

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

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва - 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук, доцент

Кузовлев Артем Николаевич

Официальные оппоненты:

Григорьев Евгений Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, заместитель директора по научной и лечебной работе

Кондратьев Анатолий Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А.Л.Поленова – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научно-исследовательская лаборатория нейропротекции и нейрометаболических нарушений, заведующий лабораторией

Плотников Георгий Павлович, доктор медицинских наук, Государственное учреждение здравоохранения «Липецкая областная клиническая больница», руководитель Центра анестезиологии и реанимации, заместитель главного врача по анестезиологии и реанимации

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «25» сентября 2025 года в 12:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.30 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 101000, г.Москва, Сверчков переулок, д.5, Научно-практический центр интервенционной кардиоангиологии.

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Zubovskiy bulvar, d. 37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета ДСУ 208.001.30
кандидат медицинских наук



Церетели Нино Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Количество пациентов, находящихся в хроническом критическом состоянии (ХКС), ежегодно увеличивается и может удвоиться в следующие десятилетия. В то же время, общая выживаемость в данной категории пациентов составляет не более 40–50 % (Парфенов А.Л., и др., 2020; Loss H.S., et al., 2017). Данные литературы указывают на то, что эти больные имеют серьезные повреждения головного мозга (инсульт, травма и др.), критическое состояние с нарушением сознания. У них отмечаются потеря массы тела, нарушения нервно-мышечных, респираторных функций, когнитивные и психологические расстройства. Это ухудшает вероятность положительного исхода лечения (Robba C., et al., 2020). Поэтому такие пациенты нуждаются в особой лечебной тактике и длительной реабилитационной программе (Парфенов А.Л. и др., 2020; Likhvantsev V.V., et al., 2024).

Тяжелые повреждения головного мозга – широкий клинический спектр заболеваний, включающий геморрагический и ишемический инсульты, а также черепно-мозговую травму (ЧМТ) (Парфенов А.Л., и др., 2020; Likhvantsev V.V., et al., 2024). Они являются жизнеугрожающими заболеваниями, которым в клинической практике уделяется особое внимание (Anaya M.A., Branscheidt M., 2019; Dixon K.J., 2017). 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 (Парфенов А.Л. и др., 2020; Piradov M.A., et al., 2020).

Частота встречаемости ЧМТ в среднем составляет 3-4 случая на 1000 населения. Ежегодно в России ЧМТ 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) (Popescu C., et al., 2015; Гусев Е.И., и др., 2022). 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 (Куо К.В., et al., 2018).

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 (GBD 2016 Stroke Collaborators, 2019; Стаховская Л.В., и др., 2013, 2016; Klamroth-Marganska V., 2018).

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 (Крылов В.В., и др., 2013).

В соответствии с современными рекомендациями, больным в раннем периоде инсульта и ЧМТ требуется обязательная госпитализация в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) (Гусев Е.И., и др., 2022; Усачев Д.Ю., и др., 2022). 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 (Geeraerts T., et al., 2018). 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 (Geeraerts T., et al., 2018).

Известно, что тяжелая травма головного мозга сопровождается развитием длительного нарушения сознания, расстройством двигательных функций, и необходимостью длительного проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ), что автоматически заставляет нас расценивать пациентов как относящихся к группе крайне высокого риска образования пролежней (Дибиров М.Д., и др., 2016). Декубитальные язвы (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 (Бурьянов А.А., и др., 2014; Османов Э.Г., и др., 2021; Османов Э.Г., и др., 2022).

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 (Сидякина И.В., и др., 2016). 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 (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 (Белевич В.Л., и др., 2015). При этом методика гастростомии является оптимальным способом (Вахонин А.Ю. и др., 2009).

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 (ЦБС). Данный симптомокомплекс ограничивает применение реабилитационных мероприятий, поддерживает и усугубляет течение ХКС и повышает риск развития новых осложнений и летального исхода (Piradov M.A., et al., 2020; Яковлев А.Е., и др., 2018).

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 (Roth E.J., et al., 1998; Perna R., Temple J., 2015).

Хроническое критическое состояние – длительный процесс, где реабилитационные мероприятия сдерживаются, а зачастую и исключаются выраженной полиморбидностью пациентов (Парфенов А.Л. и др., 2020; Likhvantsev V.V., et al., 2024). 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 крико-фарингеальной недостаточности, адаптивной фаготерапии и фагопрофилактики, а также 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 (Приказ Минздрава России от 31 июля 2020 г. № 788н «Об утверждении порядка организации медицинской реабилитации взрослых»); Реабилитация в отделении реанимации и интенсивной терапии (РеабИТ). Методические рекомендации Союза реабилитологов России и Федерации анестезиологов и реаниматологов, 2022), 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: Международная Научно-техническая конференция «Микроэлектронные имплантируемые нейроинтерфейсы 2024», Национальный исследовательский университет МИЭТ, Россия, 11-12 декабря 2024; Съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов, Санкт-Петербург, Россия, 12-14 октября 2024; Международная конференция «Бактериофаги: от фундаментальных исследований к применению», Новосибирск, Россия, 21-23 сентября 2024; X съезд нейрохирургов России, Нижний Новгород, Россия, 10-13 сентября 2024; IV Международный конгресс кыргызской ассоциации нейрохирургов, Государственная резиденция президента Кыргызской республики г. Чолпон-Ата, Кыргызстан, 6-7 сентября 2024; 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; «Targeting Phage Therapy 2024» («Целевая фаготерапия 2024», гибридный формат), Мальта, Мальта, 20-21 июня 2024; Конференция нейрохирургов и неврологов Центрального Федерального округа «Новые технологии лечения и реабилитации пациентов с патологией ЦНС» Ярославль 30-31 мая 2024; IX Московский городской съезд анестезиологов и реаниматологов, Москва, Россия, 19-20 апреля 2024; XXIII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Поленовские чтения», НМИЦ им. В.А. Алмазова, Россия, 11-12 апреля 2024; Межведомственная медицинская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы медицинской реабилитации», Москва, Россия, 8-9 ноября 2023; Конференция РГСУ «Актуальные вопросы медико-социальной помощи и реабилитации, а также подготовки высококвалифицированных кадров», Россия, 22 июня 2023; XV Международный конгресс «Нейрореабилитация», Москва, Новый Арбат, 36. 1-2 июня 2023, Москва, Россия, 1-2 июня 2023; Международная научно-практическая конференция «Хронические раны у детей и

взрослых», Москва, 18-19 мая 2023, Москва, Россия, 18-19 мая 2023; XXII Всероссийская научно-практическая конференция «Поленовские чтения», Санкт-Петербург, Россия, 12-15 апреля 2023; 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; 6-й Российский конгресс с международным участием «Физическая и реабилитационная медицина», Москва, Россия, 15-16 декабря 2022; I Международная Российско-Сирийская конференция по здравоохранению «Пути Авиценны», Сеченовский университет, Россия, 11 октября 2022; Международная научно-практическая конференция «Эксперимент в хирургии и онкологии», Курск, КГМУ, Россия, 14-16 сентября 2022; Конференция «Реабилитационные технологии в интенсивной терапии. Выбор эффективных методик», Москва, Россия, 20 мая 2022; XXI Всероссийская научно-практическая конференция «Поленовские чтения», Санкт-Петербург, Россия, 26-28 апреля 2022; 5th International Conference on Wound Care, Tissue Repair, and Regenerative Medicine, Париж, Франция, 15-16 апреля 2022; II Российская конференция с международным участием «Ревмореабилитация в XXI веке», Москва, Россия, 17-18 февраля 2022; Конференция ФНКЦ РР «Бактериофаги как альтернатива антибиотикам, доказательная медицина и клинический опыт», Дом ученых, п. Мозжинка, Россия, 27 декабря 2021; 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 статей в изданиях, индексируемых в международных базах (Web of Science, Scopus, PubMed), 2 научных статьи из списка RSCI; 10 иные публикации по результатам исследования, 5 монографий, 10 патентов.

Объем и структура 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).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Дизайн 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 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).

Блок I (оценка частоты осложнений)

В рамках первого блока сети исследований было проведено ретроспективное обсервационное 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: (1) возраст старше 18 лет; (2) прохождение курса лечения и реабилитации по поводу поражения центральной нервной системы разной этиологии с наличием ХКС; (3) 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.); (4) 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 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 реабилитации после предоперационной подготовки была выполнена пластика дефекта костей черепа.

Блок II (использование плазмы холодного тлеющего разряда для лечения ДЯ)

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.

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

Критерии включения: (1) возраст старше 18 лет; (2) прохождение курса лечения и реабилитации по поводу повреждения центральной нервной системы разной этиологии с наличием ХКС; (3) пролежни III–IV степени (полная потеря толщи покровных тканей в зоне постоянной компрессии, но не глубже собственной фасции)

Критерии исключения: (1) возраст старше 70 лет; (2) злокачественные новообразования и тяжелые соматические заболевания; (3) подозрение на развитие анаэробной инфекции в зоне декубитальных язв; (4) возникновение осложнений, требующих прерывания лечения; (5) 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.

2 группа (комбинированное лечение): терапия соответствовала таковой в группе 1 и была дополнена использованием плазмы холодного тлеющего разряда (ПХТР). Процедура проводилась пациентам в первый день заживления пролежней и каждые 3–4 дня.

Гистологический анализ соскобов, бактериологическое исследование и планиметрия раны выполнялись на следующий день после начала лечения плазмой, а также на 14-й и 28-й дни. Площадь пролежней оценивали визуально с фотодокументацией. Динамика заживления дополнительно контролировалась по 13 критериям шкалы Бейтс-Дженсен.

Блок III (использование низкоэнергетической лазерной терапии 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.

Критерии включения: (1) возраст старше 18 лет; (2) прохождение курса лечения и реабилитации по поводу поражения центральной нервной системы разной этиологии с наличием ХКС; (3) пролежни II–III степени по классификации Agency For Health Care Policy and Research.

Критерии исключения: (1) возраст старше 70 лет; (2) злокачественные новообразования и тяжелые соматические заболевания; (3) подозрение на развитие анаэробной инфекции в зоне декубитальных язв; (4) возникновение осложнений, требующих прерывания лечения; (5) отказ пациента/законных представителей от продолжения участия в исследовании.

Исследуемые стратегии:

1 группа (стандартная терапия): Лечение включало антибактериальную и дезинтоксикационную терапию, коррекцию водно-электролитного и белкового баланса. При наличии очагов влажного некроза в пролежнях проводилась хирургическая обработка. Местная терапия была направлена на очищение язвы от экссудата и некротических масс, абсорбцию отделяемого и поддержание влажной среды, способствующей заживлению. Выполнялась щадящая этапная некрэктомия (дебридинг), обработка антисептиками, мазями на полиэтиленоксидной основе с переходом на современные покрытия и стимулирующие гели.

2 группа (комбинированное лечение): терапия соответствовала таковой в группе 1 и была дополнена лазерной обработкой пролежней.

Блок IV (лечение пациентов 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.

Критерии включения: (1) возраст старше 18 лет; (2) прохождение курса лечения и реабилитации по поводу поражения центральной нервной системы разной этиологии с наличием ХКС; (3) наличие крикофарингеальной дисфункции; (4) уровень сознания, при котором пациент в состоянии выполнять инструкции; (5) отсутствие противопоказаний для проведения рентгенологического исследования; (6) отсутствие противопоказаний для физиотерапии.

Критерии исключения: (1) возраст старше 70 лет; (2) злокачественные новообразования и тяжелые соматические заболевания; (3) возникновение осложнений, требующих прерывания лечения; (4) 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) (Mann G., 2002) и Functional oral intake scale (FOIS) (Crary M.A., et al., 2005) устанавливалась изначальная степень дисфагии в баллах.

1 группа (комбинированное лечение): терапия соответствовала таковой в группе 2 и была дополнена неинвазивной магнитной стимуляцией крикофарингеальной зоны.

2 группа (стандартная терапия): Стандартные лечебные мероприятия, включавшие логопедический массаж, артикуляционную гимнастику, метод «разглатывания», тренировочный метод и 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 (Патент № 2741241).

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: (1) возраст старше 18 лет; (2) прохождение курса лечения и реабилитации по поводу поражения центральной нервной системы разной этиологии с наличием ХКС; (3) 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 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 наблюдательное 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: (1) возраст старше 18 лет; (2) прохождение курса лечения и реабилитации по поводу поражения центральной нервной системы разной этиологии с наличием ХКС; (3) 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 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 ОРИТ ФНКЦ РР, с последствиями тяжелых повреждений головного мозга. 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.

Критерии включения: (1) возраст старше 18 лет, (2) хроническое критическое состояние, (3) отсутствие острой системной инфекции, требующей применения антимикробной терапии 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: (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.

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).

Адаптивная фагопрофилактика заключалась в регулярном обновлении бактериофагового препарата, разработанного НПЦ «МикроМир», за счёт добавления фагов с литической активностью против штаммов, выделенных у пациентов ФНКЦ РР. На основе локального микробиологического мониторинга в «МикроМир» направлялись изолированные культуры бактерий, к которым подбирались активные фаги методом спот-тестирования.

В результате препарат включал до 50 бактериофагов, активных против респираторных госпитальных полирезистентных патогенов: *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae subsp. ozaena*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Enterobacter cloacae*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*. Эффективность профилактики оценивалась с применением клинического и лабораторного мониторинга.

Методология исследования

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).

Воздействие плазмы холодного тлеющего разряда (ПХТР). Для клинического применения был разработан и протестирован генератор плазмы холодного тлеющего разряда (Рисунок 1). Параметры высокочастотного тока подбирались на основе анализа поведения плазмы в электролитной матрице биоткани при различных частотах (0,11; 2,64; 6,78; 13,56 МГц). Основные компоненты установки: ячейка с раствором сильного электролита - 1, осциллограф - 2, генератор тока - 3. Электроды (активный [АЕ] и нейтральный [НЕ]) размещались в ячейке с 1% раствором желатина, моделирующим ткань.

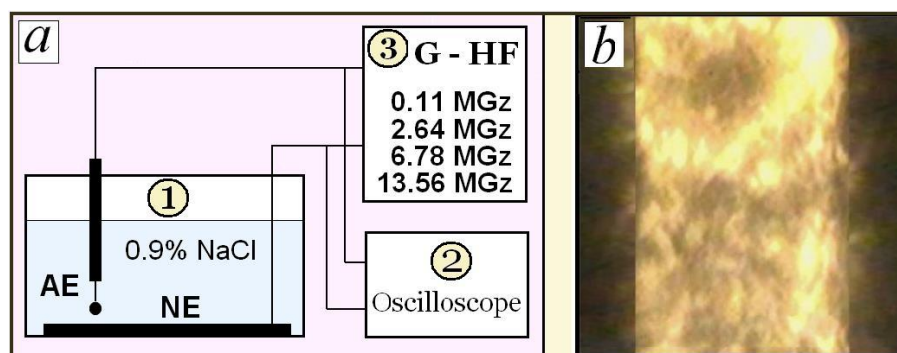


Рисунок 1 - Схема генератора плазмы холодного тлеющего разряда (а) и фотография плазмы холодного тлеющего разряда (б)

Регистрация сигналов осуществлялась с помощью электронного осциллографа (LeCroy, США). По результатам подбора оптимальных условий было создано устройство для генерации ПХТР с минимальным тепловым воздействием и активацией репаративных процессов. В клинической практике использовалась экспозиция 1,0 - 3,0 с при мощности $5,0 \pm 1,5$ Вт.

Лазерное лечение декубитальных язв (низкоэнергетическая лазерная технология – НЭЛТ). 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 $3,5 \text{ J/cm}^2$. Воздействие проводили 1,12 мин на каждую точку аппаратом Combi 400 V (GymnaUniphy, Бельгия - Германия). 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. 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).

Неинвазивная магнитная стимуляция с эндоскопической навигацией. Магнитная стимуляция крикофарингеальной зоны проводилась неинвазивно, с воздействием на проекцию подъязычной кости (тип койла: ИДУ - 02 - 100 - О; интенсивность 35 %; частота 10 Гц; 40 пакетов по 40 импульсов; пауза 6 с; длительность - 6,5 мин). Первый сеанс выполнялся под видеоэндоскопическим контролем (ларингоскопия, бронхоскопия) с визуальной коррекцией и фиксацией индуктора в оптимальном положении для прицельного воздействия.

Процедуры проводились ежедневно в одинаковом режиме. Объективная оценка состояния пациентов осуществлялась каждые 10 дней с применением инструментальных методов и шкальных оценок. Продолжительность первого курса - 10 дней, при положительной динамике курс мог быть продлён ещё на 10 дней.

Вентрикуло-перитонеальное шунтирование. Операция выполнялась в условиях общей анестезии. Пациент укладывался с поворотом головы в противоположную сторону и валиком

под плечами. После разметки и обработки операционного поля выполнялась гидропрепаровка подкожных тканей по ходу предполагаемого туннеля для перитонеального катетера: через каждые 3 - 5 см вводили по 10 мл 0,9% раствора NaCl, создавая зону гидратации для дальнейшего продвижения проводника.

Затем выполнялись кожные разрезы (в точках Кохера или Дэнди, заушной и мезагастральной областях), фрезевое отверстие в черепе, коагуляция и рассечение твёрдой мозговой оболочки (до 3 мм). После этого формировали субгалеальную полость для клапана шунта и проводили проводник через подготовленный тоннель до брюшной полости.

Пункция бокового желудочка производилась по стандартной траектории (из точки Дэнди - к наружному углу глазницы; из точки Кохера - к отверстию Монро). В брюшной полости, после рассечения брюшины (3 мм), вводили дистальный конец катетера на глубину 20–25 см. Брюшину ушивали кисетным швом, рану на животе - послойно.

Установка спинальных электродов. Восьмиконтактные электроды (Octrode®) имплантировали в шейный эпидуральный отдел под рентген-контролем, согласно инструкции производителя (Abbott Medical). После установки электрод подключали к внешнему генератору через тестовый кабель для подбора режима стимуляции. В тестовый период применяли тонический режим, режим «всплеска» или их комбинацию - в зависимости от индивидуального ответа пациента. Длительность тестирования определялась клиническим эффектом и риском инфекции. Для анализа учитывались наилучшие достигнутые результаты стимуляции.

Методы статистического анализа данных. Размер общей выборки и размер выборки каждой группы рассчитывался по результатам предыдущих исследований на аналогичных моделях и условиях по методу количественной шкалы (Dell R.B., et al., 2002). 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.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Характеристика пациентов

Клиническое исследование проведено на выборке 433 пациентов в ХКС (в результате инсульта, ЧМТ, оперативных нейрохирургических вмешательств). Схема распределения пациентов на этапы и группы в исследовании представлена на Рисунке 2.

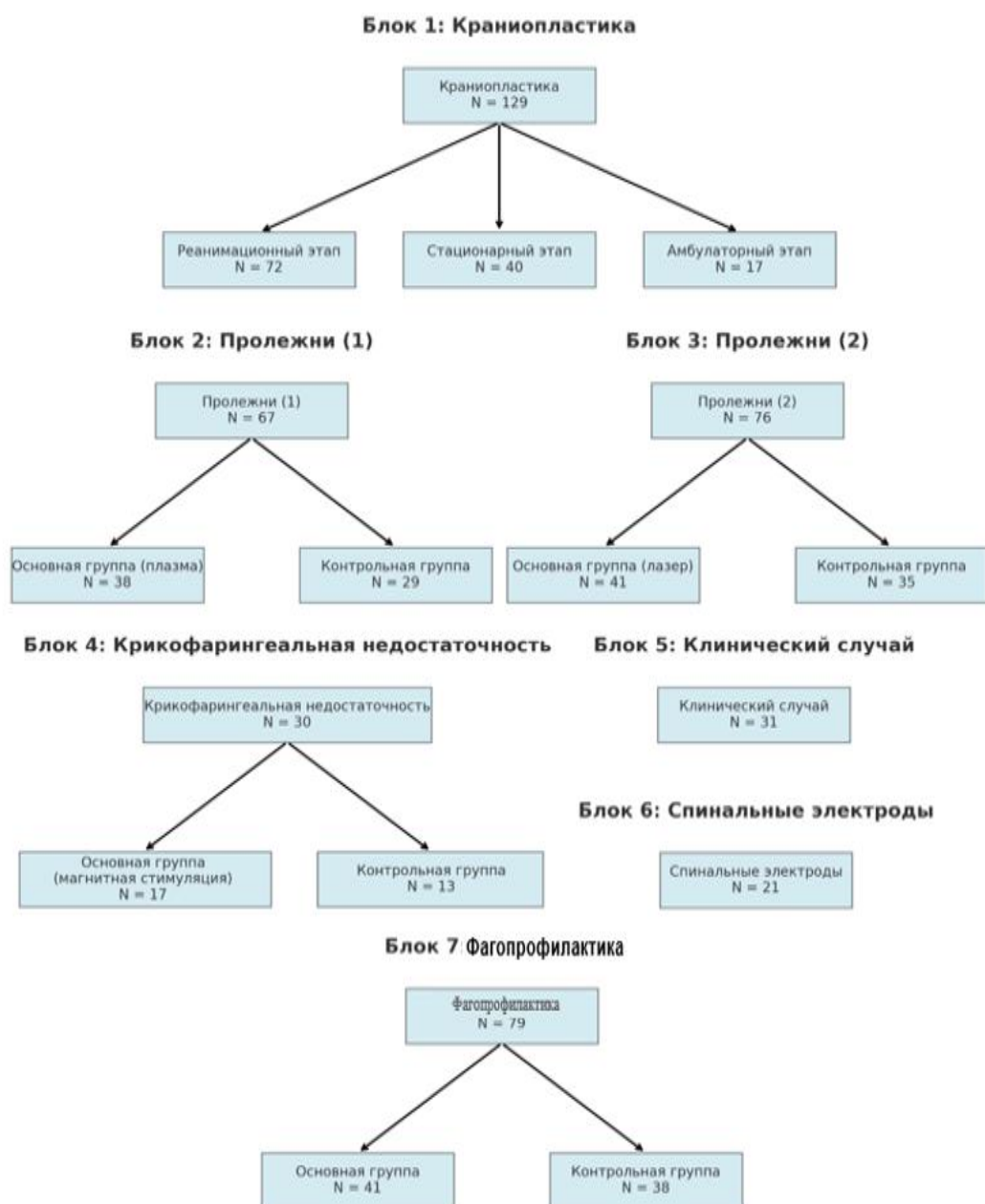


Рисунок 2 – Схема распределения пациентов на этапы и группы в исследовании

В Блок I было включено 129 пациентов, состоящих на стационарном лечении с 2018 по 2022 год: 84 мужчины (65 %) и 45 женщин (35 %). Средний возраст $43,2 \pm 13,9$ г. Повреждения центральной нервной системы у пациентов в большинстве случаев обусловлены черепно-мозговой травмой ($n = 89$), геморрагическим инсультом ($n = 28$), ишемическим инсультом ($n = 12$). Пластика дефекта костей черепа в среднем выполнялась в течение 79 суток (60-133).

В Блоке II в группу 2 (стандартная терапия + плазма холодного тлеющего разряда) вошли 38 пациентов (16 мужчин, 22 женщины, 31–76 лет, средний возраст 47 лет) с тяжелым состоянием после ОНМК, ЧМТ или удаления опухоли мозга. Пролежни локализовались преимущественно в крестцовой и ягодичной областях ($n = 32$), реже - в зоне большого вертела ($n = 3$), лопаточной ($n = 2$) и пяточной ($n = 1$). У 7 пациентов (18,4%) было несколько язв;

учитывали крупнейший дефект (площадь 5–20 см², в среднем 14,6 см²). В группе 1 (n = 29, средний возраст 50,4 года) пролежни аналогичной локализации и площади лечились стандартной терапией (антисептик, мазь на ПЭО-основе).

В Блоке III проанализированы данные 76 пациентов (32 мужчины, 44 женщины, средний возраст 50,6 лет), проходивших лечение в профильном отделении с 2017 по 2019 год. ЖКС в основном обусловлен последствиями тяжелых ЧМТ и ишемических инсультов (29,2 %), реже — оперированными опухолями (23 %), внутримозговыми кровоизлияниями (12,4 %) и гипоксическими поражениями мозга (6,2 %). Все пациенты находились под наблюдением неврологов. Демографические характеристики и степень поражения тканей в сравниваемых группах были сопоставимы (Таблица 1).

Таблица 1 – Характеристика пролежней в клинических группах Блока III

Клинические показатели	Группа 1 (n = 41)	Группа 2 (n = 35)
Длительность наличия ДЯ в среднем, мес.	4,1	3,6
Площадь ДЯ группе (min-max), см ²	5–17	4–21
Две наиболее распространенные локализации пролежней в группе	Крестец/пятка	Крестец/затылок
Общее количество ДЯ в каждой группе	65	59
Признаки гнойного воспаления ДЯ у больных при поступлении (число наблюдений)	24 (58,5 %)	20 (62,8 %)
Микробная обсемененность пролежней > 10 ⁵ микробных тел на 1 г ткани (число наблюдений)	26 (63,4 %)	23 (65,7 %)
Уровень поражения мягких тканей при ДЯ по классификации D. Ahrenholz (1991)	I–II	I–II
Количество пациентов с синдромом системного воспалительного ответа	8 (19,5 %)	5 (14,3 %)

В Блок IV включено 30 пациентов (19 мужчин, 11 женщин, средний возраст 50 ± 12 лет).

1-я группа (n = 17, магнитная стимуляция): 10 мужчин, 7 женщин (49 ± 12 лет); 5 – после ЧМТ, 8 – после ишемического инсульта, 4 – после геморрагического.

2-я группа (n = 13, стандартная терапия): 9 мужчин, 4 женщины (52 ± 12 лет); 3 – после ЧМТ, 6 – ишемического, 4 – геморрагического инсульта.

У половины отмечалась полисегментарная пневмония в восстановительной стадии. На старте у всех пациентов был уровень сознания 14 – 15 баллов по шкале Глазго. Симптоматика включала речевые нарушения, гемисиндромы и асимметричные двигательные расстройства, свидетельствующие об очаговом повреждении мозга. У всех пациентов восстановлено дыхание через трахеостому; питание - через зонд (n = 22) или гастростому (n = 8) из-за дисфагии.

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)».

В Блоке VI участвовал 21 пациент (11 мужчин, 10 женщин, средний возраст $36,4 \pm 11,6$ лет) с хроническим нарушением сознания и спастичностью после тяжелого повреждения мозга. Наиболее частой формой нарушений было минимально сознательное состояние (МСС): МСС «-» - у 8 (38,1 %), МСС «+» - у 5 (23,8 %), выход из МСС - у 1 (4,8 %). Вегетативное состояние отмечено у 7 пациентов (33,3 %). Среднее значение CRS-R до нейромодуляции составило 7 баллов (5; 11). Основная этиология - ЧМТ ($n = 10$; 47,6 %), также встречались повторные ЧМТ ($n = 7$; 33,4 %), геморрагический ($n = 3$) и ишемический инсульт ($n = 1$).

В Блок VII включены 79 пациентов. В основной группе 1 ($n = 41$) для профилактики рецидива нозокомиальной пневмонии применяли комплексный бактериофаг «Бронхофаг». Адаптивная фагопрофилактика проводилась с первых суток пребывания в ОРИТ ФНКЦ РР - ингаляционно через небулайзер по 5 мл 3 раза в день в течение всего периода наблюдения.

2. Блок I: Результаты лечения пациентов с дефектом костей черепа

В Блоке I всем пациентам после предоперационной подготовки выполнялась реконструкция костей черепа. Чаще всего применяли титановые сетки ($n = 65$; 50,4 %) и костный цемент с гентамицином ($n = 62$; 48 %). У 2 пациентов использовали аутооттрансплантаты. В 127 случаях (98,4 %) применялась 3D-моделирование и 3D-печать. На реанимационном этапе ($n = 72$; 56 %) осложнения возникли у 12 пациентов (17 %): гидроцефалия ($n = 6$), инфекции ($n = 3$), дефекты фиксации ($n = 2$), гематома ($n = 1$). На II и III этапах выполнено 40 (31 %) и 17 (13 %) операций соответственно. Средний срок операции — 73 дня для стационара и 170 дней для амбулаторных пациентов. Послеоперационные осложнения отмечены только на стационарном этапе ($n = 4$; 10 %), различия между этапами незначимы ($p = 0,187$) (Таблица 2).

Таблица 2 – Структура осложнений после восстановления дефекта костей черепа

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

Продолжение Таблицы 2

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

3. Блок II: Результаты лечения пациентов с пролежнями (использование плазмы холодного тлеющего разряда)

В Блоке II все пролежни изначально представляли собой хронические язвы с признаками воспаления и застойной репарации (некроз, фибрин, отек, экссудат). Всем 38 пациентам основной группы проводилось лечение с использованием ПХТР для стимуляции заживления. Основная группа показала ускорение репарации на 6–7 дней по сравнению с контролем ($p < 0,05$), особенно в фазу некроза (> 8 дней). Терапия ПХТР снижала экссудацию, воспаление и улучшала состояние язв по шкале Bates-Jensen к 3-й неделе (Таблица 3).

Таблица 3 – 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
Оценки декубитальных язв на 14, 21 и 28-е сутки, (шкала Bates-Jensen), М	31/26/24	32/30/27	
Сроки лечения	38,8 \pm 8,1*	48,1 \pm 10,4	0,0002

Примечание: *Статистическая значимость отличий по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$)

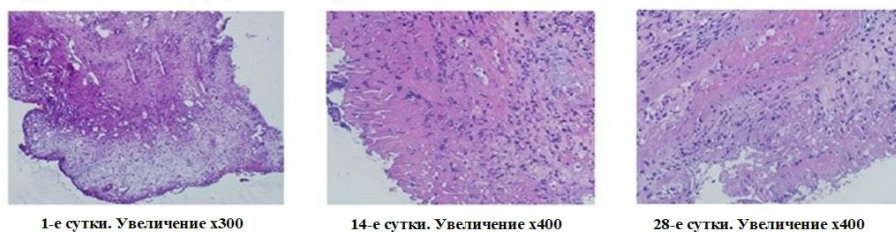
В начале исследования соотношение нейтрофильных и пролиферативных клеток в цитологическом соскобе с поверхности декубитальных язв составляло 70/30 %. К 30-м суткам оно изменилось до 40/60 % в основной группе и 55/45 % в контрольной ($p < 0,01$). Динамика представлена на Рисунке 3.



Рисунок 3 – Динамика состояния пролежней у пациентов с применением ПХТР (слева) и в группе стандартной терапии (справа)

На Рисунке 4 представлены результаты морфологического анализа тканей краев пролежней. Исходно в обеих группах выявлены фибро-некротические изменения, отек стромы, диффузная инфильтрация нейтрофилами и эозинофилами, небольшое количество грануляционной ткани. Признаков неоангиогенеза не обнаружено.

Группа 1: стандартная терапия



Группа 2: воздействие плазмы холодного тлеющего разряда

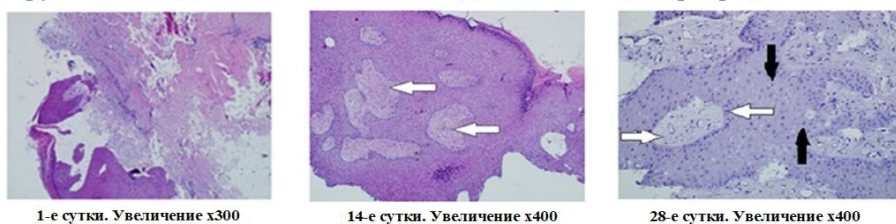


Рисунок 4 – Гистологическая картина краев декубитальной язвы. Окраска гематокосиллин-эозином. Увеличение x300 и x400

На 14-й день в основной группе отмечалась активация репарации: в зонах некроза появлялись участки грануляций с признаками неоангиогенеза (Рисунок 5, белая стрелка), сохранялась инфильтрация полиморфноядерными лейкоцитами. В контрольной группе изменений почти не было — слабая пролиферация фибробластов, сохранялись фибро-некротические участки.

К 28-му дню в основной группе преобладала зрелая грануляционная и соединительная ткань, эпителий демонстрировал акантоз и активный ангиогенез (Рисунок 5, белые стрелки); фибриноидные очаги замещались (Рисунок 5, чёрные стрелки). В контрольной группе репарация шла медленно: грануляции были редкими, эпителизация — слабой и очаговой, некроз сохранялся.

У 3 пациентов основной группы (7,8 %) оценивалась динамика маркеров репарации: коллагенов I и III типов, VEGF, а также SMA — маркера гладкомышечных клеток сосудов и миофибробластов (Рисунок 5).

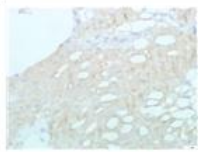
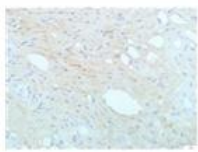
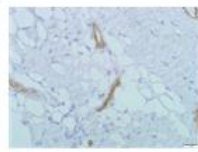
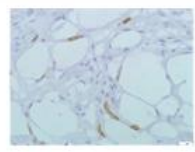
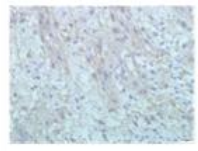
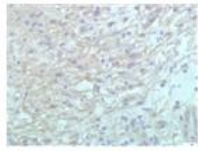
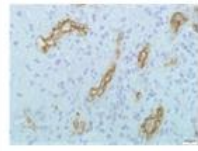
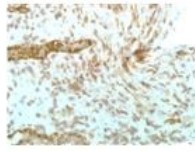
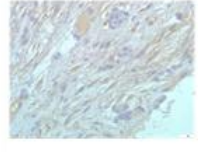
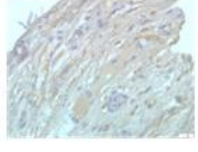
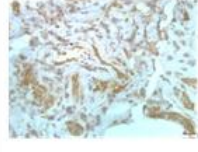
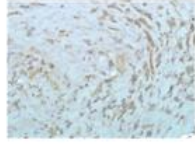


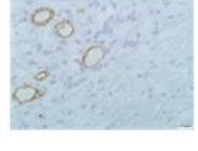

	Коллаген 1 типа	Коллаген 3 типа	VEGF	SMA
Основная группа До лечения				
Основная группа Через 14 дней лечения				
Основная группа Через 30 дней лечения				
Контрольная группа				

Рисунок 5 – Иммуногистохимическая характеристика содержания коллагенов I 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 до начала лечения коллагены типов I и III присутствовали лишь в виде небольших аморфных участков без формирования волокон во внеклеточном матриксе у основания и краев декубитальных язв. Экспрессия VEGF была

минимальной и выявлялась в небольшом числе сосудистого эндотелия (15 % антигенпозитивных клеток). Аналогичная картина наблюдалась для SMA, экспрессированного в 15 % клеток стромы раны (Рисунок 5, Таблица 4).

Таблица 4 – Экспрессия маркеров репарации в тканях образцов из декубитальных язв

	Коллаген 1, балл	Коллаген 3, балл	VEGF (% позитивных клеток)	SMA (% позитивных клеток)
Группа 1 до терапии ПХТР	0	0	15 ± 0,5	10 ± 1,0
Группа 1 через 14 дней после терапии ПХТР	4 ± 0,3*	4 ± 0,3*	30 ± 1,5*	60 ± 2,0*
Группа 1 через 30 дней после терапии ПХТР	6 ± 0,5*	6 ± 0,5*	70 ± 2,0*	30 ± 1,2*
Группа 2 (Контрольная)	0	0	12 ± 0,5	15 ± 1,0*

Примечание: * Статистическая значимость отличий по сравнению с контролем (p < 0,05)

На 14-й день терапии ПХТР наблюдалось повышение коллагенов I и III (до 4 баллов) с формированием волокон по краям язвы, VEGF — до 30 % в капиллярном эндотелии, SMA — до 60 %. К 30-му дню уровень коллагенов достиг 6 баллов, структура сохранялась; VEGF вырос до 70 %, число капилляров увеличилось; SMA снизился до 30 %, оставаясь выше исходного.

В ходе работы также оценивался микробный пейзаж раневой инфекции декубитальной язвы (Таблица 5).

Таблица 5 – Состав микробного пейзажа в декубитальных язвах

Вид микроорганизма	% выделения		
	до лечения	14-е сутки	28-е сутки
1	2	3	4
<i>Candida spp.</i>	0,90 %	2,50 %	0,40 %
<i>Serratia marcescens</i>	1,70 %	2,00 %	2,10 %
Комплекс <i>Acinetobacter baumannii/calcoaceticus</i>	2,50 %	2,00 %	2,00 %
<i>Citrobacter farmeri</i>	2,50 %	3,50 %	3,10 %
<i>Citrobacter freundii</i>	2,50 %	2,40 %	2,80 %
<i>Corynebacterium amycolatum/striatum</i>	2,60 %	2,10 %	2,90 %
<i>Klebsiella ozaenae</i>	2,60 %	3 %	2,00 %

Продолжение Таблицы 5

<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2,60 %	2,50 %	2 %
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3 %	3,50 %	1,90 %
<i>Enterococcus faecium</i>	3,40 %	4,30 %	4,20 %
<i>Providencia stuartii</i>	3,40 %	2,90 %	3,10 %
<i>Staphylococcus aureus</i>	4,20 %	7,40 %	5,10 %
<i>Acinetobacter baumannii</i>	5,10 %	4,80 %	5,00 %
<i>Escherichia coli</i>	5,10 %	1,90 %	6,80 %
<i>Enterococcus faecalis</i>	6,80 %	7,10 %	5,60 %
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	15,30 %	14,80 %	16 %
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	17 %	16 %	17 %
<i>Proteus mirabilis</i>	18,80 %	17,60 %	18,00 %

Согласно Таблице 5, состав бактериальной флоры в язвах на фоне ПХТР существенно не изменился, значимых ассоциаций с периодами оценки не выявлено. Однако отмечено статистически значимое снижение микробной обсемененности, особенно по числу колоний наиболее частых бактерий (Таблица 6).

Таблица 6 – 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

Средний уровень бактериальной обсемененности *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae* к 28-м суткам после лечения ПХТР уменьшился в 20 раз. При этом в контрольной группе количество этих видов бактерий статистически значимо не менялось ($p < 0,095$).

4. Блок III: Результаты лечения пациентов с пролежнями (использование низкоэнергетической лазерной технологии)

В Блоке III в основной группе за счет внедрения НЭЛТ получено статистически значимое улучшение по целому ряду параметров раневого процесса в сравнении с контрольной группой Таблица 7

Таблица 7 – Сравнение показателей раневого процесса в клинических группах Блока III

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

На 7–9-е сутки лазерной стимуляции в основной группе отмечалось активное формирование сочных грануляций, что опережало контрольную группу на 3–4 дня ($p < 0,05$); с 13–14-х суток различия усиливались. Через 3 недели пролежни в основной группе были заполнены зрелой грануляционной тканью с краевой эпителизацией и скудным серозным отделяемым. В контроле сохранялся фибрин, мутный экссудат и лишь частичное заживление (~50%). Паравульнарные улучшения (отек, инфильтрация, контракция) в основной группе

наступали на 5–6 дней раньше. Скорость уменьшения дефекта была выше ($3,10 \pm 0,4$ % против $2,76 \pm 0,5$ %; $p < 0,05$), при этом не зависела от площади или глубины язв ($p > 0,05$).

Выделено >65 патогенных штаммов, чаще — *S. aureus* и *E. coli*; в 55,4 % — микробные ассоциации. В основной группе бактериальная обсемененность снижалась достоверно быстрее, особенно к концу 2-й недели НЭЛТ. Итоги терапии представлены в Таблице 8.

Таблица 8 – Исходы лечения пролежней

Окончательный результат	Группа 1 (n = 41)	Группа 2 (n = 35)
«Хорошо» (полное закрытие ДЯ)	9 (21,9 %)	12 (34,3 %)
«Удовлетворительно» (частичное, т. е. ≥ 50 % заживление ДЯ)	29 (70,8 %)	23 (65,7 %)
«Неудовлетворительно» (отсутствие эффекта от местной терапии)	3 (7,3 %)	0
Сроки госпитализации, М (min/max), сут	45 (29/71)	38 (25/65)

Примечание: Выявлены статистически значимые различия в категориях при $p < 0,05$

Летальных исходов не отмечено. Контактная лазерная терапия у пациентов с ХКС позволила сократить длительность стационарного лечения на 7 дней (16 %) и ускорить начало реабилитации, включая ЛФК и гидрокинезиотерапию.

5. Блок IV: Результаты лечения пациентов с крикофарингеальной недостаточностью

Перед началом лечения статистически значимых отличий между подгруппами пациентов с крикофарингеальной недостаточностью, находящихся в ХКС, не отмечено (Таблица 9). 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 9 – Степень крикофарингеальной недостаточности

Показатель	Группа		Уровень Р
	группа 1 (N=17)	группа 2 (N=13)	
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 9

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 окончанию лечения улучшение функции глотания наблюдалось в обеих группах, но в 1-й группе оно было более выражено: у 52,9 % — полное восстановление, у 29,5 % — переход в легкую, у 17,6 % — в среднюю степень дисфагии. Во 2-й группе эти показатели составили 15,5 %, 30,7 % и 30,7 % соответственно; у 3 пациентов отмечена стагнация (Таблица 10).

Таблица 10 – Статус глотательной функции у пациентов на 20-й день исследования

Результат	1-я группа (n = 17)		2-я группа (n = 13)	
	n	%	N	%
Стагнация	0	0	3	23,1
Улучшение функции глотания	17	100	10	76,9
Переход с тяжелой степени дисфагии в среднюю степень	3	17,6	4	30,7
Переход с тяжелой степени дисфагии в легкую степень	5	29,5	4	30,7
Полное восстановление глотания	9	52,9	2	15,5

Анализ динамики изменений показателей с 1-го по 10-й и 20-й дни исследования демонстрировал статистически значимые различия к 20-му дню лишь по шкалам FOIS (прирост на 3,65 ± 0,93 балла в 1-й группе и 2,54 ± 1,20 балла во 2-й группе) и FEES (FEDSS) (снижение показателя выраженности дисфагии на 3,29 ± 0,77 балла в 1-й группе и на 2,38 ± 1,04 балла во 2-й группе). По остальным шкалам различий не выявлено (Таблица 11).

Таблица 11 – Динамика показателей крикофарингеальной недостаточности на 20-й день исследования (среднее ± стандартное отклонение, % изменения среднего по отношению к значению на 1-ый день, уровень статистической значимости критерия Вилкоксона)

День	Шкала	1-я группа (n = 17)	2-я группа (n = 13)
1-й – 10-й	Rosenbek (PAS)	-2,65 ± 0,79	-2,15 ± 1,07
	FEES (FEDSS)	-1,88 ± 0,78	-1,23 ± 0,83
	MASA	51,35 ± 18,39	44,00 ± 18,74
	FOIS	2,12 ± 0,60*	1,46 ± 0,78

Продолжение Таблицы 11

1-й – 20-й	Rosenbek (PAS)	$-4,41 \pm 0,94$	$-3,62 \pm 1,45$
	FEES (FEDSS)	$-3,29 \pm 0,77^*$	$-2,38 \pm 1,04$
	MASA	$79,88 \pm 19,98$	$66,54 \pm 21,07$
	FOIS	$3,65 \pm 0,93^*$	$2,54 \pm 1,20$

Примечание: * Статистическая значимость отличий по сравнению с контролем ($p < 0,05$)

6. Блок V: Результаты лечения пациентов с гидроцефалией

В Блоке V всем 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)».

Все вмешательства прошли без осложнений. Продолжительность составила в среднем 55 минут. В 100 % случаев явления нарастающей вентрикуломегалии были купированы в течение 2-х суток и пациентам продолжены проводимые реабилитационные мероприятия.

7. Блок VI: Результаты лечения пациентов с центральным болевым синдромом

В Блоке VI всем 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 в основной группе составила 4 дня [3 дня; 5 дней]. 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, 19,1 %) (Таблица 12).

Таблица 12 – Распределение режимов нейромодуляции в исследуемой группе

Режим		Количество пациентов, n	%
1		2	3
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

Во время нейромодуляции положительная динамика сознания (фиксация взгляда, эмоциональные реакции, попытки следовать инструкциям) отмечалась у 8 пациентов (38,1 %),

снижение спастичности — у 11 (52,4 %). Средний балл CRS-R вырос до 8 (6; 12), различия до и после стимуляции были статистически значимы ($p = 0,028$).

Функциональная МРТ до и после стимуляции проведена у 9 пациентов. У 5 применялся тонизирующий режим, у 1 — Burst, у 1 — смешанный. После стимуляции отмечалось усиление связности между нейросетями покоя: Visual, Dorsal Attention, Salience и Default Mode (Таблица 13).

Таблица 13 – 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>t</i>	<i>p</i> , corr
Передний островок правый – Фронтальное поле зрения левое	Salience – Dorsal Attention	5,71	0,001863
Клин – Фронтальное поле зрения правое	Visual – Dorsal Attention	5,69	0,001863
Передний островок правый – Затылочная кора	Salience – Visual	5,47	0,001863
Передний островок правый – Клин	Salience – Visual	4,98	0,002403
Передний островок правый – Средняя затылочная извилина левая	Salience – Visual	3,68	0,008696
Передний островок правый – Задняя поясная извилина	Salience – Default Mode	3,60	0,008696

Правый передний островок (сеть Salience) оказался ключевым узлом усиления функциональной связности после стимуляции спинного мозга. Отмечено усиление связей с визуальной корой (Salience – Visual), задней частью поясной извилины (Default Mode) и левым передним полем глаза (Dorsal Attention). Также усилилась связность между клиновидной мышцей и правым лобным полем глаза (Visual – Dorsal Attention).

Благодаря положительному эффекту 4 пациентам (19 %) был установлен постоянный нейростимулятор.

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

В Блоке VII группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту, этиологии повреждения головного мозга и тяжести состояния (Таблица 14).

Таблица 14 – Общая характеристика пациентов Блока VII

Показатель	Группа		p-value
	основная (n = 41)	контроль (n = 38)	
Возраст, лет	54 (41,5; 68,5)	59 (40,25; 69)	0,867

Продолжение Таблицы 14

Пол (мужской), n %	28 (68,3 %)	19 (50 %)	0,098
Инсульт, n	21 (51 %)	23 (61 %)	> 0,99
Тяжелая ЧМТ, n	13 (32 %)	9 (24 %)	0,568
Аноксия, n	7 (17 %)	6 (16 %)	> 0,99
Прокальцитонин, нг/мл	0,05 (< 0,05; 0,1)	0,1 (0,06; 0,1)	0,283
С-реактивный белок, мг/мл	33,7 (15,37; 58,55)	40,71 (21,65; 105,37)	0,234
Общий белок, г/л	60,2 (55; 63,9)	59,65 (54,375; 66,35)	0,713
Альбумин, г/л	30,2 (27,4; 33,3)	28,5 (25,3; 33,1)	0,480
Мочевина, ммоль/л	4,2 (2,9; 5,8)	5,3 (3,3; 7,4)	0,265
Креатинин, мкмоль/л	59,1 (52,65; 78,6)	68,65 (54,6; 83,45)	0,215
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	8,3 (6,8; 11,3)	8,7 (6,35; 10,66)	0,753
СРБ/альбумин	1,18 (0,63; 2,06)	1,43 (0,71; 3,58)	0,351

Примечание: Описательная статистика для качественных переменных приведена в формате абсолютных и относительных частот, для количественных переменных – в формате Me (IQR), где Me – медиана, IQR – межквартильный размах

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 15, Рисунок 6). Особенно высокая частота резистентности *K. pneumoniae* отмечалась почти ко всем бета-лактамам антибиотикам (включая карбапенемы), аминогликозидам, фторхинолонам (80-90 %), к фосфомицину (48,3 %), тигециклину (39,6 %) и к цефтазидиму/авибактаму (28,2 %).

Таблица 15 – Микробный спектр потенциальных возбудителей нозокомиальных пневмоний у пациентов основной и контрольной групп в 1-е сутки исследования

Возбудитель	Основная группа	Контрольная группа	p-value
1	2	3	4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	22 (53,7 %)	12 (31,6 %)	0,029
<i>Acinetobacter baumannii</i>	8 (19,5 %)	8 (21,1 %)	0,869
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 (24,4 %)	10 (26,3 %)	0,839
<i>Proteus mirabilis</i>	5 (12,2 %)	1 (2,6 %)	0,203
<i>Serratia marcescens</i>	3 (7,3 %)	1 (2,6 %)	0,617
<i>Escherichia coli</i>	1 (2,4 %)	1 (2,6 %)	0,999
<i>Enterococcus faecalis</i>	4 (9,8 %)	1 (2,6 %)	0,361
Микроорганизм не обнаруживался	7 (17,1 %)	12 (31,6 %)	0,134

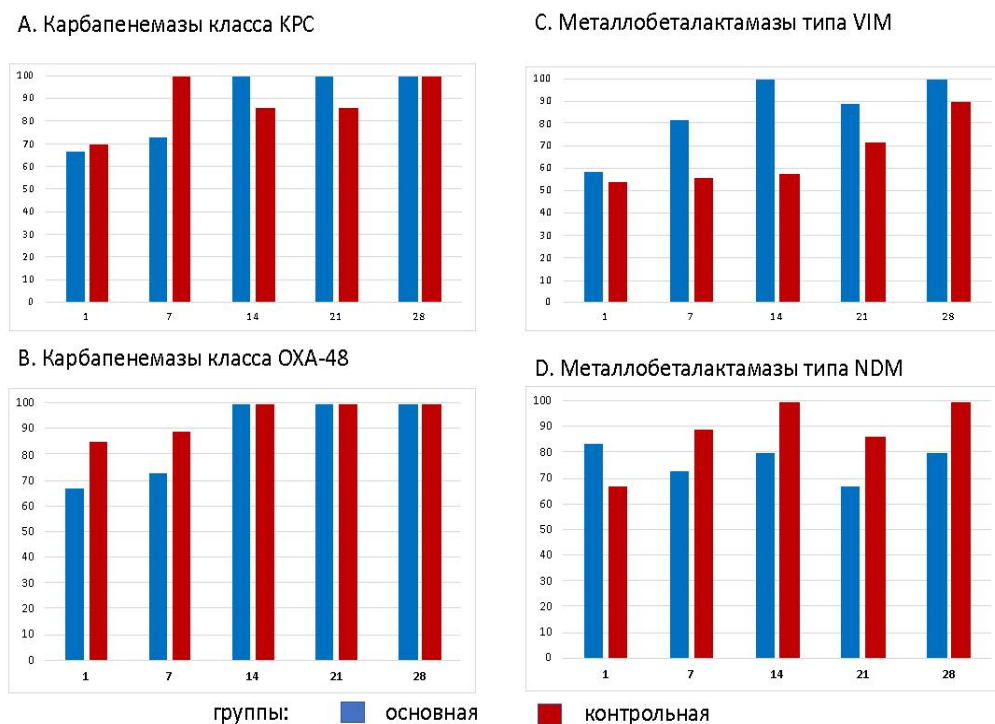


Рисунок 6 – Частота выявления ДНК генов резистентности в группах пациентов на 1–28-е сутки: А) карбапенемаз класса KPC; В) карбапенемаз класса OXA 48-подобных (типы OXA48 и OXA162); С) металлобеталактамаз типа VIM; D) металлобеталактамаз типа NDM

Высокая частота резистентных штаммов *A. baumannii* и *P. aeruginosa* сохранялась на всём протяжении исследования. Наиболее эффективными препаратами по данным микробиологического и клинического мониторинга были тигециклин, цефтазидим/авибактам и колистин. Гены карбапенемаз (KPC, OXA48) и металлобеталактамаз (VIM, NDM) выявлялись более чем у половины пациентов при включении в исследование. В обеих группах отмечалась тенденция к росту резистентности (Рисунок 7). Однако к 7-м суткам в группе, получавшей бактериофаги, частота выявления KPC оставалась на исходном уровне (до 73 %), тогда как в контрольной группе достигала 100 % ($p = 0,07$). Аналогично, частота обнаружения NDM в основной группе не увеличивалась, в отличие от контроля (Таблица 16).

Таблица 16 – 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

Продолжение Таблицы 16

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

На 21–28-е сутки микробный спектр в группе 2 оставался прежним, в основной группе отмечено его сужение за счёт элиминации грамположительной флоры и части энтеробактерий. Основными возбудителями в обеих группах оставались резистентные *K. pneumoniae*, *A. baumannii* и *P. aeruginosa*, устойчивые к антибиотикам и, вероятно, к фагам (по данным спот-теста). Доля микст-инфекций в основной группе снизилась с 36 % до 20 % (Таблица 17).

Таблица 17 – Микробный спектр возбудителей нозокомиальных пневмоний у пациентов основной и контрольной групп (21-е сутки)

Возбудитель	Основная группа	Контрольная группа	p-value
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	13 (31,7 %)	2 (5,3 %)	0,003
<i>Acinetobacter baumannii</i>	5 (12,2 %)	3 (7,9 %)	0,714
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5 (12,2 %)	2 (5,3 %)	0,434
<i>Proteus mirabilis</i>	2 (4,9 %)	1 (2,6 %)	0,999
<i>Serratia marcescens</i>	1 (2,4 %)	4 (10,5 %)	0,191
<i>Escherichia coli</i>	0 (0 %)	3 (7,9 %)	0,107
<i>Enterococcus faecalis</i>	0	0	NA
Микроорганизм не обнаруживался	23 (56,1 %)	28 (73,7 %)	0,104

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 оставалось на прежнем уровне – 17 (41,5 %) (Рисунок 7). Данные различия были статистически значимыми (Хи-квадрат, уровень $p = 0,0082$).

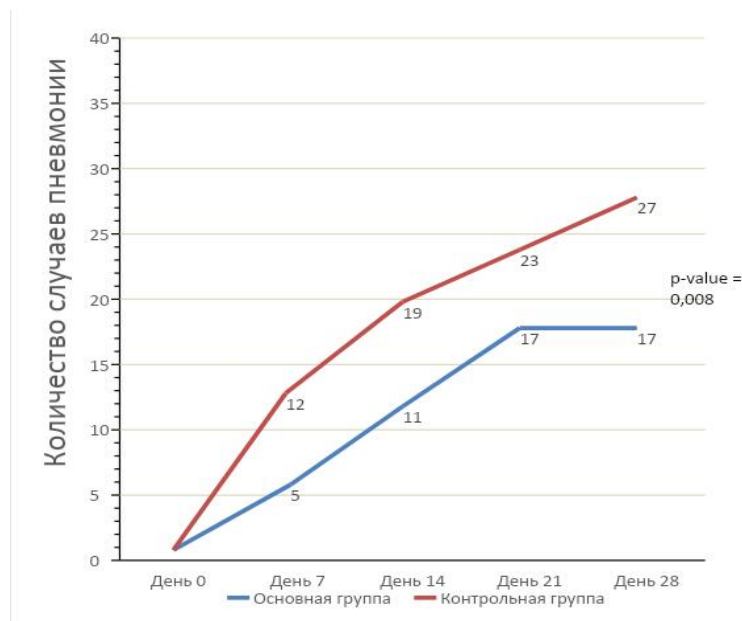


Рисунок 7 – Количество доз АМП у пациентов основной и контрольной групп за период исследования

Частота респираторных инфекций достоверно различалась между группами ($p < 0,008$). Уже на 7-е сутки признаки пневмонии выявлены у 31,6% пациентов контрольной группы против 12,2% в основной. К 14-м и 21-м суткам этот показатель достигал 50% и 60,5% в контроле и 26,8% и 41,5% — в основной группе.

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 8).

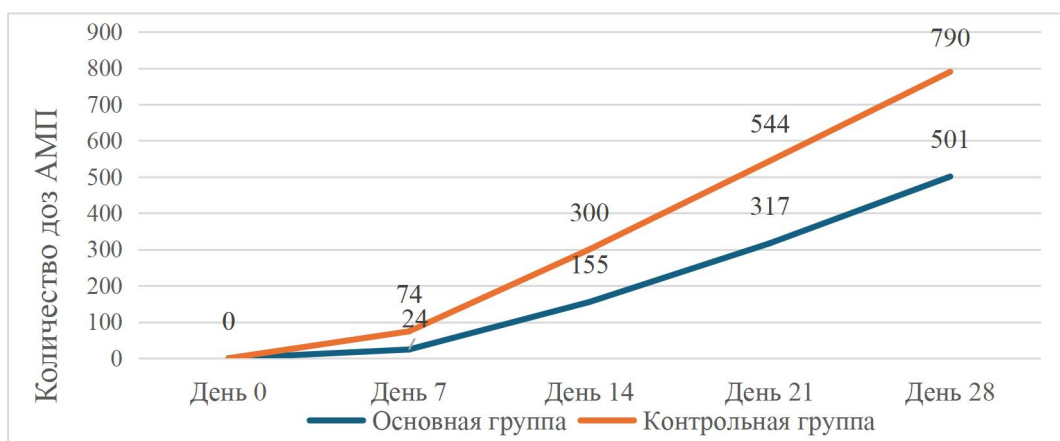


Рисунок 8 – Количество доз АМП у пациентов основной и контрольной групп за период исследования

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 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 ($p < 0,007$).

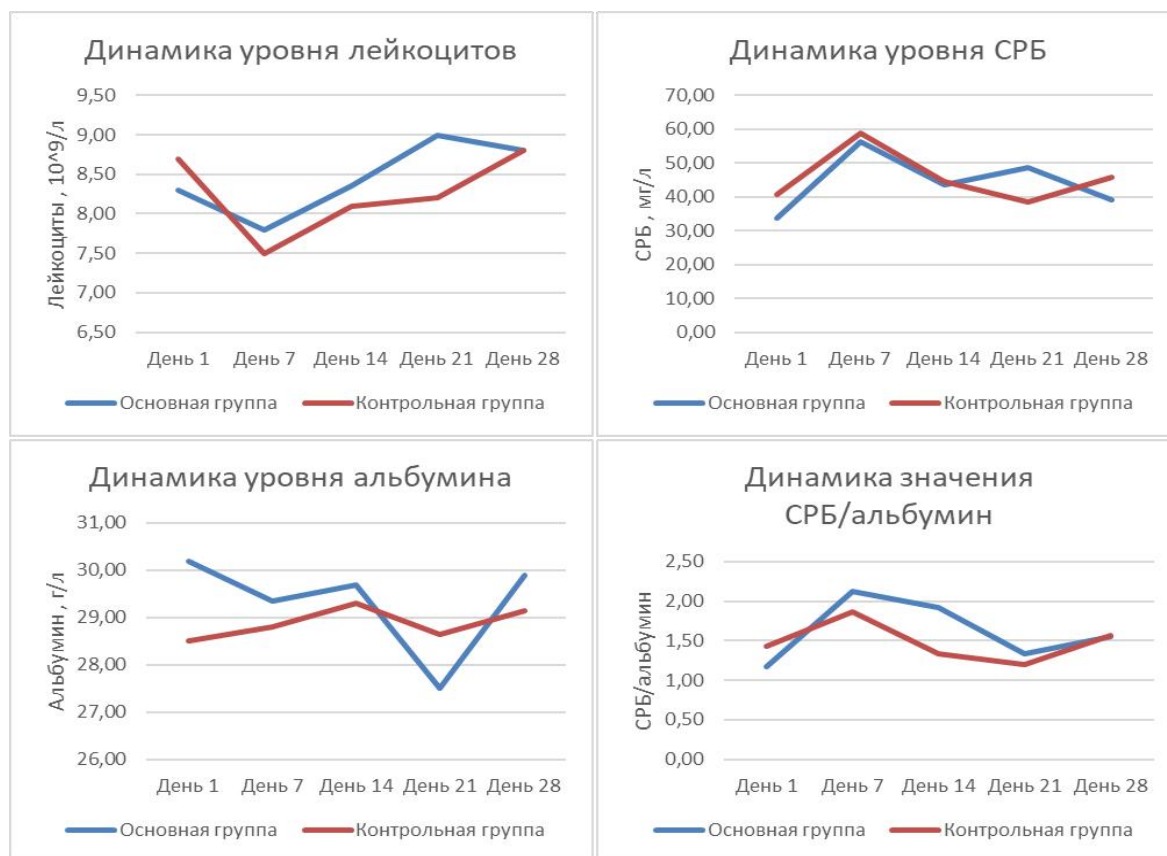


Рисунок 9 – Динамика лабораторных показателей в группах пациентов

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 (Патент РФ RU 2802761 C1; Патент РФ RU 2777483 C1).

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 - 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 (Патент РФ RU 2714177 C1).

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 (Патент РФ RU 2818910 C1), а также нозокомиальных

пневмоний пациентам в хронических критических состояниях (Патент РФ RU 2817214 С9) 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. 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. [Web of Science, Scopus]
2. 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. – Текст: непосредственный.
3. Применение показателей регенерации декубитальных язв в комплексной оценке нутритивного статуса пациентов в хроническом критическом состоянии / А.В. Яковлева, Е.Л. Алтухов, К.М. Горшков, **А.А. Яковлев**, Э.Г. Османов, А.Е. Шестопалов, А.М. Шулутко, И.Г. Щелкунова, Е.Г. Гандыбина // **Медико-социальная экспертиза и реабилитация**. – 2020. – Т. 23. – № 1. – С. 63-68.
4. Регресс ликвородинамических нарушений и клиники синдрома избыточного дренирования вентрикуло-перитонеального шунта у пациента с последствиями тяжелой черепно-мозговой травмы, посттравматической гидроцефалией и гигантским посттравматическим дефектом костей свода черепа после реконструкции дефекта: клинический случай / А.Н. Воробьев, И.Г. Щелкунова, Д.В. Левин, О.Б. Лукьянец, А.А. Шайбак, **А.А. Яковлев** // **Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация**. – 2020. – Т. 2. – № 3. – С. 263-272.
5. 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, А.В. Яковлева, А.Г. Натрошвили, Ф.Н. Насиров, А.Р. Паталова // **Московский хирургический журнал**. – 2020. – № 2 (72). – С. 90-96.

6. 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 ФНКИ РР. – 12 с. – Текст: непосредственный.

7. Адаптивная фаготерапия пациентов с рецидивирующими пневмониями (пилотное исследование) / Н.В. Белобородова, А.В. Гречко, М.М. Гуркова, А.Ю. Зурабов, Ф.М. Зурабов, А.Н. Кузовлев, А.Ю. Меглей, М.В. Петрова, В.М. Попова, И.В. Редкин, Н.И. Сергеев, Е.А. Черневская, М.Ю. Юрьев, А.А. Яковлев // **Общая реаниматология**. – 2021. – Т. 17. – № 6. – С. 4-14. [Scopus]

8. Activation of Repair Processes in Patients with Bedsores Using Pulsed Radio-Frequency Currents / S.V. Belov, Y.K. Danyleiko, A.V. Egorov V.I. Lukanin, V.B. Tsvetkov, E.G. Osmanov, A.M. Shulutko, E.L. Altukhov, A.A. Yakovlev // **Biomedical Engineering**. – 2021. – Vol. 55. – № 3. – P. 169-174. [Web of Science, Scopus]

9. 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.Б. Сидоров, Н.И. Пряникова, Е.В. Раскатова, Н.И. Усольцева, А.В. Гречко // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова**. – 2021. – Т. 121. – № 7. – С. 31-35. [Scopus]

10. Актуальные вопросы хирургической коррекции декубитальных язв (обзор) / Э.Г. Османов, А.М. Шулуток, С.Ю. Слепнев, А.А. Яковлев, Е.Л. Алтухов, Т.Р. Гогохия // **Московский хирургический журнал**. – 2021. – № 2 (76). – С. 77-86.

11. 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 ФНКИ РР. – 7 с. – Текст: непосредственный.

12. 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, A.V. Egorov, V.I. Lukanin, V.B. Tsvetkov, E.L. Altukhov, M.V. Petrova, A.A. Yakovlev, E.G. Osmanov, M.V. Dubinin, E.A. Kogan, V.P. Seredin, A.M. Shulutko // **Applied Sciences (Switzerland)**. – 2022. – Vol. 12. – № 16. – P. 8354. [Web of Science, Scopus]

13. 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, A.A. Yakovlev, E.G. Osmanov, E.A. Kogan, A.M. Shulutko, A.V. Simakin, I.V. Baimler,

D.A. Serov, M.E. Astashev, U.Z. Sagyndykov, S.V. Belov // **Opera Medica et Physiologica**. – 2022. – Vol. 9. – № 3. – P. 15-30. [Scopus]

14. A 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, V.I. Lukanin, A.B. Egorov, E.L. Altukhov, M.V. Petrova, **A.A. Yakovlev**, E.G. Osmanov, A.M. Shulutko, E.A. Kogan, O.V. Kytko, I.A. Martynov, V.P. Seredin // **Biomedical Engineering**. – 2022. – Vol. 56. – № 3. – P. 151-156. [Scopus]

15. 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**, A. Yakovleva, E. Osmanov, N. Khusainova / **Georgian Medical News**. – 2022. – № 322. – P. 80-85. [Scopus]

16. 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, М.Л. Радутная, Е.Л. Бондарь, Д.В. Левин, А.А. Шайбак, М. Рубанес, Г.Е. Чмутин, **А.А. Яковлев** // **Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии**. – 2022. – № 9. – С. 674-684.

17. Консервативное лечение декубитальных язв с использованием физических методов воздействия (обзор) / Э.Г. Османов, А.М. Шулуток, **А.А. Яковлев**, А.Ю. Крылов, А.В. Яковлева, Е.Л. Алтухов, Е.Г. Гандыбина, И.А. Мартынов // **Общая реаниматология**. – 2022. – Т. 18. – № 2. – С. 83-89.

18. 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, А.А. Ильина, М.Л. Радутная, **А.А. Яковлев**, А.В. Гречко // **Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация**. – 2022. – Т. 4. – № 4. – С. 283-291.

19. Особенности проведения пластики послеоперационных дефектов костей свода черепа у пациентов на различных этапах реабилитации / М.Д. Варюхина, А.Н. Воробьев, Д.В. Левин, А.А. Ильина, Д.Л. Колесов, А.А. Шайбак, М.Л. Радутная, **А.А. Яковлев**, Е.С. Горелова // **Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация**. – 2022. – Т. 4. – № 2. – С. 83-89.

20. Nutrition Management in Neurogenic Dysphagia. / M.V. Petrova, A.E. Shestopalov, A.V. Yakovleva, P. Pradhan, A.A. Yakovlev // **Dysphagia - New Advances**. – IntechOpen. – 2022. – P. 267-276.

21. 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. – Текст: непосредственный.

22. Adaptive Phage Therapy for the Prevention of Recurrent Nosocomial Pneumonia: Novel Protocol Description and Case Series / F. Zurabov, M. Petrova, A. Zurabov, M. Gurkova, P. Polyakov, D. Cheboksarov, E. Chernevskaaya, M. Yuryev, V. Popova, A. Kuzovlev, A. Yakovlev, A. Grechko // **Antibiotics**. – 2023. – Vol. 12. – № 12. – P. 1734. [Web of Science, Scopus]

23. 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, K.M. Puzin, M.L. Radutnaya, A.A. Yakovlev, A. Spallone // **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**. – 2023. – Vol. 27. – № 2. – P. 681-686.

24. Результаты применения эпидуральной стимуляции спинного мозга у пациентов с последствиями тяжелой черепно-мозговой травмы / М.Д. Варюхина, А.Н. Воробьев, Т.С. Хунаев А.В. Бурмистрова, К.М. Пузин, М.Л. Радутная, Г.Е. Чмутин, А.А. Яковлев // **Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова**. – 2023. – Т. 15. – № S1. – С. 233-234.

25. 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, А.А. Яковлев, А.В. Яковлева, С.В. Белов, Ю.К. Данилейко, Ю.А. Боблак, В.И. Семиков, А.Р. Паталова, С.Е. Хмырова, Н.В. Жарков, Т.Р. Гогохия, Д.И. Харьков // **Московский хирургический журнал**. – 2023. – № 2. – С. 74-82.

26. 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**. – М.: БФ ЭСКО, 2023. – С. 96-223.

27. 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. – Текст: непосредственный.

28. 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. – Текст: непосредственный.

29. Clinical Outcome After Epidural Spinal Cord Stimulation in Patients with Severe Traumatic Brain Injury / A.N. Vorobyev, A.V. Burmistrova, K.M. Puzin, M.D. Varyukhina, M.L. Radutnaya, **A.A. Yakovlev**, G.E. Chmutin, G. Musa, E.G. Chmutin, A.V. Grechko, G. Reyes Soto, C. Catillo-Rangel, R. Nurmukhametov, M.De.J.E. Ramirez, N. Montemurro // **Cureus**. – 2024. – Vol. 16. - № 7. – P. e65753. [Web of Science, Scopus]

30. 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.Ya. Yadgarov, **A.A. Yakovlev**, A.N. Kuzovlev // **Journal of Clinical Medicine**. – 2024. – Vol. 13. – № 13. – P. 3683. [Web of Science, Scopus]

31. Профилактика рецидивов нозокомиальных пневмоний с использованием комплекса бактериофагов в ОРИТ / А.В. Гречко, М.М. Гуркова, М.А. Жданова, А.Ю. Зурабов, Ф.М. Зурабов, А.Н. Кузовлев, М.В. Петрова, П.А. Поляков, Д.В. Чебоксаров, Е.А. Черневская, М.Ю. Юрьев, **А.А. Яковлев** // **Анестезиология и реаниматология (Медиа Сфера)**. – 2024. – № 2. – С. 39-48. [Scopus]

32. Российская база данных реанимационных пациентов — RICD / А.В. Гречко, М.Я. Ядгаров, Л.Б. Берикашвили, А.Н. Кузовлев, П.А. Поляков, И.В. Кузнецов, В.В. Лихванцев, **А.А. Яковлев** // **Общая реаниматология**. – 2024. – Т. 20. – № 3. – С. 22-31. [Scopus]

33. Морфологические аспекты заживления пролежней на фоне высокочастотной электростимуляции у пациентов с тяжёлым поражением головного мозга / А.М. Шулутко, Э.Г. Османов, Е.Л. Алтухов, **А.А. Яковлев**, Ю.А. Боблак, Е.Г. Гандыбина, А.В. Горбачева, А.Р. Паталова, С.Е. Хмырова, Н.Р. Хусаинова // **Российский медицинский журнал**. – 2024. – Т. 30. – № 1. – С. 7-14.

34. Adaptive Phage Therapy for the Prevention of Recurrent Nosocomial Pneumonia / F. Zurabov, M. Petrova, A. Zurabov, M. Gurkova, P. Polyakov, D. Cheboksarov, E. Chernevskaya, M. Yuryev, V. Popova, A. Kuzovlev, **A. Yakovlev**, A. Grechko // **Bacteriophage Therapy: Recent Developments and Applications of a Renaissance**. – 2024. – P. 172-184.

35. **Программы для ЭВМ № 2024684659.** Адаптивная и персонализированная бактериофаготерапия: **№ 2024683488: заявл. 11.10.2024: опубл. от 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.

36. **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.

37. 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. – Текст: непосредственный.

38. 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. – Текст: непосредственный.

39. Нутритивная поддержка пациентов с хроническим нарушением сознания / А.Е. Шестопапов, **А.А. Яковлев**, М.В. Петрова, А.А. Шайбак, А.В. Яковлева, Е.Л. Алтухов// Хронические нарушения сознания: нейрореабилитация: национальное руководство. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2025. - С. 136-142.

40. Лечение декубитальных язв / К.В. Лядов, А.М. Шулутко, Э.Г. Османов, С.Ю. Слепнев, **А.А. Яковлев**, Е.Л. Алтухов, А.А. Шайбак // Хронические нарушения сознания: нейрореабилитация: национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2025. - С. 258-274.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

CRS-R	–	пересмотренная шкала восстановления после комы
FEDSS	–	фиброоптическая эндоскопическая оценка глотания с оценкой по шкале FEES
FOIS	–	functional oral intake scale / Функциональная шкала глотания
MASA	–	the Mann assessment of swallowing ability / Оценка глотательной способности по Манну
PAS	–	эндоскопическая оценка глотания с оценкой по шкале rosenbek
SMA	–	smooth muscle actin / маркер, экспрессируемый гладкомышечными элементами сосудов и миофибробластами
VEGF	–	сосудистый эндотелиальный фактор роста
ВОЗ	–	всемирная организация здравоохранения
ДЯ	–	декубитальные язвы
ЖКТ	–	желудочно-кишечный тракт
ИВЛ	–	искусственная вентиляция легких
КОЕ	–	колоние-образующая единица
КТ	–	компьютерная томография
МРТ	–	магнитно-резонансная томография
МСС	–	минимально сознательное состояние
НЭЛТ	–	низкоэнергетическая лазерная технология
ПММА	–	полиметилметакрилат
ПХТР	–	плазма холодного тлеющего разряда
ФГБНУ	–	Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
ФНКЦ РР	–	Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии
ХКС	–	хроническое критическое состояние
ЦБС	–	центральный болевой синдром
ЧМТ	–	черепно-мозговая травма