набор представлений о воспалительных клеточных компонентах, каждый из которых может быть либо вредным, либо полезным [99, 48]. При этом известно, что ингибиторы воспаления широкого спектра действия (блокаторы AT1-рецепторов,

гамма-блокаторы PPAR, бета-блокаторы и т. д.) минимизируют повреждение нейронов [100-102]. Отсутствие систематического прогресса в реализации подчеркивает необходимость более глубокого изучения многочисленных молекулярных и клеточных путей после воспаления.

Активно развивающаяся в последние десятилетия тенденция по изучению таупатий находит свое отражение в контексте повреждений головного мозга. Так, считается, что аномальная агрегация тау-белков внутри клеток головного мозга приводит к ряду патологий, включая ППГМ [103-105]. Концентрация конкретного тау-белка в ткани головного мозга, спинномозговой жидкости и сыворотке крови изменяется при развитии ППГМ [106-107]. События, которые приводят к высвобождению тау-белка, могут быть многочисленными и сложными, как и типы видоизмененных белков. Основная роль тау-белка заключается в сопровождении изгиба и восстановления микротрубочек, что зависит от его посттрансляционных модификаций [108-110]. Когда тау-белок присоединяется к микротрубочкам со слабым фосфорилированием или без него, то их пластичность затрудняется [111-112].

1.1.3. Лечебная и реабилитационная тактика при черепно-мозговых травмах

На сегодняшний день не существует единой общепринятой стратегии оказания медицинской помощи пациентам с ЧМТ [113-114].

Спектр клинической помощи при ЧМТ простирается от неотложной помощи на месте (от нескольких минут до часов) до плановой восстановительной помощи (на протяжении многих лет или даже всей жизни). Этот путь оказания помощи включает в себя несколько точек принятия решений с конкурирующими вариантами оказания помощи, а надлежащий выбор тактики позволяет оказывать высококачественную и экономически эффективную помощь [56].

Догоспитальная помощь является началом структуры по оказанию помощи при травмах и включает в себя разные компоненты: службы экстренного реагирования, системы диспетчеризации, базовое реагирование, мобильные медицинские бригады, вертолетные службы неотложной медицинской помощи и выбор больницы [115]. Концепция первого «золотого часа» после травмы особенно актуальна для ЧМТ. Неоптимальная помощь на этом этапе может привести к прогрессирующему каскаду событий с пагубными последствиями на протяжении всего дальнейшего течения болезни.

Перед переводом в палату интенсивной терапии приоритетами первичной госпитальной помощи являются стабилизация состояния пациента, быстрое выявление и экстренное лечение внутричерепного кровотечения [116]. Текущие рекомендации по лечению ЧМТ в отделении интенсивной терапии делают упор на профилактику вторичных инсультов, вызванных гипоксией и гипотензией, а для пациентов с тяжелой ЧМТ – на оптимизации кардиореспираторной физиологии, контроле внутричерепного (ВЧД) и церебрального перфузионного давления (ЦПД) [117].

Для достижения указанных целей рекомендуется седатировать пациентов [74], в тяжелых случаях и при выраженной внутричерепной гипертензии показана глубокая седация (до уровня «вспышка/подавление» ЭЭГ). Ранее рекомендованные мероприятия, такие как применение гипертонических растворов (для уменьшения отека головного мозга), ограниченная гипервентиляция (для уменьшения внутричерепного объема за счет гипокапнической церебральной вазоконстрикции без ишемии), не нашли подтверждения эффективности в рамках проведенных РКИ [9, 17, 118]. Равно как в настоящее время не используются и такие прежде популярные методики, как агрессивное охлаждение (до 32–34°C) и более интенсивная гипервентиляция. Декомпрессивная трепанация черепа применяются как терапия третьего уровня у пациентов с рефрактерным повышением ВЧД [119]. Такая стратификация с приоритетом терапевтического подхода является рациональной, поскольку ни один из этих методов лечения не является безопасным и может быть связан с худшим исходом [120-121].

Последствия ЧМТ включают долгосрочные физические, когнитивные, поведенческие и эмоциональные нарушения, а также трудности в повседневной жизни, необходимость социальной и профессиональной адаптации [122]. Реабилитация пациентов с ЧМТ представляет собой сложный процесс, который зависит от пройденного после травмы времени, характера ЧМТ, уровня преморбидной активности и социальной поддержки [123]. Успешная реабилитация после ЧМТ определяется потенциалом пациента и зависит как от своевременного проведения терапии, так и от ее эффективности.

Интересно, что недавние сводки имеющихся данных показывают, что убедительные доказательства в поддержку многих реабилитационных методов лечения непоследовательны или отсутствуют [124-125].

По мнению McMillan T. и др. (2018), будущие подходы к лечению и выработке практических рекомендаций должны учитывать клиническую и механистическую неоднородность ЧМТ и обеспечивать возможность более тщательного подбора терапии для пациентов. Клинические исследования должны быть разработаны для выявления (под)групп пациентов достаточного размера, у которых доминирует изучаемый механизм. Стратификация пациентов для клинических и исследовательских вмешательств будет зависеть от улучшенной характеристики начальной тяжести и механизмов повреждения. Новые подходы в оценке результативности лечения необходимы для тщательной оценки терапевтических эффектов, в то время как улучшения в прогностических схемах могут помочь в разработке протоколов сравнения между исследованиями и предоставить возможности для повышения качества оказания медицинской помощи.

Научные достижения в мониторинге кровотока, метаболизма и электрической активности головного мозга могут обеспечить новые подходы к разработке и внедрению персонализированной терапии в условиях отделения интенсивной терапии [126]. Существует очевидная потребность в проведении исследований для совершенствования организационных подходов к реабилитации

при ЧМТ, которые будут учитывать необходимость целостного подхода к реабилитации, проводимой многопрофильной командой.

1.1.4. Современные подходы в терапевтической и реабилитационной тактике при повреждении головного мозга без черепно-мозговой травмы

Существующее медицинское лечение пациентов с ППГМ состоит в основном из расширенного догоспитального лечения, комплексной клинической помощи и длительного восстановления. Тем не менее не существует научно-подтвержденного успешного применения нейропротекторов для предотвращения последующего повреждения или улучшения репаративного процесса в тканях мозга [43].

Повышение ВЧД является распространенным осложнением целого ряда ППГМ, таких как инсульт и опухолевый процесс, вызывающим вторичное повреждение головного мозга [83]. Поэтому мониторинг и контроль его уровня считается критическим аспектом при терапии повреждений головного мозга. Среди методов мониторинга выделяется использование внутрижелудочковых катетеров, которые являются «золотым стандартом» для контроля ВЧД [127] и также могут использоваться в качестве дренажа для терапевтического дренирования внутричерепного пространства [128]. Гипервентиляция более не рекомендуется в качестве средства, с помощью которого можно снизить ВЧД [129]. Основным методом проведения ИВЛ, как при ЧМТ, так и при не-ЧМТ является нормовентиляция [129].

Мониторинг и контроль ВЧД, медикаментозная кома и немедикаментозные вмешательства являются адекватными средствами интенсивной терапии, но они не позволяют устранить вторичные негативные эффекты повреждения головного мозга. Эти эффекты могут длиться от нескольких месяцев до нескольких лет и приводить к дисфункции нейронов и нейродегенерации [130]. В настоящее время

практически нет методов лечения, которые эффективно воздействуют на основные этапы патогенеза вторичного повреждения головного мозга, но многие исследователи работают над этим аспектом лечения ППГМ, концентрируясь на разных звеньях патогенеза, таких как эксайтотоксичность, окислительный стресс, нейровоспаление и апоптоз клеток [83].

Интересным методом неинвазивной адъювантной терапии при ППГМ видится дистантное ишемическое кондиционирование, особенно полезное при лечении ишемических и геморрагических инсультов [131-132]. Метод заключается в моделировании повторяющихся циклов периодической ишемии-реперфузии на руках или ногах. Недавние исследования подтвердили терапевтический эффект кондиционирования при лечении ряда заболеваний головного мозга, таких как фокальная ишемия [133-134], острый ишемический инсульт [135-136], аневризматическое субарахноидальное кровоизлияние [137], стеноз интракраниальных артерий [138], а также в профилактике пневмонии, связанной с инсультом [139]. Клиническая эффективность метода в случае повреждения головного мозга подтверждается результатами нескольких клинических исследований и подробно обсуждается в обзорной статье Baig S. et al. (2021). Хотя исследования этого метода все еще находятся в начальной стадии, дальнейший прогресс в этой области требует изучения того, на каких группах пациентов демонстрируется наибольшая эффективность, определения оптимального протокола лечения (доза и продолжительность терапии), а также установления биологических и радиологических биомаркеров, проявляющихся при достижении эффекта.

Пептиды, полученные из эластина, вовлечены в прогрессирование неврологической дегенерации после повреждения головного мозга. Эти пептиды обнаруживаются в спинномозговой жидкости и крови пациентов после ишемического повреждения [140-141]. Иммуные клетки распознают их как чужеродный антиген и продуцируют антитела против эластина, что приводит к аутоиммунной реакции, наблюдаемой при нейродегенеративных расстройствах, таких как болезнь Альцгеймера [142-143]. В совокупности ряд исследований

указывает на провоспалительные и антиангиогенные эффекты эластин-генерируемых пептидов при повреждении головного мозга, а влияние их уровней на исход заболеваний заслуживает дальнейшего изучения [144].

Ранние исследования терапии стволовыми клетками при повреждениях головного мозга были сосредоточены на восстановлении и реабилитации поврежденных нейронных связей. В последнее время парадигма терапии стволовыми клетками сместилась с реконструкции нейронных сетей на уменьшение вторичного иммунного ответа, ответственного за вторичное повреждение головного мозга и нейродегенерацию [145]. В исследованиях эффективности клеточной терапии исследователи обнаружили, что инфузия мультипотентных клеток-предшественников взрослых грызунов после повреждения головного мозга достигла определенного уровня нейропротекции от вторичного иммунного ответа [146]. В настоящее время те же исследователи проводят клинические испытания с использованием моноклеарных клеток, полученных из костного мозга, для лечения повреждений головного мозга. В фазе 1 моноклеарные клетки костного мозга вводили внутривенно педиатрическим пациентам с тяжелой черепно-мозговой травмой, которая показала некоторую сохранность центральной нервной системы. Клинические испытания фазы 2 были завершены у взрослых с теми же функциональными, структурными и нейрокогнитивными результатами, что и в фазе 1 [146].

Новые разработки методов и протоколов лечения, направленные на различные патогенетические аспекты сложной природы повреждений головного мозга, несомненно, представляют высокую актуальность, поскольку помогут предоставить больше вариантов лечения, которые могут быть персонализированы в зависимости от конкретного типа повреждения у пациента и реакции организма на него.

1.2. Современные особенности реабилитации пациентов в хроническом критическом состоянии

1.2.1. Введение и значимость проблемы хронического критического состояния

Со времени появления первых отделений интенсивной терапии в середине XX века стало очевидным существование группы пациентов, которые, успешно преодолев острый этап критического состояния, продолжают страдать от выраженных нарушений функций органов и требуют продолжительной специализированной помощи. В последние десятилетия эта проблема становится все более актуальной благодаря ряду изменений в медицинской практике и системе здравоохранения [4, 7, 85, 147-148].

1. Рост числа пациентов: Увеличение продолжительности жизни и старение населения приводят к возрастанию числа людей, нуждающихся в интенсивной поддержке на протяжении длительного времени.

2. Экономические аспекты: Такие пациенты требуют значительных ресурсов системы здравоохранения, что вызывает озабоченность в условиях ограничения медицинских бюджетов.

3. Неблагоприятные исходы: Лечение этой категории больных часто характеризуется низкой эффективностью, а длительная зависимость от медицинских технологий становится тяжёлым бременем для семей пациентов.

4. Сложности принятия решений: Процесс выбора оптимальных методов лечения нередко осложняется как для врачей, так и для представителей пациентов [4, 7, 85, 147-148].

Хроническая критическая болезнь: основные аспекты

Хроническая критическая болезнь (ХКБ) представляет собой состояние, при котором органная дисфункция сохраняется длительное время, а пациент остаётся

зависимым от жизненно важных методов терапии. Чаще всего такие пациенты испытывают:

- Зависимость от аппаратов искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ).
- Нарушения сознания, включая делирий и кому.
- Ослабление мышечной системы и истощение.

Ранее термин «длительная вентиляция» использовался для описания этих пациентов. Определения варьировались от нескольких дней на аппарате ИВЛ до месяца, иногда с обязательным условием выполнения трахеотомии. Однако неоднородность подходов создала трудности для клинической практики [4, 7, 85, 147-148].

Современные подходы к определению

В последние годы специалисты начали отходить от привязки к определённым процедурам, таким как трахеотомия, для описания этой группы пациентов. Например, результаты у пациентов, прошедших трахеотомию, и тех, кто не проходил, могут быть сопоставимыми. Методы выполнения процедуры также различаются между медицинскими учреждениями, а данные о пользе ранней трахеотомии остаются неоднозначными.

Исследования за последние два десятилетия показывают стабильные показатели смертности и схожие клинические результаты, независимо от используемых определений. Для большей ясности специалисты предложили определять ХКС у пациентов, находящихся на ИВЛ не менее 10 дней, с минимальной вероятностью экстубации или летального исхода в ближайшие 72 часа. Кроме того, были разработаны более универсальные критерии, включающие длительную вентиляцию, тяжёлые инфекции, полиорганную недостаточность, серьёзные ранения и неврологические повреждения [4, 7].

Итог

Пациенты с ХКС представляют собой сложную группу, характеризующуюся высокими рисками летального исхода, низкими функциональными показателями и значительным потреблением ресурсов здравоохранения. Независимо от подхода к

классификации, работа с этой категорией требует мультидисциплинарного подхода и сбалансированных решений.

1.2.2. Восстановление самостоятельного дыхания

Отлучение от аппарата ИВЛ (перевод на самостоятельное дыхание) – важнейший этап реабилитационного лечения, при достижении которого появляется возможность существенного расширения спектра применяемых реабилитационных методик [149].

У пациентов в коматозном состоянии протезирование дыхательной функции рассматривается как основная мера спасения и продления жизни. Однако у пациента в посткоматозном периоде при формировании вегетативного состояния или синдрома малого сознания имеется функциональная активность гипоталамуса и ствола мозга, достаточная для поддержания спонтанного дыхания, и в ИВЛ такой пациент уже не нуждается.

В то же время длительная ИВЛ неизбежно приводит к вентилятор-ассоциированным повреждениям легочной ткани, которые сами по себе являются причиной ухудшения состояния пациента, а нередко и летального исхода. Даже частичная потеря функционирующей легочной ткани приводит к нарушению газообмена, к изменению кислородного баланса на первом уровне кислородного каскада и приводит к гипоксемии и стойкой тканевой гипоксии [149].

Встает вопрос о возможно скорейшем восстановлении самостоятельного дыхания у данной категории пациентов. Трудности решения этой задачи заключаются в том, что у пациента имеет место частичная атрофия дыхательных мышц, недостаточность функции диафрагмы и последствия острого повреждения легких, которые становятся серьезным препятствием на пути своевременного отлучения пациента от респиратора [41].

В настоящее время в помощь врачу-реаниматологу для принятия адекватного врачебного решения по оценке готовности пациента к самостоятельному дыханию предложено достаточно много интегральных индексов и функциональных тестов. Мы в качестве предиктора успешности отлучения рассматриваем изменение потребления кислорода при снижении поддерживающего давления вдоха, измеренное с помощью прикроватного метаболографа [41].

Преимущество этой технологии в том, что мы прекращаем процедуру отлучения до развития симптомов декомпенсации дыхательной функции и развития тканевой гипоксии. За время работы ФРКЦ РР успешно отлучены от респиратора 97 % пациентов. Исключение составили пациенты с полным поперечным повреждением ствола мозга. Наличие самостоятельного дыхания и возможная деканюляция расширяет объем предполагаемых реабилитационных мероприятий и облегчает уход за пациентом. Самостоятельное дыхание пациента является одним из предикторов повышения уровня сознания.

Следует отметить, что эффективных прикладных реабилитационных методик, касающихся повышения уровня сознания, достаточно мало. Наиболее полно они представлены в составе реабилитационной среды ФНКЦ РР.

1.2.3. Немедикаментозные методы терапии

Немедикаментозные методики реабилитации пациентов в хроническом критическом состоянии на стационарном и амбулаторных этапах являются достаточно распространенными вмешательствами в клинической практике.

Вентрикуло-перитонеальное шунтирование достаточно часто применяется при развитии хронического нарушения ликвородинамики и формировании водянки головного мозга, в том числе после инсультов и черепно-мозговых травм [150-152]. Такой метод особенно эффективен для лечения хронических пациентов после декомпрессивной трепанации черепа, которая является известным фактором риска

развития посттравматической гидроцефалии у пациентов с черепно-мозговой травмой [147, 151, 153].

Также в литературе описаны случаи применения вентрикуло-перитонеального шунта и у пациентов без внутричерепной гипертензии, например, при идиопатической нормотензивной гидроцефалии [154] и после геморрагического инсульта с восстановлением прерванных кортикорегикулярных путей [155].

Важно подчеркнуть, что у данного метода также есть ряд редких нежелательных осложнений. Например, в литературе много раз сообщалось о шунтовых миграциях и экструзиях, о смещении как проксимального, так и дистального конца катетера, а также о полной миграции шунта [156], развитии острого аппендицита [157] и отсроченном внутримозговом кровоизлиянии [158].

В реабилитации после инсульта широко используются нервно-мышечная электростимуляция, специфическая функциональная электростимуляция, компенсирующая произвольные движения, и лечебная электростимуляция [159-160]. Также спинальные электроды применяются для лечения разного рода патологических состояний, сопровождающихся болями, эректильной дисфункцией, эпилепсией и нарушениями функции тазовых органов [161].

Функциональная электрическая стимуляция (ФЭС) используется уже более четырех десятилетий либо для частичной компенсации, либо для восстановления функции [162]. Опубликованные данные пилотных исследований и рандомизированных клинических исследований показывают, что использование ФЭС вызывает значительные улучшения в процессе реабилитации функций руки и кисти. Существуют определенные принципы ФЭС, используемые практиками [162]:

- стимуляция проводится с помощью поверхностных стимулирующих электродов;
- во время применения почти отсутствует боль;
- каждый сеанс длится не более 45–60 минут,

- технология достаточно надежна и может в определенной степени компенсировать функцию;
- можно тренировать мелкую моторику, такую как точный захват двумя пальцами (т. е. сжатие кончиков большого и указательного пальцев).

Очень интересным направлением применения ФЭС можно считать одежду со встроенными стимулирующими электродами для пациентов с разной степенью неврологических дисфункций [163-164].

Кроме того, Slavin K.V. и Vannemreddy P. (2022) в своей пилотной работе показали, что церебральный вазоспазм, вызванный аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием, можно эффективно компенсировать при помощи чрескожных электродов для стимуляции шейного отдела спинного мозга, которая вызывает расширение сосудов и улучшает периферический и мозговой кровоток.

1.2.4. Немедикаментозное лечение спастических синдромов

Несмотря на то, что эффективность фармакотерапии доказана в плацебо-контролируемых исследованиях, возможности медикаментозного лечения спастического синдрома ограничены. Фармакорезистентность и возникновение побочных эффектов терапии заставляют прибегать к более радикальным методам лечения спастического синдрома.

Инвазивная эпидуральная стимуляция спинного мозга (SCS) успешно применяется для уменьшения спастики, нейропатической боли у пациентов, что значительно расширяет возможности мобильной реабилитации. Так, в настоящее время нейростимуляторы имплантируются пациентам со спастическим синдромом, а также с хроническим нарушением сознания. За последние десятилетия не только расширились показания к применению, но и сама технология SCS значительно развилась. Были разработаны и введены в клиническую практику несколько новых

устройств и методов стимуляции, в том числе высокочастотная технология, стимуляция ганглиев задних корешков (DRG), импульсная стимуляция и другие парадигмы. Сочетание показаний, безопасность и эффективность делают метод инвазивной эпидуральной стимуляции спинного мозга перспективным в реабилитации пациентов после тяжелого поражения центральной нервной системы [165-168].

1.2.5. Лечение пролежней

Пролежневые травмы, особенно в области крестца, являются достаточно частым осложнением у пациентов, проходящих длительное лечение в отделении интенсивной терапии. Помимо увеличения продолжительности и стоимости лечения они оказывают негативное влияние на выживаемость пациентов [19, 169]. Как правило, эти травмы могут возникать в результате длительного давления и/или сдвига.

В лечении пролежней всегда необходим комплексный подход, направленный прежде всего на устранение основной причины – заболевания, вызвавшего появление пролежня, а также факторов, способствующих развитию пролежней. На каждом этапе развития пролежня важно проводить профилактику его прогрессирования. Выбор локального лечения пролежней зависит от стадии процесса [22-31].

Для лечения и профилактики пролежневого процесса применяются различные медикаментозные и немедикаментозные подходы:

- специальные средства для уменьшения локального давления на ткани. К последним относятся специальные кровати, матрасы, подушки, заполненные пеной, водой, воздухом, гелем или комбинацией этих материалов, оснащенные системами регулируемого давления и вибрации, обеспечивающие прерывистость давления;

- средства для антисептической обработки пролежневого дефекта и эпителизации поврежденных тканей;

- удаление некротических участков, очищение пролежневой язвы от гнойного экссудата и остатков некроза, абсорбция отделяемого и предохранение заживающей раны от высыхания;

стимуляторы репарации тканей (диоксометилтетрагидропиримидин, винилин, цинка гиалуронат, декспантенол) [22-31, 170].

Одной из перспективных медицинских технологий лечения и предотвращения возникновения пролежней является нервно-мышечная электрическая стимуляция, которая может увеличить мышечную массу и улучшить местное кровообращение, потенциально снижая тяжесть сдавления тканей и трофических нарушений [169, 171, 22-31].

В рамках большого систематического обзора литературы по этому направлению Arora M. и др. (2020) пришли к выводам, что электростимуляция увеличивает долю заживших пролежней и скорость заживления пролежней, но ее влияние на время до полного заживления остается неопределенным. Также остается неясным, уменьшает ли электростимуляция площадь поверхности пролежней. Накопленных данных недостаточно для того, чтобы поддержать широкое использование технологий электростимуляции при лечении пролежней. Представляется, что будущие исследования должны быть сосредоточены на крупномасштабных испытаниях для определения влияния электростимуляции на все ключевые факторы исходов пролежней [172, 22-31].

1.3. Перспективные разработки для оптимизации нейрореабилитационных методик

Нейрореабилитация – комплексное мероприятие, ориентированное на восстановлении утраченных функций после неврологического заболевания или травмы. Патофизиологической основой для нейрореабилитации выступает такое свойство нервной ткани, как нейропластичность – возможность адаптироваться к новым обстоятельствам, в том числе после повреждениям [173-175,38].

Задачами нейрореабилитации являются:

- профилактика осложнений, возникающих в остром и восстановительном периоде после неврологического заболевания;
- восстановление нарушенных функций нервной системы и социальная реадаптация пациентов;
- предупреждение рецидивов неврологических заболеваний.

Стратегии нейрореабилитации пациентов с хроническим критическим состоянием можно разделить на следующие основные категории:

- 1) восстановление ткани головного мозга при помощи клеточных технологий [176];
- 2) восстановление/компенсация функций головного мозга при помощи фармакологической стимуляции развития уцелевших нервных тканей [177];
- 3) кинезиологические практики с использованием тренажеров разных типов (локоматы, гимнастические процедуры) [178];
- 4) физиотерапевтические методики для восстановления двигательных функций [179];
- 5) замещение утраченных функций головного/спинного мозга при помощи управляемых нейроинтерфейсов и нейромодуляции [180-181];
- 6) вспомогательная терапия, в т. ч. компенсация частично утраченных вегетативных функций [182];

7) психологические методы реадaptации и социализации [183-184, 38]. Первые две категории нейрореабилитационных стратегий представляют из себя экспериментальные методики, которые находятся в основном на стадии доклинических испытаний [177].

К настоящему времени накоплено много материалов об эффективности интенсивных тренировок руки с легкими или умеренными парезами, когда здоровая рука остается зафиксированной в течение 5–6 часов в день. Эта технология высокоэффективна для реабилитации больных с легкими и умеренными парезами [185].

В качестве еще одного перспективного кинезиотерапевтического метода можно рассматривать тренировку ходьбы с использованием беговых дорожек с системами, поддерживающими тело [186]. Метод признан самой эффективной технологией восстановления навыка ходьбы у пациентов с постинсультными гемипарезами. Недавно подобные системы стали дополнять компьютеризованными роботами-ортезами, которые имитируют шаг на первых этапах и снижают активность по мере восстановления движений в локомоции. По оценке специалистов, это облегчает работу кинезиологов и эффективно у больных с постинсультными гемипарезами [178].

Высокий интерес заслуживают методы использования робототехнических устройств для восстановления функции руки. Например, тренировка с помощью специального робота-ортеза в течение восьми недель приводит к значительному снижению синергии и увеличивает функциональные возможности паретичной руки [187-188].

Все больше внимания уделяется методу транскраниальной электростимуляции, подразумевающему неинвазивное воздействие электрическими импульсами (60–80 Гц) на мозг через кожные покровы головы, что селективно активирует эндорфинергические и серотонические структуры мозга, стимулируя нейропластичность [189].

Безусловно, интересными представляются инвазивные технологии нейромодуляции [178]:

эпидуральная стимуляция спинного мозга [190, 161, 165, 166, 167, 168];

- стимуляция блуждающего нерва [182];
- стимуляция периферических нервов [191];
- глубокая стимуляция головного мозга [192];
- интратекальная терапия баклофеном [193].

Однако наиболее распространенными и развивающимися выступают неинвазивные технологии, такие как:

- электросудорожная терапия [194];
- транскраниальная магнитная стимуляция [178];
- транскраниальная микрополяризация [195];
- методы вестибулярной нейромодуляции [196];
- неинвазивная лингвальная стимуляция [197];
- медикаментозная нейромодуляция [198].

Роботизированная реабилитация относится к высокотехничным методам нейрореабилитации и применяется при ишемическом инсульте, черепно-мозговой травме, травмах позвоночника и других случаях, повлекших выраженные двигательные нарушения [178]. Использование биологической обратной связи и компьютерного интерфейса позволяет увеличить точность выполняемых движений, оценивать эффективность восстановления, создавать игровую виртуальную среду и работать с самыми тяжелыми парализованными пациентами [199]. Такие методики могут использоваться на всех этапах реабилитации, начиная с отделения реанимации и интенсивной терапии. Например, в настоящее время разрабатывается серия бионических медицинских экзоскелетов Ekso, которые могут использоваться пациентами с ослабленными или паретичными нижними конечностями [200].

С развитием компьютерных технологий появилась возможность применять технологии виртуальной реальности, которые позволяют воссоздать необходимое рабочее пространство для тренировки моторного навыка, а также обеспечить интерактивную обратную связь и высокую интенсивность реабилитации [201, 180, 199]. Особенности таких комплексов являются алгоритмы, основанные на

принципе нейронной сети, позволяющие менять сложность тренировки, что приводит к повышению их результативности, а также возможность начала курса реабилитации в стационаре с пролонгацией его в домашних условиях и обеспечением постоянного дистанционного мониторинга.

Технологии «интерфейс мозг-компьютер» в последние годы стали рутинными методами для современных реабилитационных практик. Они базируются на сохранении у пациента после инсульта, тяжелой нейротравмы и других заболеваний способности к воображению движений [202, 181]. Технологии «интерфейс мозг-компьютер» позволяют объективизировать этот процесс с помощью преобразования электрической активности коры мозга в команды внешнему устройству: экзоскелету, инвалидному креслу, компьютеру [203-205]. Нейроинтерфейсы могут позволить повысить скорость и объем восстановления неврологических больных, а в случае отсутствия возможности восстановления – расширить функциональную активность, в том числе и дифференцированных движений кисти.

1.4. Определение реабилитационного потенциала

Для оценки реабилитационного потенциала к пациенту, перенесшему сердечно-легочную реанимацию и кому, может применяться ряд клинических, электрофизиологических, лабораторных и инструментальных методов оценки прогноза течения заболевания. На сегодняшний день ни один из этих предикторов не может дать на 100 % верного результата, однако сочетание этих методов, т. е. мультимодальная оценка состояния пациента, является достаточно информативной [206-207].

К клиническим методам относится оценка рефлексов, в частности зрачкового и корнеального, отсутствие которых является надежным предиктором

неблагоприятного исхода, т.е. низкого реабилитационного потенциала в отношении уровня сознания.

В настоящее время клинический осмотр принято считать базовой составляющей при постановке диагноза «хроническое нарушение сознания (ХНС)», которое у нейрореанимационных пациентов является основным этиологическим фактором развития хронического критического состояния [183, 184].

К сожалению, суждение о пациенте с ХНС часто формируется на основании обычного осмотра, не предполагающего использование особых тестов или специальных приемов для выявления сознательной деятельности. Для оценки сознательной деятельности часто применяются неподходящие для этого диагностические приемы и формализованные шкалы.

К настоящему времени в мире разработано несколько диагностических инструментов, которые помогают стандартизировать клиническую оценку уровня сознания пациентов с ХНС. Среди них наибольшей достоверностью обладает Шкала восстановления после комы (пересмотренная версия) (CRS-R; Giacino, 2002). CRS-R на сегодняшний день является наиболее употребительной шкалой за рубежом, так как ее преимущества по сравнению с неструктурированным клиническим осмотром или осмотром по шкале для оценки пациентов в коме (например, Шкала ком Глазго) признаны неоспоримыми.

Среди электрофизиологических методов высоким уровнем доказательности неблагоприятного исхода обладает билатеральное отсутствие пика N20 на кривой соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) и неблагоприятные паттерны электроэнцефалограммы (ЭЭГ), такие как низкоамплитудный, уплощенный характер кривой, паттерн «вспышка – подавление» и/или отсутствие реактивности фонового коркового ритма.

Альтернативным подходом является оценка церебрального метаболизма с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) или функциональной активности головного мозга с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) с использованием различных парадигм и в покое [206-207].

Однако ни один из этих способов не достиг пока уровня, позволяющего широко использовать его для верификации осознанной деятельности у пациентов с ХНС. В настоящее время в ФНКЦ РР проводятся работы по созданию математической модели прогнозирования восстановления пациентов с тяжелыми повреждениями головного мозга на основе данных нейровизуализации (функциональная МРТ высокого разрешения). Получены данные, позволяющие выявить неочевидные закономерности процесса перестройки корковых функций и расширить представления о феномене сознания и нейропластичности. Такой подход позволяет увеличить эффективность нейрореабилитационных мероприятий в каждом конкретном случае, а в перспективе снизить затраты на ведение пациента.

Тяжесть состояния пациентов, возможности адаптации и восстановления (реабилитационный потенциал) находятся в тесной связи не только с особенностями первичного повреждения мозга, но и с успехами по предупреждению и лечению вторичных повреждений [206-207].

1.5. Технологии, формирующие реабилитационную среду в отделении реанимации и интенсивной терапии

Основные технологии, формирующие реабилитационную среду в ОРИТ, представлены в зависимости от симптомокомплекса, на компенсацию которого они направлены [206-207]:

- Симптомокомплекс. Фактор риска. Реанимационная реабилитационная технология.
- Двигательные нарушения. Основное заболевание, ПИТС, Кинезиотерапия: реабилитационные тренажеры, в т. ч. MOTomed, ЛФК, ортезирование, нейромиостимуляция, ТМС, нейрокомпьютерные интерфейсы, направленные на восстановление двигательных функций, роботизированная механотерапия, массаж.

- Нарушения коммуникации, речи, вторичные афазии. Основное заболевание. Нейрокомпьютерный интерфейс «Нейрочат», логопедические занятия, логопедический массаж, «Нейропорт», применение технологии БОС, коммуникация с родственниками.
- Дисфагии. Основное заболевание, трахеопищеводное разобщение. Регулярный скрининг постэкстубационной дисфагии с применением теста «3-х глотков», глотательные маневры, вкусовая стимуляция, чрескожная электрическая стимуляция мышц глотки, ритмическая магнитная стимуляция мышц гортани, использование голосового клапана в отсутствие противопоказаний.
- Нарушения сознания. Основное заболевание. Профилактика факторов, препятствующих восстановлению сознания, таких как гидроцефалия, сепсис, эпилепсия, спастичность, паркинсонизм.
- Комплексная оценка состояния пациентов.
- Мультиmodalная стимуляция, в т. ч. с применением систем виртуальной реальности, мезодиэнцефальная стимуляция, ТМС, стимуляция с применением системы BrainPort, электростимуляция мозга (tDCS); селективная гипотермия коры больших полушарий, ориентирующаяся на клинические признаки и характер восстановления теплового баланса головного мозга.
- Мониторирование исходов через 6, 12 и 24 месяца для оценки эффективности реабилитационных мероприятий.
- Когнитивные и эмоциональные нарушения. Основное заболевание, седация, иммобилизация, Когнитивно-афферентный диссонанс. Нутритивный дефицит, гипогликемия, делирий, диссомния. Мобилизация, оптимизация анальгоседации, нормализация сна, поддержание когнитивного статуса и уровня бытовой адаптации, стимуляция ассоциативной памяти на фоне восприятия знакомых зрительных образов, «Нейропорт», «Нейрочат», виртуальная реальность, ароматерапия, музыкотерапия (как элемент

мультисенсорного воздействия в программе профилактики когнитивно-афферентного диссонанса), общение с родственниками, прослушивание аудиокниг, просмотр телепередач и видеороликов.

- Трофические осложнения (образование пролежней). Нутритивный дефицит, неадекватное позиционирование. Регулярная смена положения, лазеротерапия, ультразвуковая терапия, массаж, использование противопролежневых матрасов, регулярная смена белья, использование постельного белья из мягких тканей.
- Регулярная оценка нутритивного статуса, поддержание адекватного уровня потребляемых калорий.
- Лазеротерапия, магнитотерапия.
- Тромбозы нижних конечностей и эмболии. Иммобилизация («постельный» режим). Регулярное УЗИ глубоких вен нижних конечностей, гальванизация нижних конечностей.
- Вегетативные нарушения, в том числе хронизирующий болевой синдром. Неадекватная анальгезия, гиподиагностика болевых триггеров и болевого поведения. Создание благоприятной атмосферы в палате (отсутствие громких звуков, комфортная температура и пр.).
- Сантиметрововолновая терапия.
- Нарушения циркадианных ритмов. Анальгоседация, технологический шум ОРИТ, ночной режим питания, нефизиологичный световой режим. Использование глазных масок и беруш в ночное время.
- Ограничение периода дремоты менее 50 % дневного времени; селективная гипотермия коры больших полушарий перед сном.
- Ограничение медицинских манипуляций в ночное время.
- Исключение ночного кормления.
- Светотерапия.

- Нарушение гравитационного градиента. Иммобилизация, позиционирование с опущенным головным концом. Реализация алгоритма адаптации к вертикализации.
- Кинезиотерапевтические методики.
- Полимионейропатия критических состояний, в т. ч. респираторная нейропатия. Снижение массы тела, применение миорелаксантов, кортикостероидов, гипергликемия, сепсис, полиорганная недостаточность, ИВЛ. Ритмическая магнитная стимуляция грудной клетки (межреберных мышц, диафрагмы).
- Контроль уровня глюкозы.
- Кинезиотерапия.
- Профилактика сепсиса и ПИТС.
- Эндокринные нарушения. Оценка гормонального статуса через 3 и 6 месяцев после повреждения ГМ.
- Компенсация дефицитов антидиуретического гормона, тироксинов, кортизола, соматотропина.
- Потеря мышечной массы и контрактуры суставов. Еженедельная оценка веса.
- Ударно-волновая терапия.
- Компенсация эндокринных нарушений.
Сочетание физической нагрузки и повышения доставки аминокислот [183, 184].

1.6. Особенности социальной реабилитации/реадаптации пациентов в хроническом критическом состоянии

Социальная реабилитация/реадаптация – процесс возвращения пациента в социальный контекст и формирования у него компенсаторных социальных

навыков после тяжелой болезни или травмы, из-за которой были нарушены прежние социальные контакты. Включает в себя как профессиональную реадaptацию, так и собственно социальную реабилитацию [208, 209]. Она является одной из важнейших составляющих современной реабилитологии, направленной на реализацию потребности человека в социальной реализации даже после тяжелых неврологических заболеваний. Этот процесс имеет большое медицинское значение, т.к. направлен на завершение процесса выздоровления и снижение числа осложнений и рецидивов неврологической патологии. Экономическая значимость социальной реабилитации обусловлена необходимостью возврата пациентов к своей профессиональной деятельности. Еще более высокое значение вопрос социальной реадaptации/реабилитации приобретает в отношении молодых пациентов [210].

Подходы, на которых базируется социальная реадaptация пациентов с хроническим критическим состоянием, и особенно с приобретенным повреждением головного мозга, включают воздействие на ряд важнейших социальных и профессиональных аспектов [209]. Среди таких аспектов важнейшими являются восстановление речевых навыков, психических функций, мелкой моторики, мимики, возможности самостоятельного удовлетворения своих физиологических потребностей, а также сексуальной активности [211].

Восстановление речевых и психических функций, поведенческих и профессиональных навыков в англоязычной литературе многие авторы часто объединяют в комплексный термин «когнитивная реабилитация» [209, 212]. Также данный термин рядом авторов отождествляется с понятием «социальная реабилитация/реадaptация», включающим такие дополнительные аспекты, как, например, восстановление навыков мелкой моторики кисти и лицевой мимики и возможности самообслуживания [2, 209].

Согласно общепринятому определению, предложенному Cicerone и его группой (2000), когнитивная/социальная реабилитация определяется как систематическая, функционально ориентированная медицинская услуга, основанная на оценке и понимании нарушений социального поведения пациента.

Социальная реабилитация принимает ряд форм, в значительной степени основанных на теоретических взглядах на механизмы восстановления после ППГМ [212]. Лучше всего рассматривать стратегию социальной реабилитации с многомерной точки зрения, включающей: акцент на восстановление и/или компенсацию; широту и совпадение точек приложения по функциям (например, одиночный, множественный); этап применения (стационарный или амбулаторный). Эти параметры не являются взаимоисключающими, поскольку в рамках одного подхода они могут частично совпадать.

Первые три принципа нейропластичности, зависящей от приобретенного жизненного опыта, включают: «используй или потеряешь» (должны быть задействованы определенные функции мозга, чтобы избежать их утраты); «используй и улучшай» (функцию можно улучшить, задействовав смежные функции мозга); «специфичность» (улучшаются функции, сосредоточенные на обучении). Восстановительные стратегии наиболее точно соответствуют этим трем принципам, поскольку они сосредоточены на подкреплении, укреплении или восстановлении ранее усвоенных моделей повседневного, социального и профессионального поведения. Напротив, компенсаторные подходы расходятся с этими принципами, поскольку концентрируются на установлении новых паттернов когнитивной активности посредством компенсаторных механизмов [105, 209]. Хотя в соответствии с принципом «специфичности» восстанавливающие подходы (например, повторяющиеся упражнения на тренировку внимания) подвергались критике за нацеливание на когнитивные области в отсутствие функциональной задачи [213], что является стандартом для компенсаторных подходов [214], это мнимое преимущество компенсаторных подходов перед восстановительными может быть перечеркнуто исследованиями, показывающими «выученное неиспользование» после инсульта (например, использование только неповрежденной конечности), которые предполагают, что компенсация может препятствовать восстановлению после инсульта [215-216]. Подходы к терапии, вызванной ограничениями, способствуют использованию пораженной

конечности/модальности и, как было показано, поддерживают двигательное восстановление после инсульта [217].

Существуют убедительные доказательства того, что интенсивная языковая практика и терапия с логопедом [218], или терапия афазии, вызванной ограничениями, способствует восстановлению речи [211, 219]. Улучшение памяти, связанное с заданием (т. е. успешное распознавание изучаемых слов), наблюдалось после интенсивных тренировок с практикой (четыре 15-минутных занятия в день в течение семи дней подряд), что является предварительным доказательством применения терапии, вызванной ограничениями.

Подходы к социальной реабилитации также могут фокусироваться только на пораженной области (модульное лечение, коррекция памяти или речи с помощью восстановительных или компенсаторных средств) или на нескольких пораженных областях [220]. Сосредоточение внимания на одной области естественным образом дает много возможностей для тренировки целевой модальности. Кроме того, сужение фокуса терапии до одной области согласуется с принципом приоритетности в том смысле, что тренировочные задачи адаптированы для восстановления целевого навыка/поведения. С другой стороны, нацеленность на несколько доменов по своей сути может потребовать, чтобы тренировочные задачи имели широкие границы (не были слишком конкретными).

Согласно последнему систематическому обзору литературы, проведенному Cicerone и др. (2019), обнаружилось существенные доказательства для разработки практических стандартов использования модульных методов в качестве подходов к лечению когнитивных нарушений после ППГМ. Были разработаны практические стандарты социальной реабилитации, включающие: коррекцию внимания после инсульта или ЧМТ с помощью восстановительного и компенсаторного подходов; улучшение памяти; коррекцию нарушений речи и социальной коммуникации; восстановление эмоциональной саморегуляции и поддержки решения проблем в повседневных ситуациях; устранение зрительно-пространственного дефицита. Систематический обзор Cicerone и др. (2019) также расширил практический стандарт для одновременного восстановления нескольких нарушенных доменов у

людей с ППГМ с помощью комплексной нейропсихологической реабилитации. Эти программы учитывают многомерный характер ППГМ и направлены на улучшение когнитивных функций за счет более эффективного использования сохранных когнитивных функций (т. е. компенсаторных), обеспечение вмешательства на базе стационара в индивидуальном и групповом порядке и развитие социально-эмоционального функционирования и самосознания.

Программы дневного стационара являются наиболее распространенной моделью социальной реабилитации. Лечение часто проводится ежедневно в течение нескольких часов в день и включает индивидуально подобранный курс [212]. Что касается результатов, то исследования некоторых комплексных программ социальной реабилитации сообщают об улучшении функциональных результатов, таких как продуктивность (т. е. возвращение к работе/учебе) и независимость [220].

Ylvisaker и его коллеги (2002) сделали еще один шаг вперед в развитии мультимодального комплексного подхода к социальной реабилитации, расширив фокус на терапевтическом контексте. Контекстуализированные программы реабилитации отличаются от комплексных программ тем, что в них делается акцент на реальных повседневных навыках, которые происходят в реальном мире (например, тренироваться записи на прием в календаре мобильного телефона). Контекстуализированные подходы направлены на то, чтобы помочь людям достичь реальных целей и вернуть прежнюю повседневную активность. Они действуют в соответствии с пятью принципами: когнитивное обучение должно следовать иерархии конкретных задач и стадиям нормального когнитивного развития; обучение должно происходить в лично значимых условиях (например, дома или в обществе); участие пациента должно увеличиваться за счет высокой степени взаимодействия с окружающим миром; ограничение активности должно уменьшаться с помощью компенсаторных стратегий и гаджетов; когнитивная функция может улучшаться с помощью стратегий и поведения, приобретаемых в ходе контекстуального обучения, которое с тех пор было усвоено. Хотя большая часть эмпирических данных в пользу этого подхода была получена на пациентах с

черепно-мозговыми травмами [221], он также применим к другим ППГМ. Недавнее исследование пациентов с ЧМТ показало, что увеличение количества времени, затрачиваемого на контекстуализированные реабилитационные мероприятия, было связано с повышением их эффективности на амбулаторном этапе [222]. Несмотря на сложившийся интерес в отношении этого подхода в области социальной реабилитации [223], его широкое применение потребует модификации существующих моделей оказания помощи при травмах головного мозга и, следовательно, потребует проведения большего числа исследований по эффективности этой стратегии.

Несмотря на вышесказанное, важно отметить, что в проведенном Kumar K.S. и др. мета-анализе (2017) есть сведения о слабой эффективности социальной реабилитации у людей с ЧМТ для возвращения к работе, независимости в повседневной деятельности, интеграции в общество и восстановлении качества жизни. Авторы пришли к выводу, что в литературе недостаточно доказательств хорошего качества, подтверждающих роль социальной реабилитации по сравнению с ее отсутствием или традиционной реабилитацией для быстрого возвращения к работе, получения независимости в повседневной жизни, реинтеграции в общество или повышении качества жизни. При этом показано, что социальная реабилитация, представляемая в качестве домашней программы, аналогична реабилитации в стационаре в отношении сроков возвращения к работе у военнослужащих после ЧМТ средней и тяжелой степени. Также авторы утверждают, что одна стратегия социальной реабилитации (когнитивно-дидактическая) не лучше другой (функционально-эмпирической) в достижении оптимальных сроков возвращения к работе после ЧМТ.

Коррекция нарушений речи представляет собой комплекс медицинских мероприятий с применением квалифицированной медицинской, физиотерапевтической и логопедической помощи [224, 2]. В отношении коррекции нарушений речи и ее восприятия у пациентов после приобретенных повреждений мозга интересным представляются реабилитационные методики, направленные на восстановление просодии, которая используется человеком для передачи

эмоционального оттенка или языкового замысла и включает высоту тона, громкость, скорость и качество голоса [225]. Просодия играет фундаментальную роль в общении и передает намерения и эмоции говорящих. Таким образом, дефицит просодии (апросодии) после приобретенной черепно-мозговой травмы может снизить социальное участие и вовлеченность. Инструменты оценки и реабилитационное лечение необходимы для улучшения этого расстройства и качества жизни пациентов. Апросодия (нарушение просодии) может оцениваться терапевтами с помощью разных методов и может поддаваться коррекции. Доступные в настоящее время инструменты оценки сосредоточены в основном на аффективной апросодии, тогда как лингвистическая просодия оценивается в меньшей степени. Существуют два метода лечения экспрессивной апросодии: моторно-подражательный и когнитивно-лингвистический. Однако эффективность этих методов была проверена только на небольших группах пациентов. Поэтому представляется необходимым продолжить исследования в этом направлении. Реабилитацию рецептивных просодических способностей также еще предстоит изучить.

Еще одной перспективной технологией социальной реадaptации является использование вспомогательных средств для решения проблем с приготовлением пищи после приобретенного повреждения головного мозга [226]. По словам пациентов, когнитивные, физические и психосоциальные дисфункции и отсутствие поддержки лиц, осуществляющих уход, являются основными трудностями, которые мешают эффективно заниматься приготовлением пищи. Вспомогательные средства памяти на смартфонах и прямая поддержка лиц, осуществляющих уход, являются наиболее часто используемыми компенсаторными способами. Так называемый «когнитивный ортез» для приготовления пищи (мобильное средство с сенсорным экраном, установленное рядом с плитой, для поддержки выполнения задач и коррекции рискованного поведения) обладает большим потенциалом для улучшения независимости и повышения безопасности при приготовлении пищи с одновременным снижением нагрузки на лиц, осуществляющих уход. Такая технология позволяет уменьшить нагрузку на лиц, осуществляющих уход, путем

обеспечения удаленного доступа к плите/духовке. Тем не менее психосоциальные проблемы и ограниченный доступ к финансированию остаются основными препятствиями к использованию этой технологии [226].

В зарубежной практике относительно данной категории пациентов сформировалась определенная научная база, тогда как в отечественной научной и практической литературе эта проблема почти не освещена.

Обращает внимание то, что один из крупных исследователей хронического критического состояния Christopher E. Cox отмечает, что патология, приведшая к данному синдрому, часто бывает сопряжена с индукцией системного воспаления (например, сепсисом или острым повреждением легких). Многими исследователями отмечены изменения в балансе между провоспалительными и противовоспалительными медиаторами при синдроме хронического критического состояния с возможными негативными эффектами в виде церебральной дисфункции, нутритивной недостаточности и ряда других проявлений.

Нельзя недооценивать экономический ущерб, который приносит означенная категория пациентов. Так, считается, что пациенты в хроническом критическом состоянии (ХКС) составляют не самую значительную часть реанимационных пациентов – до 10 % от общего количества реанимационных пациентов, однако при этом потребляют до 50 % ресурсов реанимационного отделения.

В связи с этим необходимо признать, что пациенты в хроническом критическом состоянии (*chronically critically ill*) – объективная реальность современной интенсивной терапии.

Таким образом, сегодня ранняя нейрореабилитация в реанимации признана одним из наиболее значимых и интенсивно развивающихся направлений медицины.

Применение современных технологий лечения, оптимизация системы оказания медицинской помощи позволили в последние годы существенно снизить летальность среди пострадавших с тяжелой патологией центральной нервной системы [227]. Это, в свою очередь, привело к увеличению числа пострадавших с выраженными нарушениями нервной и психической сферы. Так, данные

статистики свидетельствуют, что число инвалидов вследствие повреждения головного мозга превысило в США 3 млн человек, в России – 2 млн, при этом подавляющая часть инвалидов – люди молодого, наиболее трудоспособного возраста [228].

Наряду с этим клиническая практика свидетельствует, что возможности восстановления нарушенных функций у пострадавших с тяжелой церебральной катастрофой весьма вариабельны. При этом на окончательный результат лечения и исход заболевания, помимо множества клинических факторов, также в немалой степени оказывают влияние правильная организация и правильно выбранная тактика проведения восстановительного лечения. Однако для обоснованного выбора наиболее эффективных способов и методов лечения, согласованности и координации деятельности врачей разных специальностей, участвующих в лечебном процессе, необходима адекватная система оценки всех многообразных нарушений, возникающих у пострадавших [227].

На сегодняшний день не существует единых общепринятых, научно обоснованных методик по определению степени тяжести функциональных нарушений и остаются практически неразработанными принципы определения реабилитационных возможностей пациентов с последствиями тяжелой церебральной катастрофой в ХКС, что и послужило основанием для проведения настоящего исследования. Наряду с этим, при проведении лечебно-восстановительных мероприятий после перенесенных церебральных катастроф, достаточно редко уделяется должное внимание оценке психологических особенностей пациентов, адекватной коррекции возникающих у них психических нарушений, воссозданию утраченных вследствие болезни социальных связей, что, как правило, обуславливает низкий уровень.

1.7. Первый этап нейрореабилитации (ранняя реабилитация в отделении реанимации и интенсивной терапии)

Маршрутизация начинается с линейных отделений реанимации и интенсивной терапии, куда пациенты попадают в остром периоде травмы или заболевания. Пациенты требуют квалифицированной помощи врачей-реаниматологов, нуждаются в наукоемких и трудозатратных диагностических и лечебных процедурах. Реабилитационные мероприятия на этом этапе предусматривают профилактику ожидаемых соматических и когнитивных осложнений в рамках применяемых в линейных отделениях реанимации Методических рекомендаций по реанимации и интенсивной терапии [206-207].

Реанимационные отделения многопрофильных стационаров не имеют финансовых и кадровых возможностей осуществлять полноценный уход за такими пациентами в течение длительного времени. Кроме того, специальные методики и технологии восстановительного лечения, разработанные на основе фундаментальных исследований данного патологического состояния, доступны не каждому линейному реанимационному отделению, поэтому целесообразно концентрировать таких пациентов в специальных реабилитационных центрах федерального уровня с наличием реанимационных отделений с длительным сроком пребывания, выделив отдельный этап реабилитации: 1-й этап – нейрореабилитация на этапе протезирования жизненно-важных функций [38].

Пациенты, оказавшиеся в состоянии хронического нарушения сознания (ареактивное бодрствование, малое сознание +/-) после 28 суток пребывания в ОРИТ, направляются в соответствующие экспертные центры 3-го уровня для оценки реабилитационного потенциала и специфической реабилитации.

Для объективизации отбора пациентов и определения реабилитационных задач 1-го этапа внедрен механизм телемедицинских консультаций. Телеконсультирование экспертами федерального уровня обеспечивает доступность специализированной высокотехнологичной помощи всем пациентам,

кому показана реализация разработанной реабилитационной программы 1-го этапа в условиях специализированного нейрореанимационного отделения федерального уровня. ФНКЦ РР выступает в качестве головного эксперта по профилю «анестезиология и реаниматология», делая упор на оказание помощи пациентам в хроническом критическом состоянии. Это обеспечивает доступность специализированной высокотехнологичной помощи всем пациентам, кому показана реализация разработанной реабилитационной программы 1-го этапа в условиях специализированного реанимационного отделения федерального уровня. Внедрение обязательного телеконсультирования пациента перед очередным этапом реабилитационной маршрутизации позволяет решить несколько важных задач:

- своевременный перевод в нейрореабилитационный центр пациентов с хроническим нарушением сознания увеличивает оборот коек ОРИТ и повышает эффективность работы реанимационных отделений в регионах;
- телеконтроль со стороны высококвалифицированного специалиста позволяет минимизировать возможность фальсификации тяжести пациента и наличия противопоказаний, а также обеспечивает начальный контроль качества оказанной пациенту медицинской помощи [38].

За 2 года работы в ФНКЦ РР выполнено более 150 консультаций с лечебными учреждениями 25 регионов. Отобрано для реабилитации в нейрореанимационных отделениях ФНКЦ РР 60 пациентов.

Несмотря на разную этиологию повреждений головного мозга, пациентов в хроническом критическом состоянии объединяет в единую модель наличие в клинической картине следующих симптомокомплексов, характеризующих тяжесть и сложность лечения данной категории пациентов [41]:

- продленные или хронические нарушения сознания разной степени выраженности с расстройствами когнитивных функций;
- дыхательная недостаточность, требующая респираторной поддержки;
- иммобилизационный синдром;
- длительное пищевое оральное бездействие (дисфагия);

- белково-энергетическая недостаточность;
 - нейроэндокринные нарушения;
 - дисфункция автономной нервной системы с преобладанием гиперсимпатокотонии;
 - нарушения циркадных ритмов (нарушения фаз сон – бодрствование, нарушение теплового баланса головного мозга);
- наличие инвазивных устройств и связанные инфекционные осложнения, сепсис [41].

Еще недавно пациенты с бессознательным состоянием представлялись как гомогенная группа пациентов с неблагоприятным исходом. Мультидисциплинарные исследования пато- и саногенеза посткоматозных нарушений сознания, проводимые в нашей стране, показали их неоднородность, динамичность и возможность восстановления, что подчеркивает необходимость и целесообразность применения реабилитационных методик в раннем восстановительном периоде.

Реабилитационная программа предусматривает создание реабилитационной среды в отделении реанимации и интенсивной терапии для пациентов в хроническом критическом состоянии, обусловленном повреждением головного мозга разной этиологии, которая включает как методики и технологии неспецифического воздействия на организм с целью профилактики обострения коморбидных заболеваний и инфекционных осложнений, так и специфические, направленные на восстановление функций головного мозга у пациентов после черепно-мозговых травм, инсультов, гипоксических повреждений [41].

Реабилитационная среда – это комплексное понятие, которое применительно к ОРИТ может быть представлено как элемент системы окружения пациента, основной функцией которого является содействие восстановлению нарушенных функций или формированию новых вместо отсутствующих.

В качестве основных системообразующих элементов реабилитационной среды выступают реабилитационные методики и технологии, осуществляющие их мультидисциплинарные реабилитационные команды (МДРК), формируемые

индивидуально в соответствии с заключением консилиума специалистов и работающие в тесном контакте с реаниматологами, а также условия пребывания пациента.

При реализации мероприятий по медицинской реабилитации на всех этапах предполагается [39]:

- оценка реабилитационного статуса пациента и его динамики;
- установление реабилитационного диагноза, включающего характеристику состояния функционирования и ограничения жизнедеятельности (функции, структуры организма, активности и участия пациента), влияния факторов среды и личностных факторов на основе Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ) и его изменения в процессе проведения мероприятий по медицинской реабилитации;
- оценка реабилитационного потенциала, определяющего уровень максимально возможного восстановления пациента (возвращение к прежней профессиональной или иной трудовой деятельности, сохранение возможности осуществления повседневной деятельности, возвращение способности к самообслуживанию) в намеченный отрезок времени; формирование цели и задач проведения реабилитационных мероприятий; оценка факторов риска проведения реабилитационных мероприятий и факторов, ограничивающих проведение реабилитационных мероприятий;
- формирование и реализация индивидуального плана медицинской реабилитации (ИПМР); оценка эффективности реализованных в рамках ИПМР реабилитационных мероприятий;
- составление заключения (реабилитационного эпикриза), содержащего реабилитационный статус, реабилитационный диагноз, реабилитационный потенциал, итоги реализации ИПМР с описанием достигнутой динамики в состоянии пациента, оценку по шкале реабилитационной маршрутизации (ШРМ), рекомендации по дальнейшей тактике ведения пациента.

Особенностями МДРК в ОРИТ по сравнению с МДРК в реабилитационных центрах и дневных стационарах является необходимость работы с пациентами,

длительно находящимися в критическом состоянии, реабилитационный потенциал которых трудно на данном этапе как прогнозировать, так и реализовывать. Реабилитационные технологии, применяемые на этапе реанимационного отделения, исключают возможность применения немобильного оборудования, предполагают определенную кратность и продолжительность выполнения процедур, что не может не сказаться на увеличении штатов и коечного фонда отделения [207, 224].

В состав МДРК в ОРИТ входят [39]:

- 1) врач по физической и реабилитационной медицине / врач по медицинской реабилитации;
- 2) специалист по физической реабилитации;
- 3) специалисты физиотерапевтического отделения;
- 4) специалисты отделения функциональной диагностики;
- 5) медицинский психолог / врач-психотерапевт;
- 6) медицинский логопед;
- 7) медицинская сестра по медицинской реабилитации и/или медицинская сестра палатная.

МДРК в ОРИТ выполняет следующие функции:

- 1) оценка реабилитационного статуса пациента и его динамики на основании анализа жалоб, анамнеза, физикального обследования, клинических данных, результатов лабораторных, инструментальных исследований;
- 2) оценка реабилитационного потенциала, определяющего уровень максимально возможного восстановления пациента;
- 3) формирование цели и задач проведения реабилитационных мероприятий в ОРИТ;
- 4) оценка факторов риска проведения реабилитационных мероприятий и факторов, ограничивающих проведение реабилитационных мероприятий;
- 5) оценка эффективности реализованных реабилитационных мероприятий и статуса функциональной активности пациента по Шкале реабилитационной маршрутизации (ШРМ).

Необходимое количество МДРК определяется из расчета 1 МДРК на 12 коек отделения анестезиологии и реанимации.

В ФНКЦ РР в настоящее время создана реабилитационная среда в условиях отделения реанимации для моделирования естественных в нормальных условиях функций: достижение вертикального положения, адекватного самостоятельного дыхания, активных движений и т. д. При этом учитываются как возможные риски, так и положительное влияние разработанных технологий на восстановление функций головного мозга. Это позволяет предупредить возникновение многих соматических, неврологических и метаболических осложнений, а также способствует созданию атмосферы взаимопонимания между медицинским персоналом и родственниками пациентов [41].

Таким образом, реабилитационная среда предусматривает применение разработанных медицинских технологий на фоне круглосуточного мониторинга витальных функций в условиях реанимационного отделения с активным участием членов мультидисциплинарной бригады.

Пациенты поступают в реанимационные отделения реабилитационных центров 3 и 4 уровня из всех регионов страны для решения определенных реабилитационных задач, характерных для реанимационного этапа лечения пациента, а именно:

- отлучение от респиратора, восстановление самостоятельного дыхания и возможная деканюляция;
- восстановление нутритивного статуса;
- восстановление глотания и речи;
- постановка гастростомы;
- профилактика и лечение спастичности;
- профилактика венозных тромбозов;
- профилактика нозокомиальной пневмонии и других инфекционных осложнений;
- вертикализация, мобилизация, восстановление двигательного дефекта;
- повышение уровня сознания и когнитивного статуса.

Реализация этих задач неразрывно связана с одновременным оказанием полноценной анестезиолого-реанимационной помощи. Инфекционные осложнения, которые перманентно сопровождают этих пациентов на протяжении длительного периода восстановительного лечения, естественно ограничивают проведение активных реабилитационных мероприятий, но не являются противопоказанием для выполнения вышеперечисленных реабилитационных задач.

Все вышеизложенное свидетельствует о необходимости поиска и разработки новых подходов к проведению лечебно-восстановительных мероприятий для пациентов, перенесших тяжелую церебральную катастрофу и находящихся в хроническом критическом состоянии, что определяет актуальность настоящего исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования и рандомизация пациентов

В рамках диссертационной работы была проведена сеть клинических исследований, направленных на оценку эффективности ряда разработанных методик относительно результатов лечения пациентов в хроническом критическом состоянии, развившемся в результате тяжелого повреждения головного мозга. Пациенты, принимавшие участие в исследовании, находились на лечении в условиях стационара ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (ФНКЦ РР), куда поступали с уже установленным диагнозом. Исследование выполнено в соответствии с разрешением Локального этического комитета (протокол №1/22/5 от «27» апреля 2022 г.).

Диссертационное исследование проведено в виде семи одноцентровых клинических исследований в ФНКЦ РР (изолированных блоков) (Рисунок 2.1). Исследование было проведено с использованием базы данных реанимационных пациентов ФНКЦ РР [229-230].

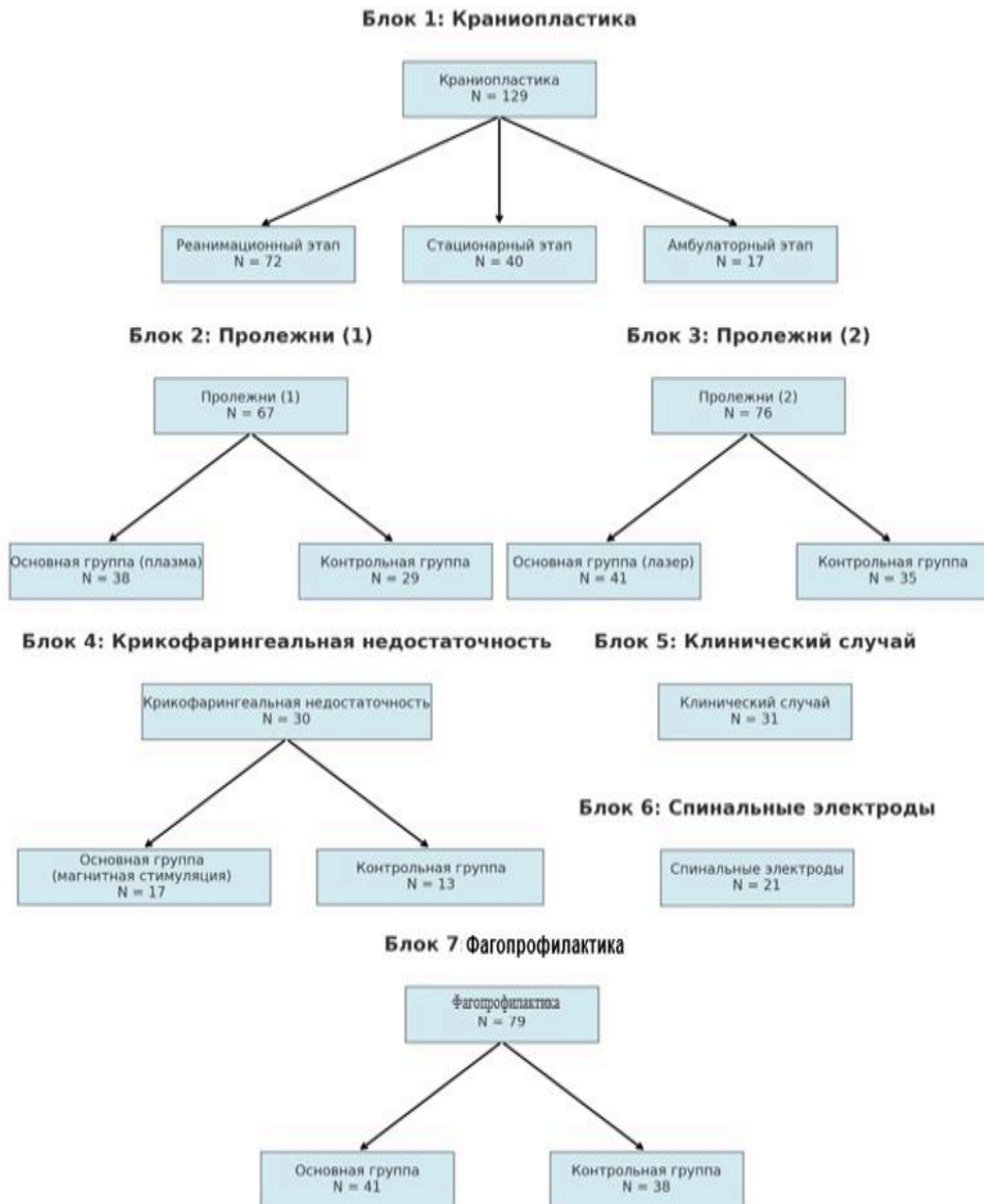


Рисунок 2.1 – Схема распределения пациентов на этапы и группы в исследовании

Блок I (оценка частоты осложнений)

В рамках первого блока сети исследований было проведено ретроспективное наблюдательное исследование оценки частоты осложнений при реконструкции костей свода черепа на различных этапах реабилитации пациентов (реанимационном, стационарном и амбулаторном).

Основная цель исследования: провести сравнительный анализ частоты любых осложнений при реконструкции костей свода черепа на различных этапах реабилитации пациентов.

Критерии включения в исследование:

- возраст старше 18 лет;
- прохождение курса лечения и реабилитации по поводу поражения центральной нервной системы разной этиологии с наличием ХКС;
- наличие на момент поступления дефекта костей черепа в результате перенесенного оперативного вмешательства (декомпрессионной трепанации черепа, операции по поводу черепно-мозговой травмы, сопровождающейся переломами костей черепа и т. д.);
- выполненная реконструкция костей свода черепа;

Критерии исключения в данном клиническом исследовании отсутствовали ввиду обсервационного дизайна, а также с целью повышения репрезентативности выборки относительно изучаемой популяции пациентов, и, соответственно, внешней валидности исследования.

В рамках исследования было проведено последовательное изучение медицинской документации всех пациентов, проходивших лечение в ФНКЦ РР. Все пациенты, удовлетворявшие критериям соответствия, были оценены как подходящие и включены в исследование. Каждому включенному в исследование пациенту присваивался уникальный код пациента в исследовании, который являлся порядковым номером включения с целью сохранения конфиденциальности данных.

Несмотря на ретроспективный дизайн, в рамках исследования применялась процедура ослепления оценщиков исходов. С этой целью руководитель исследования просматривал медицинскую документацию пациентов и распределял отдельные части документов между исследователями, собирающими информацию о предоперационном этапе и теми, кто оценивал исходы послеоперационного периода. Дополнительно, когорты пациентов внутри исследования были зашифрованы в единой базе данных с целью ослепления медицинского статистика.

В рамках исследования все пациенты были стратифицированы на 3 когорты в зависимости от этапа реабилитации, на котором была выполнена краниопластика:

- 1 группа – краниопластика с применением 3D-технологии на реанимационном этапе;
- 2 группа – краниопластика с применением 3D-технологии на стационарном этапе;
- 3 группа – краниопластика с применением 3D-технологии на амбулаторном этапе.

Пациентам из всех групп в рамках программы комплексной нейрореабилитации после предоперационной подготовки была выполнена пластика дефекта костей черепа.

Блок II (использование плазмы холодного тлеющего разряда для лечения декубитальных язв)

В рамках второго блока сети исследований было проведено пилотное рандомизированное двойное слепое активно-контролируемое клиническое исследование эффективности дополнительного применения плазмы холодного тлеющего разряда при лечении декубитальных язв в сравнении со стандартной клинической практикой. Осуществляли воздействие разрядов холодной плазмы тлеющего типа с помощью высокочастотного напряжения, которое подавали на игольчатые электроды, вводимые в ткань иницируемого током на частоте 6,78 МГц с мощностью $5,0 \pm 1,5$ Вт с экспозицией 1,0-3,0 с. Использовали иглы Mesoram RI.MOS 30G длиной 6,0 мм и диаметром 0,3 мм, которые на всю длину вводили в зоны малоизмененной кожи вокруг пролежневой раны и в гранулирующие участки в дне раны в шахматном порядке на расстоянии 0,8-1,0 см. Процедуру осуществляли через каждые 3-4 суток в течение 28-32 дней [231-233, 25-31].

Основная цель исследования: определить, является ли использование плазмы холодного тлеющего разряда в дополнение к стандартной терапии лучше, чем проведение только стандартной терапии.

Дизайн исследования.

Исследование представляет собой пилотное рандомизированное двойное слепое активно-контролируемое клиническое исследование. В качестве исследуемого лечения выступает комбинация стандартного лечения декубитальных язв с дополнительным применением плазмы холодного тлеющего разряда и исключительно стандартное лечение. Исследователи и лечащие врачи проводили скрининг пациентов, проходивших лечение в ФНКЦ РР, для выявления пациентов, удовлетворяющих критериям соответствия. Пациенты, удовлетворявшие всем критериям включения и при отсутствии у них критериев исключения, классифицировались как «подходящие». Всем пациентам, удовлетворявшим критериям соответствия, в случае если это возможно, было предложено подписать добровольное информированное согласие на участие в клиническом исследовании, либо же решение о включение пациента в исследование принималось на основании консилиума врачей. Пациенты, удовлетворявшие критериям соответствия и подписавшие добровольное информированное согласие или для которых было получено решение консилиума врачей о включении в исследование, подлежали рандомизации в одну из двух стратегий: стандартная терапия или комбинация стандартного лечения с дополнительным применением плазмы холодного тлеющего разряда. Рандомизация пациентов проводилась не ослеплённым медицинским работником. Все пациенты, включенные в исследование, были рандомизированы в контрольную (стандартная терапия) и исследуемую (комбинация стандартного лечения с дополнительным применением плазмы холодного тлеющего разряда) группы с использованием метода простой (равновероятностной) рандомизации. Пациенты, исследователи, собирающие данные, судьи исходов, медицинский статистик и члены руководящего комитета были ослеплены относительно распределения по стратегиям. Медицинские работники не были ослеплены, т.к. они осуществляли процедуру применения плазмы холодного тлеющего разряда [231-233].

Критерии включения исследования:

- возраст старше 18 лет;

- прохождение курса лечения и реабилитации по поводу поражения центральной нервной системы разной этиологии с наличием ХКС;
- пролежни III–IV степени (полная потеря толщи покровных тканей в зоне постоянной компрессии, но не глубже собственной фасции)

Критерии исключения исследования:

- возраст старше 70 лет;
- злокачественные новообразования и тяжелые соматические заболевания;
- подозрение на развитие анаэробной инфекции в зоне декубитальных язв;
- возникновение осложнений, требующих прерывания лечения;
- отказ пациента/законных представителей от продолжения участия в исследовании;

Исследуемые стратегии.

- 1 группа – стандартная терапия;

В качестве стандартного лечения пролежней использовалась санация декубитальных язв антисептиками и перевязка с полиэтиленоксидной мазью, а также выполнялась ежедневная хирургическая обработка декубитальных язв в форме механического дебридинга с некрэктомиями даже в случае размера участка некроза менее 1 см². Для закрытия раны использовались: гидрогелевые повязки; серебросодержащие повязки; мазевые повязки: Бранолинд Н, Бетадин®, Левомеколь®, Солкосерил® (подбирались индивидуально в каждом случае) [22-24].

- 2 группа – комбинированное лечение (стандартная терапия + плазма холодного тлеющего разряда разной мощности)

В качестве стандартного лечения пролежней использовалась санация декубитальных язв антисептиками и перевязка с полиэтиленоксидной мазью, а также выполнялась ежедневная хирургическая обработка декубитальных язв в форме механического дебридинга с некрэктомиями даже в случае размера участка некроза менее 1 см². Для закрытия раны использовались: гидрогелевые повязки;

серебросодержащие повязки; мазевые повязки: Бранолинд Н, Бетадин®, Левомеколь®, Солкосерил® (подбирались индивидуально в каждом случае). Дополнительно, лечение с использованием плазмы холодного тлеющего разряда проводилось пациентам в первый день заживления пролежней (начальная активация репаративных процессов) и каждые 3–4 дня в дополнение к стандартному лечению [231-233].

Гистологическое исследование соскобов с раневой поверхности, бактериологический контроль микробного пейзажа и планиметрия раны проводились на следующий день после активации репаративных процессов выделениями плазмы холодного тлеющего разряда, через 14 и 28 дней. Обычная оценка площади пролежней проводилась путем визуального наблюдения с фотографическим контролем. Динамику течения репаративных процессов дополнительно оценивали с использованием 13 критериев шкалы Бейтс-Дженсен [234]. Более детальное описание используемых методик представлено в последующих разделах [231-233, 22-31].

Блок III (использование низкоэнергетического лазера при лечении декубитальных язв)

В рамках третьего блока сети исследований было проведено пилотное рандомизированное двойное слепое активно-контролируемое клиническое исследование эффективности дополнительного применения низкоэнергетического лазера при лечении декубитальных язв в сравнении со стандартной клинической практикой.

Основная цель исследования: определить, является ли использование низкоэнергетического лазера в дополнение к стандартной терапии лучше, чем проведение только стандартной терапии.

Дизайн исследования.

Исследование представляет собой пилотное рандомизированное двойное слепое активно-контролируемое клиническое исследование. В качестве исследуемого лечения выступает комбинация стандартного лечения

декубитальных язв с дополнительным применением низкоэнергетического лазера и исключительно стандартное лечение. Исследователи и лечащие врачи проводили скрининг пациентов, проходивших лечение в ФНКЦ РР для выявления пациентов, удовлетворяющих критериям соответствия. Пациенты, удовлетворявшие всем критериям включения и при отсутствии у них критериев исключения, классифицировались как «подходящие». Всем пациентам удовлетворявшим критериям соответствия, в случае если это возможно, было предложено подписать добровольное информированное согласие на участие в клиническом исследовании, либо же решение о включение пациента в исследование принималось на основании консилиума врачей. Пациенты, удовлетворявшие критериям соответствия и подписавшие добровольное информированное согласие или для которых было получено решение консилиума врачей о включении в исследование, подлежали рандомизации в одну из двух стратегий: стандартная терапия или комбинация стандартного лечения с дополнительным применением низкоэнергетического лазера. Рандомизация пациентов проводилась не ослеплённым медицинским работником. Все пациенты, включенные в исследование, были рандомизированы в контрольную (стандартная терапия) и исследуемую (комбинация стандартного лечения с дополнительным применением низкоэнергетического лазера) группы с использованием метода простой (равновероятностной) рандомизации. Пациенты, исследователи, собирающие данные, судьи исходов, медицинский статистик и члены руководящего комитета были ослеплены относительно распределения по стратегиям. Медицинские работники не были ослеплены, т.к. они осуществляли процедуру применения низкоэнергетического лазера.

Критерии включения исследования:

- возраст старше 18 лет;
- прохождение курса лечения и реабилитации по поводу поражения центральной нервной системы разной этиологии с наличием ХКС;
- пролежни II–III степени по классификации Agency For Health Care Policy and Research

Критерии исключения исследования:

- возраст старше 70 лет;
- злокачественные новообразования и тяжелые соматические заболевания;
- подозрение на развитие анаэробной инфекции в зоне декубитальных язв;
- возникновение осложнений, требующих прерывания лечения;
- отказ пациента/законных представителей от продолжения участия в исследовании;

Исследуемые стратегии.

- 1 группа – стандартная терапия;

Лечение в данной группе включало рациональную антибактериальную, дезинтоксикационную терапию, мероприятия по нормализации водно-электролитного и белкового баланса организма пациента. При наличии в ДЯ очагов влажного некроза незамедлительно проводили хирургическую обработку. Дальнейшее местное лечение было ориентировано на скорейшее очищение поверхности ДЯ от гнойного экссудата и остатков некроза, абсорбцию отделяемого, поддержание в раневой полости умеренно влажной среды, крайне необходимой для заживления раневого дефекта. В рамках вышеизложенной концепции выполнялась этапная некрэктомия в щадящем режиме (дебридинг), санация пролежневых язв антисептиками, антибактериальными мазями на полиэтиленоксидной основе с последующим переходом на современные раневые покрытия и гели на стимулирующей основе.

- 2 группа – комбинированное лечение (стандартная терапия + низкоэнергетическая лазерная технология).

Лечение в данной группе включало рациональную антибактериальную, дезинтоксикационную терапию, мероприятия по нормализации водно-электролитного и белкового баланса организма пациента. При наличии в ДЯ очагов влажного некроза незамедлительно проводили хирургическую обработку. Дальнейшее местное лечение было ориентировано на скорейшее очищение поверхности ДЯ от гнойного экссудата и остатков некроза, абсорбцию отделяемого, поддержание в раневой полости умеренно влажной среды, крайне

необходимой для заживления раневого дефекта. В рамках вышеизложенной концепции выполнялась этапная некрэктомия в щадящем режиме (дебридинг), санация пролежневых язв антисептиками, антибактериальными мазями на полиэтиленоксидной основе с последующим переходом на современные раневые покрытия и гели на стимулирующей основе. Дополнительно, всем пациентам в данной группе проводили лазерную обработку пролежней. Стимулирующее лазерное воздействие осуществлялось ежедневно на паравульнарные ткани в 4–6 зонах, а также непосредственно на ДЯ: 2–3 зоны. По завершении процедуры проводился подбор топических лечебных средств с учетом фазы осложненного раневого процесса аналогично контрольной группе [22-31].

Блок IV (Пациенты с крикофарингеальной недостаточностью)

В рамках четвертого блока сети исследований было проведено пилотное рандомизированное двойное слепое активно-контролируемое клиническое исследование эффективности дополнительного применения магнитной стимуляции крикофарингеальной зоны с эндоскопической навигацией при лечении крикофарингеальной недостаточности в сравнении со стандартной клинической практикой.

Основная цель исследования: определить, является ли магнитная стимуляция крикофарингеальной зоны в дополнение к стандартной терапии крикофарингеальной недостаточности лучше, чем проведение только стандартной терапии [235].

Дизайн исследования.

Исследование представляет собой пилотное рандомизированное двойное слепое активно-контролируемое клиническое исследование. В качестве исследуемого лечения выступает комбинация стандартного лечения крикофарингеальной недостаточности с дополнительным применением магнитной стимуляции крикофарингеальной зоны и исключительно стандартное лечение. Исследователи и лечащие врачи проводили скрининг пациентов, проходивших лечение в ФНКЦ РР для выявления пациентов, удовлетворяющих критериям соответствия. Пациенты, удовлетворявшие всем критериям включения и при

отсутствии у них критериев исключения, классифицировались как «подходящие». Всем пациентам удовлетворявшим критериям соответствия, в случае если это возможно, было предложено подписать добровольное информированное согласие на участие в клиническом исследовании, либо же решение о включение пациента в исследование принималось на основании консилиума врачей. Пациенты, удовлетворявшие критериям соответствия и подписавшие добровольное информированное согласие или для которых было получено решение консилиума врачей о включении в исследование, подлежали рандомизации в одну из двух стратегий: стандартная терапия или комбинация стандартного лечения с дополнительным применением магнитной стимуляции крикофарингеальной зоны. Рандомизация пациентов проводилась не ослеплённым медицинским работником. Все пациенты, включенные в исследование, были рандомизированы в контрольную (стандартная терапия) и исследуемую (комбинация стандартного лечения с дополнительным применением магнитной стимуляции крикофарингеальной зоны) группы с использованием метода простой (равновероятностной) рандомизации. Пациенты, исследователи, собирающие данные, судьи исходов, медицинский статистик и члены руководящего комитета были ослеплены относительно распределения по стратегиям. Медицинские работники не были ослеплены, т.к. они осуществляли процедуру применения низкоэнергетического лазера.

Критерии включения исследования:

- возраст старше 18 лет;
- прохождение курса лечения и реабилитации по поводу поражения центральной нервной системы разной этиологии с наличием ХКС;
- наличие крикофарингеальной дисфункции;
- уровень сознания, при котором пациент в состоянии выполнять инструкции;
- отсутствие противопоказаний для проведения рентгенологического исследования;
- отсутствие противопоказаний для физиотерапии;

Критерии исключения исследования:

- возраст старше 70 лет;
- злокачественные новообразования и тяжелые соматические заболевания;
- возникновение осложнений, требующих прерывания лечения;
- отказ пациента/законных представителей от продолжения участия в исследовании;

Исследуемые стратегии.

При первичном обследовании пациента с дисфагией с помощью инструментальных методов обследования устанавливалась крикофарингеальная дисфункция (видеофлюороскопия, фиброоптическая эндоскопическая оценка глотания с оценкой по шкале FEES (FEDSS) и по шкале Rosenbek (PAS) – согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению дисфагии при заболеваниях ЦНС. С помощью логопедической оценки по шкалам The Mann assessment of swallowing ability (MASA) [236] и Functional oral intake scale (FOIS) [237] устанавливалась изначальная степень дисфагии в баллах.

- 1 группа – неинвазивная магнитная стимуляция крикофарингеальной зоны с эндоскопической навигацией. Проводят воздействие биполярным высокоинтенсивным магнитным полем путем кратковременных магнитных импульсов с помощью магнитного стимулятора. Магнитный индуктор фиксируют на коже шеи, спереди, в проекции подъязычной кости, установленный под визуальным контролем. Терапевтическое воздействие осуществляют ежедневно в режиме Тип койла: ИДУ - 02 - 100 - О, интенсивность 35%, частота 10 Гц, объем пакета 40 импульсов, количество пакетов 40 за 1 процедуру, пауза между пакетами 6 секунд, продолжительность воздействия 6,5 минут. Процедуру лечебного воздействия сопровождают видеоэндоскопической навигацией. Длительность курса процедур - 10 дней [235].

Стандартные лечебные мероприятия, включавшие логопедический массаж, артикуляционную гимнастику, метод «разглатывания»,

тренировочный метод, диетический метод в сочетании с магнитной стимуляцией крикофарингеальной зоны [238].

- 2 группа – стандартная терапия.

Стандартные лечебные мероприятия, включавшие логопедический массаж, артикуляционную гимнастику, метод «разглатывания», тренировочный метод, диетический метод.

Блок V. Новый метод лечения пациентов с гидроцефалией с использованием оригинального способа проведения перитонеального катетера шунтирующей системы

В рамках пятого блока сети исследований было проведено проспективное наблюдательное исследование оценки частоты осложнений при лечении пациентов с гидроцефалией с использованием оригинального способа проведения перитонеального катетера шунтирующей системы [239].

Основная цель исследования: провести описательный статистический анализ частоты любых осложнений при лечении пациентов с гидроцефалией с использованием оригинального способа проведения перитонеального катетера шунтирующей системы.

Критерии включения в исследование:

- возраст старше 18 лет;
- прохождение курса лечения и реабилитации по поводу поражения центральной нервной системы разной этиологии с наличием ХКС;
- нарастание венрикуломегалии;

Критерии исключения в данном клиническом исследовании отсутствовали ввиду наблюдательного дизайна, а также с целью повышения репрезентативности выборки относительно изучаемой популяции пациентов, и, соответственно, внешней валидности исследования.

В рамках исследования, научные сотрудники и лечащие врачи проводили скрининг пациентов, находившихся в ФНКЦ РР для выявления больных, удовлетворяющих критериям соответствия (раздел 3). Пациенты, удовлетворяющие всем критериям включения, классифицировались как

«подходящие». Всем пациентам удовлетворявшим критериям соответствия, в случае если это возможно, было предложено подписать добровольное информированное согласие на участие в клиническом исследовании, либо же решение о включение пациента в исследование принималось на основании консилиума врачей. Пациенты, удовлетворявшие критериям соответствия и подписавшие добровольное информированное согласие или для которых было получено решение консилиума врачей о включении в исследование, подлежали включению в исследование. Каждому включенному в исследование пациенту присваивался уникальный код пациента в исследовании, который являлся порядковым номером включения.

В послеоперационном периоде были собраны данные о течение периода восстановления пациентов с целью последующего описательного анализа.

Блок VI. Проведение процедуры нейромодуляции у пациентов с хроническим нарушением сознания

В рамках шестого блока сети исследований было проведено проспективное обсервационное исследование оценки клинических и инструментальных изменений состояния пациентов до и после проведения процедуры нейромодуляции.

Основная цель исследования: провести описательный статистический анализ клинических характеристик пациентов до и после нейромодуляции, а также оценить функциональную связность показателей фМРТ до и после процедуры нейромодуляции.

Критерии включения в исследование:

- возраст старше 18 лет;
- прохождение курса лечения и реабилитации по поводу поражения центральной нервной системы разной этиологии с наличием ХКС;
- выраженная спастичность мышц, хронические нарушения сознания;

Критерии исключения в данном клиническом исследовании отсутствовали ввиду обсервационного дизайна, а также с целью повышения репрезентативности

выборки относительно изучаемой популяции пациентов, и, соответственно, внешней валидности исследования.

В рамках исследования, научные сотрудники и лечащие врачи проводили скрининг пациентов, находившихся в ФНКЦ РР для выявления больных, удовлетворяющих критериям соответствия (раздел 3). Пациенты, удовлетворявшие всем критериям включения, классифицировались как «подходящие». Всем пациентам удовлетворявшим критериям соответствия, в случае если это возможно, было предложено подписать добровольное информированное согласие на участие в клиническом исследовании, либо же решение о включение пациента в исследование принималось на основании консилиума врачей. Пациенты, удовлетворявшие критериям соответствия и подписавшие добровольное информированное согласие или для которых было получено решение консилиума врачей о включении в исследование, подлежали включению в исследование. Каждому включенному в исследование пациенту присваивался уникальный код пациента в исследовании, который являлся порядковым номером включения.

В рамках исследования пациентам за день до установки системы спинальных электродов и сразу после ее снятия выполнялась функциональная и структурная МРТ. Все пациенты были оценены по пересмотренной шкале восстановления после комы (CRS-R) до и после процедуры. Полное неврологическое обследование проводилось ежедневно неврологом, не осведомленным о технике стимуляции, используемой для конкретного пациента. Продолжительность периода стимуляции составила 3–5 дней.

Блок VII. Технология адаптивной фагопрофилактики раневых инфекций и нозокомиальной пневмонии у пациентов в хроническом критическом состоянии

В рамках седьмого блока сети исследований были включены пациенты, проходящие лечение и реабилитацию в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ФГБНУ «Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии» (ФНКЦ РР), с последствиями тяжелого повреждения головного мозга (ОНМК, ТЧМТ, разных видов аноксии и др.). Все

пациенты, включенные в исследование, на момент перевода в ФНКЦ РР находились в хроническом критическом состоянии: сроки госпитализации в ОРИТ на предыдущих этапах составляли 21 и более дней; являлись носителями трахеостомы; имели угнетение сознания от глубокого оглушения до комы; нуждались в поддержании функций органов и систем в условиях ОРИТ.

В основной группе 1, с целью предупреждения рецидива нозокомиальной пневмонии, пациенты получали комплексный препарат на основе бактериофагов. Адаптивную фагопрофилактику осуществляли с первых суток нахождения пациента в ОРИТ ФНКЦ РР методом аэрозольной терапии с помощью небулайзера по 5,0 мл раствора на ингаляцию 3 раза в сутки весь период исследования [240, 241].

В контрольную группу 2 включили пациентов, получавших стандартную терапию в соответствии с клиническими рекомендациями по основной и сопутствующей патологиям. Диагностику, профилактику и лечение пневмоний осуществляли в соответствии с действующими рекомендациями [242]. Все пациенты групп 1 и 2 на момент включения в исследование не имели клинико-лабораторных и инструментальных признаков системных воспалительных осложнений, требующих назначения антимикробных препаратов. Лечебные и реабилитационные мероприятия проводились специалистами, не владеющими информацией о включении пациентов в данное исследование. Пациенты отбирались по следующим критериям, рандомизация осуществлялась методом конвертов [241].

Критерии включения исследования:

1. Возраст пациента >18 лет;
2. Хроническое критическое состояние;
3. Отсутствие острой системной инфекции, требующей применения АМТ на момент госпитализации в ФНКЦ РР;
4. Антимикробная терапия на предыдущих этапах госпитализации;
5. Подписанное добровольное информированное согласие от пациента на включение в исследование.

Критерии исключения исследования:

1. Низкий шанс на выживание, по шкале SAPS II более 65 баллов;
2. Лечение иммуносупрессорами или кортикостероидами;
3. Онкологические заболевания;
4. Признаки системной тяжелой инфекции (критерии Sepsis-3);
5. Кандидемия.

Протокол исследования НИР рассмотрен и утвержден Локальным этическим комитетом ФНКЦ РР №4/20 от 22.09.2020. Набор пациентов в группы исследования и контроля, соответствующих критериям, осуществляли пассивно, без вмешательства в лечебный процесс, с фиксацией показателей клинико-лабораторного и микробиологического мониторинга в пяти контрольных точках (1-й день поступления, 7, 14, 21 и 28-й дни).

В ходе исследования пациенты находились под постоянным клинико-лабораторным мониторингом с оценкой объективных показателей состояния сердечно-сосудистой системы, неврологического статуса, функции органов дыхания, печени, почек, степени органной дисфункции. В динамике измерялись уровни биомаркеров воспаления в сыворотке крови (С-реактивный белок, прокальцитонин). Определение концентраций общего белка, альбумина, мочевины, креатинина и СРБ проводили на автоматическом биохимическом анализаторе AU 480 (Beckman Coulter; США) с применением оригинальных реагентов. Определение уровня прокальцитонина осуществляли на иммунологическом анализаторе VIDAS (bioMérieux SA, Франция).

Для микробиологического исследования забирали мокроту методом БАЛ в стерильные пробирки с соблюдением правил асептики. Исследовали утреннюю порцию мокроты. Транспортировку нативного клинического образца в бактериологическую лабораторию осуществляли незамедлительно. Идентификацию микроорганизмов и определение антибиотикочувствительности проводили на автоматизированной системе BD Phoenix-100 (США). Для оценки таксономического состава БАЛ использовали набор реагентов для выделения ДНК из клинического материала «РИБО-преп» и наборы реагентов для выявления и

количественного определения ДНК энтеробактерий (семейства *Enterobacteriaceae* - *Klebsiella pneumoniae* и др.), *Pseudomonas aeruginosa*, ДНК, стафилококков (*Staphylococcus spp.*) и стрептококков (*Streptococcus spp.*). Качественную оценку генов антибиотикорезистентности проводили с использованием наборов реагентов для выявления генов приобретенных карбапенемаз групп КРС и ОХА-48-подобных (типы ОХА-48 и ОХА-162), генов приобретенных карбапенемаз класса МБЛ групп VIM, IMP и NDM (Amplisens, Россия) методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации в режиме «реального времени». Измерения проводили на амплификаторе планшетного типа CFX 96 (BioRad, США).

Методика адаптивной фагопрофилактики заключалась в том, что созданный в НПЦ «МикроМир» комплексный препарат на основе бактериофагов не реже 1 раза в квартал дополнялся бактериофагами, обладающими литической активностью в отношении основных штаммов микроорганизмов-возбудителей нозокомиальных пневмоний у пациентов ФНКЦ РР. Для этого в ходе проведения постоянного локального микробиологического мониторинга в лабораторию НПЦ «Микромир» отправлялись чистые культуры бактерий от пациентов ФНКЦ РР, к которым на основании результатов спот-тестирования подбирались литические бактериофаги [241].

В итоге комплексный фаговый препарат включал до 50 фагов, активных в отношении возбудителей бактериальной инфекции дыхательных путей, преимущественно госпитальных полирезистентных штаммов, таких как *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* subsp. *ozaenae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Enterobacter cloacae*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*.

Оценку эффективности профилактического действия комплексного фагового препарата проводили с использованием клинических и лабораторных методов мониторинга.

2.2. Клиническое обследование

В составе метода использовались следующие подходы:

2.2.1. Сбор анамнеза пациентов

В ходе сбора анамнеза использовались данные из опросов пациентов, родственников и законных представителей для определения наличия жалоб и беспокойства, обстоятельств начала и течения заболевания, а также анамнеза жизни. Также изучалась имеющаяся медицинская документация – история болезни, амбулаторные карты и информация из единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС).

В процессе сбора анамнеза уточнялось наличие факторов риска нарушений мозгового кровообращения:

- артериальная гипертония,
- сердечно-сосудистые заболевания,
- повышенный уровень холестерина,
- сахарный диабет,
- аневризмы сосудов головного мозга,
- нарушение свертываемости крови,
- метаболический синдром и ожирение,
- курение,
- злоупотребление алкоголем.

2.2.2. Физикальное обследование

При физикальном обследовании пациентов применялось наблюдение с фиксацией объективных изменений в области проведенных манипуляций, общего состояния пациентов, статуса видимых слизистых оболочек и кожных покровов, рубцевания кожных швов, воспалительных реакций, а также наличия симптомов ухудшения состояния пациентов, появления признаков перитонита и других осложнений.

Пациентам с ишемическим и геморрагическим инсультами выполнялось тестирование для определения типа инсульта, его локализации, степени выраженности. Проводилась топическая диагностика по стандартным рекомендациям. Неврологическое тестирование для определения уровня неврологического дефицита выполнялось по модифицированной шкале восстановления после комы (CRS-R) [243].

2.3. Лабораторные методы диагностики

2.3.1. Общеклинические, биохимические и иммунохимические лабораторные исследования

Биохимические показатели – активность трансаминаз (УФ кинетическое определение) и щелочной фосфатазы (кинетическое колориметрическое количественное определение), содержание общего белка, альбумина и глобулина (колориметрический фотометрический тест для количественного определения), С-реактивного белка, трансферрина (иммунотурбидиметрический метод), кальция, магния (колориметрический фотометрический тест для количественного

определения), определение ионов натрия, калия (ионоселективным методом), общего и прямого билирубина, мочевины и мочевой кислоты, активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ), Гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), концентрацию триглицеридов, холестерина, липопротеидов в сыворотке крови (ЛПВП, ЛПОНП, ЛПНП) исследовали в сыворотке крови, а содержание креатинина и мочевины также определялось в суточной моче с использованием реактивов Beckman Coulter (США) на автоматическом биохимическом анализаторе AU 480 (Beckman Coulter, США).

Кислотно-основное состояние и газообмен исследовали на автоматической системе определения ионного и газового состава крови Gem Premier 3500 (Werfen, США).

2.3.2. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование

Образцы биопсии тканей с краев и дна пролежней (по 1 образцу из каждой зоны) были зафиксированы в 10 % растворе формалина, а затем погружены в парафин. Срезы толщиной 3–4 мкм перед просмотром окрашивали гематоксилином и эозином. Размер выборки составил 6 (15,7 %) наблюдений в экспериментальной группе и 4 (13,7 %) в контрольной группе. Для иммуногистохимических исследований были сделаны серийные парафиновые срезы толщиной 4 мкм на стеклах, покрытых слоем полилизина (Menzel Glaser Polylysine, Германия). Неокрашенные срезы обрабатывали стандартным методом ИНС с термическим снятием маски с антигенов. Демаскировку антигенов проводили на водяной бане с помощью микропроцессора PT Module (Thermo Scientific, США). Полилизинные слайды со срезами тканей депарафинизировали в соответствии со стандартной процедурой [244].

Все дальнейшие этапы исследования проводились во влажной камере SlideMaster (Bio Optica, Италия), чтобы предотвратить высыхание срезов.

Предметные стекла инкубировали в течение 10 минут с ингибитором пероксидазы для блокирования эндогенной пероксидазы, после чего срезы промывали в фосфатном буфере (pH 7,0–7,6) (Cell Marque, США) и инкубировали с буфером Ultra-V-Block (LabVision, США) в течение 30 минут для блокирования связывания неспецифических антител. В конце инкубации избыток реагента удаляли с предметных стекол и добавляли первичные антитела. Мышиные моноклональные антитела к коллагену тип I (клон 3G3, Santa Cruz, разведение 1:100), коллаген III типа (клон B-4, Santa Cruz, разведение 1:50), коллаген IV типа (клон COL-94, Santa Cruz, разведение 1:50), MMP-1 (клон 3B6, Santa Cruz, разведение 1:100), использовали SMA (клон 1A4, Dako Agilent, разведение 1:100) и TGF β (клон 3C11, Santa Cruz, разведение 1:100). Срезы инкубировали с первичными антителами в течение 30 минут в соответствии со спецификацией производителя на антитело [244].

После инкубации срезы промывали фосфатным буфером (pH 7,0–7,6) для удаления первичных антител, которые не связывались с эпитопами. Универсальная полимерная система Histofine[®] Simple Stain MAX PO (MULTI) (Nichirei, Япония) использовалась для обнаружения первичных антител, связанных с соответствующими антигенами. Полимерная система, содержащая декстрановый каркас с многократно присоединенными молекулами фермента пероксидазы хрена и вторичными антителами к анти-мышиным и анти-кроличьим иммуноглобулинам. Во время инкубации срезов с обнаружением полимера система во влажной камере находилась 30 минут [244].

После инкубации срезы промывали в фосфатном буфере (pH 7,0–7,6). Визуализацию комплексов антиген-антитело проводили путем окисления 3,3-диаминобензидина (DAB) перекисью водорода в присутствии хрена пероксидазы (N-Histofine[®] DAB-2V, Nichirei, Япония) с продуктом образования, который был виден в виде коричневого окрашивания специфических клеточных структур. Срезы инкубировали с мазком в течение 5–10 минут в зависимости от требуемой интенсивности окрашивания. Предметные стекла промывали в дистиллированной воде, а ядра окрашивали гематоксилином Майера в течение 2–3 минут. После этого

предметные стекла обезвоживали в батарее, состоящей из дистиллированной воды, спиртов возрастающей концентрации (70 %, 80 %, 95 %, абсолютный спирт) и ксилола. После этого срезы были покрыты покровными стеклами с использованием синтетической среды Bio-Mount (Bio Optica, Италия). Использовались положительные и отрицательные средства контроля [244].

Образцы без инкубации с первичными антителами использовали в качестве отрицательного контроля. Положительный контроль для каждого антитела был выбран в соответствии с рекомендациями производителя антител. Полуколичественную оценку интенсивности экспрессии маркеров проводили в баллах для коллагенов и % окрашивания раневых стромальных клеток на VEGF и SMA [244].

2.3.3. Бактериологическое исследование

Раневые выделения собирали перед обработкой раны путем нанесения на тампон. Материал, погруженный в среду Эймса с углем, был доставлен в бактериологическую лабораторию в течение 1 часа. Материал инокулировали на следующие питательные среды: Uriselect, кровяной агар, среда ENDO, агар Сабуро, MSA. Для инокуляции на среду использовали метод «тампон – петля». Результат был оценен через 24 часа. Когда микроорганизм вырос, чистую культуру выделяли из чашки, перенося в другую чашку с питательной средой. На этом этапе было рассчитано количество колониеобразующих единиц (КОЕ). Первоначально из раневого экссудата и поверхности пролежней были высеяны различные колонии патогенных микроорганизмов, а также их типичные ассоциации. Также была определена чувствительность выделенных штаммов бактерий к антибиотикам.

2.4. Инструментальная диагностика

Функциональная и структурная МРТ выполнялась в состоянии покоя с помощью 1,5-тонного МРТ-сканера Siemens Essenza (Siemens Ltd., Мюнхен, Германия) с восьмиканальной головной катушкой. Каждый функциональный прогон в состоянии покоя состоял из 300 взвешенных по T2*эхопланарных изображений (EPIs). Параметры изображения были следующими: размер вокселя в плоскости 3,9×3,9 мм, охватывающий весь объем мозга срезами 4,0 мм, промежуток между срезами 0,8 мм, время повторения (TR) = 3670 мс, время эха (TE) = 70 мс, матрица 64 × 64. В дополнение к функциональным изображениям было выполнено анатомическое сканирование с высоким разрешением, взвешенное по T1 для каждого участника (192 среза, разрешение 1×1×1 мм, TR=10 с, TE=4,76 мс, матрица сбора данных 256×256). Пациенты не получали седативных препаратов во время процедур сканирования.

Данные функционального МРТ были обработаны с помощью набора инструментов CONN functional connectivity toolbox (<http://www.nitrc.org/projects/conn>) и SPM12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>). Первые два тестовых протокола были исключены из анализа. Процедура предварительной обработки состояла из перестройки функциональных изображений (коррекция движения), коррекции времени среза, совместной регистрации, сегментации структурных данных, нормализации в стандартное стереотаксическое пространство Монреальского неврологического института (MNI), обнаружения выбросов / очистки с использованием инструмента обнаружения артефактов (http://www.nitrc.org/projects/artifact_detect) и пространственного сглаживания с помощью Гауссова ядра полной ширины 8 мм при половинном максимуме. Шумоподавление выполняли путем удаления помех методом линейной регрессии: помехи, зависящие от уровня кислорода в крови, сигнал от масок белого вещества и ликвора (5 основных компонентов каждого сигнала); очистка (количество регрессоров соответствовало количеству

выявленных недействительных сканирований); регрессия движения (12 регрессоров: 6 параметров движения (16 временных производных первого порядка). Результирующие сигналы были отфильтрованы по полосам пропускания с частотой 0,008–0,12 Гц [48].

Используя CONN Networks atlas (functional connectivity toolbox), который генерирует 32 показателя ROI, мы провели анализ ROI-to-ROI для создания карты функциональных изображений размером 32×32. Двумерная корреляция была использована для определения суммарных линейных временных связей между каждой из полученных 992 функциональных связей ROI-to-ROI. Анализ групповых различий в функциональной связности второго уровня между 1-м и 2-м сеансами МРТ (контрастирование до и после электростимуляции спинного мозга) проводился с помощью CONN toolbox и с поправкой на FDR, $p < 0,05$, односторонний. В качестве внесмысловой ковариационной статистической модели было включено количество дней стимуляции [48].

2.5. Методы медикаментозного и немедикаментозного лечения

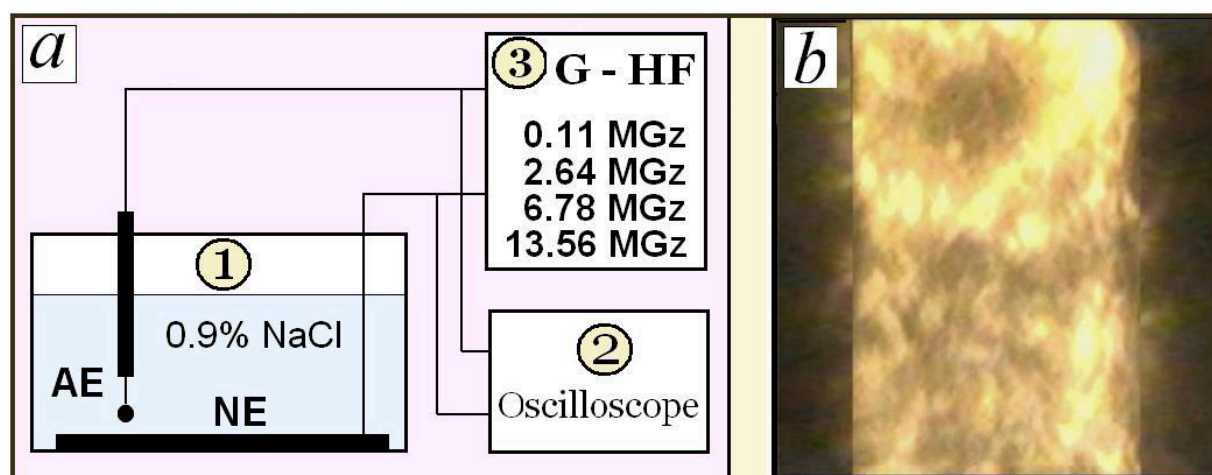
2.5.1. Пластика дефекта костей черепа

Стандартная пластика костей свода черепа выполнялась с использованием титановой сетки или костным цементом на основе полиметилметакрилата (ПММА) с добавлением в состав гентамицина, либо аутокостью, сохраненной с момента декомпрессионной трепанации в тканях передней брюшной стенки. Технология 3D-моделирования и 3D-печати при подготовке имплантата выполнялась на принтере модели Funmat HT. Выполнялось моделирование дефектов и изготовление пресс-форм для имплантов из полимерного материала типа ABS или Watson. На их основе интраоперационно в стерильных условиях

изготавливались импланты из полиметилметакрилата (разрешенного к имплантации) или титана (разрешенного к имплантации).

2.5.2. Воздействие плазмы холодного тлеющего разряда

Был разработан и протестирован генератор плазмы холодного тлеющего разряда (Рисунок 2.2). Выбор параметров генератора высокочастотного тока был основан на изучении поведения плазмы холодного тлеющего разряда в электролитной матрице биологической ткани на разных частотах. Основными функциональными элементами генератора плазмы холодного тлеющего разряда являются ячейка со слабо концентрированным раствором сильного электролита – 1 (Рисунок 2.2), осциллограф – 2, генератор тока высокой частоты – 3. Активный (АЕ) и нейтральный (NE) электроды были помещены в ячейку с электролитом.



Примечание: Ячейка с раствором электролита – 1, осциллограф – 2, генератор тока высокой частоты – 3. АЕ и NE помещали в ячейку с электролитом

Рисунок 2.2 – Схема генератора плазмы холодного тлеющего разряда (а) и фотография плазмы холодного тлеющего разряда (б)

Физиологический раствор 1% желатина использовали в качестве макроскопической модели электролитной матрицы биологической ткани. Разряды

плазмы холодного тлеющего разряда инициировались с частотой электрического тока 0,11, 2,64, 6,78 и 13,56 МГц. В качестве записывающего устройства использовался электронный осциллограф (LeCroy, США). По результатам выбора параметров генератора тока высокой частоты было разработано специализированное устройство (далее – устройство) для генерации плазмы холодного тлеющего разряда и активации репаративных процессов в клиническом исследовании [231-233].

Параметры экспозиции были заданы уровнем установленной выходной мощности, рабочим циклом и продолжительностью экспозиции. Диапазон значений параметров позволил выбрать значения тока и напряжения, обеспечивающие оптимальный процесс генерации плазменных разрядов по критерию минимального разрушающего воздействия тепловой природы. В текущем исследовании лечение проводилось с экспозицией 1,0–3,0 с и установленной мощностью $5,0 \pm 1,5$ Вт [231-233, 245].

2.5.3. Лазерное лечение декубитальных язв

После проведения дебридинга проводилась лазеротерапия в следующем режиме: 904 нм, четыре светодиода по 18 Вт, частота импульсов 2–5000 Гц, максимальная средняя мощность $4 \cdot 13,5$ мВт, нагрузка $3,5$ Дж/см². Воздействие проводили 1,12 мин на каждую точку аппаратом Combi 400 V (GymnaUniphy, Бельгия – Германия) (Рисунок 2.3). Было намечено по краям раны шесть точек воздействия и непосредственно по площади декубитальной язвы – три точки по вертикальному диаметру. Облучение пролежней осуществляли с экспозицией в среднем 2 мин на каждую зону (Рисунок 2.4). Стимулирующее лазерное воздействие осуществлялось ежедневно на паравульнарные ткани в 4–6 зонах, а также непосредственно на ДЯ: 2–3 зоны. После манипуляций на рану накладывали повязку Atrauman (AG, Германия) [22-24].



Рисунок 2.3 – Аппарат для проведения низкоэнергетической лазеротерапии Combi 400V



Рисунок 2.4 – Этап контактной лазерной обработки пролежня

2.5.4. Методика чрескожной эндоскопической гастростомии

Использовался набор для чрескожной эндоскопической гастростомии Freka PEG фирмы Fresenius Kabi (диаметр трубки – 20 Fr). Выполнялась методика «на себя» (pull) по Gauderer – Ponsky. Для УЗИ-навигации использовался аппарат DC-8 с принадлежностями фирмы Mindray с помощью линейного мультисекторного датчика высокой плотности L14-6WE, диапазон частот 4,8–10,6; 5,4–11,6; 6,6–13,5 МГц, 256 элементов, реальная апертура 56 мм или конвексного датчика C7-3E, диапазон частот 2,6–4,8; 3,6–6,4; 3,6–7,2 МГц. Наложение гастростомы выполнялось под внутривенной анестезией двумя специалистами.

Первым этапом была проведена видеоэзофагогастродуоденоскопия для исключения эрозивно-язвенных поражений желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки. Далее при осмотре желудка проводилась диафаноскопия передней брюшной стенки, в результате которой выявлялась и отмечалась точка на передней брюшной стенке, соответствующая месту непосредственного прилегания передней стенки желудка. Далее проводилась пальпация передней брюшной стенки в отмеченной точке под контролем эндоскопа, при этом в желудке определяли четко выраженное вдавление, образуемое пальцем. Затем проводилось УЗИ отмеченной области для исключения попадания других органов брюшной полости по ходу пункционной иглы. Передняя брюшная стенка обрабатывалась антисептическими растворами и обкладывалась стерильным материалом. Под местной анестезией (10 мл 0,25% раствора новокаина) приступали к следующему этапу: производили разрез кожи длиной 1,0 см.

Далее под контролем эндоскопа производили пункцию передней брюшной стенки и передней стенки желудка пункционной иглой из набора. Через пункционную иглу проводили нить в желудок, в дальнейшем захватывали ее эндоскопической петлей и выводили вместе с эндоскопом наружу через рот. К нити

фиксируют гастростомическую трубку из набора, имеющую на одном конце диск для внутренней фиксации. Далее производили тракцию за нить со стороны передней брюшной стенки и через пункционное отверстие желудка на переднюю брюшную стенку выводили гастростомическую трубку.

Затем проводилась контрольная гастроскопия, оценивалось расположение и прилегание внутренней фиксирующей пластины, также исключалось кровотечение. Следующим этапом на гастростомическую трубку накладывали наружную фиксирующую пластину, клапан гастростомы и коннекторы. В течение первых суток всем пациентам выполнялась обзорная рентгенография брюшной полости для исключения пневмоперитонеума.

2.5.5. Неинвазивная магнитная стимуляция с эндоскопической навигацией

Воздействие на крикофарингеальную зону во время сеанса осуществлялось неинвазивно высокоинтенсивным магнитным полем на проекцию подъязычной кости с определенными режимами: (тип койла: ИДУ – 02 – 100 – 0; интенсивность 35 %; частота 10 Гц; объем пакета 40 (количество импульсов); количество пакетов 40 (за 1 процедуру); пауза между пакетами 6 с; время воздействия 6,5 мин. Первый сеанс неинвазивной магнитной стимуляции проводился под визуальным видеоэндоскопическим контролем (видеоэндоскопическая ларингоскопия, бронхоскопия), где, помимо самого неинвазивного магнитного воздействия аппаратом в определенном режиме, соблюдая протокол безопасности с помощью визуальной оценки, проводились коррекция и последующая фиксация индуктора в положении, наиболее эффективно и прицельно воздействующем на крикофарингеальную зону. Процедуры проводились ежедневно без изменений режима, с объективным контролем (инструментально и в баллах по указанным шкалам) 1 раз в 10 дней. Длительность первого курса процедур 10 дней, с

последующим решением о продлении курса еще на 10 дней в зависимости от объективной динамики (при наличии положительного эффекта) [235].

2.5.6. Вентрикуло-перитонеальное шунтирование

Операцию проводят в условиях общей анестезии. Положение пациента на операционном столе с поворотом головы в сторону, противоположную стороне операции и валиком под плечами. На первом этапе после разметки разрезов и обработки операционного поля по стандартной методике производят гидропрепаровку тканей по ходу проведения перитонеального катетера вентрикуло-перитонеального шунта стерильным раствором NaCl 0,9% путем множественных подкожных инъекций стандартным стерильным одноразовым шприцом Люэра 20,0. Вколы иглы проводят на расстоянии 3–5 см один от другого. За один укол вводят 10,0 мл раствора NaCl.

Таким образом, под кожей в подкожно-жировой клетчатке создается зона гидратированных тканей в виде подкожного «тоннеля», по которому в дальнейшем легко проводится жесткий проводник для перитонеального катетера шунтирующей системы. Далее производят все запланированные разрезы кожи (на голове в точках Кохера или Дэнди, в заушной и мезагастральной областях, с одной стороны) и накладывают фрезевое отверстие в точках Кохера или Дэнди. Твердую мозговую оболочку коагулируют и делают в ней небольшой разрез (до 3 мм). Края разреза твердой мозговой оболочки и подлежащую кору мозга коагулируют с помощью биполярного пинцета, чтобы сформировалось отверстие для проведения вентрикулярного катетера. Затем, приподняв пинцетом край кожного разреза на голове, в субгалеальном пространстве тупым способом формируют полость для погружения в нее клапана шунтирующей системы [153].

В этот разрез вводят специальный проводник, который продвигают в подкожной жировой клетчатке по ранее подготовленному «тоннелю» из

гидратированной подкожно-жировой клетчатки книзу до разреза на передней брюшной стенке. Пункцию затылочного рога из точки Дэнди производят по стандартной траектории в направлении наружного угла гомолатеральной глазницы. При пункции переднего рога бокового желудочка из точки Кохера траектория пункции также стандартная и соответствует ориентирам расположения отверстия Монро бокового желудочка.

Из разреза кожи на передней брюшной стенке, раздвигая мышцы и рассекая апоневроз, производят доступ к брюшине. Брюшину берут на два прямых зажима и рассекают на протяжении 3 мм, после чего в брюшную полость вводят дистальный отрезок перитонеального катетера на глубину 20–25 см. На брюшину накладывают кисетный шов. Рану на животе зашивают послойно [153].

2.5.7. Установка спинальных электродов

Восьмиконтактные электроды (Octrode®) имплантировали на шейный эпидуральный отдел позвоночника под интраоперационным рентгеновским контролем. Процедура была выполнена в соответствии с методикой, описанной в сопроводительной документации производителем медицинского устройства (Abbott Medical). Установка электродов для тестовой стимуляции осуществлялась в асептических условиях под общей анестезией в операционной, оборудованной интраоперационной рентгеновской системой. После введения местного анестетика по средней линии ниже предполагаемого уровня имплантации электрода в эпидуральное пространство вводилась игла Туохи. Далее под контролем рентгеноскопии эпидуральный электрод проводился по задней поверхности спинного мозга до предполагаемого уровня имплантации. После контроля положения электрода в прямой и боковой проекциях электрод фиксировался к коже спины и подключался ко внешнему генератору импульсов для подбора подходящего режима стимуляции. Имплантация электродов на шейном и

верхнегрудном уровне проводилась пациентам, как правило, в связи со спастическим синдромом и нарушениями сознания, в то время как имплантация на грудном и поясничном уровнях проводилась в подавляющем большинстве случаев по поводу хронического вертеброгенного болевого синдрома. Следующий за имплантацией период тестовой стимуляции, а также постоянная стимуляция в случае имплантации нейростимулятора, осуществлялся в различных режимах, сертифицированных производителем оборудования для нейростимуляции; в частности, в ФНКЦ РР при использовании оборудования компании Abbott Medical стимуляция пациентов осуществлялась в тоническом режиме и режиме «Burst». Подбор параметров стимуляции в послеоперационном периоде осуществляется индивидуально на основании клинического эффекта и субъективных ощущений пациента. Для анализа выбирались лучшие результаты стимуляции, достигнутые за весь курс стимуляции [165-168].

Оценка динамики неврологического статуса пациентов на фоне стимуляции проводилась ежедневно и включала в себя полный неврологический осмотр, осуществляемый одним врачом неврологом и проверку параметров стимуляции. Результатом стимуляции считали наилучший достигнутый результат по результатам всего курса эпидуральной стимуляции. Длительность курса эпидуральной стимуляции определялась у каждого пациента индивидуально в зависимости от эффекта проводимой стимуляции и наличия рисков инфекционных осложнений. При появлении признаков местных воспалительных изменений в области имплантации электрода (гиперемия кожи, болезненность и т.д.), электрод удаляли и период тестовой эпидуральной ССМ завершался.

2.6. Методика и план социальной реабилитации

Реабилитация пациентов включала в себя восстановление способностей и навыков, которыми они обладали до формирования хронического критического

состояния, а также максимально возможную реинтеграцию больного в общество. Мероприятия включали совместные усилия реабилитологов, врачей, специалистов по социальной работе, родных и близких, а также самого пациента, что позволяло восстановить полностью или частично нарушенные функции, социальную активность (а в части случаев и профессиональную трудоспособность), приблизить качество жизни к догоспитальному периоду.

Программа работы специалистов с пациентами реализовывалась по нескольким направлениям:

- 1) социально-психологическая реабилитация;
- 2) социально-бытовая адаптация;
- 3) социально-средовая реабилитация;
- 4) восстановление нарушенной речевой функции;
- 5) формирование трудовых и творческих навыков, компьютерной грамотности.

2.7. Математико-статистическая обработка результатов

Размер общей выборки и размер выборки каждой группы рассчитывался по результатам предыдущих исследований на аналогичных моделях и условиях по методу количественной шкалы [246]. Статистический анализ выполнялся при помощи программ: RStudio (Version 1.2.5042, RStudio Inc.), Microsoft Excel и Statistica (StatSoft, Inc. (2011), version 10). Гипотеза о нормальности распределения проверялась по критерию Колмогорова – Смирнова.

Для сравнения двух групп по количественным показателям применялся непараметрический критерий Манна-Уитни. Для сравнения трех и более групп – критерий Краскела-Уоллиса. Для оценки различий по бинарным или категориальным показателям использовался критерий Хи-квадрат Пирсона.

Для сравнения двух зависимых выборок использовался непараметрический критерий Уилкоксона, в случае трех и более групп – непараметрический критерий Фридмана.

Количественные данные представлены в виде среднего (M) \pm среднеквадратичное отклонение (σ). Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне 0,05.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Характеристика пациентов

Клиническое исследование проведено на выборке 433 пациентов в ХКС (в результате инсульта, ЧМТ, оперативных вмешательств и ИВЛ).

В Блок I было включено 129 пациентов, состоящих на стационарном лечении с 2018 по 2022 год: 84 мужчины (65,1%) и 45 женщин (34,9%). Средний возраст $43,2 \pm 13,9$ лет. Повреждения центральной нервной системы у пациентов в большинстве случаев обусловлены черепно-мозговой травмой ($n=89$; 69,0%), геморрагическим инсультом ($n = 28$; 21,7%) и ишемическим инсультом ($n = 12$; 9,3%). Пластика дефекта костей черепа в среднем выполнялась в течение $89,3 \pm 43,2$ суток.

В Блоке II объем выборки составлял 38 человек для основной группы (стандартная терапия + плазма холодного тлеющего разряда (ПХТР) разной мощности). Среди них 16 мужчин (42,1%) и 22 женщины (57,9%), в возрасте от 31 до 76 лет (средний возраст $47,0 \pm 11,5$ лет). Общее состояние пациентов в момент включения в группы было тяжелым по причине перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения, черепно-мозговой травмы или оперативного удаления опухоли головного мозга. Основной локализацией пролежневого дефекта были крестцовая и ягодичная области ($n = 32$; 84,2%); реже – зона большого вертела бедренной кости ($n = 3$; 7,9%), лопаточная область ($n = 2$; 5,3%) и пятка ($n = 1$; 2,6%). В 7 случаях (18,4%) отмечено сразу несколько декубитальных язв разной локализации и в исследовании учитывалась динамика лечения наиболее крупного из дефектов. Площадь дефекта варьировала в диапазоне от 5 до 20 см² (в среднем $14,6 \pm 3,6$ см²). Сравнительная оценка ключевых параметров репаративных процессов в контрольной группе проводилась у 29 человек (средний возраст $50,4 \pm 12,1$ года) с пролежнями в области крестца. Площадь дефекта варьировала от 5 до

20 см² (в среднем $14,0 \pm 4,0$ см²). Дефекты подвергались стандартной терапии (антисептическая санация, перевязки с мазью на полиэтиленоксидной основе) [231-233, 25-31].

В Блоке III объем выборки составлял 76 человек. Среди них 32 (42,1%) мужчины и 44 (57,9%) женщины. Средний возраст пациента составил $50,6 \pm 10,2$ лет. Пациенты проходили комплексное лечение в период с 2017 по 2019 год в условиях профильного отделения. ХКС определялось тяжелым поражением головного мозга – в большей степени последствиями тяжелых черепно-мозговых травм и инсультов по ишемическому типу (29,2%); несколько реже – оперированными новообразованиями (23,0%), внутримозговыми кровоизлияниями (12,4%), острыми гипоксическими поражениями головного мозга (6,2%), а также другими единичными последствиями, которые в сумме составили примерно треть поражений (29,2%). Следует отметить, что все больные находились под постоянным наблюдением неврологов клиники.

В Блок IV включено 30 пациентов: 19 мужчин и 11 женщин (возраст $50,3 \pm 11,9$ лет):

– 1-я группа (n = 17, неинвазивная магнитная стимуляция): 10 мужчин и 7 женщин (возраст $49,0 \pm 12,0$ лет). Среди них 5 пациентов с последствиями ЧМТ, 8 пациентов с последствиями ишемического инсульта и 4 пациента после геморрагического инсульта [235];

– 2-я группа (n = 13, стандартная терапия): 9 мужчин и 4 женщины (возраст $52,0 \pm 12,1$ лет). Среди них 3 пациента с последствиями ЧМТ, 6 пациентов с последствиями ишемического инсульта и 4 пациента после геморрагического инсульта.

Сопутствующей патологией у половины пациентов была полисегментарная пневмония с разной локализацией в стадии восстановления функций. На момент начала исследования у всех пациентов отмечалось восстановление уровня неврологического статуса (от 14 до 15 баллов по шкале комы Глазго); неврологическая симптоматика сопровождалась речевыми нарушениями, двигательными расстройствами (гемисиндрома разной степени) и

асимметричными диссоциированными двигательными расстройствами, что соответствует очаговому поражению головного мозга. У всех пациентов было восстановлено дыхание через трахеостому. Питание проводилось через назогастральный зонд (22 пациента) или через гастростому (8 пациентов) из-за нарушений глотательной функции.

В Блоке V 31 пациенту, находящемуся в хроническом критическом состоянии в условиях ОРИТ в связи с нарастающей вендрикуломегалией, были остановлены реабилитационные мероприятия. После стандартной предоперационной подготовки и обследования каждому пациенту было проведено «вендрикуло-перитонеальное шунтирование слева или справа (с клапаном Medtronic Strata II в катетере)» [153].

В Блоке VI участвовал 21 пациент (11 мужчин и 10 женщин) в возрасте $36,4 \pm 11,6$ лет, с хроническим нарушением сознания и спастичностью вследствие тяжелого повреждения головного мозга разной этиологии. Хронические расстройства сознания были представлены стойким вегетативным состоянием (7 пациентов, 33,3%) и разными типами минимально сознательного состояния (МСС). Наиболее распространенным типом хронического расстройства сознания в исследуемой группе был МСС «-» (8 пациентов, 38,1%), далее шли пациенты с МСС «+» (5 пациентов, 23,8%) и был 1 пациент на стадии выхода из МСС (4,8%). Средняя оценка по пересмотренной шкале восстановления после комы CRS-R до нейромодуляции составила $7,0 \pm 1,7$ баллов (Минимум - 5 баллов; Максимум - 11 баллов). Наиболее распространенным этиологическим фактором хронического расстройства сознания была черепно-мозговая травма (10 пациентов, 47,6%). Другими этиологическими факторами хронического расстройства сознания были: аноксическая черепно-мозговая травма (7 пациентов, 33,3%), геморрагический инсульт (3 пациента, 14,3%), ишемический инсульт (1 пациент, 4,8%).

В Блок VII исследования были включены 79 пациентов. В основной группе ($n = 41$), с целью предупреждения рецидива нозокомиальной пневмонии, пациенты получали комплексный препарат на основе бактериофагов «Бронхофаг». Адаптивную фагопрофилактику осуществляли с первых суток нахождения

пациента в ОРИТ ФНКЦ РР методом аэрозольной терапии с помощью небулайзера по 5,0 мл раствора на ингаляцию 3 раза в сутки весь период исследования. Контрольная группа составила 38 пациентов.

3.2. Результаты лечения пациентов с дефектом костей черепа

Всем пациентам в Блоке I после предоперационной подготовки выполнялась коррекция дефектов костей черепа.

подавляющему количеству пациентов ($n = 127$; 98,4%) были установлены имплантаты с использованием технологии 3D-моделирования и 3D-печати, а оставшимся пациентам ($n = 2$; 1,6%) имплантировались аутотрансплантаты, сохраненные после декомпрессионной трепанации тканей в передней брюшной стенке. Среди установленных имплантантов чаще встречалась титановая сетка ($n = 65$; 51,2%) с костным цементом на основе полиметилметакрилата с добавлением гентамицина. Далее все пациенты проходили регулярные обследования и многопараметрический мониторинг, включая нейровизуализацию.

Пациенты на реанимационном этапе ($n = 72$; 56,7%) проходили полную подготовку перед проведением оперативного вмешательства для коррекции нарушений метаболизма и гомеостаза, устранения инфекционных осложнений, лечения анемии и полиорганной недостаточности. Это выполнялось для предупреждения развития послеоперационных осложнений. Однако, несмотря на это, в данной подгруппе осложнения возникали у 12 пациентов (16,7%). У 6 пациентов (8,3%) из этой подгруппы манифестировала гидроцефалия после восстановления костей свода черепа. Для ее купирования проводилось вентрикулоперитонеальное шунтирование. Также возникали случаи инфицирования имплантата, дефекты фиксации ($n = 2$; 2,8%) и интракраниальная гематома, требовавшая ревизии ($n = 1$; 1,4%) [153].

В раннем послеоперационном периоде проводился многопараметрический мониторинг и регулярный инструментальный контроль, ежедневно выполнялась перевязка после операционной раны. Объективная оценка изменений неврологического и физического статуса в процессе расширения внутричерепного объема в данном случае была затруднена, и в раннем послеоперационном периоде необходимо было обратить внимание на возможность нарастания гидроцефалии и геморрагических осложнений. Для минимизации инфекционных осложнений операция проводилась на фоне снижения выраженности воспалительных изменений и длительной (пять дней) профилактики антибиотиками. Антибиотикопрофилактика могла быть изменена на основании результатов микробиологических исследований биологической среды пациента, эпидемиологических особенностей конкретного отделения интенсивной терапии и предыдущих курсов антибиотикотерапии, назначенных пациенту.

Реструктивные процедуры проводились всем 57 пациентам на стационарном и амбулаторном этапах. Оперативное вмешательство выполнялось в среднем на $78,5 \pm 36,1$ день для стационарных пациентов, а для пациентов на амбулаторном этапе вмешательство было отсроченным через $218,5 \pm 142,9$ дней. Послеоперационные осложнения возникали у пациентов на стационарном этапе, но не возникали у пациентов на амбулаторном этапе (Таблица 3.1). В зависимости от времени проведения оперативного вмешательства у пациентов на амбулаторном этапе реабилитации между лоскутами твердой мозговой оболочки и кожного апоневроза могла образоваться плотная рубцовая ткань, что привело к потере тканей и нарушению процесса заживления раны по мере восстановления целостности кости свода черепа. Длительный курс антимикробной профилактики пациентам на время после операции, как правило, не назначался.

Таблица 3.1 – Структура осложнений после восстановления дефекта костей черепа (количество пациентов, доля в группе, уровень значимости критерия Хи-квадрат)

Тип осложнений	Реанимационный этап (N=72)	Стационарный этап (N=40)	Амбулаторный этап (N=17)	Всего	Уровень P (df=2)
Инфекционные осложнения	3 (4,2%)	2 (5,0%)	0 (0,0%)	5	0,6579
Гидроцефалия	6 (8,3%)	1 (2,5%)	0 (0,0%)	7	0,2431
Геморрагические осложнения	1 (1,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1	0,6710
Прочие осложнения	2 (2,8%)	1 (2,5%)	0 (0,0%)	3	0,7886
Всего осложнений	12 (16,7%)	4 (10,0%)	0 (0,0%)	16	0,1478

На основании Таблицы 3.1 можно сделать выводы, что достоверных различий между всеми 3-мя группами по осложнениям не выявлено. Стоит отметить, что при сравнении частоты возникновения осложнений между подгруппами пациентов на стационарном и амбулаторном этапе различий также не отмечалось (Хи-квадрат, $p > 0,1763$).

В итоге частота осложнений для группы пациентов в целом составила 12,4%. Наибольшее количество осложнений произошло в подгруппе пациентов, проходивших интенсивную терапию в условиях отделения реанимации (16,7%), но при сравнении этого показателя с подгруппой пациентов, проходивших реабилитацию в условиях стационара (10,0%), разница оказалась статистически незначимой (Хи-квадрат, $p=0,3340$). Гидроцефалия развилась на фоне восстановления целостности костей свода черепа только у пациентов из реанимационной подгруппы.

Частота послеоперационных осложнений в исследуемой группе не превышает частоту послеоперационных осложнений при выполнении пластики дефектов свода черепа, по данным других исследователей [204, 247-248]. Частоту осложнений в группе пациентов, находящихся на реанимационном этапе реабилитации (16,7%), можно объяснить их более тяжелым соматическим состоянием.

Известно, что на раннем этапе (<90 дней от даты декомпрессивной трепанации) отмечается более высокая частота гидроцефалии, что согласуется с данным результатом [204]. Низкая частота инфекционных осложнений среди пациентов и в разных подгруппах может свидетельствовать о рациональной стратегии антимикробной профилактики и тактике ведения пациентов, однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Низкая частота внутричерепных геморрагических осложнений, требующих оперативного вмешательства, была обусловлена высокой первоначальной настороженностью в отношении них, ранним послеоперационным внутрипросветным дренированием и использованием нейровизуализации при динамическом наблюдении, в том числе перед назначением или возобновлением антикоагулянтной терапии.

У пациентов, оперированных на этапе амбулаторной реабилитации, время проведения операции позволяет достичь образования плотной рубцовой ткани между твердой мозговой оболочкой и кожным апоневротическим лоскутом, что может привести к потере тканей и затруднить репаративный процесс при восстановлении целостности костей черепа. Эту особенность важно учитывать при планировании сроков лечения.

В результате проведенного исследования на первом этапе отмечено, что частота осложнений в общей группе пациентов в хроническом критическом состоянии составила 12%. Наибольшее количество осложнений немедикаментозного лечения (пластика дефектов костей свода черепа) было в подгруппе пациентов, находящихся на реанимационном этапе реабилитации (17%), однако при сравнении этого показателя с аналогичным в группе пациентов, находящихся на стационарном этапе реабилитации (10%), достоверных различий выявлено не было. В группе пациентов с ХКС, которым вмешательства проводились на амбулаторном этапе, осложнения отсутствовали. Гидроцефалия манифестировала только у пациентов, находящихся на реанимационном этапе реабилитации, что может быть связано с тяжестью состояния этой группы пациентов. Частота развития осложнений в исследуемой группе (12%) не

превышает частоту таковых согласно данным мировой литературы [204, 247]. Частота осложнений в группе пациентов на реанимационном этапе реабилитации (17%) может быть объяснена как более тяжелым соматическим состоянием данной категории пациентов, так и весомым вкладом в этот показатель ликвородинамических нарушений. Известно, что проведение пластики дефектов костей свода черепа в ранние сроки (<90 сут с момента декомпрессионной трепанации) сопряжено с более частым развитием гидроцефалии, что согласуется с полученными результатами [204]. Невысокое количество инфекционных осложнений как в общей группе, так и в разных подгруппах может свидетельствовать о рациональной стратегии периоперационной антимикробной профилактики и лечения пациентов, однако этот вопрос требует дополнительного рассмотрения. Низкая частота интракраниальных геморрагических осложнений, обусловлена изначальной высокой настороженностью по отношению к этому типу осложнений, проведением активного дренирования субгалеального пространства в раннем восстановительном периоде и выполнением нейровизуализационных исследований в динамике, в том числе перед назначением или возобновлением антикоагулянтной терапии.

Таким образом, применение 3D-технологии для пластики дефектов костей черепа является эффективным при использовании у больных в хроническом критическом состоянии и сопровождается низкой частотой осложнений после проведения вмешательства на реанимационном (17 %) и стационарном (10 %) этапе.

Для расширения реабилитационных возможностей и улучшения реабилитационного потенциала в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии у пациентов в хроническом критическом состоянии после тяжелых повреждений головного мозга рекомендовано применять немедикаментозные (инвазивные) технологии.

Пациентам в хроническом критическом состоянии для расширения реабилитационных возможностей и улучшения реабилитационного потенциала показано применение 3D-технологии для пластики дефектов костей черепа в

раннем нейрореабилитационном периоде (в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии).

3.3. Результаты лечения пациентов с пролежнями

В Блоке II у пациентов в начале лечения все декубитальные язвы имели вид открытого, длительно существующего некротического язвенного дефекта с умеренной воспалительной реакцией и явной стагнацией репаративного процесса (фибриновые бляшки, некротические очаги, точечные незначительные грануляции, отечные края, экссудат и т. д.). Местная терапия носила неотложный, комплексный характер и проводилась с учетом стадий раневого процесса, с акцентом на стимулирование заживления (некроза) и стимуляцию раневого дефекта, в дополнение к стандартным профилактическим мероприятиям. Исходя из вышеизложенной концепции, всем 38 пациентам (основная группа) для активизации процесса репарации проводилось лечение плазмой холодного светового разряда (Рисунок 3.1) [231-233, 25-31].



Рисунок 3.1 – Техника обработки пролежни методом активации разрядами ПХТР

Разработанный способ активации репаративных процессов разрядами ПХТР содействовал ускоренному некролизису, который в большинстве наблюдений протекал параллельно росту и созреванию грануляционной ткани в декубитальных язвах. Выполнена сравнительная оценка показателей репаративных процессов в когортах. Основные макроскопические параметры (Таблица 3.2) показали, что основная группа превосходила контрольную в среднем на 6–7 дней. Активация процесса репарации путем выделения ХРТР также благоприятствовала уменьшению раневого экссудата и прекращению воспаления в локальной области на более ранней стадии.

Таблица 3.2 – Личные данные и параметры раневого процесса в клинических группах (среднее \pm стандартное отклонение, уровень значимости критерия Манна-Уитни)

Показатель	Группа		Уровень Р
	Основная (N=38)	Контрольная (N=29)	
Возраст	47,0 \pm 11,5	50,4 \pm 12,1	0,2874
Величина дефекта	14,6 \pm 3,6	14,0 \pm 4,0	0,6247
Срок полного очищения декубитальных язв, сутки	11,2 \pm 0,5	19,8 \pm 1,2	<0,0001
Время появления первых грануляций, сутки	12,4 \pm 1,0	19,0 \pm 2,3	<0,0001
Полное заполнение язвы грануляционной тканью, сутки	32,4 \pm 3,9	39,4 \pm 7,9	0,0005
Начало формирования эпителия в декубитальных язвах, сутки	27,4 \pm 3,2	34,0 \pm 3,6	<0,0001
Купирования паравульнарного воспаления, сутки	28,9 \pm 2,9	34,7 \pm 3,9	<0,0001
Скорость эпителизации декубитальных язв по тесту Л.Н. Поповой, %	2,8 \pm 0,2	2,0 \pm 0,4	<0,0001
Сроки лечения	38,8 \pm 8,1	48,1 \pm 10,4	0,0002

На основании Таблицы 3.2 можно сделать вывод, что обе группы не различались по возрасту и величине дефекта, зато выявлены существенные различия по всем параметрам раневого процесса.

В цитологическом соскобе с поверхности декубитальных язв процентное соотношение нейтрофильной группы клеток и клеток, отвечающих за пролиферацию, в начале исследования составляло 70/30 %, а к концу (условно 30 сутки) – 40/60 % в основной группе и 55/45 % в контрольной соответственно

(Манна-Уитни, уровень $p < 0,0001$). На фоне воздействия разрядами ПХТР на ткани пролежня отмечалось улучшение состояния язв и по шкале Bates-Jensen (1992), отчетливо наблюдаемое к концу 3-й недели терапии. Изменение состояния декубитальных язв в подгруппах приведено на Рисунках 3.2 и 3.3.



Рисунок 3.2 – Динамика состояния пролежней у пациентов в основной группе

До лечения



На 30-е сутки

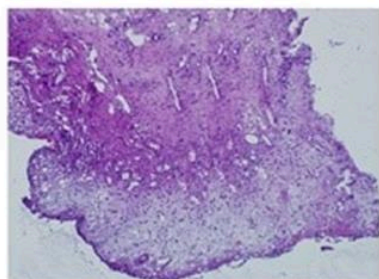


Рисунок 3.3 – Динамика состояния пролежней у пациентов в контрольной группе

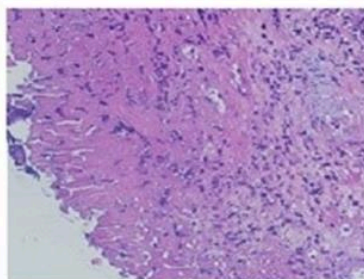
Результаты морфологического анализа тканей из маргинальной части декубитальных язв у пациентов представлены на Рисунке 3.4. Исходно в образцах краев декубитальных язв у пациентов основной и контрольной групп отмечаются участки фибро-некротических изменений и небольшой объем грануляционной ткани в подлежащих слоях, с отеком стромальной ткани и диффузной

инфильтрацией полиморфноядерных лейкоцитов и эозинофилов. Неоангиогенеза не наблюдалось.

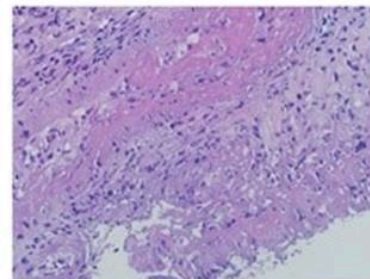
Группа 1: стандартная терапия



1-е сутки. Увеличение x300

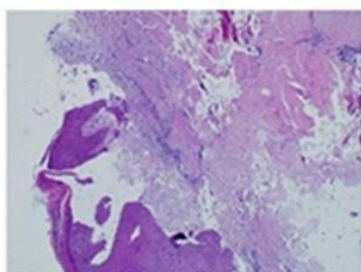


14-е сутки. Увеличение x400

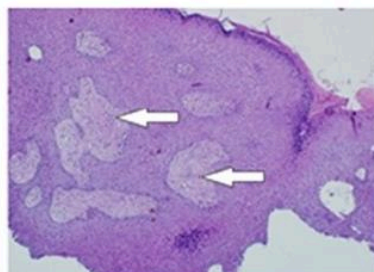


28-е сутки. Увеличение x400

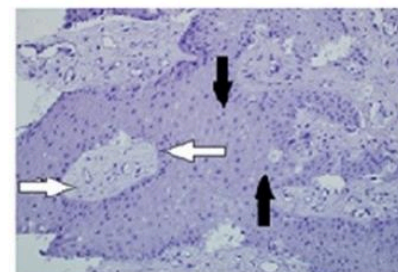
Группа 2: воздействие плазмы холодного тлеющего разряда



1-е сутки. Увеличение x300



14-е сутки. Увеличение x400



28-е сутки. Увеличение x400

Рисунок 3.4 – Гистологическая картина краев декубитальной язвы. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение x300 и x400

На 14-й день в основной группе пациентов в области пролежня наблюдался заметный прогресс в активации репаративного процесса. В области фибриноидно-некротических изменений наблюдался неоангиогенез в виде участков грануляций (Рисунке 3.5, белая стрелка). В стромальной ткани наблюдаются полиморфноядерные лейкоциты. При этом в контрольных образцах морфологическая картина почти не изменилась. Пролиферация фибробластов была очень слабой, сохранялось большое количество фибробласто-некротических изменений.

На 28-й день лечения в группе пациентов, получавших лечение ПХТР, морфологическая картина в краях и основании язвы показала, что в исследуемой области преобладали участки зрелой грануляционной ткани и зрелой соединительной ткани. Вышележащий многослойный эпителий демонстрировал

выраженную динамику по репаративному процессу, с акантозом и усилением капиллярного ангиогенеза (Рисунок 3.5, белые стрелки). Кроме того, зрелая грануляционная ткань замещала фибриноидно-некротические изменения (Рисунок 3.3, черные стрелки). В контрольной группе морфологическая картина медленно и постепенно переходила в более структурированную фазу. Грануляции были видны, но происходили медленнее и реже, чем в основной группе, со слабой маргинальной эпителизацией, в основном мелкой и точечной, при этом участки некроза все еще присутствовали [25-31].

В ходе следующего этапа у 3-х пациентов основной группы (7,9 % от числа пациентов) исследована динамика следующих маркеров РП: Коллаген 1 и 3 типов; VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста); SMA (smooth muscle actin) – маркер, экспрессируемый гладкомышечными элементами сосудов и миофибробластами. Увеличение уровня вышеперечисленных маркеров рассматривается в качестве критерия активации репаративных процессов (Рисунок 3.5).

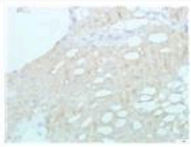
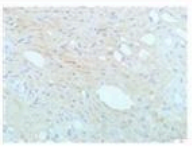
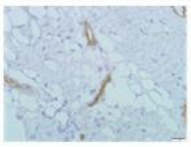
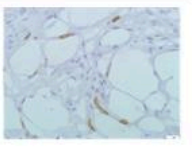
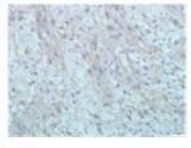
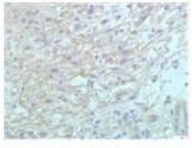
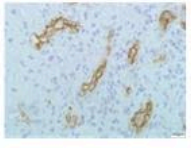
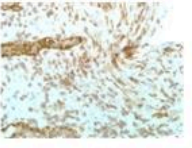
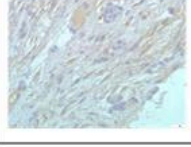
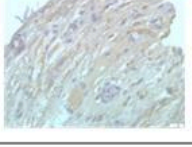
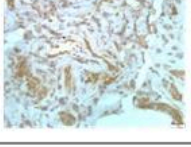
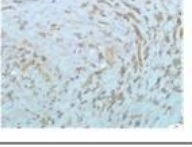




	Коллаген 1 типа	Коллаген 3 типа	VEGF	SMA
Основная группа До лечения				
Основная группа Через 14 дней лечения				
Основная группа Через 30 дней лечения				
Контрольная группа				

Рисунок 3.5 – Иммуногистохимическая характеристика содержания коллагенов 1 и 3 типов, VEGF и SMA+ миофибробластов в декубитальной язве до и после лечения методом электростимуляции переменным током с использованием высокочастотного генератора. Иммунопероксидазная реакция с ДАБ. Увеличение $\times 400$

Анализ маркеров восстановления показал, что в образцах, исследованных до лечения, коллаген типов 1 и 3 присутствовал только в виде небольших участков аморфных структур без образования волокон во внеклеточном матриксе у основания и краев декубитальных язв, а васкулоэндотелиальный фактор роста был лишь минимально выражен в небольшом количестве сосудистого эндотелия (15 % антигенпозитивных клеток раны). Такая же картина отмечалась для SMA, присутствовавшим в 15 % клеток стромы раны (Рисунок 3.5 и Таблица 3.3). На 14-й день после начала комплексного лечения с использованием ПХТР-технологии в дне и краях пролежневой язвы выявляется умеренное увеличение количества коллагенов 1 и 3 типа (до 4 баллов каждого), которые формируют четкие волокнистые структуры в экстрацеллюлярном матриксе. При этом замечено более высокое содержание коллагенов в краях декубитальной язвы по сравнению с дном (Рисунок 3.5 и Таблица 3.3).

Экспрессия васкулоэндотелиального фактора роста была повышена в дне и краях язвы по сравнению с начальным периодом, особенно в эндотелии сосудов капиллярного типа, где они были обнаружены на умеренном уровне и увеличены в количестве (30% антигенпозитивных клеток). Уровень SMA также был увеличен по сравнению с исходными значениями (60% антигенпозитивных клеток). Самая высокая экспрессия маркеров наблюдалась на этой промежуточной стадии [22-31].

Спустя месяц после начала комплексного лечения у основания и краев пролежней выявлено умеренное увеличение количества коллагена (до 6 баллов в каждом), образующего отчетливые волокнистые структуры во внеклеточном матриксе. По сравнению с основанием язвы содержание коллагена было значительно выше по краям декубитальной язвы. При этом уровень коллагена был сопоставим с уровнем, отмеченным на 14-й день после лечения.

Экспрессия маркеров VEGF в сосудистом эндотелии основания и краев декубитальной язвы была выше по сравнению с 14-м днем после лечения (70 % антигенпозитивных клеток), количество капилляров также было повышенным. Тенденция в изменениях экспрессии SMA на 30-й день после лечения ПХТР также была положительной по сравнению с исходными значениями, но несколько хуже по

сравнению с промежуточной контрольной точкой (30 % антигенпозитивных клеток).

В ходе работы также оценивался микробный пейзаж раневой инфекции декубитальной язвы (Таблица 3.3). До начала лечения ПХТР в образцах были выделены колонии *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* и *Pseudomonas aeruginosa*, устойчивые к большинству антибиотиков. Антимикробное лечение было ориентировано на восприимчивые культуры, собранные из основного очага инфекции, и базировалось на основе результатов тестирования антибиотикорезистентности [22-24].

Таблица 3.3 – Состав микробного пейзажа в декубитальных язвах (% выделения)

Вид микроорганизма	До лечения	14-е сутки	28-е сутки
<i>Candida</i>	0,9 %	2,5 %	0,4 %
<i>Serratia marcescens</i>	1,7 %	2,0 %	2,1 %
Комплекс <i>Acinetobacter baumannii/calcoaceticus</i>	2,5 %	2,0 %	2,0 %
<i>Citrobacter farmeri</i>	2,5 %	3,5 %	3,1 %
<i>Citrobacter freundii</i>	2,5 %	2,4 %	2,8 %
<i>Corynebacterium amycolatum/striatum</i>	2,6 %	2,1 %	2,9 %
<i>Klebsiella ozaenae</i>	2,6 %	3,0 %	2,0 %
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2,6 %	2,5 %	2,0 %
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3,0 %	3,5 %	1,9 %
<i>Enterococcus faecium</i>	3,4 %	4,3 %	4,2 %
<i>Providencia stuartii</i>	3,4 %	2,9 %	3,1 %
<i>Staphylococcus aureus</i>	4,2 %	7,4 %	5,1 %
<i>Acinetobacter baumannii</i>	5,1 %	4,8 %	5,0 %
<i>Escherichia coli</i>	5,1 %	1,9 %	6,8 %
<i>Enterococcus faecalis</i>	6,8 %	7,1 %	5,6 %
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	15,3 %	14,8 %	16,0 %
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	17,0 %	16,0 %	17,0 %
<i>Proteus mirabilis</i>	18,8 %	17,6 %	18,0 %

Данные, представленные в Таблице 3.3, показывают, что видовой состав бактерий в полости раны на фоне ПХТР-терапии не слишком изменился. Не было

обнаружено значимой ассоциации между качественным составом бактериальной флоры в декубитальных язвах и периодами их оценки. Это можно объяснить тем, что все пациенты в исследовании изначально были хроническими тяжелобольными пациентами, требующими дорогостоящего и длительного поддержания жизненно важных функций (катетеризация, искусственная вентиляция легких, гастростомия и т.д.). Тяжесть заболевания пациента была тесно связана со статусом основного заболевания и персистирующих инфекций (пневмония, инфекция мочевыводящих путей, хронический колит), а эти факторы регулярно приводят к контаминации пролежневых язв нозокомиальной микрофлорой, резистентной к антибиотикотерапии.

Анализ обсемененности бактериями декубитальных язв показал, что использование терапии ПХТР приводит к более существенному снижению микробной обсемененности. Динамика уровня микробной обсемененности пролежней для двух групп приведен в Таблице 3.4 [22-24].

Таблица 3.4 – Динамика уровня микробной обсемененности пролежней (среднее \pm стандартное отклонение, % изменения среднего по отношению к значению на 1-ые сутки, уровень статистической значимости критерия Фридмана)

Группа	Показатель	М \pm S, 1 сутки	М \pm S (%), 14 сутки	М \pm S (%), 28 сутки	Уровень Р
Основная	<i>Proteus mirabilis</i> , *10 ⁶	30,8 \pm 29,6	8,3 \pm 10,5 (-73,1%)	1,0 \pm 2,0 (-96,6%)	<0,0001
Контрольная	<i>Proteus mirabilis</i> , *10 ⁶	23,7 \pm 21,5	16,8 \pm 16,1 (-29,2%)	12,1 \pm 16,9 (-48,9%)	<0,0001
Основная	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , *10 ⁵	10,4 \pm 10,7	6,5 \pm 7,4 (-37,1%)	3,2 \pm 4,9 (-69,2%)	<0,0001
Контрольная	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , *10 ⁵	11,6 \pm 13,1	9,8 \pm 9,0 (-15,3%)	9,0 \pm 8,6 (-22,4%)	0,0012
Основная	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , *10 ⁵	439,3 \pm 672,2	20,3 \pm 42,2 (-95,4%)	1,0 \pm 1,1 (-99,8%)	<0,0001
Контрольная	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , *10 ⁵	475,8 \pm 727,5	355,0 \pm 706,9 (-25,4%)	55,6 \pm 110,8 (-88,3%)	<0,0001

Исходя из Таблицы 3.4 можно заключить, что несмотря на то, что колонии наиболее часто встречавшихся бактерий статистически значимо сокращались в каждой группе исследования, результаты для основной группы на 28-ые сутки были лучше: снижение среднего значения на 96,6% в основной группе против 48,9% в контрольной группе для *Proteus mirabilis*; снижение среднего значения на 69,2% в основной группе против 22,4% в контрольной группе для *Pseudomonas aeruginosa* и снижение среднего значения на 99,8% в основной группе против 88,3% в контрольной группе для *Klebsiella pneumoniae*. Также в ходе исследования были проведены сравнения основной и контрольной группы по уровню микробной обсемененности пролежневых ран. Результаты представлены в Таблице 3.5.

Таблица 3.5 – Уровень микробной обсемененности пролежней по группам (среднее \pm стандартное отклонение, уровень статистической значимости критерия Манна-Уитни)

Показатель	Группа		Уровень P
	Основная (N=38)	Контрольная (N=29)	
1 сутки			
<i>Proteus mirabilis</i> , *10 ⁶	30,8 \pm 29,6	23,7 \pm 21,5	0,4477
<i>Proteus mirabilis</i> , *10 ⁶	8,3 \pm 10,5	16,8 \pm 16,1	0,0041
<i>Proteus mirabilis</i> , *10 ⁶	1,0 \pm 2,0	12,1 \pm 16,9	<0,0001
14 сутки			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , *10 ⁵	10,4 \pm 10,7	11,6 \pm 13,1	0,7710
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , *10 ⁵	6,5 \pm 7,4	9,8 \pm 9,0	0,0498
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , *10 ⁵	3,2 \pm 4,9	9,0 \pm 8,6	<0,0001
28 сутки			
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , *10 ⁵	439,3 \pm 672,2	475,8 \pm 727,5	0,3825
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , *10 ⁵	20,3 \pm 42,2	355,0 \pm 706,9	0,0018
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , *10 ⁵	1,0 \pm 1,1	55,6 \pm 110,8	0,0008

На основании Таблицы 3.5 можно сделать выводы, что основная и контрольная группы достоверно не отличались по ведущим госпитальным штаммам на 1-ые сутки, зато значимо различаются на 14-ые и 28-ые сутки. Отсюда

можно сделать выводы, что уменьшение уровня микробной обсемененности пролежней в основной группе проходило быстрее, чем в контрольной.

В Блоке II также оценивалась целесообразность использования ПХТР для комплексного лечения пролежневых язв у хронически тяжелобольных пациентов разной этиологии. Результаты показали, что процесс активации кожи и мышечной ткани в области язвы, по сравнению с частотами 2,64 МГц и 0,11 МГц, протекал наиболее эффективно при использовании частоты тока 6,78 МГц. Оптимальными параметрами стимуляции для игольчатых электродов диаметром $0,30 \pm 0,05$ мм и длиной 3,0–6,0 мм были мощность $5,0 \pm 1,5$ Вт и время от 2 до 3 секунд. В основной группе пациентов, которым проводилась терапия холодной плазмой тлеющего разряда, нормализация микроциркуляторного русла ускорялась, а в области пролежня наблюдалась более выраженная пролиферация и созревание грануляционной ткани с образованием коллагеновых волокон 1 и 3 типа как в области основания декубитальной язвы, так и по ее краям. В то же время более выраженное накопление коллагена наблюдалось по краям пролежня, а между 14-м и 21-м днями наступал выраженный эффект активации репаративных процессов. Эффективность лечения путем активации процесса репарации при терапии ПХТР по критериям скорости заживления ран составила 14–16 %, в зависимости от этиологии язвенной раны. Лечение также стимулировало неоангиогенез с усилением экспрессии VEGF, что было наиболее выражено через 30 дней. Накопление в ткани элементов миофибробластов также чаще всего отмечалось на второй неделе после начала комбинированного местного лечения пролежневых язв с использованием ПХТР. В целом, описанные иммуногистохимические изменения согласуются с картиной регенеративных процессов, полученной при гистологическом исследовании [245, 231-233, 25-31].

Кроме того, было установлено, что местная комбинированная терапия с использованием технологии ПХТР для активации репаративных процессов сопровождалась значительным снижением бактериальной контаминации пролежневых язв. В то же время на фоне стандартного лечения выявлена значительная стагнация эффективности устранения бактериологической

обсемененности пролежневых язв. Это также указывает на то, что процесс репарации пролежневых язв после терапии ПХТР протекает более благоприятно.

Комбинированное лечение длительно незаживающих пролежневых язв у тяжелобольных пациентов в хроническом критическом состоянии с использованием методов активизации процесса репарации значительно ускорило регенеративный процесс на всем протяжении пролежневой раны и на всей ее глубине, независимо от типа ткани (кожа, клетчатка, мышечная или жировая ткань). Это значительно сокращает продолжительность стационарного лечения и позволяет раньше начать реабилитацию, а также расширить объем проводимых реабилитационных мероприятий. По макроскопическим основным параметрам основная группа опережала контрольную примерно на 6–7 дней [22-31].

Считается, что в основе эффектов ПХТР лежит синергетическое действие сильных электрических полей и электромагнитных волн [249-250]. В этом случае под действием вышеупомянутых факторов в окружающей среде вокруг факела ПХТР образуются реактивные радикалы и молекулы кислорода или азота (гидроксильные радикалы, супероксиды, пергидроксильные и оксидные анионы, а также перекись водорода и озон), непосредственно влияющие на тканевые и клеточные свойства живых организмов [251-252]. Это может быть связано с инициацией свободными радикалами и активными формами кислорода внутриклеточных сигнальных каскадов, включая участие внутриклеточных органелл (в основном митохондрий), играющих важную роль в процессах клеточной дифференцировки и пролиферации, а также запуск механизмов гибели клеток через апоптоз и некроз. Кроме того, есть основания полагать, что разряды ПХТР являются источником коротких наносекундных импульсов напряженности электрического поля, которые могут запускать электропоруцию пораженной цитоплазматической мембраны клетки [253-255]. Это подтверждается экспериментальными данными, где локальный градиент напряжения в области разряда ПХТР может достигать величины (105–106) В/м. Вероятность образования пор в структуре клеточной мембраны является дополнительным фактором, способствующим активации и восстановлению процессов ионного транспорта в

клетках тканей облученной области. Можно считать, что сочетание этих явлений лежит в основе активации восстановительных процессов в тканях язвы давления под воздействием ПХТР [231-233].

В Блоке III обе группы в начале исследования не различались по демографическим показателям, равно как и протяженности и уровню деструкции покровных тканей (Таблицы 3.6-3.7).

Таблица 3.6 – Сравнение 2-х групп в начале исследования (среднее \pm стандартное отклонение, уровень статистической значимости критерия Манна-Уитни)

Показатели	Группа 1 (N=41)	Группа 2 (N=35)	Уровень P
Возраст, лет	51,6 \pm 10,8	49,4 \pm 9,4	0,3754
Длительность наличия ДЯ	4,1 \pm 1,0	3,6 \pm 1,1	0,0612
Площадь ДЯ, см ²	9,8 \pm 3,2	10,2 \pm 5,2	0,8179
Количество ДЯ	1,6 \pm 0,6	1,7 \pm 0,6	0,4027

Таблица 3.7 – Сравнение 2-х групп в начале исследования (количество пациентов, доля в группе, уровень значимости критерия Хи-квадрат)

Показатели	Группа 1 (N=41)	Группа 2 (N=35)	Всего	Уровень P (df=1)
Признаки гнойного воспаления ДЯ у больных при поступлении	24 (58,5%)	20 (57,1%)	44	0,9024
Микробная обсемененность пролежней > 10 ⁵ микробных тел на 1 г ткани	26 (63,4%)	23 (65,7%)	49	0,8346
Количество пациентов с синдромом системного воспалительного ответа	8 (19,5%)	5 (14,3%)	13	0,5464

Различий между уровнем повреждения мягких тканей при ДЯ по классификации D. Ahrenholz также не было выявлено (критерий Хи-квадрат, уровень $p = 0,2021$). Однако в основной группе за счет внедрения НЭЛТ получено статистически значимое улучшение по целому ряду параметров раневого процесса в сравнении с контрольной группой (Таблица 3.8).

Таблица 3.8 – Сравнение показателей раневого процесса в клинических группах Блока III (Среднее \pm стандартное отклонение, уровень значимости критерия Манна-Уитни)

Показатель	Группа 1 (N=41)	Группа 2 (N=35)	Уровень P
Сроки очищения ДЯ, сутки	11,0 \pm 2,1	8,8 \pm 1,4	<0,0001
Появление грануляций в пролежневой ране, сутки	12,4 \pm 1,9	8,7 \pm 1,2	<0,0001
Заполнение ДЯ грануляционной тканью более чем на 50%, сутки	18,0 \pm 3,2	14,8 \pm 2,7	<0,0001
Заполнение ДЯ грануляционной тканью на 100%, сутки	27,2 \pm 5,0	19,3 \pm 3,5	<0,0001
Начало эпителизации ДЯ, сутки	19,4 \pm 1,7	15,2 \pm 2,0	<0,0001
Сроки купирования паравульнарного воспаления, сутки	21,3 \pm 1,9	16,5 \pm 2,0	<0,0001
Продолжительность лихорадочного периода, сутки	6,0 \pm 1,0	5,8 \pm 1,1	0,3760
Сроки купирования пальпаторного болевого синдрома, сутки	24,7 \pm 3,4	17,8 \pm 3,1	<0,0001
Количество некрэктомий	2,6 \pm 1,1	2,3 \pm 1,1	0,2475

Анализ клинических показателей, а также конечных результатов носил проспективный характер, это касалось в том числе и данных раневой бактериологии. На фоне ежедневной лазерной обработки в режиме стимуляции к 7–9-м суткам выявлено «оживление» старых грануляций, формирование в раневой полости новых регенераторных локусов в виде контактно кровоточащих сочных грануляций. Их число с каждым днем прогрессивно нарастало. Аналогичные процессы в I группе (контрольной) происходили с задержкой примерно на 4 суток. Отставание в сроках грануляции и эпителизации особенно проявлялось, начиная с 13–14-х суток. Спустя 3 недели на фоне применения НЭЛТ в большинстве случаев ДЯ заполнялись сплошным слоем полноценной грануляционной ткани с краевой эпителизацией; отделяемое из пролежневой раны часто было уже скудным и носило серозный характер.

В те же сроки при стандартной местной терапии (перевязки с антисептиками и мазью на полиэтиленоксидной основе) регенераторные процессы стабилизировались, однако полностью не достигли своего пика: отмечалось примерно 50 %-е заполнение поверхности ДЯ [22-24].

Местами сохранялся налет фибрина и раневая экссудация серозной мутной жидкости без запаха. Качественное ускорение раневого процесса на фоне контактной лазерной санации не могло не отразиться на статусе мягких тканей вокруг ДЯ. Устойчивая паравульнарная реакция в виде уменьшения инфильтрации и отека краев пролежневого дефекта, явлений раневой контракции во II группе дополняла общую картину и опережала таковую в I группе примерно на 5–6 суток [25-31].

Скорость уменьшения раневого дефекта зависела, в первую очередь, от способа местного лечения, а не от размеров пролежневой раны: во II группе составила $3,1 \pm 0,4\%$, в I группе – $2,8 \pm 0,5\%$ (Критерий Манна-Уитни, уровень $p=0,0037$). Полученные значения не превышали общепринятой нормы, что вполне объяснимо затяжным течением и спецификой осложненного раневого процесса. Однако в основной группе на фоне регулярной плазменной обработки она все же была выше, чем при использовании рутинной лечебной методики [22-24].

Оценка конечных результатов лечения проводилась по традиционной системе (Таблица 3.9). Летальных исходов за весь период наблюдения в исследуемой выборке не зафиксировано. Несмотря на то, что достоверных различий по окончательным результатам выявлено не было, в результате внедрения комплексного подхода с использованием технологии контактной лазерной обработки пролежневых ран у пациентов в ХКС, обусловленном поражением головного мозга, отмечено сокращение сроков стационарного лечения, в среднем на 7 суток (45,0 и 38,1 суток для группы I и группы II, соответственно). Данные результаты были достоверны (критерий Манна-Уитни, уровень $p=0,0039$). Лечение экспериментальной группы, позволяет не только уменьшить срок стационарного лечения на 15,6%, но и в более ранние сроки приступить к чрезвычайно важной лечебной реабилитации, в том числе ЛФК и гидрокинезиотерапии.

Таблица 3.9 – Конечные результаты лечения по группам (количество пациентов, доля в группе, уровень значимости критерия Хи-квадрат)

Окончательный результат	Группа 1, (N=41)	Группа 2, (N=35)	Всего	Уровень P, (df=2)
Удовлетворительно	29 (70,7%)	23 (65,7%)	52	0,1596
Хорошо	9 (22,0%)	12 (34,3%)	21	
Неудовлетворительно	3 (7,3%)	0 (0,0%)	3	

В настоящей работе выполнена оценка возможности применения ПХТР для комплексного лечения пролежневых язв у пациентов в ХКС разной этиологии. Нами установлено, что процесс активации в кожных и мышечных тканях зоны пролежней протекает наиболее эффективно при использовании тока частотой 6,78 МГц по сравнению с токами частотой 2,64 и 0,11 МГц. Оптимальные параметры воздействия для игольчатых электродов диаметром $(0,30 \pm 0,05)$ мм и длиной 3,0–6,0 мм составляют: мощность – $(5,0 \pm 1,5)$ Вт, время – $(2,0–3,0)$ секунды. В основной группе пациентов, получавших ПХТР терапию, обнаружены ускоренная нормализация микроциркуляторного русла, более выраженный рост и созревание грануляционной ткани с формированием коллагеновых волокон 1 и 3 типа как в области дна, так и в краях пролежневого дефекта. При этом отмечено более выраженное накопление коллагенов в области краев пролежней. Выраженный эффект активации формировался в период от 14 до 21 дня. Эффективность терапии методом активации репаративных процессов разрядами ПХТР по критерию скорости заживления раны составила от 14 до 16 % в зависимости от этиологии пролежневой раны. Установлено, что данное лечение также стимулирует неоангиогенез с экспрессией VEGF эндотелием сосудов, что было наиболее выражено через 30 суток, а также накопление в тканях миофибробластических элементов (SMA), которые в наибольшем количестве появляются через 2 недели после начала комбинированной местной терапии декубитальных язв. В целом, описанные ИГХА изменения соответствуют закономерностям процесса регенерации в основной группе, полученным при гистологическом исследовании [25-31].

Кроме того, нами установлено, что комбинированная местная терапия с использованием технологии ПХТР для активации репаративных процессов сопровождается существенным уменьшением бактериальной обсемененности пролежневых ран. При этом на фоне стандартного лечения бактериологическая обсемененность пролежневых ран носит существенно замедленный характер. Это также свидетельствует о более благоприятном течении репаративного процесса в пролежнях.

Комплексная терапия длительно незаживающих декубитальных язв у пациентов в хроническом критическом состоянии с использованием технологии активации репаративных процессов обеспечила существенную акселерацию регенераторных процессов по всей площади и по всей глубине пролежневой раны независимо от типа тканевых структур (кожа, фиброзная, мышечная и жировая ткани). При этом заметно сокращается период стационарного лечения, что, в свою очередь, обеспечивает возможность более раннего начала реабилитационных мероприятий. По ключевым макроскопическим параметрам основная группа испытуемых опережала контрольную группу примерно на 6–7 суток.

Считается, что в основе эффекта ПХТР лежит синергизм сильных электрических полей и электромагнитного излучения [249-250]. В этом случае действие указанных факторов приводит к генерации активных форм кислорода (таких как гидроксильный радикал, супероксид, пергидроксильные и оксидные анионы, а также перекись водорода и озона) или азота в среде, окружающей факел ПХТР, которые оказывают непосредственное влияние на свойства тканей и клеток живых организмов [251-252]. Это может быть связано с АФК-индуцированной инициацией внутриклеточных сигнальных каскадов, в том числе с участием субклеточных органелл (прежде всего митохондрий), играющих решающую роль в процессах клеточной дифференцировки и пролиферации, а также запускающих механизмы гибели клеток путем апоптоза и некроза [256]. Кроме того, есть основание считать, что разряды ПХТР являются источником коротких наносекундных импульсов напряженности электрического поля, которые способны вызывать электропоруцию цитоплазматической мембраны клеток в зоне

воздействия [254-255]. Об этом свидетельствуют данные эксперимента, согласно которым локальный градиент напряжения в области разряда ПХТР может достигать значений (105–106) В/м [257-258]. Вероятность образования пор в структуре клеточной мембраны является дополнительным фактором, способствующим активации ионного транспорта в клетках тканей в зоне воздействия и репаративному процессу. Можно полагать, что совокупность указанных явлений может лежать в основе ПХТР индуцированной активации репаративных процессов в тканях пролежневой раны [231-233, 22-24].

Как известно, местное воздействие физическими факторами на протяжении последних двух десятилетий является целым направлением в лечении разного рода гнойных ран, в т. ч. пролежней. Апробировано множество способов «аппаратного» ускорения раневой регенерации ДЯ, таких как вакуум-терапия, ультразвуковая кавитация, пульсирующий лаваж, плазменные потоки, разные варианты электростимуляции, фотодинамическая терапия [259-262]. Их значение становится особенно ощутимо при отсутствии, по тем или иным причинам, возможности выполнить пластическую коррекцию раневого дефекта. НЭЛТ среди остальных физических факторов выгодно отличается широким спектром оптических и фотобиологических эффектов на ДЯ. Клинический эффект методики обусловлен положительным влиянием на энерго-пластический обмен тканей, снижением интенсивности перекисного окисления, нормализацией рН раневой среды, улучшением регенераторного потенциала тканей, а также кровотока, лимфообращения и микроциркуляции в паравульнарной зоне [263-265]. J. Taradaş и др. (2018) выявили конкретные механизмы положительного эффекта данной технологии при лечении ДЯ, а именно экспрессию противовоспалительных цитокинов, повышение концентрации факторов фибро- и ангиогенеза. Определенное значение придается образованию свободных радикалов и синглетного кислорода в очаге, губительно влияющих на многие патогенные микроорганизмы, устойчивые к антибактериальным препаратам. Отмечен даже местный иммунокорректирующий эффект [265-233, 25-31].

В зарубежной литературе публикации по данной тематике немногочисленны. Так, S. Palagi и коллеги (2015) в форме «case report» описывают случай успешного лечения пациента с ДЯ с использованием современных раневых покрытий и низкоинтенсивной лазерной терапии, позволившей уменьшить размеры дефекта с 7×6 до $1,5 \times 1,1$ см. Ряд авторов [266-267] настоятельно рекомендуют сочетать терапевтическую лазерную обработку с физико-химическими факторами (магнитотерапия, электростимуляция, фотодинамическое воздействие, ультразвуковая кавитация), что, по их мнению, способствует оптимизации данной технологии, в частности L. Rosa и др. (2017) [82] удалось путем комбинации фотодинамической терапии, НЭЛТ и аппликации целлюлозосодержащих раневых мембран достичь полной эпителизации ДЯ пяточной области у женщины 82 лет, страдающей сахарным диабетом. M. Brauncajs и др. (2018) [222] приводят интересные результаты касаясь противовоспалительного эффекта технологии: при сравнительной оценке на шести клинических наблюдениях отмечено статистически значимое снижение уровня иммуноспецифического белка кателицидин LL-37 (хемоаттрактант для иммунных клеток) в тканях ДЯ у лиц, которым проводилось стимулирующее лазерное воздействие. Авторы подчеркивают иммуностимулирующий и не прямой антимикробный эффект методики [231-233].

Таким образом, использование плазмы холодного тлеющего разряда при комплексном лечении декубитальных язв III–IV степени у пациентов в хроническом критическом состоянии индуцирует усиление регенераторных процессов в пролежневой ране более эффективно, чем стандартное лечение, и сокращает период эпителизации и заживления на 6–7 суток. Применение низкоэнергетической лазерной технологии по разработанной методике в сочетании с другими консервативными средствами позволяет значительно уменьшить степень микробной контаминации, в 1,3–1,4 раза ускорить сроки заживления пролежней у немобильных больных с тяжелым повреждением головного мозга в хроническом критическом состоянии [231-233].

В рамках комплексной программы лечения декубитальных язв III–IV степени пациентам в хроническом критическом состоянии рекомендовано применение плазмы холодного тлеющего разряда, начиная с первого дня заживления пролежней (начальная активация репаративных процессов). Рекомендовано воздействие разрядов холодной плазмы тлеющего типа с помощью высокочастотного напряжения, подаваемого на игольчатые электроды, вводимые в ткань иницируемого током на частоте 6,78 МГц с мощностью $5,0 \pm 1,5$ Вт с экспозицией 1,0-3,0 с. Рекомендуемый режим проведения процедуры – каждые 3-4 суток в течение 28-32 дней (Патент РФ RU 2802761 C1; Патент РФ RU 2777483 C1) [231-233].

3.4. Результаты лечения пациентов с крикофарингеальной недостаточностью

Перед началом лечения статистически значимых отличий между подгруппами пациентов с крикофарингеальной недостаточностью, находящихся в ХКС, не отмечено (Таблица 3.10). На 10-й день у всех пациентов в обеих группах отмечалась положительная динамика (разной степени выраженности), в связи с чем было принято решение о продолжении терапии.

Таблица 3.10 – Степень крикофарингеальной недостаточности у пациентов разных групп в ходе лечения (среднее \pm стандартное отклонение, уровень значимости критерия Манна-Уитни)

Показатель	Группа		Уровень P
	Группа 1 (N=17)	Группа 2 (N=13)	
1	2	3	4
Rosenbek (PAS), 1 день	$6,2 \pm 1,0$	$6,7 \pm 1,0$	0,2030
FEES (FEDSS), 1 день	$4,9 \pm 0,8$	$5,2 \pm 0,7$	0,3025
MASA, 1 день	$96,7 \pm 24,9$	$88,9 \pm 24,9$	0,3680
FOIS, 1 день	$1,6 \pm 0,5$	$1,5 \pm 0,5$	0,7887
Rosenbek (PAS), 10 день	$3,5 \pm 0,8$	$4,5 \pm 1,7$	0,0472
FEES (FEDSS), 10 день	$3,1 \pm 0,7$	$4,0 \pm 1,2$	0,0190

Продолжение таблицы 3.10

1	2	3	4
MASA, 10 день	148,0 ± 15,8	132,9 ± 27,9	0,1213
FOIS, 10 день	3,7 ± 0,9	3,0 ± 1,1	0,0706
Rosenbek (PAS), 20 день	1,7 ± 0,9	3,1 ± 1,8	0,0453
FEES (FEDSS), 20 день	1,7 ± 0,8	2,9 ± 1,5	0,0191
MASA, 20 день	176,5 ± 14,8	155,4 ± 30,8	0,0685
FOIS, 20 день	5,2 ± 1,0	4,1 ± 1,4	0,0157

К концу исследования статистически значимое улучшение функции глотания наблюдались в обеих группах, однако в 1-й группе изменения были достоверно чаще (Таблица 3.11). В то же время у пациентов 1-ой группы переход из тяжелой степени дисфагии в среднюю степень наблюдался у 3 (17,6%) пациентов; переход из тяжелой степени в легкую степень отмечался у 5 (29,5%) пациентов; полное восстановление глотания произошло у 9 (52,9%) пациентов по сравнению с 4 (30,8%), 4 (30,8%) и 2 (15,4%) во 2-й группе соответственно. Помимо этого, во 2-й группе у 3 пациентов наблюдалась стагнация.

Таблица 3.11 – Конечные результаты лечения по группам (количество пациентов, доля в группе, уровень значимости критерия Хи-квадрат)

Результат	Группа 1 (N=17)	Группа 2 (N=13)	Всего	Уровень P (df=1)
Стагнация	0 (0,0%)	3 (23,1%)	3	0,0368
Улучшение функции глотания	17 (100,0%)	10 (76,9%)	27	0,0368

На 20-й день достоверные различия между группами были выявлены по 3-м шкалам: Rosenbek (PAS), FEES (FEDSS) и FOIS. При этом стоит отметить, что по шкалам Rosenbek (PAS) и FEES значения были выше в группе 2, а по шкале FOIS в группе 1.

Если рассматривать показатели функции глотания по каждой использованной шкале в отдельности (таблица 3.10), то на 20-й день достоверные различия между группами были выявлены по 3-м шкалам: Rosenbek (PAS), FEES (FEDSS) и FOIS. При этом стоит отметить, что по шкалам Rosenbek (PAS) и FEES значения были выше в группе 2, а по шкале FOIS в группе 1.

Вместе с тем анализ динамики изменений показателей с 1-го по 20-й дни исследования демонстрировал статистически значимые различия к 20-му дню по всем исследуемым шкалам (Таблица 3.12).

Таблица 3.12 – Динамика показателей крикофарингеальной недостаточности на 20-й день исследования (среднее \pm стандартное отклонение, % изменения среднего по отношению к значению на 1-ый день, уровень статистической значимости критерия Вилкоксона)

Группа	Показатель	М \pm S, 1 день	М \pm S, 20 день	Динамика	Уровень P
Группа 1	Rosenbek (PAS)	6,2 \pm 1,0	1,7 \pm 0,9	-72,6%	0,0003
Группа 2	Rosenbek (PAS)	6,7 \pm 1,0	3,1 \pm 1,8	-54,0%	0,0022
Группа 1	FEES (FEDSS)	4,9 \pm 0,8	1,7 \pm 0,8	-66,7%	0,0003
Группа 2	FEES (FEDSS)	5,2 \pm 0,7	2,9 \pm 1,5	-45,6%	0,0022
Группа 1	MASA	96,7 \pm 24,9	176,5 \pm 14,8	82,7%	0,0003
Группа 2	MASA	88,9 \pm 24,9	155,4 \pm 30,8	74,9%	0,0019
Группа 1	FOIS	1,6 \pm 0,5	5,2 \pm 1,0	229,6%	0,0003
Группа 2	FOIS	1,5 \pm 0,5	4,1 \pm 1,4	165,0%	0,0029

У пациентов, перенесших тяжелую ЧМТ, инсульты или оперативное вмешательство по поводу опухолей головного мозга, находящихся в продленном или хроническом критическом состоянии, имеется недостаточность питания вследствие органических и функциональных причин, в том числе нарушения функции глотания. Стационарные сроки лечения при этом длительные, иногда превышают несколько лет, и все это время пациенты лишены возможности самостоятельного питания естественным путем. В связи с этим у данной категории пациентов возникает вопрос обеспечения альтернативного пути энтерального питания (ЭП). Кроме того, у части пациентов и после выписки сохраняются затруднения в обеспечении перорального питания, в связи с чем метод ЭП должен быть максимально доступным и безопасным в обслуживании. Наложение гастростомы является одним из основных путей обеспечения ЭП, когда отсутствует

возможность установки назогастрального зонда. Однако при решении задачи обеспечения ЭП пациентов в хроническом критическом состоянии ограничение формированием ЧЭГ влечет за собой значительный риск интраоперационных осложнений [13, 228, 238, 268, 235].

В практических рекомендациях Всемирной гастроэнтерологической ассоциации [269] в качестве единственного метода лечения дисфункции крикофарингеальной недостаточности указаны миотомия или разделение верхнего пищеводного сфинктера для устранения или ослабления функции мышц и восстановления физиологической проходимости пищевода. Эта процедура является инвазивной и несет риск нескольких осложнений (перфорация слизистой пищевода, интра-/послеоперационное кровотечение, подслизистая гематома, разрыв шва/клипсы, развитие медиастинита и пневмоторакса). Подобное лечение также требует определенной реабилитации в раннем послеоперационном периоде. В литературе также описано успешное лечение дисфагии с помощью пищеводного бужа. Однако этот метод также является инвазивным и наиболее эффективен при наличии недиагностированной стриктуры пищевода (не связанной с крикофарингеальной дисфункцией) [270-271,235].

В клинических рекомендациях Российского общества гастроэнтерологов по диагностике и лечению дисфагии [242] озвучен неинвазивный метод питания и подбора диеты для пациентов с крикофарингеальной дисфункцией. Этот метод указывает на полезность изменения рациона в сторону более мягкой пищи и выбора определенной позы при ее употреблении. Однако сам по себе этот метод может принести облегчение только при использовании в сочетании с другими методами лечения.

В этих же рекомендациях обсуждается метод перевоспитания глотания [272]. Эти методы включают разные виды терапии глотательной функции, такие как укрепляющие упражнения, стимуляция с биологической обратной связью, тепловая и вкусовая стимуляция. В последнее время для лечения крикофарингеальной дисфункции используется электростимуляция с помощью аппарата VocaSTIM [273, 180]. В этом методе используются: катод, который

располагается на передней шейной поверхности отростка щитовидного хряща, и анод, располагающийся на дорсальной шейной поверхности, в основном воздействуя на гортань и голосовые связки, воздействуя на все окружающие ткани во время процедуры и, следовательно, нельзя исключить щитовидную железу, так как электроды располагаются на отростке щитовидного хряща [235].

Предложенный в текущей работе метод воздействия на пациентов биполярным переменным магнитным полем относится к неинвазивным методам лечения крикофарингеальной недостаточности, имеющим ряд преимуществ: для проведения процедуры используется один индуктор, который располагается в проекции подъязычной кости, что обеспечивает прямое воздействие на нервную ткань и мышцы крикофарингеальной зоны; импульс из магнитного индуктора выходит направленно на глубину до 5 см с минимальным воздействием на окружающие ткани, в том числе на ткань щитовидной железы; предложенный способ возможен к применению у пациентов с трахеотомической трубкой, а также у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких. Эффективность метода доказывается проведенным исследованием, показавшим стабильный и прогнозируемый результат, что обуславливает его приоритет в сравнении со стандартными методами лечения [235, 238].

Таким образом, применение неинвазивной магнитной стимуляции с эндоскопической навигацией в комплексе с использованием гастростомы или назогастрального зонда у пациентов с крикофарингеальной недостаточностью в условиях хронического критического состояния улучшило показатели восстановления глотательной функции по сравнению со стандартным лечением.

В рамках ведения пациентов в хроническом критическом состоянии с крикофарингеальной недостаточностью рекомендовано применение неинвазивной магнитной стимуляции с эндоскопической навигацией. Рекомендовано проведение воздействия биполярным высокоинтенсивным магнитным полем путем кратковременных магнитных импульсов с помощью магнитного стимулятора. Терапевтическое воздействие осуществляют ежедневно в режиме Тип койла: ИДУ - 02 - 100 - 0, интенсивность 35%, частота 10 Гц, объем пакета 40 импульсов,

количество пакетов 40 за 1 процедуру, пауза между пакетами 6 секунд, продолжительность воздействия 6,5 минут. Процедуру лечебного воздействия сопровождают видеоэндоскопической навигацией. Длительность курса процедур - 10 дней [268].

3.5. Результаты лечения пациентов с гидроцефалией

31 пациенту, находящемуся в хроническом критическом состоянии в условиях отделения анестезиологии-реанимации в связи с нарастающей вентрикуломегалией, были остановлены реабилитационные мероприятия. После стандартной предоперационной подготовки и обследования каждому пациенту было проведено «вентрикуло-перитонеальное шунтирование слева или справа (с клапаном Medtronic Strata II в катетере)». При проведении данной манипуляции в отделении реанимации был использован оригинальный способ проведения перитонеального катетера шунтирующей системы [239,153].

Перед проведением вентрикулярного катетера шунтирующей системы был сформирован «тоннель» из гидратированной подкожной жировой клетчатки по ходу движения жесткого проводника методом множественных подкожных инъекций 0,9% раствором NaCl на расстоянии 3–5 см один от другого, в количестве 10,0 мл на каждый укол. Все вмешательства прошли без осложнений. Продолжительность составила $55 \pm$ минут. В 100% случаев явления нарастающей вентрикуломегалии были купированы в течение 2-х суток и пациентам продолжены проводимые реабилитационные мероприятия.

Для усовершенствования метода выполнения вентрикуло-перитонеального шунтирования при лечении гидроцефалии был предложен способ, который позволяет снизить риск потенциальных осложнений преимущественно у пациентов со слабо выраженным подкожно-жировым слоем [239]. В исследовании Dave P. и др. [161] из 5092 ликворошунтирующих вмешательств, проведенных в разных

медицинских центрах, в 861 случае потребовалась повторная процедура или удаление шунта в течение 90 дней с момента первичного вмешательства. Доля таких ранних осложнений составила в среднем 17,6 %, из которых 35 % являлись потенциально предотвратимыми, а более половины из них заняли осложнения из-за инфицирования установленного шунта. Приведенные статистические данные указывают на необходимость совершенствования техники указанных операций [153].

Во всех известных описаниях методики проведения вентрикуло-перитонеального шунтирования представлено проведение вентрикулярного катетера из разреза на голове до разреза в мезагастральной области под кожей при помощи жесткого полого проводника с мандреном путем его тупого продвижения в подкожно-жировой клетчатке без предварительных манипуляций. Такой способ может иметь определенные технические трудности, заключающиеся в значительном сопротивлении тканей и риске слишком поверхностного или слишком глубокого прохождения проводника при продвижении его в области ключицы и шейной области, особенно в случае наличия у пациента кахексии. Известны также несколько запатентованных способов лечения гидроцефалии, направленных на решение задачи устранения возникающих осложнений. К ним относится, в частности, способ лечения гидроцефалии, включающий вентрикуло-мочепузырное шунтирование (патент РФ № 2355332). В настоящее время этот способ применяется крайне редко ввиду своей невысокой эффективности, высокого риска дисфункции шунтирующей системы из-за меняющегося давления в мочевом пузыре и риска ее инфицирования при возникновении инфекции мочевыводящих путей. Известен также способ лечения гидроцефалии [274], включающий имплантацию вентрикулярного катетера в полость бокового желудочка головного мозга и введение дистального конца катетера в брюшную полость. Заявляемое изобретение направлено на решение задачи снижения риска потенциальных осложнений, возникающих в связи с вентрикуло-перитонеальным шунтированием при лечении гидроцефалии. В частности, это относится к необходимости замены компонентов шунта или всей системы при образовании

декубитальных язв над участком перитонеального катетера, проходящим слишком поверхностно в дерме [153].

Использование в клинической практике разработанного нами способа позволяет достичь следующих лечебных результатов [239]:

- облегчить процедуру проведения жесткого проводника под кожей пациента;
- избежать слишком поверхностного положения перитонеального катетера под кожей, преимущественно у пациентов со слабо выраженным подкожно-жировым слоем.

Указанные лечебные эффекты в усовершенствованном методе достигаются за счет того, что осуществляется предварительная гидропрепаровка мягких тканей по ходу проведения перитонеального катетера шунтирующей системы под кожей 0,9 % раствором NaCl путем множественных подкожных инъекций.

Необходимая процедура проведения перитонеального катетера шунтирующей системы под кожей, при проведении его слишком поверхностно в дерме или эпидермисе при вентрикуло-перитонеальном шунтировании со временем может сопровождаться осложнениями в форме образования декубитальной язвы по ходу проведения перитонеального катетера, следствием чего является выход части перитонеального катетера наружу в месте такой язвы. Это приводит к необходимости замены части шунтирующей системы или всего шунта и увеличивает риск его инфицирования с развитием менингита или вентрикулита. Разработанный способ проведения перитонеального катетера шунтирующей системы позволяет избежать этих осложнений. Сущность этого метода лечения гидроцефалии заключается в дополнении существующей техники проведения перитонеального катетера при вентрикуло-перитонеальном шунтировании предварительной гидропрепаровкой мягких тканей по ходу проведения перитонеального катетера шунтирующей системы под кожей 0,9 % раствором NaCl путем множественных подкожных инъекций перед проведением жесткого проводника. В результате инфильтрации подкожного жирового слоя пациента происходит «расслоение» липоцитов под давлением поступающей

жидкости. Это приводит к локальному изменению плотности подкожной жировой ткани в месте инъекции (ткань становится более рыхлой) и локальному увеличению ее толщины. Таким образом, под кожей в подкожно-жировой клетчатке создается зона гидратированных тканей в виде подкожного «тоннеля», по которому легко проходит жесткий проводник. Глубина формируемой зоны зависит от толщины эпидермиса и дермы пациента, так как зона формируется в подкожном жировом слое. Ширина формируемой зоны составляет около 3 см, ширина зависит от консистенции подкожного жирового слоя пациента. Наличие такого «тоннеля» и разность плотности и толщины гидратированной и негидратированной подкожной жировой ткани обеспечивают более легкое проведение жесткого проводника для перитонеального катетера шунтирующей системы, а также позволяют избежать его излишне поверхностного проведения. Формирование зоны гидратированных тканей помогает избежать излишне поверхностного проведения катетера в дерме или эпидермисе, которое в дальнейшем может привести к пролежням мягких тканей над катетером и к выраженным рубцам с угрозой кальцинации и обрыва катетера [239, 153].

Таким образом, метод вентрикуло-перитонеального шунтирования, усовершенствованный процедурой гидропрепаровки ткани по ходу проведения перитонеального катетера шунтирующей системы у больных в хроническом критическом состоянии и гидроцефалией снижает риск потенциальных осложнений у пациентов со слабо выраженным подкожно-жировым слоем.

С целью коррекции гидроцефалии пациентам в хроническом критическом состоянии рекомендовано применение метода вентрикуло-перитонеального шунтирования с усовершенствованной процедурой гидропрепаровки ткани по ходу проведения перитонеального катетера шунтирующей системы.

3.6. Результаты лечения пациентов с центральным болевым синдромом

Пациентам, находящимся в хроническом критическом состоянии ($n = 21$), были установлены электроды на уровне шейного отдела позвоночника (C2 – C5, C3 – C6). Средняя продолжительность периода стимуляции спинного мозга составила $4,2 \pm 1,3$ дня. Наиболее часто использовался тонизирующий режим (12 пациентов; 57,1%). Другими используемыми режимами нейромодуляции были Burst (5 пациентов; 23,8%) и комбинация «взрывного» и тонизирующего режимов (4 пациента; 19,0%) (Таблица 3.13).

Таблица 3.13 – Распределение режимов нейромодуляции в исследуемой группе

Режим		Количество пациентов	Доля, %
Тонизирующий		12	57,1
Burst		5	23,8
Комбинированный	Тонизирующий с последующим Burst	3	14,3
	Burst с последующим тонизирующим	1	4,8
Итого		21	100

Положительные изменения уровня сознания в период нейромодуляции, такие как появление фиксации взгляда, усиление невербального контакта, появление различных эмоциональных реакций, удачных и неудачных попыток следовать простым инструкциям наблюдались у 8 (38,1%) пациентов. Снижение спастичности было отмечено у 11 (52,4%) пациентов.

Средний балл по шкале CRS-R после нейромодуляции увеличился в среднем с $7,5 \pm 3,6$ баллов до $8,0 \pm 3,7$ баллов. Разница в показателях CRS-R до и после нейромодуляции при помощи электростимуляции спинного мозга была статистически значимой (Критерий Вилкоксона, $p = 0,0231$).

Функциональная МРТ до и после электростимуляции спинного мозга выполнялась 9 пациентам; 5 пациентам проводилась стимуляция в тонизирующем

режиме, 1 пациенту проводилась стимуляция в режиме Burst, а 1 пациенту проводилась стимуляция в смешанном режиме (тонизирующий, затем Burst). Мы наблюдали повышенную функциональную связность после электростимуляции, по сравнению с состоянием до нее, между следующими нейросетями покоя: Visual, Dorsal Attention, Saliense и фоновым режимом (Таблица 3.14).

Таблица 3.14 – Дифференциальная функциональная связь между сеансом фМРТ до и после спинальной электростимуляции

Функциональное подключение (ROI–ROI), контраст между сеансами до и после	Уровень сетевого подключения	<i>p</i>, corr
Передний островок правый – Фронтальное поле зрения левое	Saliense – Dorsal Attention	0,0019
Клин – Фронтальное поле зрения правое	Visual – Dorsal Attention	0,0019
Передний островок правый – Затылочная кора	Saliense – Visual	0,0019
Передний островок правый – Клин	Saliense – Visual	0,0024
Передний островок правый – Средняя затылочная извилина левая	Saliense – Visual	0,0087
Передний островок правый – Задняя поясная извилина	Saliense – Default Mode	0,0087

Правый передний островок (в пределах сети Saliense) был основным узлом увеличения функциональной связности после курса электростимуляции спинного мозга. Наблюдалось увеличение функциональной связи этой области со зрительными областями (Saliense – Visual), а также с задней частью поясной извилины (Saliense – Default Mode) и левым передним полем глаза (Saliense – Dorsal Attention). Также наблюдалось увеличение функциональной связи между клиновидной мышцей и правым лобным полем глаза (Visual – Dorsal Attention) по сравнению с обследованием перед курсом электростимуляции спинного мозга.

В общей сложности 4 пациента (19,0%) получили стационарно установленный нейростимулятор благодаря благоприятному эффекту методики стимуляции.

Отдельного внимания заслуживает тот факт, что у 9 пациентов во время проведения детальной фМРТ-оценки остаточной активности в нефункционирующем мозге, был объективно продемонстрирован потенциал для восстановления некоторых функций при помощи методики эпидуральной электростимуляции. Фактически, используемый здесь протокол фМРТ в состоянии покоя дает возможность объективно оценить эффективность разных протоколов нейрореабилитации, основанных на методах электростимуляции, применения спинальных электродов и/или фармакологических препаратов, для пациентов в хроническом критическом состоянии [165-168].

Основным результатом исследования эффективности эпидуральной электростимуляции стало увеличение функциональной связанности правого переднего островка с несколькими областями, которые являются частью дорсальной сети внимания, зрительного восприятия и базального статуса. Островковая область, согласно многочисленным литературным сообщениям, участвует в широком спектре функций, таких как висцеральная чувствительность, перехват, болевые ощущения, двигательная активность и широкий спектр когнитивных функций [275-277, 278, 48]. Также несколько исследований подтверждают связь этой области с уровнями бодрствования и сознания [279-282]. Более того, исследование Zhang L. и др. (2018) показали, что усиление функциональной связи между островком, нижней теменной долей и височным полюсом связано с восстановлением сознания у пациентов с расстройством сознания. Таким образом, результаты, свидетельствующие об увеличении функциональной связанности островковой области с другими регионами головного мозга, могут указывать на возможный положительный эффект использования спинальных электродов у пациентов с хроническими нарушениями сознания.

В литературе имеется ряд указаний на возможный положительный эффект интенсивной эпидуральной стимуляции шейного отдела позвоночника на

ретикулярную систему, что оправдывает использование этой методики у пациентов со стойким вегетативным состоянием и минимальным уровнем сознания. В нашем исследовании мы продемонстрировали, что функциональная связность может быть улучшена, главным образом, на уровне переднего островка, что дает некоторые возможные фундаментальные объяснения потенциальной эффективности этой методики. Burst-режим эпидуральной стимуляции широко применяется у пациентов с хроническим болевым синдромом неврологического генеза. Однако применение этого режима у пациентов с хроническими нарушениями сознания еще не описано в литературе [283-284]. В нашей группе было 5 пациентов, которых стимулировали только в режиме Burst, и 4 пациента, которых стимулировали в смешанных режимах. Известно, что циклическая импульсная стимуляция, в сочетании с тонизирующим режимом, позволяет экономить заряд генератора, что продлевает срок его службы до замены [285, 48]. Использование импульсной стимуляции у пациентов с центральным болевым синдромом требует дальнейших контролируемых исследований на большей группе пациентов, чтобы оценить ее потенциальный полезный эффект на процесс восстановления сознания. Кроме того, в рамках текущего направления было бы важно оценить специфический вклад спастичности и облегчения хронической боли у пациентов со стойким вегетативным состоянием и минимальным уровнем сознания и, как следствие, возможное положительное влияние Burst-режима эпидуральной стимуляции на восстановление сознания [165-168, 48].

Таким образом, у пациентов с центральным болевым синдромом на фоне хронического критического состояния применение эпидуральной стимуляции улучшает уровень сознания по пересмотренной шкале восстановления после комы у 38,1 % пациентов и сопровождается снижением спастичности у 52,4 % пациентов, а также увеличением функциональной связанности правого переднего островка с областями головного мозга, контролирующими внимание, зрительное восприятие и базальный статус [165-168].

Пациентам с центральным болевым синдромом на фоне хронического критического состояния рекомендовано применение эпидуральной стимуляции.

Рекомендовано применение восьмиконтактных электродов, их имплантация на шейный эпидуральный отдел позвоночника под интраоперационным рентгеновским контролем, в соответствии с методикой, описанной в сопроводительной документации производителем медицинского устройства. Подбор параметров стимуляции рекомендовано осуществлять индивидуально на основании клинического эффекта и субъективных ощущений пациента.

3.7. Технология адаптивной фагопрофилактики раневых инфекций и нозокомиальной пневмонии у пациентов в хроническом критическом состоянии

Хроническое критическое состояние (ХКС) представляет собой продленную полиорганную недостаточность со сменяющимся преобладающим синдромом недостаточности жизненных функций. Данный термин объединяет группу пациентов, переживших первичное воздействие пускового этиологического фактора критического состояния и оставшихся длительно зависимыми от методов интенсивной терапии (Методические рекомендации «Реабилитация в отделении реанимации и интенсивной терапии (РеабИТ)» 2021 г.). Распространенность ХКС колеблется от 5,0 до 20,0% среди пациентов ОРИТ. Пациенты с ХКС имеют иммуносупрессивный статус, который отражается в сниженном уровне HLA-DR и ALC, на фоне более высоких значений sPD-L1 и IL-10 [256]. Это, а также еще ряд патогенетических факторов, характеризующих данную модель пациента, повышают степень угрозы развития инфекционных осложнений при проведении плановых нейрохирургических вмешательств [241].

После плановых нейрохирургических операций, по данным разных авторов, частота инфекционных осложнений колеблется от 1 до 11. А среди пациентов с ХКС этот процент еще больше по причине их высокой коморбидности и сниженного иммунного статуса [285].

В настоящее время в Российской Федерации известны клинические рекомендации «Профилактика инфекций области хирургического вмешательства» Министерства здравоохранения Российской Федерации и «Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи» («НАСКИ»), утвержденные в 2022 году. Эти рекомендации регламентируют комплекс мер профилактики инфекционных осложнений после хирургического вмешательства (ИОХВ), включающий в себя также периоперационную антибиотикопрофилактику. Согласно указанным рекомендациям, при проведении периоперационной антибиотикопрофилактики (ПАП) ИОХВ препаратом выбора являются Цефотаксим или Цефуроксим для чистых плановых и экстренных оперативных вмешательств. Рекомендовано использование при аллергии на бета-лактамы клиндамицина или ванкомицина (последнего – в случае высокой частоты MRSA-инфекции в учреждении). Рекомендована доза антибиотика, используемая при проведении ПАП, соответствующая разовой терапевтической дозе данного препарата. Рекомендовано вводить антибиотик для ПАП внутривенно, что позволяет быстро и предсказуемо обеспечить его необходимую тканевую концентрацию к моменту начала операции. Рекомендовано оптимальное время для введения предоперационной дозы – за 30–60 минут до начала оперативного вмешательства, после чего к моменту разреза достигается эффективная тканевая концентрация антибиотика. Рекомендовано для некоторых препаратов (фторхинолоны, ванкомицин) более раннее введение для достижения оптимальных тканевых концентраций к моменту кожного разреза; их введение должно быть осуществлено за 120 минут до начала оперативного вмешательства. Проблема пациентов с ХКС, а также применение бактериофагов в данном документе не отражены.

Известен также способ оценки эффективности фаготерапии при лечении инфекционных заболеваний, включающий забор исследуемого биологического материала, введение раствора коммерческого бактериофага в исследуемый биологический материал и определение эффективности взаимодействия коммерческого бактериофага с патогенными микроорганизмами в исследуемом

биологическом материале [286]. Данный способ является способом оценки проводимой фаготерапии при идентифицированном возбудителе, но не решает задачу профилактики ИОХВ путем введения бактериофага на дооперационном этапе. Из этого можно сделать заключение, что фаготерапия, проводимая по описанному способу после оперативного вмешательства, будет менее эффективна в отношении профилактики ИОХВ, чем заявляемый способ [287-288].

Риск инфекционных осложнений после операции у нейрохирургических пациентов в ХКС, обусловленном повреждением головного мозга, больше, чем у остальных категорий пациентов, несмотря на проведение антибиотикопрофилактики согласно клиническим рекомендациям. Так как абсолютное большинство пациентов с ХКС нуждается в протекции дыхательных путей посредством трахеостомии и длительно пребывает в отделении реанимации, происходит процесс обсеменения дыхательных путей патологической реанимационной флорой даже без развития клинической пневмонии. При кашле пациента и санации патологическая реанимационная флора выделяется в окружающую пациента среду. Также из дыхательных путей при определенных условиях, например, в условиях стресса, которым является нейрохирургическая операция, может происходить гематогенный заброс патологической флоры дыхательных путей в область операции. В то же время по причине устойчивости реанимационной флоры к антибиотикам и образования биологических пленок некоторыми бактериями не всегда возможно вывести патологическую реанимационную флору из дыхательных путей перед плановой операцией у данной категории пациентов путем применения только антибактериальной терапии. Совокупность перечисленных обстоятельств делает периоперационную антибиотикопрофилактику неэффективной.

Сущность данного метода заключается в том, что профилактику послеоперационных инфекционных осложнений у нейрохирургических пациентов в ХКС, обусловленном повреждением головного мозга, осуществляют путем применения базового комплекса бактериофагов (БКБ), содержащего фаги, активные в отношении бактерий – основных возбудителей пневмонии, включая

штаммы бактерий с множественной устойчивостью к антибиотикам разных групп, а именно: *Acinetobacter baumannii*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter kobei*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae subsp. ozaenae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Cutibacterium acnes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Streptococcus pyogenes* [289].

Комплекс бактериофагов предназначен для применения у пациентов в ОРИТ с целью профилактики или этиотропного лечения воспалительных заболеваний дыхательных путей, в том числе с обратимой обструкцией дыхательных путей, таких как острый и хронический бронхит, пневмонии. Для периоперационной профилактики инфекционных осложнений при плановых нейрохирургических операциях у пациентов ХКС вместе со стандартной схемой антибиотикопрофилактики применяют БКБ, разработанный в организации НПЦ «МикроМир», включающий бактериофаги, активные в отношении бактерий – основных возбудителей бактериальной инфекции дыхательных путей, представляющий собой действующее вещество в форме смеси стерильных очищенных фильтратов фаголизатов в концентрации по Грация $1 \times 10^4 - 9,9 \times 10^7$ БОЕ/мл, вспомогательное вещество в форме физиологического раствора до 5 мл [289].

Использование БКБ в качестве элемента комплексной профилактики послеоперационных инфекционных осложнений у данной категории пациентов ранее неизвестно. Существенным отличием заявляемого авторами способа профилактики от других известных способов применения бактериофагов является то, что фаготерапия ранее не применялась для профилактики послеоперационных осложнений у пациентов нейрохирургического профиля в ХКС.

Противопоказанием к применению данного метода профилактики послеоперационных осложнений является индивидуальная непереносимость к компонентам комплекса бактериофагов.

Терапевтическим результатом использования метода является существенное снижение частоты послеоперационных инфекционных осложнений после

плановых нейрохирургических операций у пациентов в ХКС, обусловленных повреждением головного мозга [289].

Комплекс бактериофагов вводят ингаляционно через небулайзер, если пациент находится на самостоятельном дыхании или через аппарат ИВЛ, если пациент нуждается в протезировании функции дыхания, по 1 дозе действующего вещества в форме смеси стерильных очищенных фильтратов фаголизатов, составляющих базовый комплекс бактериофагов, эффективных в отношении *Acinetobacter baumannii*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter kobei*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae subsp. ozaenae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Cutibacterium acnes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Streptococcus pyogenes*, в концентрации по Грация $1 \times 10^4 - 9,9 \times 10^7$ БОЕ/мл, вспомогательное вещество в форме физиологического раствора до 5 мл, 2–3 раза в день в течение 2-х дней до операции дополнительно к стандартному протоколу периоперационной антибиотикопрофилактики, обозначенному в клинических рекомендациях [290], а также не менее 7 дней после операции до заживления послеоперационной раны. При плановом течении послеоперационного периода при первичных нейрохирургических операциях операционная рана на 7-е сутки заживает и возможно снятие швов. При этом, согласно стандартному протоколу периоперационной антибиотикопрофилактики, пациентам реанимационного профиля за 120 минут до разреза вводят 1 г Ванкомицина внутривенно. Если оперативное вмешательство длится более 8 часов, через 8 часов от начала операции пациенту дополнительно вводят внутривенно 1 г Ванкомицина [289, 291].

Клинические примеры

Пример 1. Пациент Ш., 50 лет. Диагноз: последствия инфаркта головного мозга в бассейне левой ВСА. Последствия декомпрессивной краниотомии.

Осложнения: отек и дислокация головного мозга. Геморрагическая трансформация по типу паренхиматозного кровоизлияния 2 типа. ОДН. Продленная ИВЛ. Носитель трахеостомы. Гнойно-геморрагический

трахеобронхит. Гипостатический синусит. Синдром системной воспалительной реакции. Тромбоз на уровне ОБВ справа. Уретроррагия, троакарная цистостомия. Синдром белково-энергетической недостаточности. Гипоальбуминемия. Анемия критических состояний. Полинейропатия критических состояний.

Через 23 дня после поступления в ОРИТ ФНКЦ РР пациенту была проведена операция «Пластика дефекта свода черепа в левой лобно-теменно-височной области материалом Palacos MV+G с применением технологии 3D- печати». В периоперационном периоде в соответствии со стандартным протоколом была проведена периоперационная антибиотикопрофилактика, включающая введение 1 г Ванкомицина внутривенно капельно в разведении на 250,0 NaCl 0,9 % за 120 минут до разреза. Дополнительно в течение 2-х дней до операции пациенту ингаляционно посредством аппарата ИВЛ было введено по 1 дозе БКБ в концентрации по Грация $1 \times 10^4 - 9,9 \times 10^7$ БОЕ/мл, вспомогательного вещества в форме физиологического раствора до 5 мл, 2 раза в день. После проведенной операции в течение 7 дней пациент продолжал получать БКБ по 1 дозе 2 раза в сутки ингаляционно. Лечебно-реабилитационные мероприятия в ФНКЦ РР были продолжены в течение 35 дней. Рана зажила первичным натяжением, инфекционных осложнений в послеоперационном периоде зафиксировано не было. Швы были сняты на 7-е сутки после операции. До применения указанного способа профилактики послеоперационных осложнений пациент не получал бактериофаги.

Пример 2. Пациент Б., 23 года. Основной G82.4 Спастическая тетраплегия. G93.1 Аноксическое повреждение головного мозга от 09.01.2023. T94.0 Тяжелая сочетанная травма головы, груди, живота, таза, нижних конечностей от 05.01.2023. Закрытая черепно-мозговая травма. Ушиб головного мозга легкой степени. Ушиб легких, сердца. Закрытая травма передней брюшной стенки. Закрытый внутрибрюшной разрыв мочевого пузыря. Внутрибрюшное кровотечение. Закрытый перелом лонной и седалищной костей, ушка крестца слева без смещения отломков. Закрытый перелом вертлужной впадины и крыла подвздошной кости слева со смещением отломков. Оперативное вмешательство от 06.01.2023:

лапаротомия, ревизия брюшной полости, ушивание мочевого пузыря, эпицистостомия, дренирование позадилоного пространства и брюшной полости.

F06.9 Неуточненное непсихотическое расстройство в связи с травмой головного мозга.

Осложнение: Z93.0 Наличие трахеостомы 09.02.2023. R13 Дисфагия. D50.9 Железодефицитная анемия, средней тяжести. N30.1 Хронический цистит. L89.1 Стадия II декубитальной язвы.

21.03.2023 поступил для проведения лечебно-реабилитационных мероприятий в ОРИТ. 28.04.2023 в связи с грубым резистентным к консервативной терапии спастическим синдромом пациенту была проведена операция «Дорзальная селективная ризотомия с нейрофизиологическим мониторингом». В периоперационном периоде в соответствии со стандартным протоколом пациент получал периоперационную антибиотикопрофилактику, включающую введение 1 г Ванкомицина внутривенно капельно в разведении на 250,0 NaCl 0,9 % за 120 минут до разреза. Дополнительно в течение 2-х дней до операции пациенту ингаляционно посредством небулайзера было введено по 1 дозе 3 раза в день БКБ в концентрации по Грация $1 \times 10^4 - 9,9 \times 10^7$ БОЕ/мл, вспомогательного вещества в форме физиологического раствора до 5 мл, а также 7 дней после оперативного вмешательства. После операции пациент продолжал лечебно-реабилитационные мероприятия в ФНКЦ РР в течение 25 дней. Рана зажила первичным натяжением, инфекционных осложнений в области оперативного вмешательства в послеоперационном периоде зафиксировано не было. Швы были сняты на 7-е сутки после операции. До применения указанного способа профилактики послеоперационных осложнений пациент не получал бактериофаги.

Таким образом, разработан способ профилактики послеоперационных инфекционных осложнений у нейрохирургических пациентов в хроническом критическом состоянии, включающий проведение периоперационной антибиотикопрофилактики, отличающийся тем, что дополнительно используют комплекс бактериофагов, содержащий фаги, активные в отношении бактерий основных возбудителей бактериальной инфекции дыхательных путей, а именно:

Acinetobacter baumannii, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter kobei*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae subsp. ozaenae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Cutibacterium acnes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Streptococcus pyogenes*, представляющий собой действующее вещество в форме смеси стерильных очищенных фильтратов фаголизатов в концентрации по Грация $1 \times 10^4 - 9,9 \times 10^7$ БОЕ/мл, вспомогательное вещество в форме физиологического раствора до 5 мл; вводят ингаляционно по 1 дозе 5 мл 2–3 раза в день в течение 2-х дней до операции и в течение не менее 7 дней после операции до заживления послеоперационной раны [291].

Адаптивная фагопрофилактика нозокомиальной пневмонии

Активная разработка и внедрение в повседневную практику врача анестезиолога-реаниматолога новых технологий замещения жизненно важных функций организма, позволяющих длительное время эффективно поддерживать витальные функции при обратимых тяжелых поражениях и нарушениях, привело к появлению реанимационных долгожителей. Эта группа пациентов активно исследуется в последние годы учеными, так как не у всех происходит быстрое восстановление нарушенных функций, а также отмечается ряд общих клинико-лабораторных признаков, определяющих их как пациентов, находящихся в хроническом критическом состоянии (ХКС) [1, 292, 7]. Больные в ХКС представляют собой быстро растущую популяцию, длительно нуждающуюся в специализированной медицинской помощи в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). С течением времени у них развиваются нарушения гомеостаза, синдром стойкого воспаления, иммуносупрессии и катаболизма, зачастую приводящие к полиорганной недостаточности и летальному исходу [293, 294, 241].

Самую распространенную подгруппу данной популяции реанимационных пациентов представляют пострадавшие с хроническими нарушениями сознания в результате тяжелой черепно-мозговой травмы (ЧМТ), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), острой гипоксии головного мозга [147, 295].

Летальность у пациентов в ХКС превышает таковую при большинстве острых состояний и достигает 80 %. В структуре летальности этой категории больных основными причинами являются тяжелые инфекционные осложнения, полиорганная и белково-энергетическая недостаточность. Среди инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в ОРИТ, ведущее место занимает госпитальная или вентилятор-ассоциированная пневмония [20, 296, 241].

По статистическим данным частота локализации очага инфекции в нижних дыхательных путях у реанимационных пациентов достигает от 44,9 до 70,8 % [149, 297]. Этиологическими агентами нозокомиальной пневмонии (НП) в многопрофильных стационарах могут выступать различные возбудители, но наиболее часто ее вызывают грамотрицательные микроорганизмы из группы ESCAPE (*E. faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* и *Enterobacter spp.*), составляя 73,6 % от общего числа патогенов [149]. Основной причиной повышенного числа рецидивов НП у пациентов в ХКС является прежде всего массивная колонизация слизистых оболочек дыхательных путей полирезистентными штаммами микроорганизмов. Источником инфекции является либо сам пациент (эндогенная инфекция в результате орофарингеальной колонизации и последующей микроаспирации), либо экзогенный источник (дыхательная аппаратура, венозные и артериальные катетеры, уретральные катетеры, медицинский персонал, другие пациенты) [298, 299, 241].

Почти все грамотрицательные микроорганизмы из группы «ESCAPE» у пациентов в ХКС обладают полирезистентностью к антимикробным препаратам (АМП). Вызванные полирезистентными штаммами бактерий инфекции трудно поддаются лечению, более тяжело протекают, чаще требуют применения комбинированной терапии с использованием более дорогостоящих методов лечения [221, 208, 300-301]. Развитие молекулярно-биологических методов, а также технологий секвенирования геномов способствовали более рациональному подходу к отбору и применению бактериофагов, что позволило продолжить научные исследования в этом направлении [302-303]. Бактериофаги широко применяли во всем мире в разных областях медицины в начале XX в., однако

открытие бактерицидного свойства пенициллина и впоследствии синтез новых антибиотиков, а также необходимость индивидуального подбора бактериофагов под каждого возбудителя инфекции приостановили проведение исследований и препятствовали широкому применению бактериофагов [304-305].

Одним из перспективных методов профилактики респираторных инфекционных осложнений в ОРИТ, наряду с существующими, может стать адаптивная ингаляционная фагопрофилактика путем распыления через компрессорный небулайзер композиций литических бактериофагов, что может способствовать предотвращению роста патогенных микроорганизмов [306, 241].

Группы пациентов были сопоставимы по возрасту и этиологии повреждения головного мозга и тяжести состояния (Таблица 3.15).

Таблица 3.15 – Общая характеристика пациентов до лечения (среднее \pm стандартное отклонение, уровень статистической значимости критерия Манна-Уитни)

Показатель	Основная (N=41)	Контроль (N=38)	Уровень P
Возраст, лет	53,3 \pm 16,6	55,0 \pm 16,4	0,6341
Прокальцитонин, нг/мл	0,07 \pm 0,04	0,08 \pm 0,03	0,0581
C-реактивный белок, мг/мл	38,6 \pm 23,6	58,6 \pm 44,2	0,0924
Общий белок, г/л	55,8 \pm 16,3	56,9 \pm 15,3	0,8444
Альбумин, г/л	30,0 \pm 5,7	29,1 \pm 5,7	0,4015
Мочевина, ммоль/л	4,3 \pm 1,6	5,1 \pm 2,0	0,0635
Креатинин, мкмоль/л	61,2 \pm 13,7	67,3 \pm 16,9	0,0551
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	8,9 \pm 2,5	8,6 \pm 2,3	0,6587
СРБ/Альбумин	1,4 \pm 0,4	1,4 \pm 0,4	0,9804

Результаты микробиологического исследования на момент поступления пациентов в ФНКЦ РР показали, что почти у всех пациентов основной и контрольной групп выявлены грамотрицательные бактерии – 82 (77,3%) случая из 106 оценок (Таблица 3.16). Среди выделенных потенциальных возбудителей инфекций по частоте выявленных случаев преобладала *Klebsiella pneumoniae* – 34 (41,4%), *Acinetobacter baumannii* – 18 (19,5%) и *Pseudomonas aeruginosa* – 16 (24,4%) случаев. Доля грамположительных микроорганизмов составила 5 (4,7%),

микроорганизмы не обнаруживались в 19 (17,9%) случаях (Таблица 3.16). Количество колониеобразующих единиц (КОЕ) варьировало от 10^3 до 10^7 , что говорит не только о возможной колонизации нижних дыхательных путей, но и о рецидиве инфекционного процесса [306, 241].

Таблица 3.16 – Микробный спектр потенциальных возбудителей нозокомиальных пневмоний у пациентов основной и контрольной групп в 1-е сутки исследования (количество пациентов, доля в группе, уровень значимости критерия Хи-квадрат)

Возбудитель	Основная (N=41)	Контрольная (N=38)	Всего	Уровень P (df=1)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	22 (53,7%)	12 (31,6%)	34	0,0477
<i>Acinetobacter baumannii</i>	9 (22,0%)	7 (18,4%)	16	0,6965
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 (24,4%)	10 (26,3%)	20	0,8441
<i>Proteus mirabilis</i>	5 (12,2%)	1 (2,6%)	6	0,1089
<i>Serratia marcescens</i>	3 (7,3%)	1 (2,6%)	4	0,3426
<i>Escherichia coli</i>	1 (2,4%)	1 (2,6%)	2	0,9566
<i>Enterococcus faecalis</i>	4 (9,8%)	1 (2,6%)	5	0,1938
Микроорганизм не обнаружился	7 (17,1%)	12 (31,6%)	19	0,1317

Большинство потенциальных патогенов, выявленных в ходе исследования, относятся к группе ESCAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacteriaceae*) и имеют высокую резистентность к антимикробным препаратам (Таблица 3.17). Особенно высокая частота резистентности *K. pneumoniae* отмечалась почти ко всем бета-лактамным антибиотикам (включая карбапенемы), аминогликозидам, фторхинолонам (80-90%), к фосфомицину (48,3%), тигециклину (39,6%) и к цефтазидиму/авибактаму (28,2 %).

Частота выявления резистентных штаммов *A. baumannii* и *P. aeruginosa* также была на высоком уровне. Наиболее эффективными применяемыми антимикробными препаратами к этим патогенам по данным микробиологического и клинического мониторинга являлись тигециклин, цефтазидим/авибактам и колистин [306, 241].

Таблица 3.17 – Резистентность наиболее частых возбудителей нозокомиальных пневмоний к антимикробным препаратам

Антимикробный препарат	Возбудитель, %		
	<i>K. pneumoniae</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>P. aeruginosa</i>
Амикацин	72,1	-	63,4
Амоксициллин/ Клавулановая кислота	96,4	76,2	70,2
Ампициллин/ Сульбактам	77,6	74,3	69,2
Гентамицин	84,4	75,6	81,2
Имипенем	81,6	62,4	66,2
Левифлоксацин	93,7	77,3	91,0
Меропенем	82,0	58,8	59,4
Пиперациллин/Тазобактам	77,4	61,8	63,2
Тигециклин	39,6	42,2	-
Тобрамицин	86,6	-	-
Триметоприм/сульфаметоксазол	66,4	91,8	84,4
Фосфомицин	48,3	82,0	43,2
Цефепим	78,8	96,6	92,2
Цефотаксим	94,2	-	-
Цефтазидим	79,8	96,4	94,6
Цефтазидим/Авибактам	28,2	-	38,6
Цефтриаксон	91,8	-	91,2
Ципрофлоксацин	93,7	97,3	94,8
Эртапенем	84,0	46,4	58,8

Примечание: «-» Исследование к антимикробному препарату не проводилось

ДНК генов металлобеталактамаз (типы VIM и NDM) и карбапенемаз (KPC и OXA48) были обнаружены более чем у половины пациентов в обеих группах на момент включения в исследование. Сохранялась тенденция к росту антибиотикорезистентности в обеих подгруппах (Рисунок 3.6). Однако на 7-е сутки в группе пациентов, получавших бактериофаги, частота обнаружения генов карбапенемаз KPC оставалась сопоставимой со значениями, полученными при поступлении, и не превышала 73,0%, в то время как в контрольной группе частота выявления достигала 100,0% (Хи-квадрат, уровень $p = 0,0006$). Аналогично на всем протяжении исследования частота обнаружения генов металлобеталактамаз типа NDM не превышала значения при поступлении по сравнению с контрольной группой, где наблюдался рост данного показателя. Различия по данному типу генов начала наблюдаться с 14 суток, когда частота к контрольной группе стала

статистически значимо отличаться от контрольной (Хи-квадрат, уровень $p < 0,0050$) [306].

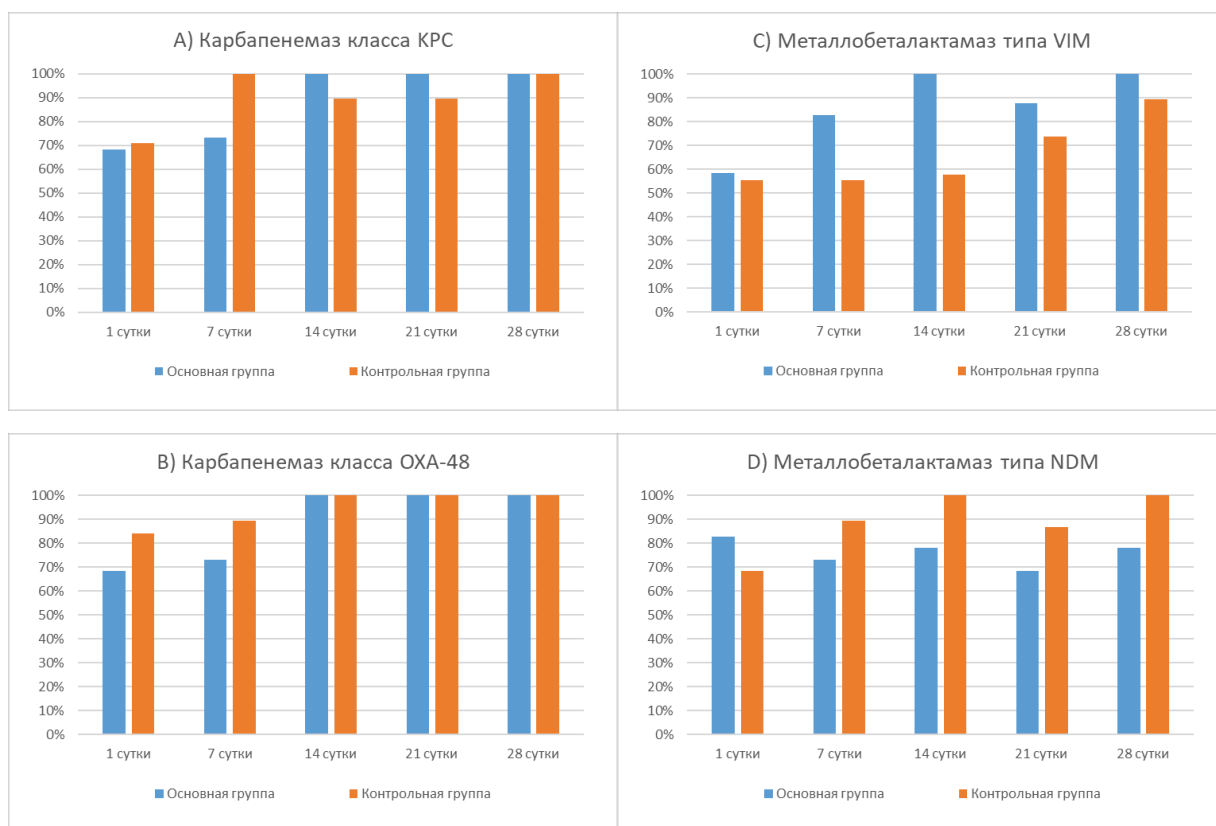


Рисунок 3.6 – Частота выявления ДНК генов резистентности в группах пациентов на 1–28-е сутки: А) карбапенемаз класса KPC; В) карбапенемаз класса OXA 48-подобных (типы OXA48 и OXA162); С) металлобеталактамаз типа VIM; D) металлобеталактамаз типа NDM

На 21–28-е сутки микробный спектр возбудителей респираторных осложнений в контрольной группе существенно не отличался от первоначальных данных, тогда как в исследуемой группе отмечалось сужение спектра потенциальных возбудителей пневмонии за счет полной элиминации грамм-положительной микрофлоры и части энтеробактерий (Таблица 3.18). В обеих группах основными видами возбудителей инфекций являлись *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, обладающие максимальной резистентностью к антимикробной терапии и, по всей видимости, к применяемым бактериофагам, что подтверждают результаты проведенной выборочно оценки чувствительности бактерий к фагам методом спот-теста. Доля

микст-инфекций у пациентов основной группы по сравнению с контрольной снизилась с 36 до 20 % [306].

Таблица 3.18 – Микробный спектр потенциальных возбудителей нозокомиальных пневмоний у пациентов основной и контрольной групп на 21-е сутки исследования (количество пациентов, доля в группе, уровень значимости критерия Хи-квадрат)

Возбудитель	Основная (N=41)	Контрольная (N=38)	Всего	Уровень P (df=1)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	13 (31,7%)	2 (5,3%)	15	0,0028
<i>Acinetobacter baumannii</i>	5 (12,2%)	3 (7,9%)	8	0,5267
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5 (12,2%)	2 (5,3%)	7	0,2787
<i>Proteus mirabilis</i>	2 (4,9%)	1 (2,6%)	3	0,6017
<i>Serratia marcescens</i>	1 (2,4%)	4 (10,5%)	5	0,1402
<i>Escherichia coli</i>	0 (0,0%)	3 (7,9%)	3	0,0666
<i>Enterococcus faecalis</i>	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0	1,0000
Микроорганизм не обнаруживался	23 (56,1%)	28 (73,7%)	51	0,1025

На завершающем этапе исследования (28-е сутки) количество пациентов в контрольной группе, которым были назначены антимикробные препараты по поводу пневмонии, составляло 27 человек (71,1%), а в исследуемой группе данный показатель составил – 17 человек (41,5%) (Рисунок 3.7). Данные различия были статистически значимыми (Хи-квадрат, уровень $p = 0,0082$).

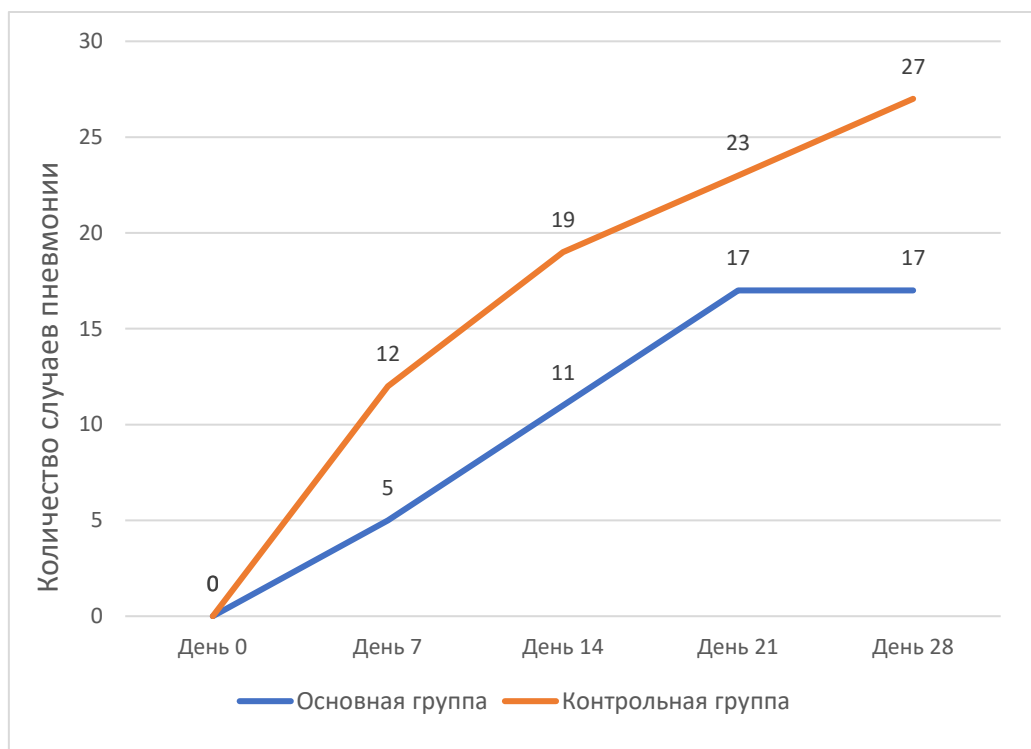


Рисунок 3.7 – Количество рецидивов пневмонии у пациентов основной и контрольной групп за период исследования

В ходе оценки частоты развития инфекционных респираторных осложнений у пациентов основной и контрольной групп за весь период исследования выявлены статистически значимые различия. Так, уже на 7-е сутки у 12 (31,6%) пациентов контрольной группы с положительными результатами микробиологического анализа БАЛ отмечались клинично-инструментальные признаки пневмонии (лихорадка, лейкоцитоз, мокрота, КТ-картина пневмонии и др.), что потребовало назначения антимикробной терапии. В основной группе в этот период исследования пневмонии диагностированы только у 5 (12,2%) пациентов. Данные различия были статистически значимыми (Хи-квадрат, уровень $p = 0,0362$). На 14-е и 21-е сутки наблюдения в контрольной группе данный показатель составлял 19 (50,0%) и 23 (60,5%) случая, тогда как в основной группе на фоне ингаляций фагового препарата 11 (26,8%) и 17 (41,5%) случаев соответственно [306].

Снижение частоты развития рецидивов пневмоний на фоне применения комплексного фагового препарата закономерно отразилось на количестве доз назначаемых антимикробных препаратов, которое было статистически значимо

ниже ($p < 0,0373$) у пациентов основной группы по сравнению с контрольной начиная с 7-ого дня исследования (Рисунок 3.8).

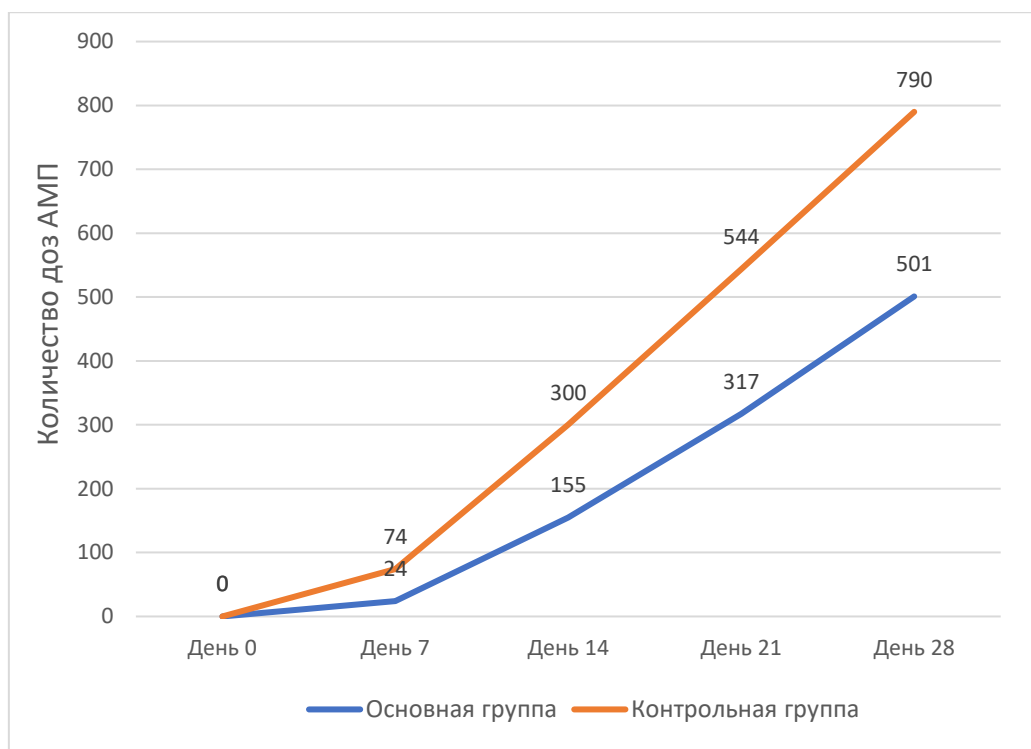


Рисунок 3.8 – Количество доз АМП у пациентов основной и контрольной групп за период исследования

В свою очередь, уровень лейкоцитов на всем протяжении наблюдения не превышал референсных значений в обеих группах и статистически значимо не отличался. СРБ в обеих группах превышал референсные значения в несколько раз, что трактовалось лечащими врачами как рецидив инфекционного осложнения с необходимостью назначения АМП группы резерва, согласно доктрине СКАТ (Рисунок 3.9). В то же время коэффициент СРБ/альбумин оставался стабильно высоким в обеих группах с тенденцией к снижению к 21-м суткам в основной группе [306].

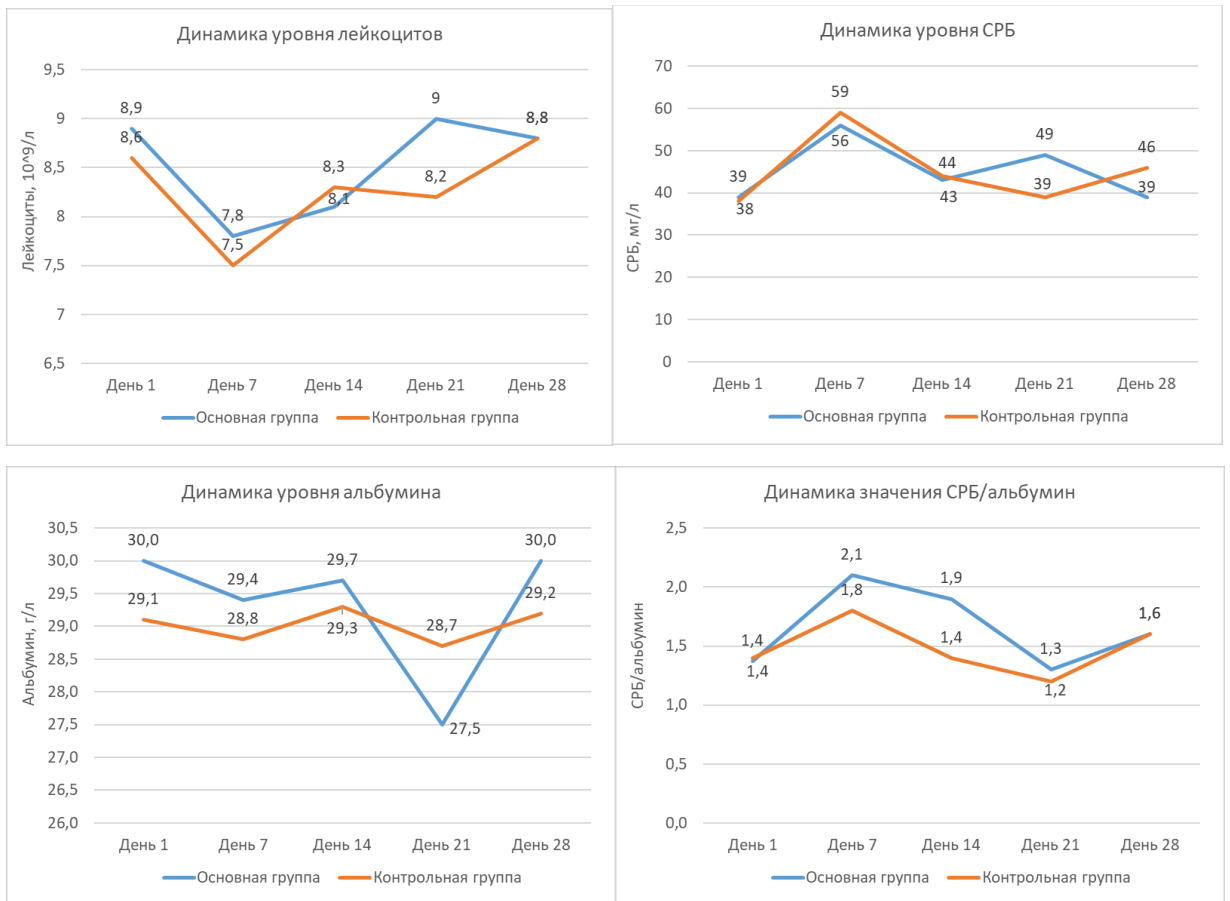


Рисунок 3.9 – Динамика лабораторных показателей в группах пациентов

Большой процент выявления условно-патогенных грамотрицательных микроорганизмов обусловлен длительностью пребывания пациентов в отделениях реанимации на предыдущих этапах госпитализации, а также проведением нескольких курсов эмпирической и целенаправленной антимикробной терапии. Данные локального микробиологического мониторинга существенно не отличаются от общероссийских и мировых показателей [306].

Ранее показана эффективность и безопасность использования бактериофагов для лечения пациентов отделения реанимации [307]. Особый интерес представляет применение технологии адаптивной фаготерапии, когда определенный базовый набор бактериофагов модифицируется под каждое конкретное учреждение по результатам предшествующего микробиологического мониторинга, что позволяет использовать данный комплекс, не дожидаясь результатов лабораторных

исследований у пациентов [264], в частности для профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи [287, 307].

За весь период исследования у 24 (58,5%) пациентов основной группы (n = 41) рецидивов нозокомиальных пневмоний отмечено не было и назначение антибиотиков не потребовалось, тогда как в контрольной группе (n = 38) только у 11 (26,3 %) пациентов не было необходимости в назначении АМП [306].

Характерной особенностью хронического критического состояния является гипервоспаление, характеризующееся высоким уровнем СРБ, превышающим референсные значения более чем в 10 раз. Этот показатель трактуется врачами как необходимость назначения АМП, приводя к их необоснованному назначению. Полученные результаты подтверждают данный факт: уровень СРБ был высоким в группах на протяжении всего наблюдения, при этом уровень лейкоцитов оставался в пределах референсных значений (Рисунок. 3.9), снижалось количество выявляемых возбудителей. Ранее было показано, что одним из эффектов фаготерапии является снижение содержания СРБ и уменьшение воспалительной реакции [288]. В свою очередь, исходя из динамики расчетного показателя СРБ/альбумин, применение комплексного фагового препарата в качестве профилактического средства нозокомиальной пневмонии не привело к ухудшению состояния пациентов. Коэффициент СРБ/альбумин широко изучают в последнее время как комбинацию маркеров, отражающих системное воспаление и нутритивный статус, и как независимый прогностический маркер у пациентов с инфекцией. Ранее было показано, что у пациентов в ХКС этот показатель отражает степень нарушения сознания и коррелирует с уровнем условно-патогенных микроорганизмов [287].

Таким образом, в ходе микробиологического исследования на момент поступления пациентов в ФНКЦ РР выявлена грамотрицательная микрофлора в 63 (77,8 %) случаях. Назначение в профилактических целях бактериофагов позволяет уменьшить количество используемых антимикробных препаратов, что доказывает бактерицидную эффективность комплексного бактериофага в отношении ESCAPE группы. Особенно у пациентов в ХКС с многочисленными предшествующими

курсами антибиотиков, наличием персистирующей инфекции, остаточными явлениями на КТ, катаболизмом и нарушенным ответом со стороны иммунной системы. На 14-е и 21-е сутки наблюдения количество рецидивов нозокомиальных пневмоний на фоне ингаляций комплексного фагового препарата было ниже, чем в контрольной группе.

Результаты проведённого исследования позволяют комплексно оценить эффективность и безопасность адаптивной ингаляционной фагопрофилактики у нейрохирургических пациентов в хроническом критическом состоянии. Прежде всего следует отметить, что данные о высокой частоте полирезистентных микроорганизмов группы ESCAPE (*K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* и др.) подтверждают известную проблему антибиотикорезистентности, усугубляемую длительным пребыванием пациентов в условиях реанимации и многократными курсами антибактериальной терапии. Накопление штаммов, несущих гены карбапенемаз и металлобеталактамаз, наглядно свидетельствует о том, что стандартные схемы антибиотикопрофилактики зачастую оказываются недостаточно эффективными, что может приводить к развитию рецидивирующих инфекционных осложнений, в том числе и после нейрохирургических вмешательств [306].

Применение базового комплекса бактериофагов, включающего фаги против основных возбудителей респираторных инфекций, стало ключевым элементом исследуемой стратегии. Сравнительный анализ двух групп пациентов показывает, что у получавших БКБ микробиологический спектр был более благоприятным: наблюдалось снижение доли грамположительных микроорганизмов и ряда энтеробактерий, а в целом количество рецидивов пневмонии на протяжении 21–28-х суток оставалось ниже по сравнению с группой, где применялась только стандартная антибиотикопрофилактика. Показательно, что в исследуемой группе у 58,5 % пациентов рецидивов нозокомиальной пневмонии не возникало вовсе, и им не требовалось дополнительное назначение антибиотиков. С точки зрения ведения тяжёлых пациентов в реанимации это представляет значительный клинический интерес: сокращается общее количество курсов антимикробной терапии,

снижается риск дальнейшего роста антибиотикорезистентности и уменьшается вероятность неблагоприятных эффектов, связанных с использованием резервных антибиотиков.

Другой важный аспект, выявленный в ходе исследования, заключается в том, что у пациентов с ХКС сохраняется феномен гипервоспаления, отражённый в стабильно высоком уровне С-реактивного белка. При этом уровень лейкоцитов оставался в границах референсных значений, что, скорее всего, отражает сложность патогенеза хронического критического состояния и ограничения традиционных маркеров воспаления при принятии решений о назначении и отмене антибактериальной терапии. Расчётный коэффициент СРБ/альбумин, который рассматривается как прогностический индикатор течения инфекции, в исследуемой группе не ухудшался на фоне проведения фагопрофилактики. Можно предположить, что применение бактериофагов не вносит дополнительной отрицательной динамики в общий статус пациентов и в ряде случаев способствует более быстрому контролю над возбудителями респираторных инфекций [306].

Сочетание стандартной антибиотикопрофилактики с ингаляционной фагопрофилактикой выглядит перспективным направлением в снижении частоты послеоперационных инфекционных осложнений у пациентов в ХКС. Полученные результаты свидетельствуют о значимом уменьшении числа рецидивов госпитальной пневмонии, а также о снижении потребности в назначении дополнительных курсов антимикробных препаратов. Учитывая постоянно растущую угрозу полирезистентности и высокие показатели летальности среди пациентов в ХКС, внедрение фагопрофилактики может рассматриваться как дополнительная мера, эффективно дополняющая существующие протоколы ведения реанимационных больных. Перспективы дальнейших исследований включают уточнение оптимальных схем и доз фагового препарата, определение критериев пациент-ориентированного отбора, а также расширение микробиологического мониторинга для повышения точности подбора бактериофагов в конкретном стационаре.

Таким образом, применение технологии адаптивной фагопрофилактики позволяет предупреждать развитие раневых инфекций при нейрохирургических вмешательствах, а также нозокомиальных пневмоний у пациентов в хроническом критическом состоянии. Назначение в профилактических целях бактериофагов позволяет уменьшить количество используемых антимикробных препаратов, что доказывает бактерицидную эффективность комплексного бактериофага в отношении ESCAPE группы. Профилактическое использование адаптивных комплексов бактериофагов позволяет снизить количество применяемых антимикробных препаратов. В группе, получавшей ингаляции комплексного фагового препарата, количество рецидивов нозокомиальных пневмоний на 14-й и 21-й день было ниже, чем в контрольной группе.

В рамках комплексной системы профилактики раневых инфекций при нейрохирургических вмешательствах [289], а также нозокомиальных пневмоний пациентам в хронических критических состояниях [307] рекомендовано применение технологии адаптивной фагопрофилактики. Для предупреждения раневых инфекций препарат комплексного бактериофага вводят путем ингаляции через небулайзер пациентам, по 1 дозе 5 мл 2–3 раза в день в течение 2-х дней до операции, а также в раннем послеоперационном периоде. Для предупреждения нозокомиальной пневмонии рекомендовано применение комплексного фагового препарата путем ингаляции через небулайзер пациентам по 1 дозе 5 мл 2 раза в день.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронические нарушения сознания являются частой характеристикой пациентов в хроническом критическом состоянии в результате ЧМТ. Проведение пластики дефектов костей свода черепа с применением технологии 3D-печати сопряжено с относительно низкой частотой осложнений и может осуществляться даже у соматически отягощенных пациентов на реанимационном этапе реабилитации, что позволяет в дальнейшем расширить объем реабилитационных мероприятий для данной категории пациентов и облегчить медицинский уход. При планировании вмешательства в ранние сроки после образования костного дефекта важно учитывать повышенный риск манифестации гидроцефалии на фоне восстановления костей свода черепа и возможную потребность в проведении ликворшунтирующей процедуры вторым этапом.

Полученные в диссертационной работе результаты позволяют сделать вывод о перспективности комплексного лечения пролежневых язв у пациентов в хроническом критическом состоянии с использованием метода активации репаративных процессов в тканях разрядами холодной плазмы, инициируемой током высокой частоты. Прежде всего, можно видеть, что ПТХР индуцирует значительную акселерацию регенераторных процессов в пролежневой ране, сокращая период стационарного лечения пациентов. Кроме того, применение ПТХР не требовало дополнительного обезболивания, а использование одноразовых игольчатых электродов (инъекционных игл) снимало вопросы, связанные со стерилизацией рабочей части аппаратуры. Важно также, что нами не обнаружено нарушений сердечного ритма в процессе холодно-плазменной активации репаративных процессов у лиц с кардиальной патологией при ЭКГ-мониторинге [231-233, 25-31, 308].

Результаты оценки эффективности применения НЭЛТ при местном лечении ДЯ у пациентов в хроническом критическом состоянии показывают, что у больных с тяжелым поражением головного мозга физические факторы лазерного излучения в режиме терапии способствуют улучшению кровообращения в пораженных

тканях, повышению их репаративного потенциала, купированию перифокального воспаления, повышению защитных барьеров организма в зоне воздействия.

Применение неинвазивной магнитной стимуляции с эндоскопической навигацией при выполнении гастростомии у пациентов в ХКС с крикофарингеальной недостаточностью имеет ряд преимуществ перед стандартной терапией: для проведения процедуры используется один индуктор, который располагается в проекции подъязычной кости, что обеспечивает прямое воздействие на нервную ткань и мышцы крикофарингеальной зоны; импульс из магнитного индуктора выходит направленно на глубину до 5 см с минимальным воздействием на окружающие ткани, в том числе на ткань щитовидной железы; предложенный способ возможен к применению у пациентов с трахеотомической трубкой, а также у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких. Эффективность метода доказывается проведенным исследованием, показавшим стабильный и прогнозируемый результат, что обуславливает его перспективность в комплексном использовании со стандартными методами лечения [309].

Усовершенствование метода выполнения вентрикуло-перитонеального шунтирования для лечения гидроцефалии заключается в том, что перед проведением вентрикулярного катетера шунтирующей системы формируется «тоннель» из гидратированной подкожной жировой клетчатки по ходу жесткого проводника методом множественных подкожных инъекций 0,9 % раствором NaCl на расстоянии 3–5 см один от другого, в количестве 10,0 мл на каждый укол. Эта процедура позволяет снизить риск потенциальных осложнений в виде формирования пролежней в ходе проведения катетера у пациентов со слабо развитой подкожно-жировой клетчаткой [153, 310].

Эпидуральная спинальная стимуляция на уровне верхнего отдела шейного отдела позвоночника продемонстрировала свою эффективность у пациентов с хроническим критическим состоянием, вызванным неврологическими заболеваниями разной этиологии. Оценка эффекта конкретных режимов электростимуляции требует дальнейшего контролируемого исследования на

большей группе пациентов. Улучшение уровня сознания наблюдалось у 38,1 %, а снижение спастичности – у 52,4 % пациентов [161-168].

Доказано, что назначение в профилактических целях бактериофагов позволяет уменьшить количество используемых антимикробных препаратов, что доказывает бактерицидную эффективность комплексного бактериофага в отношении ESCAPE группы. Особенно у пациентов в ХКС с многочисленными предшествующими курсами антибиотиков, наличием персистирующей инфекции, остаточными явлениями на КТ, катаболизмом и нарушенным ответом со стороны иммунной системы. На 14-е и 21-е сутки наблюдения количество рецидивов нозокомиальных пневмоний на фоне ингаляций комплексного фагового препарата было ниже, чем в контрольной группе.

ВЫВОДЫ

1. Применение 3D-технологии для пластики дефектов костей черепа является эффективным при использовании у больных в хроническом критическом состоянии и сопровождается низкой частотой осложнений после проведения вмешательства на реанимационном (17 %) и стационарном (10 %) этапе.

2. Использование плазмы холодного тлеющего разряда при комплексном лечении декубитальных язв III–IV степени у пациентов в хроническом критическом состоянии индуцирует усиление регенераторных процессов в пролежневой ране более эффективно, чем стандартное лечение, и сокращает период эпителизации и заживления на 6–7 суток.

3. Применение низкоэнергетической лазерной технологии по разработанной методике в сочетании с другими консервативными средствами позволяет значительно уменьшить степень микробной контаминации, в 1,3–1,4 раза ускорить сроки заживления пролежней у немобильных больных с тяжелым повреждением головного мозга в хроническом критическом состоянии.

4. Применение неинвазивной магнитной стимуляции с эндоскопической навигацией в комплексе с использованием гастростомы или назогастрального зонда у пациентов с крикофарингеальной недостаточностью в условиях хронического критического состояния улучшило показатели восстановления глотательной функции по сравнению со стандартным лечением.

5. Метод вентрикуло-перитонеального шунтирования, усовершенствованный процедурой гидропрепаровки ткани по ходу проведения перитонеального катетера шунтирующей системы у больных в хроническом критическом состоянии и гидроцефалией снижает риск потенциальных осложнений у пациентов со слабо выраженным подкожно-жировым слоем.

6. У пациентов с центральным болевым синдромом на фоне хронического критического состояния применение эпидуральной стимуляции улучшает уровень сознания по пересмотренной шкале восстановления после комы у 38,1 % пациентов и сопровождается снижением спастичности у 52,4 % пациентов, а также

увеличением функциональной связанности правого переднего островка с областями головного мозга, контролирующими внимание, зрительное восприятие и базальный статус.

7. Применение технологии адаптивной фагопрофилактики позволяет предупреждать развитие раневых инфекций при нейрохирургических вмешательствах, а также нозокомиальных пневмоний у пациентов в хроническом критическом состоянии. Назначение в профилактических целях бактериофагов позволяет уменьшить количество используемых антимикробных препаратов, что доказывает бактерицидную эффективность комплексного бактериофага в отношении ESCAPE группы. Профилактическое использование адаптивных комплексов бактериофагов позволяет снизить количество применяемых антимикробных препаратов. В группе, получавшей ингаляции комплексного фагового препарата, количество рецидивов нозокомиальных пневмоний на 14-й и 21-й день было ниже, чем в контрольной группе.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для расширения реабилитационных возможностей и улучшения реабилитационного потенциала в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии у пациентов в хроническом критическом состоянии после тяжелых повреждений головного мозга рекомендовано применять немедикаментозные (инвазивные) технологии.

2. Пациентам в хроническом критическом состоянии для расширения реабилитационных возможностей и улучшения реабилитационного потенциала показано применение 3D-технологии для пластики дефектов костей черепа в раннем нейрореабилитационном периоде (в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии).

3. В рамках комплексной программы лечения декубитальных язв III–IV степени пациентам в хроническом критическом состоянии рекомендовано применение плазмы холодного тлеющего разряда, начиная с первого дня заживления пролежней (начальная активация репаративных процессов). Рекомендовано воздействие разрядов холодной плазмы тлеющего типа с помощью высокочастотного напряжения, подаваемого на игольчатые электроды, вводимые в ткань иницируемого током на частоте 6,78 МГц с мощностью $5,0 \pm 1,5$ Вт с экспозицией 1,0–3,0 с. Рекомендуемый режим проведения процедуры – каждые 3–4 суток в течение 28–32 дней [245].

4. В рамках ведения пациентов в хроническом критическом состоянии с крикофарингеальной недостаточностью рекомендовано применение неинвазивной магнитной стимуляции с эндоскопической навигацией. Рекомендовано проведение воздействия биполярным высокоинтенсивным магнитным полем путем кратковременных магнитных импульсов с помощью магнитного стимулятора. Терапевтическое воздействие осуществляют ежедневно в режиме Тип койла: ИДУ - 02 - 100 - 0, интенсивность 35%, частота 10 Гц, объем пакета 40 импульсов, количество пакетов 40 за 1 процедуру, пауза между пакетами 6 секунд, продолжительность воздействия 6,5 минут. Процедуру лечебного воздействия

сопровождают видеоэндоскопической навигацией. Длительность курса процедур - 10 дней [238].

5. С целью коррекции гидроцефалии пациентам в хроническом критическом состоянии рекомендовано применение метода вентрикуло-перитонеального шунтирования с усовершенствованной процедурой гидропрепаровки ткани по ходу проведения перитонеального катетера шунтирующей системы.

6. Пациентам с центральным болевым синдромом на фоне хронического критического состояния рекомендовано применение эпидуральной стимуляции. Рекомендовано применение восьмиконтактных электродов, их имплантация на шейный эпидуральный отдел позвоночника под интраоперационным рентгеновским контролем, в соответствии с методикой, описанной в сопроводительной документации производителем медицинского устройства. Подбор параметров стимуляции рекомендовано осуществлять индивидуально на основании клинического эффекта и субъективных ощущений пациента.

7. В рамках комплексной системы профилактики раневых инфекций при нейрохирургических вмешательствах [289], а также нозокомиальных пневмоний пациентам в хронических критических состояниях [307] рекомендовано применение технологии адаптивной фагопрофилактики. Для предупреждения раневых инфекций препарат комплексного бактериофага вводят путем ингаляции через небулайзер пациентам, по 1 дозе 5 мл 2–3 раза в день в течение 2-х дней до операции, а также в раннем послеоперационном периоде. Для предупреждения нозокомиальной пневмонии рекомендовано применение комплексного фагового препарата путем ингаляции через небулайзер пациентам по 1 дозе 5 мл 2 раза в день.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

AMPA	–	альфа-амино-3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-пропионат
CEA	–	затраты-эффективность/результативность / cost-effectiveness analysis
CERinct	–	показатель приращения эффективности затрат
CRS-R	–	пересмотренная шкала восстановления после комы
DAB	–	3,3-диаминобензидин
FasL	–	трансмембранный белок ii типа, относящийся к семейству факторов некроза опухоли
FEDSS	–	фиброоптическая эндоскопическая оценка глотания с оценкой по шкале FEES
FOIS	–	Functional oral intake scale / Функциональная шкала глотания
IL-1 β	–	интерлейкин -1-бета
IL-6	–	интерлейкин-6
MASA	–	The Mann assessment of swallowing ability / Оценка глотательной способности по Манну
MCP-1	–	моноцитарный хемоаттрактантный белок-1
NMDA	–	N-метил-D-аспарагиновая кислота
PAS	–	эндоскопическая оценка глотания с оценкой по шкале rosenbek
pH	–	отрицательный десятичный логарифм концентрации ионов H ⁺
SMA	–	smooth muscle actin / маркер, экспрессируемый гладкомышечными элементами сосудов и миофибробластами
TGF β	–	трансформирующий фактор роста бета
TNF α	–	фактор некроза опухоли-альфа
VEGF	–	сосудистый эндотелиальный фактор роста
АТФ	–	аденозинтрифосфорная кислота
АФК	–	активные формы кислорода
ВОЗ	–	Всемирная организация здравоохранения
ВЧД	–	внутричерепное давление

ГГТ	–	гамма-глутамилтрансфераза
ГЭБ	–	гематоэнцефалический барьер
ДНК	–	дезоксирибонуклеиновая кислота
ДЯ	–	декубитальные язвы
ЕМИАС	–	единая медицинская информационно-аналитическая система
ЖКТ	–	желудочно-кишечный тракт
ИВЛ	–	искусственная вентиляция легких
КОЕ	–	колониеобразующая единица
КТ	–	компьютерная томография
ЛДГ	–	лактатдегидрогеназа
ЛПВП	–	липопротеины высокой плотности
ЛПНП	–	липопротеины низкой плотности
ЛПОНП	–	липопротеины очень низкой плотности
ЛПУ	–	лечебно-профилактическое учреждение
МРТ	–	магнитно-резонансная томография
МСС	–	минимально сознательное состояние
Не-ЧМТ	–	нетравматическое повреждение головного мозга
НЭЛТ	–	низкоэнергетическая лазерная технология
ПММА	–	полиметилметакрилат
ППГМ	–	приобретенное повреждение головного мозга
ПХТР	–	плазма холодного тлеющего разряда
СМА	–	средняя мозговая артерия
ТМО	–	твердая мозговая оболочка
УЗИ	–	ультразвуковое исследование
ФГБНУ	–	Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
ФНКЦ РР	–	Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии
ФЭС	–	функциональная электрическая стимуляция
ХКС	–	хроническое критическое состояние

ЦБС	–	центральный болевой синдром
ЦПД	–	церебрального перфузионного давления
ЧМТ	–	черепно-мозговая травма
ЧЭГ	–	чрескожная эндоскопическая гастростомия
ЭП	–	энтеральное питание

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пирадов, М. А. Инсульт / М.А. Пирадов, М.Ю. Максимова, М. А. Домашенко // Интенсивная терапия: национальное руководство: Краткое издание: в 2 томах. – 3-е издание. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2024. – С. 371-392. – EDN DNJMQI.
2. Prediction of chronic critical illness in a general intensive care unit / Loss S.H., Marchese C.B., Boniatti M.M., Wawrzeniak I.C. [et al.] // Rev Assoc Med Bras. – 2013. – № 59 (3). – P. 241–247.
3. Robert, H. Dysfonctions sexuelles après traumatisme crânien: revue systématique de la littérature [Sexual dysfunctions after traumatic brain injury: Systematic review of the literature] / H. Robert, B. Pichon, R. Haddad // Prog Urol. – 2019. – Vol. 29. – № 11. – P. 529-543.
4. The Association Between Ventriculo-Peritoneal Shunt and Acute Appendicitis in Patients with Traumatic Brain Injury: A 14-Year, Population-Based Study / S.W. Lim, K.H. Ao, C.H. Ho [et al.] // World Neurosurg. – 2017. – № 103.
5. Hypothermia for Intracranial Hypertension after Traumatic Brain Injury / P.J. Andrews, H.L. Sinclair, A. Rodriguez [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2015. – Vol. 373. – № 25. – P. 2403-2412.
6. Drossman, D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV / D.A. Drossman // Gastroenterology. – 2016. – Vol. 150. – № 6. – P. 1262-1268.
7. Costs of care after traumatic brain injury / J.L. Ponsford, G. Spitz, F. Cromarty [et al.] // J Neurotrauma. – 2013. – Vol. 30. – № 17. – P. 1498-505.
8. Potential of using an assistive technology to address meal preparation difficulties following acquired brain injury: clients' and caregivers' perspectives / S. Zarshenas, M. Gagnon-Roy, M. Couture [et al.] // Disability and Rehabilitation: Assistive Technology. – 2023. – Vol. 18. – Potential of using an assistive technology to address meal preparation difficulties following acquired brain injury. – № 4. – P. 458-466.

9. Гусев, Е.И. Неврология. Национальное руководство / Е.И. Гусев, А.Н. Коновалов, А.Б. Гехт. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 688 с. – ISBN 978-5-9704-3079-8. – Текст: непосредственный.
10. Kuriakose, D. Pathophysiology and Treatment of Stroke: Present Status and Future Perspectives / D. Kuriakose, Z. Xiao // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21. – № 20. – P. 7609.
11. French Society of Anaesthesia; Intensive Care Medicine; in partnership with Association de neuro-anesthésie-réanimation de langue française (ANARLF); French Society of Emergency Medicine (Société Française de Médecine d'urgence (SFMU)); Société française de neurochirurgie (SFN); Groupe francophone de réanimation et d'urgences pédiatriques (GFRUP); Association des anesthésistes-réanimateurs pédiatriques d'expression française (ADARPEF). Management of severe traumatic brain injury (first 24 hours) / T. Geeraerts, L. Velly, L. Abdennour [et al.] // *Anaesth Crit Care Pain Med.* – 2018. – Vol. 37. – № 2. – P. 171-186.
12. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009-2010) / Л.В. Стаховская, О.А. Ключихина, М.Д. Богатырева, В.В. Коваленко // *Журнал неврологии и психиатрии.* – 2013. – № 5. – С. 4-10.
13. Стрельникова, И.А. Опыт применения аппарата VOCASTIM у больных с дисфагией в остром периоде инсульта / И.А. Стрельникова, И.Е. Повереннова, М.А. Неклюдова // *Практическая медицина.* – 2013. – Т. 1. – № 66. – С. 23-27.
14. Kondrup, J. Nutrition risk screening in the ICU / J. Kondrup // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* – 2019. – № 22. – P. 159-161.
15. Программа для ЭВМ № 2024684659 Российская Федерация. Адаптивная и персонализированная бактериофаготерапия: № 2024683488: заявл. 11.10.2024: опубли. 21.10.2024 / Гречко А.В., Петрова М.В., Кузовлев А.Н., Яковлев А.А., Юрьев М.Ю., Янкевич Д.С., Поляков П.А., Белобородова Н.В., Черневская Е.А., Зурабов А.Ю., Зурабов Ф.М., Попова В.М., Гуркова М.М.; заявители ФНКЦ РР, НПЦ «МикроМир». – 1 с.
16. Нутритивно-метаболическая терапия у пациентов в хроническом критическом состоянии после церебральной катастрофы: пособие для врачей /

К. Ю. Крылов, А. В. Гречко, М. В. Петрова [и др.] // – Москва: Грин Принт, 2018. – 40 с. – ISBN 978-5-6040695-5-4. – EDN XSIWNN.

17. Никитин, М.В. Восстановление речи и других высших психических функций у пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, на стадии реабилитации в условиях санаторного комплекса / М.В. Никитин, Н.Н. Шонгина, И.М. Чукина // *Colloquium-journal*. – 2019. – Т. 5. – № 29. – С. 37-39.

18. Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new horizon for surgical intensive care / L.F. Gentile, A.G. Cuenca, P.A. Efron, D. Ang [et al.] // *J Trauma Acute Care Surg*. – 2012. – № 72(6). – P. 1491-1501.

19. Дибиров, М.Д. Пролежни: профилактика и лечение / М.Д. Дибиров // *Стационарзамещающие технологии: Амбулаторная хирургия*. – 2016. – Т. 1. – № 2. – С. 55-63.

20. Актуальные вопросы хирургической коррекции декубитальных язв (обзор) / Э.Г. Османов, А.М. Шулутко, С.Ю. Слепнев [и др.] // *Московский хирургический журнал*. – 2021. – № 2(76). – С. 77-86. – DOI 10.17238/issn2072-3180.2021.2.77-86.

21. Формирование коморбидности у пациентов с тяжёлым повреждением мозга и исходом в хроническое критическое состояние (обзор) / А.Л. Парфенов, М.В. Петрова, И.М. Пичугина [и др.] // *Общая реаниматология*. – 2020. – Т. 16. – № 4. – С. 72-89.

22. The Combination of High-Frequency Electrical Stimulation and Fibrin Glue in the Treatment of Decubital Ulcers in Patients After Brain Damage: a Pilot Study Study / A. Altukhov, A. Shaybak, A. Yakovlev [et al.] // *Georgian Medical News*. – 2022. – № 322. – P. 80-85.

23. Activation of Repair Processes in Patients with Bedsores Using Pulsed Radio-Frequency Currents / S.V. Belov, Y.K. Danyleiko, A.B. Egorov [et al.] // *Biomedical Engineering*. – 2021. – Vol. 55. – № 3. – P. 169-174.

24. Complex decubitus ulcer therapy in a patient in chronic critical condition: a case report / A.V. Yakovleva, A.A. Yakovlev, M.V. Petrova, K.Y. Krylov // *Bulletin of Russian State Medical University*. – 2019. – № 3. – С. 36-39.

25. Морфологические аспекты заживления пролежней на фоне высокочастотной электростимуляции у пациентов с тяжёлым поражением головного мозга / А.М. Шулутко, Э.Г. Османов, Е.Л. Алтухов [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2024. – Т. 30. – № 1. – С. 7-14.
26. Высокочастотная электростимуляция пролежней у пациентов, находящихся в хроническом критическом состоянии в связи с тяжелым поражением головного мозга / А.М. Шулутко, Э.Г. Османов, Е.Л. Алтухов [и др.] // Московский хирургический журнал. – 2023. – № 2. – С. 74-82.
27. Применение показателей регенерации декубитальных язв в комплексной оценке нутритивного статуса пациентов в хроническом критическом состоянии / А.В. Яковлева, Е.Л. Алтухов, К.М. Горшков [и др.] // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2020. – Т. 23. – № 1. – С. 63-68.
28. Объективизация выбора лечебной тактики при декубитальных язвах у пациентов, находящихся в хроническом критическом состоянии в связи с поражением головного мозга / А.А. Яковлев, А.М. Шулутко, Э.Г. Османов [и др.] // Московский хирургический журнал. – 2020. – № 2 (72). – С. 90-96.
29. Нутритивная поддержка пациентов с хроническим нарушением сознания / А.Е. Шестопалов А.А. Яковлев, М.В. Петрова [и др.] // Хронические нарушения сознания: национальное руководство. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2025. – С. 136-142.
30. Лечение декубитальных язв / К.В. Лядов, А.М. Шулутко, Э.Г. Османов, С.Ю. Слепнев [и др.] // Хронические нарушения сознания: национальное руководство. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2025. – С. 258-274.
31. Nutrition Management in Neurogenic Dysphagia. / M.V. Petrova, A.E. Shestopalov, A.V. Yakovleva [et al.] // Dysphagia - New Advances. – IntechOpen. – 2022. – P. 267-276.
32. Анализ эпидемиологических показателей повторных инсультов в регионах Российской Федерации (по итогам территориально-популяционного регистра 2009–2014 гг.) / Л.В. Стаховская, О.А. Ключихина, М.Д. Богатырева, С.А. Чугунова // Consilium Medicum. – 2016. – Т. 18. – № 9. – С. 8-11.

33. Чрескожная эндоскопическая гастростомия – метод выбора для длительного энтерального питания / В.Л. Белевич, Е.Ю. Струков, А.О. Бреднев [и др.] // Новости хирургии. – 2014. – Т. 22. – № 6. – С. 750-754.
34. Вахонин, А.Ю. Опыт применения чрескожной эндоскопической гастростомии в интенсивной терапии по коррекции трофического статуса больных / А.Ю. Вахонин, С.А. Добродеев, С.М. Козин // Российский медицинский журнал. – 2009. – № 5. – С. 22-27.
35. Rescuing mitochondria in traumatic brain injury and intracerebral hemorrhages - A potential therapeutic approach / M. Ahluwalia, M. Kumar, P. Ahluwalia [et al.] // *Neurochemistry International*. – 2021. – № 150. – P. 105192.
36. Rozing, M.P. Electroconvulsive therapy and later stroke in patients with affective disorders / M.P. Rozing, M.B. Jorgensen, M. Osler // *Br J Psychiatry*. – 2019. – Vol. 214. – № 3. – P. 168-170.
37. Antibiotic resistance of gram-negative pathogens of nosocomial pneumonia in patients of the intensive care unit / S.A. Pervukhin, I.A. Statsenko, E.Yu. Ivanova [et al.] // *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. – 2019. – № 21(1). – P. 62-68. (In Rus).
38. Система этапной нейрореабилитации реанимационных пациентов с тяжелыми повреждениями головного мозга / А.В. Гречко, А.Н. Кузовлев, А.А. Яковлев, М.В. Петрова // *Инвалидность в XXI веке. Медико-социальная реабилитация и здоровьесбережение населения России: монография*. – 2023. – М.: БФ ЭСКО. – С. 69-223.
39. Об утверждении порядка организации медицинской реабилитации взрослых: Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 июля 2020 № 788н. – Текст: электронный // Официальный интернет-портал правовой информации: [сайт]. – <http://www.pravo.gov.ru> (дата обращения: 25.09.2020).
40. Реабилитация в отделении реанимации и интенсивной терапии (РеабИТ). Методические рекомендации Союза реабилитологов России и Федерации

анестезиологов и реаниматологов / А.А. Белкин, А.М. Алашеев, В.А. Белкин [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2022. – № 2. – С. 7-40.

41. Реабилитация пациентов в хронических критических состояниях вследствие повреждений головного мозга в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии: опыт федерального научно-клинического центра / А.В. Гречко, И.В. Молчанов, М.В. Петрова, И.В. Пряников // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2018. – Т. 21. - № 1-2. – С. 22-29.

42. Beta-blocker exposure in the absence of significant head injuries is associated with reduced mortality in critically ill patients / M. Bukur, T. Lustenberger, B. Cotton [et al.] // Am. J. Surg. – 2012. – № 204. – P. 697-703.

43. Phase I clinical trial for the feasibility and safety of remote ischemic conditioning for aneurysmal subarachnoid hemorrhage / N.R. Gonzalez, M. Connolly, J.R. Dusick [et al.] // Neurosurgery. – 2014. – № 75. – P. 590-598.

44. Russian multicenter observational clinical study “Register of respiratory therapy for patients with stroke (RETAS)”: infectious complications of mechanical ventilation / V.I. Ershov, A.A. Belkin, V.I. Gorbachev [et al.] // Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology. – 2023. – № 1. – P. 19-25. (In Russ.)

45. Critical care: Meeting protein requirements without overfeeding energy / S. Taylor, N. Dumont, R. Clemente [et al.] // Clinical Nutrition ESPEN. – 2016. – № 11. – P. e55-e62.

46. Klamroth-Marganska, V. Stroke Rehabilitation: Therapy Robots and Assistive Devices / V. Klamroth-Marganska // Advances in Experimental Medicine and Biology. – 2018. – № 1065. – P. 579-587.

47. Outcome assessment after traumatic brain injury / T. McMillan, E.D. Bigler, G. Teasdale [et al.] // Lancet Neurology. – 2018. – Vol. 17. – № 4. – P. 299.

48. Understanding Acquired Brain Injury: A Review / L. Goldman, E.M. Siddiqui, A. Khan et al. // Biomedicines. – 2022. – Vol. 10. - № 9. – P. 2167.

49. Roenn-Smidt, H. Body and identity in physiotherapy after stroke / H. Roenn-Smidt, M. Jensen, H. Pallesen // Physiother Theory Practice. – 2021. – Vol. 37. – № 10. – P. 1067-1079.

50. Antibacterial therapy and attitude to the problem of antibiotic resistance in medical practice / O.S. Fedorova, S.V. Fedosenko, M.M. Fedotova, V.P. Chigrina // Preventive medicine. – 2021. – № 24(10). – P. 106-118. (In Rus.)
51. Traumatic brain injury: progress and challenges in prevention, clinical care, and research. / Maas AIR, Menon DK, Manley GT [et al.] // Lancet Neurology. – 2022. – Vol. 21. – № 11. – P. 1004-1060.
52. Takeda, K. Review of devices used in neuromuscular electrical stimulation for stroke rehabilitation / K. Takeda, G. Tanino, H. Miyasaka // Med Devices (Auckl). – 2017. – № 10. – P. 207-213.
53. Mollayeva, T. Traumatic brain injury: sex, gender and intersecting vulnerabilities / T. Mollayeva, S. Mollayeva S, A. Colantonio // Nat Rev Neurol. – 2018. – № 14. – P. 711-722.
54. Predictors of Percutaneous Endoscopic Gastrostomy Placement in Acute Ischemic Stroke / K. Brown, C. Cai, A. Barreto [et al.] // J Stroke Cerebrovasc Dis. – 2018. – Vol. 27. – № 11. – P. 3200-3207.
55. Sugar for the brain: The role of glucose in physiological and pathological brain function / P. Mergenthaler, U. Lindauer, G.A. Dienel [et al.] // Trends Neurosci. – 2013. – № 36. – P. 587-597.
56. Machado, R. Low-level laser therapy in the treatment of pressure ulcers: systematic review / R. Machado, S. Viana, G. Sbruzzi // Lasers Med Sci. – 2017. – Vol. 32. – № 4. – P. 937-944.
57. Spinal Cord Stimulation: Comparing Traditional Low-frequency Tonic Waveforms to Novel High Frequency and Burst Stimulation for the Treatment of Chronic Low Back Pain / A. Morales, R.J. Yong, A.D. Kaye [et al.] // Curr Pain Headache Rep. – 2019. – № 23. – P. 1-7.
58. Understanding Acquired Brain Injury: A Review / L. Goldman, E.M. Siddiqui, A. Khan [et al.] // Biomedicines. – 2022. – Vol. 10. – № 9. – P. 2167.
59. Chang, D.C. Changes in membrane structure induced by electroporation as revealed by rapid-freezing electron microscopy / D.C. Chang, T.S. Reese. // Biophys J. – 1990. – Vol. 58. – № 1. – P. 1-12.

60. Silber, A.P. Etudes of critical medicine / A.P. Silber. – Moscow: MEDpress-inform, 2022. – № 29-30. (In Rus.).
61. Volovici, V. Cerebrospinal Fluid Drainage and Subarachnoid Hemorrhage-Proper Timing of Conversion to Ventriculoperitoneal Shunting / V. Volovici, R. Dammers // *World Neurosurg.* – 2022. – № 162. – P. 1-2.
62. Low-temperature plasmas at atmospheric pressure: toward new pharmaceutical treatments in medicine / M. Yousfi, N. Merbahi, A. Pathak [et al.] // *Fundam. Clin. Pharmacol.* – 2014. – № 28. – P. 123-135.
63. Multi-disciplinary rehabilitation for acquired brain injury in adults of working age / L. Turner-Stokes, A. Nair, I. Sedki [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2005. – № 3.
64. Functional connectivity of anterior insula predicts recovery of patients with disorders of consciousness / L. Zhang, L. Luo, Z. Zhou [et al.] // *Front Neurol.* – 2018. – № 9. – P. 1-10.
65. Electrical stimulation for treating: pressure ulcers / M. Arora, L.A. Harvey, J.V. Glinsky [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2020. – Vol. 1. – № 1. – P. CD012196.
66. End-user and clinician perspectives on the viability of wearable functional electrical stimulation garments after stroke and spinal cord injury / B. Moineau, M. Myers, S.S. Ali [et al.] // *Disabil Rehabil Assist Technol.* – 2021. – Vol. 16. – № 3. – P. 241-250.
67. Delayed intracerebral hemorrhage after ventriculo-peritoneal shunt procedure: two case reports and a review of literature / X.T. Wang, L.Y. Zhang, H.T. Lv [et al.] // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2021. – Vol. 25. – № 19. – P. 6093-6100.
68. Matched Cohort Analysis of the Effects of Limb Remote Ischemic Conditioning in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage / A.N. Laiwalla, Y.C. Ooi, R. Liou [et al.] // *Transl. Stroke Res.* – 2016. – № 7. – P. 42-48.
69. Whyte, J. Disorders of consciousness: outcomes, comorbidities, and care needs / J. Whyte, R. Nakase-Richardson // *Arch Phys Med Rehabil.* – 2013. – Vol. 94. – № 10. – P. 1851-1854.

70. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit / P. Singer, A.R. Blaser, M.M. Berger [et al.] // *Clin Nutr.* – 2019. – Vol. 38. – № 1. – P. 48-79.
71. Extracellular Adenosine Triphosphate Binding to P2Y1 Receptors Prevents Glutamate-Induced Excitotoxicity: Involvement of Erk1/2 Signaling Pathway to Suppress Autophagy. *Front* / Y. Xiong, D. Zhou, K. Zheng [et al.] // *Neurosci.* – 2022. – № 16. – P. 901688.
72. Pacher, P. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease / P. Pacher, J.S. Beckman, L. Liaudet // *Physiol. Rev.* – 2007. – № 87. – P. 315-424.
73. The relationship between nutritional intake and clinical outcomes in critically ill patients: Results of an international multicenter observational study / C. Alberda, L. Gramlich, N. Jones [et al.] // *Intensive Care Medicine.* – 2009. – № 35. – P. 1728-1737.
74. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме: в 3 т. / под ред. акад. РАМН А.Н. Коновалова, проф. Л.Б. Лихтермана, проф. А.А. Потапова. — М.: АНТИДОР, 1998. — Том 1. — 550 с.
75. Amyloid beta 1-42 and tau in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury / G. Franz, R. Beer, A. Kampfl [et al.] // *Neurology.* – 2003. – № 60. – P. 1457-1461.
76. Lower complication rates for cranioplasty with peri-operative bundle / C. Le, K.H. Guppy, Y.V. Axelrod [et al.] // *Clin Neurol Neurosurg.* – 2014. – № 120. – P. 41-44.
77. Shenkin, A. Serum prealbumin: Is it a marker of nutritional status or of risk of malnutrition / A. Shenkin // *Clin. Chem.* – 2006. – № 52. – P. 2177-2179.
78. Holmes Gregory, M. Gastrointestinal dysfunction after spinal cord injury / M. Holmes Gregory, N. Blanke Emily // *Exp Neurol.* – 2019. – № 320.
79. Endothelial glycocalyx in acute care surgery - what anaesthesiologists need to know for clinical practice / D. Astapenko, J. Benes, J. Pouska [et al.] // *BMC Anesthesiology.* – 2019. – Vol. 19. – № 1. – Article no. 238. – doi: 10.1186/s12871-019-0896-2.
80. Data Mining to Understand How Health Status Preceding Traumatic Brain Injury Affects Functional Outcome: A Population-Based Sex-Stratified Study / V. Chan,

M. Sutton, T. Mollayeva [et al.] // Arch Phys Med Rehabil. – 2020. – № 101. – P. 1523-1531.

81. Wei, M. An overview of percutaneous endoscopic gastrostomy tube placement in the intensive care unit / M. Wei, E. Ho, P. Hegde // J Thorac Dis. – 2021. – Vol. 13. – № 8. – P. 5277-5296.

82. Application of photodynamic therapy, laser therapy, and a cellulose membrane for calcaneal pressure ulcer treatment in a diabetic patient: A case report / L. Rosa, F. da Silva, R. Vieira [et al.] // Photodiagnosis Photodyn Ther. – 2017. – № 19. – P. 235-238.

83. Depletion of microglia exacerbates postischemic inflammation and brain injury / W.N. Jin, S.X. Shi, Z. Li [et al.] // J. Cereb. Blood Flow. Metab. – 2017. – № 37. – P. 2224-2236.

84. Meningiomas may be a component tumor of multiple endocrine neoplasia type 1 / B. Asgharian, Y.J. Chen, N.J. Patronas [et al.] // Clinical Cancer Research. – 2004. – № 10. – P. 869-880.

85. Chronic critical illness: are we saving patients or creating victims? / S.N. Loss, D.S.L. Nunes, O.S. Franzosi [et al.] // Rev Bras Ter Intensiva. – 2017. – № 29(1). – P. 87-95.

86. Nomogram of Predictors for Shunt-Dependent Hydrocephalus in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Receiving External Ventricular Drain Insertion: A Single-Center Experience and Narrative Review / Y.C. Yang, C.H. Yin, K.T. Chen [et al.] // World Neurosurg. – 2021. – № 150. – P. e12-e22.

87. Timing of Onset and Burden of Persistent Critical Illness in Australia and New Zealand: A Retrospective, Population-Based Observational Study / T.J. Iwashyna, C.L. Hodgson, D. Pilcher [et al.] // Lancet Respir Med. – 2016. – Vol. 4. – № 7. – P. 566-573.

88. Constraint-induced aphasia therapy for patients with aphasia: A systematic review / G. Wang, L. Ge, Q. Zheng [et al.] // International Journal of Nursing Sciences. – 2020. – Vol. 7. – № 3. – P. 349-358.

89. The Tri-Steps Model of Critical Conditions in Intensive Care: Introducing a New Paradigm for Chronic Critical Illness / V.V. Likhvantsev, L.B. Berikashvili,

- M.Y. Yadgarov [et al.] // *J Clin Med.* – 2024. – Vol. 13, № 13. – P. 3683. doi: 10.3390/jcm13133683.
90. Depletion of microglia exacerbates postischemic inflammation and brain injury / W.N. Jin, S.X. Shi, Z. Li [et al.] // *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* – 2017. – № 37. – P. 2224-2236.
91. Effectiveness of physiotherapy interventions in brain plasticity, balance and functional ability in stroke survivors: A randomized controlled trial / U.B. Rahayu, S. Wibowo, I. Setyopranoto [et al.] // *NeuroRehabilitation.* – 2020. – Vol. 47. – № 4. – P. 463-470.
92. Laser therapy in pressure ulcers: evaluation by the Pressure Ulcer Scale for Healing and Nursing Outcomes Classification / S. Palagi, I. Severo, D. Menegon [et al.] // *Rev Esc Enferm USP.* – 2015. – Vol. 49. – № 5. – P. 826-833.
93. Technology of Deep Brain Stimulation: Current Status and Future Directions / J.K. Krauss, N. Lipsman, T. Aziz [et al.] // *Nat Rev Neurol.* – 2021. – Vol. 17. – № 2. – P. 75-87.
94. The Role of Mitochondria in the Dual Effect of Low-Temperature Plasma on Human Bone Marrow Stem Cells: From Apoptosis to Activation of Cell Proliferation / S.V. Belov, Y.P. Lobachevsky, Y.K. Danilejko [et al.] // *Applied Sciences.* – 2020. – № 10. – Art. No. 8971.
95. Catecholamines mediate stress-induced increases in peripheral and central inflammatory cytokines / J.D. Johnson, J. Campisi, C.M. Sharkey [et al.] // *Neuroscience.* – 2005. – № 135. – P. 1295-1307. doi: 10.1016/j.neuroscience.2005.06.090. Epub 2005 Sep 13. PMID: 16165282.
96. Treatment of Severe Adult Traumatic Brain Injury Using Bone Marrow Mononuclear Cells / C.S.Jr. Cox, R.A. Hetz, G.P. Liao [et al.] // *Stem Cells.* – 2017. – № 35. – P. 1065-1079.
97. C-reactive protein/albumin ratio predicts 90-day mortality of septic patients / O.T. Ranzani, F.G. Zampieri, D.N. Forte, L.C. Azevedo // *PLoS One.* – 2013. – № 8(3). – P. e59321.

98. Targeting Zika Virus with New Brain- and Placenta-Crossing Peptide-Porphyrin Conjugates / T. Todorovski, D.A. Mendonça, L.O. Fernandes-Siqueira [et al.] // *Pharmaceutics*. – 2022. – № 14. – P. 738.
99. Pre-hospital and in-hospital parameters and outcomes in patients with traumatic brain injury: a comparison between German and Australian trauma registries / D.C. Engel, A. Mikocka-Walus, P.A. Cameron [et al.] // *Injury*. – 2010. – Vol. 41. – № 9. – P. 901-906.
100. Satinský, I. Perioperative nutrition in the light of guidelines (and in the shadow of practice) / I. Satinsky // *Rozhl Chir*. – 2021. – Vol. 100. – № 2. – P. 49-59.
101. Vincent, J.L. Is this patient really “(un)stable”? How to describe cardiovascular dynamics in critically ill patients / J.L. Vincent, M. Cecconi, B. Saugel // *Crit Care*. – 2019. – Vol. 23. – P. 272. doi: 10.1186/s13054-019-2551-1.
102. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition / N. Carney, A.M. Totten, C. O'Reilly [et al.] // *Neurosurgery*. – 2017. – Vol. 80. – № 1. – P. 6-15.
103. Augustine, J.R. Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans / J.R. Augustine // *Brain Research Reviews*. – 1996. – № 22. – P. 229-244.
104. Remote Ischemic Conditioning in the Prevention for Stroke-Associated Pneumonia: A Pilot Randomized Controlled Trial / B. Zhang, W. Zhao, H. Ma [et al.] // *Front. Neurol*. – 2021. – № 12. – P. 723342.
105. Evaluating a novel treatment adapting a cognitive-behavioral therapy approach for sexuality problems after traumatic brain injury: A single-case design with non-concurrent multiple baselines / E.E. Fraser, M.D. Downing, K. Haines [et al.] // *J Clin Med*. – 2022. – Vol. 11. – № 12. – P. 3525.
106. Traumatic brain injury in the Netherlands: incidence, costs and disability-adjusted life years / A.C. Scholten, J.A. Haagsma, M.J. Panneman [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9. – № 10. – P. e110905.
107. Smith, M. Monitoring intracranial pressure in traumatic brain injury / M. Smith. // *Anesth. Analg*. – 2008. – № 106. – P. 240-248.

108. ProVent Study Group Investigators. The epidemiology of chronic critical illness in the United States / J.M. Kahn, T. Le, D.C. Angus [et al.] // *Crit Care Med.* – 2015. – Vol. 43. – № 2. – P. 282-287.
109. Mechanical ventilation in patients with acute brain injury: recommendations of the European Society of Intensive Care Medicine consensus / C. Robba, D. Poole, M. McNett [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2020. – Vol. 46. – № 12. – P. 2397-2410.
110. Managing malignant cerebral infarction / J.M. Simard, J. Sahuquillo, K.N. Sheth [et al.] // *Curr. Treat. Options Neurol.* – 2011. – № 13. – P. 217-229.
111. Traumatic Brain Injury: Current Treatment Strategies and Future Endeavors / M. Galgano, G. Toshkezi, X. Qiu [et al.] // *Cell Transplant.* – 2017. – № 26. – P. 1118-1130.
112. Impairment and disability: their relation during stroke rehabilitation / E.J. Roth, A.W. Heinemann, L.L. Lovell [et al.] // *Arch Phys Med Rehabil.* – 1998. – Vol. 79. – № 3. – P. 329-335.
113. Cleaved-tau: A biomarker of neuronal damage after traumatic brain injury / S.P. Gabbita, S.W. Scheff, R.M. Menard [et al.] // *J. Neurotrauma.* – 2005. – № 22. – P. 83-94.
114. RECAST (Remote Ischemic Conditioning after Stroke Trial): A Pilot Randomized Placebo-Controlled Phase II Trial in Acute Ischemic Stroke / T.J. England, A. Hedstrom, S. O'Sullivan [et al.] // *Stroke.* – 2017. – № 48. – P. 1412-1415.
115. Development of Posttraumatic Hydrocephalus Requiring Ventriculoperitoneal Shunt After Decompressive Craniectomy for Traumatic Brain Injury: Systematic Review and Meta-analysis of Retrospective Studies / R. Fattahian, S.R. Bagheri, M. Sadeghi [et al.] // *Med Arch.* – 2018. – Vol. 72. – № 33. – P. 214-219.
116. Wischmeyer, P.E. Are we creating survivors...or victims in critical care? Delivering targeted nutrition to improve outcomes / P.E. Wischmeyer // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2016. – № 22. – P. 279-284.
117. Chamoun, R. Incidental meningiomas / R. Chamoun, K.M. Krisht, W.T. Couldwell // *Neurosurg. Focus.* – 2011. – № 31. – P. E19.

118. Евдокимова, Н.В. Умеренные бактериофаги – тайное оружие бактерий или их ахиллесова пята? / Н.В. Евдокимова, Т.В. Черненко // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2023. – № 67(1). – С. 117-123.
119. Severe traumatic brain injury: targeted management in the intensive care unit / N. Stocchetti, M. Carbonara, G. Citerio [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2017. – Vol. 16. – № 6. – P. 452-464.
120. Corps, K.N. Inflammation and neuroprotection in traumatic brain injury / K.N. Corps, T.L. Roth, D.B. McGavern // *JAMA Neurol.* – 2015. – № 72. – P. 355-362.
121. The relationship between nutritional intake and clinical outcomes in critically ill patients: Results of an international multicenter observational study / C. Aninat, L. Gramlich, N. Jones [et al.] // *Critical Care Medicine.* – 2008. – № 36(3). – P. 848-854. – DOI:10.1007/s00134-009-1567-4. – PMID: 19572118.
122. Van Dokkum, L.E.H. Brain computer interfaces for neurorehabilitation—its current status as a rehabilitation strategy post-stroke / L.E.H. Van Dokkum, T. Ward, I. Laffont // *Annals of physical and rehabilitation medicine.* – 2015. – Vol. 58. – № 1. – P. 3-8.
123. Increased levels of elastin-derived peptides in cerebrospinal fluid of patients with lacunar stroke / P. Tzvetanov, G. Nicoloff, R. Rousseff [et al.] // *Clin. Neurol. Neurosurg.* – 2008. – № 110. – P. 239-244.
124. Wiencek, C. Chronic critical illness: prevalence, profile, and pathophysiology / C. Wiencek, C. Winkelman // *AACN Adv Crit Care.* – 2010. – Vol. 21, № 1. – P. 44-61.
125. Upper limb ischemic preconditioning prevents recurrent stroke in intracranial arterial stenosis / R. Meng, K. Asmaro, L. Meng [et al.] // *Neurology.* – 2012. – № 79. – P. 1853-1861.
126. Sutcliffe, L. Percutaneous Endoscopic Gastrostomy and Mortality After Stroke in England from 2007 to 2018: A Retrospective Cohort Study / L. Sutcliffe, D. Flynn, C.I. Price // *Stroke.* – 2020. – Vol. 51. – № 12. – P. 3658-3663.
127. Evaluation of attention process training and brain injury education in persons with acquired brain injury / M.M. Sohlberg, K.A. McLaughlin, A. Pavese [et al.] // *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology.* – 2000. – Vol. 22. – № 5. – P. 656–676.

128. Development and validation of a prognostic model of swallowing recovery and enteral tube feeding after ischemic stroke / M. Galovic, A.J. Stauber, N. Leisi [et al.] // *JAMA Neurol.* – 2019. – Vol. 76. – № 5. – P. 561-570.
129. Консервативное лечение декубитальных язв с использованием физических методов воздействия (обзор) / Э.Г. Османов, А.М. Шулутко, А.А. Яковлев [и др.] // *Общая реаниматология.* – 2022. – Т. 18, № 2. – С. 83-89. DOI 10.15360/1813-9779-2022-2-83-89.
130. A retrospective analysis of changes in inflammatory markers in patients treated with bacterial viruses / R. Miedzybrodzki, W. Fortuna, B. Weber-Dabrowska, A. Górski // *Clin Exp Med.* – 2009. – № 9. – P. 303–312.
131. Efficacy and safety of neuromuscular electrical stimulation in the prevention of pressure injuries in critically ill patients: a randomized controlled trial / M.V. Baron, P.E. Silva, J. Koepp [et al.] // *Annals of Intensive Care.* – 2022. – Vol. 12. – № 1. – P. 53.
132. Risk scores for predicting dysphagia in critically ill patients after cardiac surgery / X.D. Zhou, W.H. Dong, C.H. Zhao [et al.] // *BMC Anesthesiol.* – 2019. – № 19. – P. 7.
133. Interfacing brain with computer to improve communication and rehabilitation after brain damage / A. Riccio, F. Pichiorri, F. Schettini [et al.] // *Progress in brain research.* – 2016. – Vol. 228. – P. 357-387.
134. Race, socioeconomic status, and gastrostomy after spontaneous intracerebral hemorrhage / R.M. Garcia, S. Prabhakaran, C.T. Richards [et al.] // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2020. – Vol. 29. – № 2. – P. 104567.
135. Eom, K.S. Epidemiology and Outcomes of Traumatic Brain Injury in Elderly Population: A Multicenter Analysis Using Korean Neuro-Trauma Data Bank System 2010-2014 / K.S. Eom // *J Korean Neurosurg Soc.* – 2019. – Vol. 62. – № 2. – P. 243-255.
136. Hoffman, S. Temporal trends in incidence of primary brain tumors in the United States, 1985–1999 / S. Hoffman, J.M. Propp, B.J. McCarthy // *Neuro Oncol.* – 2006. – № 8. – P. 27-37.

137. Clinical Nutrition of Critically Ill Patients in the Context of the Latest ESPEN Guidelines / A. Gostyńska, M. Stawny, K. Dettlaff [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. – 2019. – Vol. 55. – № 12. – P. 770.
138. Menon, D.K. Traumatic brain injury in 2014. Progress, failures and new approaches for TBI research / D.K. Menon, A.I. Maas // *Nat. Rev. Neurol.* – 2015. – № 11. – P. 71-72.
139. Constraint-induced aphasia therapy in post-stroke aphasia rehabilitation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / J. Zhang, J. Yu, Y. Bao [et al.] // *PLoS ONE*. – 2017. – Vol. 12. – № 8. – P. 10.
140. O'Brien, K.H. Fundamentally Innovative: The Continuing Contributions of Mark Ylvisaker / K.H. O'Brien, M.O. Krause // *Perspectives on Neurophysiology and Neurogenic Speech and Language Disorders*. – 2014. – № 24. – P. 1.
141. Beyond the Tripartite Cognition–Emotion–Interoception Model of the Human Insular Cortex / L.Q. Uddin, J. Kinnison, L. Pessoa [et al.] // *J Cogn Neurosci*. – 2017. – № 26. – P. 16-27.
142. Nutritional assessment of critically ill patients: Validation of the modified NUTRIC score. *Eur J Clin Nutr* / M.C. De Vries, W.K. Koekkoek, M.H. Opdam [et al.] // *J. Clin. Nutr.* – 2018. – № 72. – P. 428-435.
143. Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research / A. Maas, D.K. Menon, P.D. Adelson [et al.] // *Lancet Neurology*. – 2017. – № 16. – P. 987-1048.
144. The effect of an organized trauma system on mortality in major trauma involving serious head injury: a comparison of the United Kingdom and Victoria, Australia / B.J. Gabbe, G.D. Biostat, F.E. Lecky [et al.] // *Ann Surg*. – 2011. – Vol. 253. – № 1. – P. 138-143.
145. Tau isoform profile and phosphorylation state in dementia pugilistica recapitulate Alzheimer's disease / M.L. Schmidt, V. Zhukareva, K.L. Newell [et al.] // *Acta Neuropathol.* – 2001. – № 101. – P. 518-524.
146. Craig, A.D. How do you feel – now? The anterior insula and human awareness / A.D. Craig // *Nat Rev Neurosci*. – 2009. – № 10. – P. 59-70.

147. Remote ischemic conditioning combined with intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke / Y.D. He, Z.N. Guo, C. Qin [et al.] // *Ann. Clin. Transl. Neurol.* – 2020. – № 7. – P. 972-979.
148. Kapadia, N. Functional Electrical Stimulation Therapy for Retraining Reaching and Grasping After Spinal Cord Injury and Stroke / N. Kapadia, B. Moineau, M.R. Popovic // *Front Neurosci.* – 2020. – № 14. – P. 718.
149. Latin-American Intensive Care Network (LIVEN). Organizational Issues, Structure, and Processes of Care in 257 ICUs in Latin America: A Study From the Latin America Intensive Care Network / E. Estenssoro, L. Alegría, G. Murias [et al.] // *Crit Care Med.* – 2017. – Vol. 45. – № 8. – P. 1325-1336.
150. Ylvisaker, M. Perspectives on rehabilitation of individuals with cognitive impairment after brain injury: Rationale for reconsideration of theoretical paradigms / M. Ylvisaker, R. Hanks, D. Johnson-Greene // *The Journal of Head Trauma Rehabilitation.* – 2002. – Vol. 17. – № 3. – P. 191-209.
151. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe / F. Tagliaferri, C. Compagnone, M. Korsic [et al.] // *Acta Neurochir. (Wien).* – 2006. – № 148. – P. 255-268.
152. Evaluating the Accuracy of Nutritional Assessment Techniques Applied to Hospitalized Patients: Methodology and Comparisons / A.S. Detsky, J.P. Baker, R.A. Mendelson [et al.] // *J. Parenter. Enter. Nutr.* – 1984. – № 8. – P. 153-159.
153. Регресс ликвородинамических нарушений и клиники синдрома избыточного дренирования венрикуло-перитонеального шунта у пациента с последствиями тяжелой черепно-мозговой травмы, посттравматической гидроцефалией и гигантским посттрепанационным дефектом костей свода черепа после реконструкции дефекта: клинический случай / А.Н. Воробьев, И.Г. Щелкунова, Д.В. Левин, [и др.] // *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация.* – 2020. – Т. 2. – № 3. – С. 263-272.
154. Significant Upregulation of Alzheimer's beta-Amyloid Levels in a Living System Induced by Extracellular Elastin Polypeptides / C. Ma, J. Su, Y. Sun [et al.] // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 2019. – № 58. – P. 18703-18709.

155. Functional electrical stimulation of the peroneal nerve improves post-stroke gait speed when combined with physiotherapy. A systematic review and meta-analysis / M. Jaqueline da Cunha, K.D. Rech, A.P. Salazar [et al.] // *Ann Phys Rehabil Med.* – 2021. – Vol. 64. – № 1. – P. 101388.
156. Constraint-Induced Movement Therapy after Stroke / G. Kwakkel, J.M. Veerbeek, E.E.H. van Wegen [et al.] // *The Lancet. Neurology.* – 2015. – Vol. 14. – № 2. – P. 224-234.
157. The Safety and Toxicity of Phage Therapy: A Review of Animal and Clinical Studies / Liu D., Van Belleghem J.D., de Vries C.R., Burgener E [et al.] // *Viruses.* – 2021. – № 13(7). – P. 1268.
158. Magnetic resonance imaging of meningiomas: A pictorial review / J. Watts, G. Box, A. Galvin [et al.] // *Insights Imaging.* – 2014. – № 5. – P. 113-122.
159. Effect of laser therapy on expression of angio- and fibrogenic factors, and cytokine concentrations during the healing process of human pressure ulcers / J. Taradaj, B. Shay, R. Dymarek [et al.] // *Int J Med Sci.* – 2018. – Vol. 15. – № 11. – P. 1105-1112.
160. Cognitive rehabilitation for adults with traumatic brain injury to improve occupational outcomes / K.S. Kumar, S. Samuelkamaleshkumar, A. Viswanathan [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2017. – Vol. 6. – № 6. – P. CD007935.
161. Clinical Outcome After Epidural Spinal Cord Stimulation in Patients with Severe Traumatic Brain Injury / A.N. Vorobyev, A.V. Burmistrova, K.M. Puzin [et al.] // *Cureus.* – 2024. – Vol. 16. - № 7. - e65753.
162. Intervention for Executive Functions After Traumatic Brain Injury: A Systematic Review, Meta-analysis and Clinical Recommendations / M.R.T. Kennedy, C. Coelho, L. Turkstra [et al.] // *Neuropsychological Rehabilitation.* – 2008. – № 1. – P. 1-43.
163. Garments for functional electrical stimulation: Design and proofs of concept / B. Moineau, C. Marquez-Chin, M. Alizadeh-Meghbrazi [et al.] // *J Rehabil Assist Technol Eng.* – 2019. – № 6. – P. 2055668319854340.
164. Systematic Review of Sex and Gender Effects in Traumatic Brain Injury: Equity in Clinical and Functional Outcomes / T. Mollayeva, S. Mollayeva, N. Pacheco [et al.] // *Front Neurol.* – 2021. – № 12. – P. 678971.

165. Результаты применения эпидуральной стимуляции спинного мозга в тоническом и BURST режимах у пациентов со спастическим синдромом, хроническими нарушениями сознания и нейропатическим болевым синдромом на этапе реабилитации / А.Н. Воробьев, М.Д. Варюхина, К.М. Пузин [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2022. – № 9. – С. 674-684.
166. The Use of Epidural Spinal Cord Stimulation in Patients with Chronic Disorders of Consciousness – Neuroimaging and Clinical Results / A.N. Vorobiev, M.D. Varyukhina, L.A. Mayorova [et al.] // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. – 2023. – Vol. 27. – № 2. – P. 681-686.
167. Результаты применения эпидуральной стимуляции спинного мозга у пациентов с последствиями тяжелой черепно-мозговой травмы / М.Д. Варюхина, А.Н. Воробьев, Т.С. Хунаев [и др.] // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. – 2023. – Т. 15. – № S1. – С. 233-234.
168. Регресс хронического болевого синдрома, рефрактерного к фармакотерапии опиоидами, у пациента после имплантации нейростимулятора спинного мозга: клинический случай / А.В. Бурмистрова, А.Н. Воробьев, М.Д. Варюхина [и др.] // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. – 2022. – Т. 4. – № 4. – С. 283-291.
169. Barthels, D. Current advances in ischemic stroke research and therapies / D. Barthels, H. Das // Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease. – 2020. – Vol. 1866. – № 4. – P. 165260.
170. Патент № 2777483 Российская Федерация, МПК А61К 35/15 (2015.01), А61К 38/36 (2006.01), А61Р 17/02 (2006.01), А61F 13/00 (2006.01). Способ комбинированного лечения пролежней у пациентов в хроническом критическом состоянии: № 2021131558: заявл. 28.10.2021: опубл. 04.08.2022 / Шайбак А.А., Яковлев А.А., Хоробрых Т.В.; заявитель ФНКЦ РР. – 8 с.
171. Anterior Insula Regulates Multiscale Temporal Organization of Sleep and Wake Activity / M.C. Chen, W.Y. Chiang, T. Yugay [et al.] // J Biol Rhythms. – 2016. – № 31. – P. 182-193.

172. Proteins released from degenerating neurons are surrogate markers for acute brain damage / R. Siman, T.K. McIntosh, K.M. Soltesz [et al.] // *Neurobiol. Dis.* – 2004. – № 16. – P. 311-320.
173. Гидроцефалия: учебное пособие / А.И. Мидленко, О.Г. Семенов, М.А. Мидленко [и др.] // Ульяновский государственный университет. – Ульяновск: Ульяновский государственный университет, 2015. – 56 с. – EDN VCASVR.
174. Нейрохирургия = Neurosurgery: национальное руководство / ФГАУ "Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко" Министерства здравоохранения Российской Федерации; под редакцией Д. Ю. Усачёва [и др.; ред.-сост.: Л. Б. Лихтерман и др.]. – 2022. - С. 535: ил., табл., цв. ил.; ISBN 978-5-7151-0615-5.
175. Нейропластичность и восстановление нарушенных функций после инсульта / А.С. Кадыков, Н.В. Шапаронова, А.В. Белопасова [и др.] // *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация.* – 2019. – Т. 1. – № 2. – С. 32-36.
176. Kurien, M. Malnutrition in Healthcare Settings and the Role of Gastrostomy Feeding / M. Kurien, J. Williams, D.S. Sanders // *Proc Nutr Soc.* – 2017. – Vol. 76. – № 3. – P. 352-360.
177. Bates-Jensen, B.M. Validity and reliability of the Pressure Sore Status Tool / B.M. Bates-Jensen, D.L. Vredevoe, M.L. Brecht // *Decubitus.* – 1992. – Vol. 5. – № 6. – P. 20-28.
178. The effects of changes in PaCO₂ on cerebral blood volume, blood flow, and vascular mean transit time / R.L.Jr. Grubb, M.E. Raichle, J.O. Eichling [et al.] // *Stroke.* – 1974. – № 5. – P. 630-639.
179. Inflammation after trauma: Microglial activation and traumatic brain injury / A.F. Ramlackhansingh, D.J. Brooks, R.J. Greenwood [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2011. – № 70. – P. 374-383.
180. Иванова, А.В. Технологии виртуальной и дополненной реальности: возможности и препятствия применения / А.В. Иванова // *Стратегические решения и риск-менеджмент.* – 2018. – Т. 3. – № 108. – С. 88-107.

181. Nutritional Status and Mortality in the Critically Ill / K.M. Mogensen, M.K. Robinson, J.D. Casey [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2015. – № 43. – P. 2605-2615.
182. Brain network reconfiguration and perceptual decoupling during an absorptive state of consciousness / M.J. Hove, J. Stelzer, T. Nierhaus [et al.] // *Cereb Cortex.* – 2015. – № 26. – P. 3116-3124.
183. Orman, J. Epidemiology / J. Orman, J. Kraus, E. Zaloshnja // *Textbook of traumatic brain injury. 2nd edn* / Silver J.M. McAllister, T.W. Yudofsky, S.C. – American Psychiatric Association Publishing. Washington. DC. – 2011. – P. 3-22.
184. Elements virtual rehabilitation improves motor, cognitive, and functional outcomes in adult stroke: evidence from a randomized controlled pilot study / J.M. Rogers, J. Duckworth, S. Middleton [et al.] // *J Neuroeng Rehabil.* – 2019. – Vol. 16. – № 1. – P. 56.
185. Яковлев, А.Е. Стимуляция спинного мозга в лечении центрального болевого синдрома / А.Е. Яковлев // *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова.* – 2018. – № 4. – С. 99-103.
186. Chaudhary, U. Brain-computer interfaces for communication and rehabilitation / U. Chaudhary, N. Birbaumer, A. Ramos-Murguialday // *Nature Reviews Neurology.* – 2016. – Vol. 12. – № 9. – P. 513-525.
187. Finkelstein, E. The incidence and economic burden of injuries in the United States / E. Finkelstein, P.S. Corso, T.R. Miller // *Oxford University Press, USA.* – 2006.
188. Postural function in idiopathic normal pressure hydrocephalus before and after shunt surgery: a controlled study using computerized dynamic posturography (EquiTest) / F. Lundin, T. Ledin, C. Wikkelis [et al.] // *Clin Neurol Neurosurg.* – 2013. – Vol. 115. – № 9. – P. 1626-1631.
189. Анашкина, А.А. Молекулярные механизмы абберрантной нейропластичности при заболеваниях аутистического спектра (обзор) / А.А. Анашкина, Е.И. Ерлыкина // *Современные технологии в медицине.* – 2021. – Т. 13. – № 1. – С. 78–92.
190. Система детектирования фаз шагательного цикла и стимуляция спинного мозга как инструмент управления локомоцией человека / А.А. Гришин,

Е.В. Боброва, В.В. Решетникова [и др.] // Медицинская техника. – 2020. – Т. 5. – № 323. – С. 10-14.

191. Revisiting Traumatic Brain Injury: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Interventions / A. Jarrahi, M. Braun, M. Ahluwalia [et al.] // Biomedicines. – 2020. – № 8. – P. 389.

192. Kristensen, M.G.H. Neuromuscular Electrical Stimulation Improves Activities of Daily Living Post Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis / M.G.H. Kristensen, H. Busk, T. Wienecke // Arch Rehabil Res Clin Transl. – 2021. – Vol. 4. – № 1. – P. 100167.

193. Impact of multizonal decontamination of upper respiratory tract on incidence of ventilator-associated pneumonia: multicenter randomized pilot study / K.S. Lapin, E.V. Fot, V.V. Kuzkov, M.Y. Kirov // Annals of Critical Care. – 2023. – № (3). – P. 66-81.

194. Saavedra, J.M. Angiotensin II AT(1) receptor blockers as treatments for inflammatory brain disorders / J.M. Saavedra // Clin. Sci. – 2012. – № 123. – P. 567-590.

195. CDBE2010 Study Group. Cost of disorders of the brain in Europe 2010 / A. Gustavsson, M. Svensson, F. Jacobi [et al.] // Eur Neuropsychopharmacol. – 2011. – Vol. 21. – № 10. – P. 718-779.

196. Early predictors of outcome after mild traumatic brain injury (UPFRONT): an observational cohort study / J. van der Naalt, M.E. Timmerman, M.E. de Koning [et al.] // Lancet Neurology. – 2017. – Vol. 16. – № 7. – P. 532-540.

197. Guidelines for Releasing Information on the Condition of Patients / Online resource // American Hospital Association. — URL: <https://mahprm.org/resources/Guidelines%20for%20Releasing%20Information%20on%20the%20Condition%20of%20Patients.pdf> (Accessed on 25 June 2023).

198. Мусаев, М.М. Низкоинтенсивное лазерное излучение в комплексном лечении больных с венозными трофическими язвами в амбулаторных условиях: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / М.М. Мусаев. – Москва, 2008. – 24 с.

199. Meningiomas: Knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties. A RANO review / L. Rogers, I. Barani, M. Chamberlain [et al.] // *J. Neurosurg.* – 2015. – № 122. – P. 4-23.
200. Seyfried, T.N. Targeting energy metabolism in brain cancer: Review and hypothesis / T.N. Seyfried, P. Mukherjee // *Nutr. Metab.* – 2005. – № 2. – P. 30.
201. Effectiveness and safety of electrical stimulation for treating pressure ulcers: A systematic review and meta-analysis / L. Chen, Y. Ruan, Y. Ma [et al.] // *Int J Nurs Pract.* – 2022. – P. e13041.
202. Damert, H. Therapeutic options for pressure ulcers / H. Damert, F. Meyer, S. Altmann // *Zentralbl Chir.* – 2015. – Vol. 140. – № 2. – P. 193-200.
203. Biological foundations of successful bacteriophage therapy / C. Venturini, A. Petrovic Fabijan, A. Fajardo Lubian [et al.] // *EMBO Mol Med.* – 2022 Jul 7. – № 14(7). – P. e12435.
204. Mann, G. MASA: The Mann assessment of swallowing ability / G. Mann // Delmar cengage learning. – 2002.
205. Межполушарная асимметрия и личностные характеристики пользователя мозг-компьютерного интерфейса при воображении движений рук / Е.В. Боброва, В.В. Решетникова, Е.А. Вершинина [и др.] // *Доклады Российской академии наук. Науки о жизни.* – 2020. – № 495. – С. 558-561.
206. Реабилитация в отделении реанимации и интенсивной терапии (РеабИТ). Методические рекомендации Союза реабилитологов России и Федерации анестезиологов и реаниматологов / А.А. Белкин, А.М. Алашеев, В.А. Белкин [и др.] // *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова.* – 2022. – № 2. – С. 7–40. doi:10.21320/1818-474X-2022-2-7-40.
207. Хронические нарушения сознания: клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» / А.А. Белкин, Е.В. Александрова, Т.В. Ахутина [и др.] // *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова.* – 2023. – № 3. – С. 7–42.
208. Андрюков, Б.Г. Вступая в пост-антибиотиковую эру: перспективные стратегии поиска новых альтернативных стратегий борьбы с инфекционными

заболеваниями / Б.Г. Андрюков, Е.П. Недашковская // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2018. – № 3(75). – С. 36-50.

209. Correlations between gaseous and liquid-phase chemistries induced by cold atmospheric plasmas in a physiological buffer / F. Girard, M. Peret, N. Dumont [et al.] // Chem. Phys. – 2018. – № 20. – P. 9198-9210.

210. Slavin, K.V. Cervical spinal cord stimulation for prevention and treatment of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: clinical and radiographic outcomes of a prospective single-center clinical pilot study / K.V. Slavin, P. Vannemreddy // Acta Neurochir (Wien). – 2022. – Vol. 164. – № 11. – P. 2927-2937.

211. Electroporation and its relevance for cardiac catheter ablation / H.M. Fred, Wittkamp, R.van Es [et al.] // JACC: Clinical Electrophysiology. – 2018. – Vol. 4. – № 8. – P. 977-986.

212. Evidence-based cognitive rehabilitation: Recommendations for clinical practice / K.D. Cicerone, C. Dahlberg, K. Kalmar [et al.] // Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. – 2000. – Vol. 81. – № 12. – P. 1596-1615.

213. Electrical stimulation of a small brain area reverses disrupted consciousness / M.Z. Koubeissi, F. Bartolomei, A. Beltagy [et al.] // Epilepsy Behav. – 2014. – № 37. – P. 32-35.

214. Sedation of patients with disorders of consciousness during neuroimaging: Effects on resting-state functional brain connectivity / M. Kirsch, P. Guldenmund, M. Ali Bahri [et al.] // Anesth Analg. – 2017. – № 124. – P. 588-598.

215. Traumatic Brain Injury-Related Emergency Department Visits, Hospitalizations, and Deaths – United States, 2007 and 2013 / C.A. Taylor, J.M. Bell, M.J. Breiding [et al.] // MMWR Surveill. Summ. – 2017. – № 66. – P. 1-16.

216. Chronic Critical Illness and the Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism Syndrome / R.B. Hawkins, S.L. Raymond, J.A. Stortz [et al.] // Front Immunol. – 2018. – № 9. – P. 1511.

217. Lacerte, M. StatPearls. StatPearls Publishing LLC.; Treasure Island, FL, USA: 2020. Hypoxic Brain Injury / M. Lacerte, A.H. Shapshak, F.B. Mesfin // StatPearls Publishing Copyright ©. – 2020.

218. Dimyan, M.A. Neuroplasticity in the context of motor rehabilitation after stroke / M.A. Dimyan, L.G. Cohen // *Nat Rev Neurol.* – 2011. – Vol. 7. – № 2. – P. 76-85.
219. The first case of *Streptococcus intermedius* brain abscess with hemophagocytic histiocytosis / J. Zhang, J. Wang, J. Gan [et al.] // *BMC Infect. Dis.* – 2022. – № 22. – P. 627.
220. Cohn, E.M. Handbook of Neurosurgery, 7th Edition / E.M. Cohn // *Neuro-Ophthalmol.* – 2011. – № 35. – P. 54.
221. Feeney, T. Context-Sensitive Cognitive-Behavioral Supports for Young Children With TBI: A Second Replication Study / T. Feeney, M. Ylvisaker // *Journal of Positive Behavior Interventions.* – 2008. – Vol. 10. – № 2. – P. 115-128.
222. Impact of low-level laser therapy on the dynamics of pressure ulcer-induced changes considering an infectious agent and cathelicidin LL-37 concentration: a preliminary study / M. Brauncajs, K. Książczyk, A. Lewandowska-Polak [et al.] // *Postepy Dermatol Alergol.* – 2018. – Vol. 35. – № 6. – P. 582-586.
223. CDBE2010 study group; European Brain Council. The economic cost of brain disorders in Europe / J. Olesen, A. Gustavsson, M. Svensson [et al.] // *Eur J Neurol.* – 2012. – Vol. 19. – № 1. – P. 155-162.
224. Бердникович, Е.С. Восстановление речи и социальная реадaptация лиц с системным нарушением речи / Е.С. Бердникович // *Социально-гуманитарные знания.* – 2017. – № 1. – С. 159-170.
225. Monitoring nutrition in the ICU / M.M. Berger, A. Reintam-Blaser, P.C. Calder [et al.] // *Clinical Nutrition.* – 2019. – № 38. – P. 584-593.
226. C-tau biomarker of neuronal damage in severe brain injured patients: Association with elevated intracranial pressure and clinical outcome / F.P. Zemlan, E.C. Jauch, J.J. Mulchahey [et al.] // *Brain Res.* – 2002. – № 947. – P. 131-139.
227. Лидерман, Е.М. Дифференцированный подход при формировании тактики восстановительного лечения пациентов в отдаленном периоде тяжелой изолированной очаговой черепно-мозговой травмы: специальность 14.01.11 «Нервные болезни»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Лидерман Евгения Марковна; ФГОУ ДПО Институт

повышения квалификации ФМБА России. – Москва, 2012. – 22 с.: ил. – Библиогр.: с. 21. – Место защиты: ФГОУ ДПО ИПК ФМБА России. – Текст: непосредственный.

228. Сидякина, И.В. Индивидуализированный подход к реабилитации пациентов с центральной дисфагией / И.В. Сидякина, М.В. Воронова // Russian Journal of the Physical Therapy, Balneotherapy and Rehabilitation. – 2016. – Т. 15. – № 3. – С. 56-59.

229. База данных № 2024624641. База данных реанимационных пациентов: № 2024624435: заявл. 14.10.2024: опубл. 23.10.2024 / Гречко А.В., Ядгаров М.Я., Яковлев А.А., Берикашвили Л.Б., Кузовлев А.Н., Поляков П.А., Кузнецов И.В., Лихванцев В.В.: заявитель ФНКЦ РР.

230. Российская база данных реанимационных пациентов — RICD / А.В. Гречко, М.Я. Ядгаров, А.А. Яковлев [и др.] // Общая реаниматология. – 2024. – Т. 20. – № 3. – С. 22-31.

231. Activation of Tissue Reparative Processes by Glow-Type Plasma Discharges as an Integral Part of the Therapy of Decubital Ulcers / S.V. Belov, Yu.K. Danilejko, S.V. Gudkov [et al.] // Applied Sciences (Switzerland). – 2022. – Vol. 12. – № 16. – P. 8354.

232. Therapy of Pressure Sores via Activation of Regenerative Processed in Tissues by Low-Temperature Glow-Type Plasma Discharges of Glow Type / Y.K. Danileiko, V.I. Lukanin, E.L. Altukhov [et al.] // Opera Medica et Physiologica. – 2022. – Vol. 9. – № 3. – P. 15-30.

233. Device for Activating Repair Processes Using Low-Temperature Plasma Discharges in Patients with Bedsores: Optimization of Parameters and Assessment of Efficacy / S.V. Belov, S.V. Gudkov, Yu.K. Danyleiko [et al.] // Biomedical Engineering. – 2022. – Vol. 56. – № 3. – P. 151-156.

234. INCOG Guidelines for Cognitive Rehabilitation Following Traumatic Brain Injury: Methods and Overview / M.T. Bayley, R. Tate, J.M. Douglas [et al.] // Journal of Head Trauma Rehabilitation. – 2014. – Vol. 29. – № 4. – P. 290-306.

235. Неинвазивная магнитная стимуляция с эндоскопической навигацией для лечения крикофарингеальной недостаточности у пациентов в хроническом критическом состоянии / А.А. Шайбак, А.В. Яковлева, А.А. Яковлев, [и др.] //

Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121. – № 7. – С. 31-35.

236. McGinn, M.J. Pathophysiology of Traumatic Brain Injury / M.J. McGinn, J.T. Povlishock // *Neurosurg Clin N Am.* – 2016. – Vol. 27. – № 4. – P. 397-407.

237. Daly, J.J. Brain-computer interface: current and emerging rehabilitation applications / J.J. Daly, J.E. Huggins // *Archives of physical medicine and rehabilitation.* – 2015. – Vol. 96. – № 3. – P. S1-S7.

238. Патент № 2714177 Российская Федерация, МПК А61N 2/00 (2006.01), А61N 2/08 (2006.01). Способ лечения крикофарингеальной недостаточности и восстановления функции глотания: № 2019123170: заявл. 23.07.2019: опубл. 12.02.2020 / Яковлев А.А., Шайбак А.А., Гречко А.В., Сидоров И.Б., Яковлева А.В., Пряникова Н.И., Усольцева Н.И.; заявитель ФНКЦ РР. – 12 с.

239. Патент № 2741241 Российская Федерация, МПК А61В 17/00 (2006.01). Способ лечения гидроцефалии: № 2020128418: заявл. 26.08.2020: опубл. 22.01.2021 / Воробьев А.Н., Левин Д.В., Шайбак А.А., Яковлев А.А., Щелкунова И.Г.; заявитель ФНКЦ РР. – 7 с.

240. Патент № 2794585 Российская Федерация, МПК G01N 33/48 (2006.01), А61К 35/76 (2015.01), А61Р 11/00 (2006.01), А61Р 31/04 (2006.01). Способ лечения и профилактики рецидивов нозокомиальной пневмонии: № 2021120556: заявл. 13.07.2021: опубл. 21.04.2023 / Белобородова Н.В., Гречко А.В., Гуркова М.М., Зурабов А.Ю., Кузовлев А.Н., Петрова М.В., Попова В.М., Черневская Е.А., Яковлев А.А., Зурабов Ф.М.; заявитель ФНКЦ РР. – 12 с.

241. Adaptive Phage Therapy for the Prevention of Recurrent Nosocomial Pneumonia: Novel Protocol Description and Case Series / F. Zurabov, M. Petrova, A. Zurabov [et al.] // *Antibiotics.* – 2023. – Vol. 12. – № 12. – P. 1734.

242. Зильбер, А. П. Этюды критической медицины / А.П. Зильбер. – Москва: МЕДпресс-информ, 2006. – ISBN 5-98322-248-1. – EDN QLNRJN.

243. Мусаев, М.М. Низкоинтенсивное лазерное излучение в комплексном лечении больных с венозными трофическими язвами в амбулаторных условиях:

автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / М.М. Мусаев. – Москва, 2008. – 24 с.

244. Андреева, В.В. Клинико-морфологические параллели при рубцовых деформациях в области головы и шеи: специальность 3.1.16 «Пластическая хирургия», специальность 3.3.2 «Патологическая анатомия»: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Андреева Виктория Валерьевна; ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. – Москва, 2023. – 49 с.: ил. – Библиогр.: с. 45-48. – Место защиты: Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России. – Текст: непосредственный.

245. Патент № 2802761 Российская Федерация, МПК А61N 1/18 (2006.01). Способ комплексного лечения пролежней у пациентов с длительной иммобилизацией: № 2022131613: заявл. 05.12.2022: опубл. 01.09.2023 / Алтухов Е.Л., Османов Э.Г., Яковлев А.А., Шулутко А.М., Гречко А.В.; заявитель ФНКЦ РР. – 11 с.

246. Delliere, S. Is transthyretin a good marker of nutritional status / S. Delliere, L. Cynober // Clin. Nutr. – 2017. – № 36. – P. 364-370.

247. Clinical Nutrition in Critical Care Medicine – Guideline of the German Society for Nutritional Medicine (DGEM) / G. Elke, W.H. Hartl, K.G. Kreymann [et al.] // Clin Nutr ESPEN. – 2019. – № 33. – P. 220-275.

248. Application of phagotherapy in the treatment of burn patients (review) / A.E. Leontyev, I.V. Pavlenko, O.V. Kovalishena, N.V. Saperkin [et al.] // Sovremennye tehnologii v medicine. – 2020. – № 12(3). – P. 95-104 (In Rus)].

249. Prediction of Malignant Acute Middle Cerebral Artery Infarction via Computed Tomography Radiomics / X. Wen, Y. Li, X. He [et al.] // Front. Neurosci. – 2020. – № 14. – P. 708.

250. TRACK-TBI Investigators. Predictors of six-month inability to return to work in previously employed subjects after mild traumatic brain injury: A TRACK-TBI pilot study / J.K. Yue, R.R. Phelps, D.D. Hemmerle [et al.] // J Concussion. – 2021. – № 5. – P. 10.

251. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Dysphagia-Global Guidelines and Cascades Update September 2014 / J.R. Malagelada, F. Bazzoli,

- G. Boeckxstaens [et al.] // *Journal of Clinical Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 49. – № 5. – P. 370-378.
252. Hospital readmissions after stroke in patients with and without dementia who underwent gastrostomy tube placement / D. Giza, J. Lee, J. Kim [et al.] // *Arch Gerontol Geriatr*. – 2021. – № 97. – P. 104498.
253. The Effect of Walking Backward on a Treadmill on Balance, Speed of Walking and Cardiopulmonary Fitness for Patients with Chronic Stroke: A Pilot Study / K.W. Chang, C.M. Lin, C.W. Yen [et al.] // *Int J Environ Res Public Health*. – 2021. – Vol. 18. – № 5. – P. 2376.
254. Limb remote ischemic postconditioning protects against focal ischemia in rats / C. Ren, Z. Yan, D. Wei [et al.] // *Brain Res*. – 2009. – № 1288. – P. 88-94.
255. Management and prevention of refeeding syndrome in medical inpatients: an evidence-based and consensus-supported algorithm / N. Friedli, Z. Stanga, A. Culkin [et al.] // *Nutrition*. – 2018. – № 47. – P. 13-20.
256. Kozai, D. Redox Regulation of Transient Receptor Potential Channels / D. Kozai, N. Ogawa, Y. Mori // *Antioxidants & Redox Signaling*. – 2014. – № 21. – P. 971-986.
257. Acidosis-Induced Dysfunction of Cortical GABAergic Neurons through Astrocyte-Related Excitotoxicity / L. Huang, S. Zhao, W. Lu [et al.] // *PLoS ONE*. – 2015. – № 10. – P. e0140324.
258. Lifetime prevalence of traumatic brain injury in a demographically diverse community sample / J. Kissler, S.R. Waldstein, M.K. Evans [et al.] // *Brain Inj*. – 2017. – Vol. 31. – № 5. – P. 620-623.
259. Pulsatile lavage for the enhancement of pressure ulcer healing. A randomized controlled trial / H. Chester, B. Toula, W. Xiaofeng [et al.] // *Phys Ther*. – 2012. – Vol. 92. – № 1. – P. 38-48.
260. Dell, R.B. Sample size determination / R.B. Dell, S. Holleran, R. Ramakrishnan // *ILAR J*. – 2002. – № 43. – P. 207-213.
261. Chronic critical illness / J.E. Nelson, C.E. Cox, A.A. Hope, S.S. Carson // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2010. – Vol. 182. – № 4. – P. 446-454. doi: 10.1164/rccm.201002-0210CI.

262. Exoskeleton for post-stroke recovery of ambulation (ExStRA): study protocol for a mixed-methods study investigating the efficacy and acceptance of an exoskeleton-based physical therapy program during stroke inpatient rehabilitation / D.R. Louie, W.B. Mortenson, M. Durocher [et al.] // *BMC Neurol.* – 2020. – Vol. 20. – № 1. – P. 35.
263. Профилактика инфекций области хирургического вмешательства: Клинические рекомендации / Н.И. Брико, С.А. Божкова, Е.Б. Брусина [и др.] // Министерство здравоохранения Российской Федерации; Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. – Нижний Новгород: Ремедиум Приволжье, 2018. – 72 с. – ISBN 978-5-906125-53-8. – DOI 10.21145/Clinical_Guidelines_NASKI_2018. – EDN YAPLVB.
264. Endoscopic gastrostomy for nutritional support in post-stroke dysphagia / M. Patita, G. Nunes, M. Grunho [et al.] // *Nutr Hosp.* – 2021. – Vol. 38. – № 6. – P. 1126-1131.
265. Higher calorie prescription improves nutrient delivery during the first 5 days of enteral nutrition / L. Genton, Y.M. Dupertuis, J.A. Romand [et al.] // *Clin. Nutr.* – 2004. – № 23. – P. 307-315.
266. Sheu, M.J. Hepatitis C virus infection mortality trends according to three definitions with special concern for the baby boomer birth cohort / M.J. Sheu, F.W. Liang, T.H. Lu // *J. Viral. Hepat.* – 2021. – № 28. – P. 317-325.
267. Prediction of chronic critical illness in a general intensive care unit / S.H. Loss, C.B. Marchese, M.M. Boniatti [et al.] // *Rev Assoc Med Bras.* – 2013. – № 59 (3). – P. 241–247.
268. Патент № 2698933 Российская Федерация, МПК А61В 17/00 (2006.01), А61В 8/00 (2006.01), А61В 6/00 (2006.01). Способ обеспечения энтерального питания пациентов в хроническом критическом состоянии: № 2018133672: заявл. 25.09.2018; опубл. 02.09.2019 / Яковлев А.А., Шайбак А.А., Скворцов А.Е., Гречко А.В., Щелкунова И.Г., Яковлева А.В.; заявитель ФНКЦ РР. – 9 с.
269. Зверьков, А.В. Особенности профилактики нозокомиальной пневмонии у больных с острым нарушением мозгового кровообращения / А.В. Зверьков, А.П. Зузова // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* – 2013. – № 15(2). – С. 95-105.

270. Llop-Talaveron, J. An inflammation-based prognostic score, the C-reactive protein/albumin ratio predicts the morbidity and mortality of patients on parenteral nutrition / J. Llop-Talaveron, M.B. Badia-Tahull, E. Leiva-Badosa // *Clin Nutr.* – 2018. – № 37(5). – P. 1575-1583.
271. High-Frequency Electrosurgical Apparatuses with Low-Temperature Plasma Generation / S.V. Belov, Yu.K. Danileiko, S.M. Nefedov [et al.] // *Biomedical Engineering.* – 2011. – Vol. 44. – № 1. – P. 1-5.
272. Safety of bacteriophage therapy in severe *Staphylococcus aureus* infection / A. Petrovic Fabijan, R.C.Y. Lin, J. Ho [et al.] // *Nat Microbiol.* – 2020. – № 5. – P. 465–472.
273. Prevention of Nosocomial Pneumonia Recurrence Using a Bacteriophage Cocktail in Intensive Care Unit / A.V. Grechko, M.M. Gurkova, M.A. Zhdanova [et al.] // *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology.* – 2024. – № (2). – P. 39-48.
274. Патент № 2310399 Российская Федерация, МПК А61В 17/00 (2006.01), А61М 27/00 (2006.01). Способ лечения гидроцефалии: № 2006100265/14: заявл. 10.01.2006: опубл. 20.11.2007 / Титов А. В., Боровикова А. А., Трофимова Е. А. – 8 с.
275. Антибиотикоустойчивость и сепсис: сказывается ли изменение чувствительности микробной флоры к антибактериальным препаратам на исходах сепсиса у пациентов, пребывающих в хроническом критическом состоянии? / Ю.Ю. Кирячков, Р.Э. Якубцевич, П.П. Протасевич, А.В. Лемеш // *Лабораторная диагностика. Восточная Европа.* – 2023. – № 12 (1). – С. 105-120.
276. Perna, R. Rehabilitation Outcomes: Ischemic versus Hemorrhagic Strokes / R. Perna, J. Temple // *Behav Neurol.* – 2015. – № 2015. – P. 891651.
277. Treatment of Cerebral Ischemia Through NMDA Receptors: Metabotropic Signaling and Future Directions. *Front* / Y. Li, X. Cheng, X. Liu [et al.] // *Pharmacol.* – 2022. – № 13. – P. 831181.
278. Electrical stimulation to clinically identify position of the lingual nerve: results of 50 subjects with reliability and correlation with MRI / S. Aljamani, C. Youngson, F. Jarad [et al.] // *Oral Maxillofacial Surgery.* – 2022. – Vol. 26. – № 2. – P. 253-260.

279. *Здравоохранение в России [Текст]: статистический сборник / Федеральная служба государственной статистики (Росстат); [редкол.: И. Н. Шаповал - пред. и др.]*. — Москва: Росстат, — 2019. — 169 с.; ISBN 978-5-89476-470-2.
280. Risk factors for complications and mortality of percutaneous endoscopic gastrostomy insertion / G.Y. Pih, H.K. Na, J.Y. Ahn [et al.] // *BMC Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 18. – № 1. – P. 101.
281. Parenteral Nutrition: Indications, Access, and Complications / B.M. Lappas, D. Patel, V. Kumpf [et al.] // *Gastroenterol. Clin. N. Am.* – 2018. – № 47. – P. 39-59.
282. Memantine enhances recovery from stroke / H.E. López-Valdés, A.N. Clarkson, Y. Ao [et al.] // *Stroke.* – 2014. – № 45. – P. 2093-2100.
283. Enteral versus parenteral early nutrition in ventilated adults with shock: A randomised, controlled, multicentre, open-label, parallel-group study (NUTRIREA-2) / J. Reignier, J. Boisrame-Helms, L. Brisard [et al.] // *Lancet.* – 2018. – № 391. – P. 133-143.
284. Шамшурина, Н.Г. Показатели социально-экономической эффективности в здравоохранении / Н.Г. Шамшурина. – Москва: МЦФЭР, 2005. – 320 с.
285. Assessment tools and rehabilitation treatments for aprosodia following acquired brain injury: A scoping review / V. Benedetti, A. Weill-Chounlamounry, P. Pradat-Diehl [et al.] // *International Journal of Language Communication Disorders.* – 2022. – Vol. 57. – № 3. – P. 474-496.
286. Патент № 2624511 Российская Федерация, МПК G01N 33/48 (2006.01), C12Q 1/04 (2006.01). Способ оценки эффективности фаготерапии при лечении инфекционных заболеваний: № 2016132090: заявл. 03.08.2016: опубл. 04.07.2017 / Павлов В. В., Самохин А. Г., Козлова Ю. Н., Федоров Е. А., Прохоренко В. М., Кретьен С. О., Тикунова Н. В., Морозова В. В.; заявители ФГБУ "ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна", ИХБФМ СО РАН. – 14 с.
287. Адаптивная фаготерапия пациентов с рецидивирующими пневмониями (пилотное исследование) / Н.В. Белобородова, А.В. Гречко, М.М. Гуркова, [и др.] // *Общая реаниматология.* – 2021. – Т. 17. – № 6. – С. 4-14.

288. Adaptive Phage Therapy for the Prevention of Recurrent Nosocomial Pneumonia / F. Zurabov, M. Petrova, A. Zurabov [et al.] // *Bacteriophage Therapy: Recent Developments and Applications of a Renaissance*. – 2024. – P. 172-184.
289. Патент № 2817214 Российская Федерация, МПК А61В 17/00 (2006.01), А61К 35/76 (2015.01), А61Р 31/04 (2006.01). Способ профилактики послеоперационных инфекционных осложнений у нейрохирургических пациентов в хроническом критическом состоянии, обусловленном повреждением головного мозга: № 2023116823: заявл. 27.06.2023: опубл. 08.05.2024 / Гречко А.В., Петрова М.В., Яковлев А.А., Воробьев А.Н., Зурабов Ф.М., Гуркова М.М., Кузовлев А.Н., Юрьев М.Ю.; заявитель ФНКЦ РР. – 8 с.
290. Remote ischaemic conditioning for stroke: unanswered questions and future directions / S. Baig, B. Moyle, K.P.S. Nair [et al.] // *Stroke & Vascular Neurology*. – 2021. – № 6. – P. 298-309.
291. Зурабов, Ф.М. Исследование и оценка терапевтического потенциала комбинации бактериофагов *Klebsiella pneumoniae*: специальность 1.5.10 «Вирусология»: диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Зурабов Федор Михайлович; Научно-производственный центр «МикроМир». – Москва, 2024. – 169 с. – Текст: непосредственный.
292. The Role of Mitochondria in the Dual Effect of Low-Temperature Plasma on Human Bone Marrow Stem Cells: From Apoptosis to Activation of Cell Proliferation / S.V. Belov, Y.P. Lobachevsky, Y.K. Danilejko [et al.] // *Applied Sciences*. – 2020. – № 10. – Art. No. 8971.
293. Nosocomial pneumonia in adults. Russian National Recommendations / D.N. Protsenko, B.Z. Belotserkovsky [et al.] ed. B.R. Gelfand; Medical Information Agency. – Moscow. – 2016. – P. 176. (In Rus).
294. Heterogeneous recombination in steam plasma as a mechanism of affecting biological tissues / N.V. Baburin, S.V. Belov, Y.K. Danileiko [et al.] // *Doklady Physics*. – 2009. – № 54. – P. 259-261.
295. The Preventable Shunt Revision Rate: A Multicenter Evaluation / P. Dave, G.T. Venable, T.L. Jones [et al.] // *Neurosurgery*. – 2019. – Vol. 84. – № 3. – P. 788-798.

296. Global magnitude of encephalitis burden and its evolving pattern over the past 30 years / H. Wang, S. Zhao, S. Wang [et al.] // *Infect.* – 2022. – № 84. – P. 777-787.
297. Управляемая нейропластичность / А.Г. Нарышкин, Е.Г. Мочалова, Л.А. Легостаева, А.А. Зимин // *Физиология человека.* – 2020. – Т. 46. – № 2. – С. 112-120.
298. Управление и экономика здравоохранения: Учебное пособие для вузов / А. И. Вялков, В. З. Кучеренко, Б. А. Райзберг [и др.]. – 3-е издание, дополненное. – Москва: ООО Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2009. – 658 с. – ISBN 978-5-9704-0906-0. – EDN QLTEBD.
299. Formation of ROS and RNS in water electro-sprayed through transient spark discharge in air and their bactericidal effects / Z. Machala, B. Tarabova, K. Hensel [et al.] // *Plasma Process. Polym.* – 2013. – № 10. – P. 649-659.
300. Epidemiology of Traumatic Brain Injury in Europe: A Living Systematic Review / A. Brazinova, V. Rehorcikova, M.S. Taylor [et al.] // *J Neurotrauma.* – 2021. – Vol. 38. – № 10. – P. 1411-1440.
301. Model for Mild Traumatic Brain Injury that Induces Limited Transient Memory Impairment and Increased Levels of Axon Related Serum Biomarkers / E. Rostami, J. Davidsson, K.C. Ng [et al.] // *Front. Neurol.* – 2012. – №3. – P. 115.
302. Complications following cranioplasty and relationship to timing: a systematic review and meta-analysis / J.C. Malcolm, R.S. Rindler, J.K. Chu [et al.] // *J Clin Neurosci.* – 2016. – № 33. – P. 39-51.
303. Neurogenesis and inflammation after ischemic stroke: What is known and where we go from here / M.K. Tobin, J.A. Bonds, R.D. Minshall [et al.] // *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* – 2014. – № 34. – P. 1573-1584.
304. Effect of cranioplasty timing on the functional neurological outcome and postoperative complications / A. Aloraidi, A. Alkhaibary, A. Alharbi [et al.] // *Surgical Neurology International.* – 2021. – Vol. 12. – P. 264.
305. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дисфагии / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, А.С. Трухманов [и др.] // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – 2015. – Т. 5. – № 10. – С. 34-38.

306. Профилактика рецидивов нозокомиальных пневмоний с использованием комплекса бактериофагов в ОРИТ / А.В. Гречко, М.М. Гуркова, М.А. Жданова [и др.] // Анестезиология и реаниматология (Медиа Сфера). – 2024. – № 2. – С. 39-48.
307. Патент № 2818910 Российская Федерация, МПК А61К 35/76 (2015.01), А61Р 11/00 (2006.01), А61Р 31/04 (2006.01). Способ профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, у пациентов, находящихся в хроническом критическом состоянии: № 2023122530: заявл. 30.08.2023: опубл. 07.05.2024 / Гречко А.В., Петрова М.В., Черневская Е.А., Белобородова Н.В., Гуркова М.М., Зурабов А.Ю., Зурабов Ф.М., Юрьев М.Ю., Кузовлев А.Н., Яковлев А.А.; заявитель ФНКЦ РР. – 16 с.
308. Телианиди, А.Г. Лазерное лечение и антиоксиданты в лечении длительно незаживающих ран и трофических язв, и больных сахарным диабетом: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / А.Г. Телианиди. – Москва, 1999. – 21 с.
309. Aziz, Z. Electromagnetic therapy for treating pressure ulcers / Z. Aziz, S. Bell-Syer // Cochrane Database Syst Rev. – 2015. – Vol. 2015. – № 9. – P. CD002930.
310. A shunt lost in the mists of time / R.K. Kutty, S.B. Sreemathyamma, J.L. Sivanandapanicker [et al.] // Childs Nerv Syst. – 2019. – Vol. 35. – № 12. – P. 2427-2430.