

УДК 616.839-008.6-009+615.21  
DOI: 10.26435/UC.V011(30).277

Г.А. Городник<sup>1</sup>, В.И. Черний<sup>2</sup>, И.А. Андропова<sup>1</sup>, К.В. Назаренко<sup>3</sup>,  
М.А. Андропова<sup>1</sup>, К.Г. Городник<sup>1</sup>, И.А. Сидоренко<sup>1</sup>, В.А. Марчук<sup>1</sup>,  
И.И. Ребковец<sup>4</sup>, С.П. Мирошник<sup>4</sup>, Е.Б. Сердюк<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

<sup>2</sup>Научно-практический центр профилактической и клинической медицины, Киев, Украин

<sup>3</sup>Центральная городская клиническая больница № 6, Донецк

<sup>4</sup>Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение, Донецк

## ИЗМЕНЕНИЯ ЦЕРЕБРО-КАРДИАЛЬНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ПРИ ВЕГЕТАТИВНОМ СОСТОЯНИИ В ОТВЕТ НА НЕЙРОТРОПНУЮ ТЕРАПИЮ

Патогенетически обоснованная терапия пациентов с хроническими нарушениями сознания (ХНС), к которым относят вегетативное состояние (ВС) и состояние минимального сознания (СМС), является актуальной проблемой в медицине критических состояний на стыке двух дисциплин: нейрореаниматологии и нейрореабилитации [4, 9, 11].

ВС – это тотальное расстройство познавательной деятельности пациента за счет нарушения функций коры головного мозга при сохранении чередования бодрствования и сна, функций сердечнососудистой системы и дыхания [8].

Согласно мировому опыту, в 15-43% диагнозов ХНС устанавливается ошибочно. Объективные данные об отечественном опыте определения частоты ХНС отсутствуют.

По данным литературы в основе вегетативного состояния лежит полное разобщение между реакцией пробуждения и всеми остальными компонентами сознания. Варианты первичного повреждения ЦНС, приводящие к вегетативному состоянию разнообразны [6]. В работе Adams, Grahaman, Jennet [6, 19] отмечено, что диффузные аксональные повреждения (ДАП) при ЧМТ ведут к развитию ВС в 71% наблюдений, повреждения таламуса в 80%, обширная ишемия коры в 37%, интракраниальные гематомы в 26%. При нетравматических повреждениях с исходом в ВС таламус был поврежден во всех случаях [4]. По данным А.Г. Нарышкина и соавт. наблюдаемые у больных в ВС фрагментарные поведенческие паттерны в виде гримас, некоординированных движений, нечленораздельных звуков и т.п. могут быть обусловлены деятельностью лимбических или стволовых механизмов, которые неадекватно воздействуют на кортикоталамическую систему [12].

По данным И.С. Добронравовой [4] в основу

возможного нейрофизиологического механизма ВС положена недостаточная для восстановления сознания и психической деятельности активации функциональной связи диэнцефальных структур с правым полушарием.

При множестве этиологических факторов патогенез данной формы дисфункции ЦНС наиболее продуктивно может быть описан через сформулированную Г.Н. Крыжановским (1997) концепцию формирования устойчивых патологических систем в ЦНС [7, 10, 11].

В результате недостаточности функциональной активности тормозных механизмов (из-за гипоксического повреждения (очаговая ишемия) или механического перерыва структурных связей ЦНС с выпадением функций определенных нейронных ансамблей) формируются устойчивые циркулирующие системы «гиперактивных нейронов», продуцирующие усиленный, неконтролируемый поток импульсов. Это образует очаг, патологическую детерминанту, которая устанавливает новую систему интеграций между структурами ЦНС. Так формируется устойчивая патологическая система, которая определяет появление психопатологических синдромов, в данном случае – ВС [3, 10]. При этом могут образовываться несколько устойчивых патологических систем, способных развивать самоподдерживающуюся активность [7].

Доказано, что в основе когнитивных нарушений при церебральной недостаточности любого генеза лежит холинергическая недостаточность, обусловленная снижением выработки ацетил-

© Г.А. Городник, В.И. Черний, И.А. Андропова, К.В. Назаренко, М.А. Андропова, К.Г. Городник, И.А. Сидоренко, В.А. Марчук, И.И. Ребковец, С.П. Мирошник, Е.Б. Сердюк, 2019  
© Университетская Клиника, 2019

холина, потерей холинергических нейронов. Ретикулярную формацию ствола и переднего мозга, медиальный таламус, лимбическую систему, первичные и ассоциативные зоны коры, миндалину, гиппокамп можно с уверенностью отнести к «холинергичным структурам». Каждая из этих структур имеет свое значение в обеспечении процессов пробуждения и поддержания уровня бодрствования [3, 14].

Экспериментальные исследования показали, что препарат холина альфосцерат (ХА) в организме под действием ферментов расщепляется на холин и глицерофосфат: холин участвует в биосинтезе ацетилхолина (АХ) – одного из основных медиаторов нервного возбуждения; глицерофосфат является предшественником фосфолипидов (ФЛ) нейронной мембраны. Являясь донором холина, ХА увеличивает синтез АХ, что в свою очередь имеет положительное воздействие на нейротрансмиссию, с другой – глицерофосфат участвует в синтезе фосфатидилхолина (мембранного ФЛ) [14]. Оба фармакоэфекта оказывают положительное воздействие на мембранную стабильность и на функции рецепторов, улучшая синаптическую трансмиссию [5, 13, 14], необходимую для восстановления сознания.

Классическим методом исследования функции головного мозга является количественная электроэнцефалография (кЭЭГ) в покое и при стимуляции [8, 11, 15]. ЭЭГ исследования помогают и в определении патофизиологии повреждения головного мозга при ВС. Так, диффузное снижение амплитуды фонового ритма наблюдается, прежде всего, у пациентов, перенесших остановку сердца [21, 22, 24]; преобладание тета- и дельта активности с при отсутствии альфа часто, отсутствие реактивности по ЭЭГ связаны с неблагоприятными прогнозами [8, 11, 26]; реактивность ЭЭГ на внешние стимулы связано с благоприятными прогнозами [23]. Определенные вариальности сердечного ритма (ВСР) может служить дополнительным объективным количественным методом оценки степени вегетативного влияния головного мозга на сердечную деятельность [18].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

У пациентов с острой церебральной недостаточностью различного генеза с исходом в вегетативное состояние изучить особенности цереброкardiaльных взаимодействий с помощью параметров количественной электроэнцефалографии и вариальности сердечного ритма, исследовать эффективность применения холина альфосцерата.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Открытое проспективное исследование по типу «случай-контроль» проводили в течение 2011-2018 годов на базе отделения интенсивной терапии (ОИТ) и нейрохирургического отделения интенсивной терапии (НХОИТ) Донецкого клинического территориального медицинского объединения (ДоКТМО). В качестве контрольной группы (КГ) представлены результаты исследования 20 здоровых добровольцев. Группу исследования (ГИ) составили 11 пациентов с ОЦН в результате тяжелой ЧМТ (5 пациентов), мозгового инсульта (МИ) (3 больных), после «постасистолического синдрома» (ПАС) (3 пациента). Диагноз вегетативного состояния у пациентов ГИ был выставлен в динамике наблюдения на основании принятых международных критериев [25]. В динамике терапии проводили анализ уровня сознания по шкалам ком Глазго (ШКГ), Глазго-Питсбургской шкалы ком (ГПШК), Скандинавской шкалы инсультов (СШИ) и исходов Глазго (ШИГ), параметров компьютерной томографии (Philips Brilliance CT), количественной ЭЭГ (кЭЭГ) (система Nihon Kohden Corporation EEG-1200K), вариальности сердечного ритма (ВСР) (Ютас ЮМ 200). Статистическая обработка данных была проведена с помощью программы MedStat [9].

Больные с ВС, вследствие постасистолического синдрома (ПАС) поступили на 2-10 сутки от момента асистолии и развития мозговой катастрофы. Больные с тяжелой ЧМТ и мозговым инсультом поступили в остром периоде заболевания и «вышли» из коматозного состояния в вегетативный статус. У всех пациентов с ТЧМТ на момент поступления уровень сознания по шкале ком Глазго оценивался как кома I-II, у пациентов с ОНМК – преимущественно кома I. После окончания периода комы состояние всех пациентов соответствовало критериям вегетативного состояния, утвержденным Американской академией неврологии, которые в настоящее время являются общепринятыми [25]. Длительность наблюдения пациентов от 2 до 8 месяцев.

Регистрацию ЭЭГ производили на 8 канальном цифровом компьютерном энцефалографе НЕЙРОН-СПЕКТР-1 и NIHON-KOHDEN EEG-1200. Обработка биосигналов производилась в программном обеспечении, разработанном в среде графического программирования National Instruments LabVIEW [12]. Спектральный анализ биосигналов производится с помощью математического аппарата быстрого преобразования Фурье (БПФ) [28]. Спектр нативного ЭЭГ сигнала раскладывался на составляющие диапазоны: дельта – 0,5-3,9 Гц, тета – 4-7,9 Гц, аль-

фа1 – 9,5-11 Гц, альфа суммарно – 8-12,9 Гц, бета1 – 13-20 Гц, бета2 – 20,5-35 Гц. Изучали показатели кЭЭГ: абсолютную (АСМ) и относительную (ОСМ) спектральную мощность всех диапазонов, уровни межполушарной и внутриполушарной когерентности (КГ). Для исследования различных медиаторных систем ЦНС изучали т.н. «узкие» диапазоны, отражающие их активность [30, 31].

Во время проведения фармакологических проб с препаратом холина альфосцерата (2000 мг в 100 мл физраствора внутривенно капельно медленно) запись производилась до и на 40 минуте после введения полной дозы препарата.

Исследование состояло из 4-х этапов: I этап – исследование фоновых показателей при поступлении пациентов в отделение интенсивной терапии. II этап – 1-3 суток проведения интенсивной терапии (ИТ). III этап – 4-7 суток проведения ИТ. IV этап – срок наблюдения, превышающий 7 суток (до восьми месяцев).

Результаты лечения и исходы: трансформация вегетативного состояния в «состояние малого сознания» у 5 больных, состояние без изменений – у 3 пациентов, трое больных умерло.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Во все исследуемые периоды статистически значимых изменений уровня неврологического дефицита (баллы по ШКГ и ГПШ) у исследуемых пациентов с вегетативным состоянием выявлено не было.

Фоновая ЭЭГ покоя у больных с острой церебральной недостаточностью (ОЦН) с последующим исходом в ВС имела ряд характерных особенностей по сравнению с показателями в КГ:

значительное снижение амплитуды ЭЭГ покоя до 30-50 мкВ, без четко выраженных зональных различий, доминирование дельта-активности при субдоминировании тета-ритма, максимальное падение АСМ альфа1 (9-10 Гц) и альфа S-диапазонов, снижение АСМ бета2 и тенденция к снижению мощности бета1-диапазонов, максимальное снижение межполушарной когерентности (МК) в симметричных лобных (Fp1-Fp2), центральных (C3-C4) и затылочных (O1-O2) отведениях, падение сопряженности или тенденция к снижению МК в так называемых «диагональных отведениях» (Fp1-T4, Fp1-T4, C3-O2, C4-O1) [2, 11, 16, 20]. Все вышеперечисленные изменения кЭЭГ связаны как с ишемическим поражением коры головного мозга, так и ишемией глубинных отделов мозга, что приводит к нарушению связей между подкорковыми ганглиями и корой головного мозга, получившему название «феномен разобщения».

В ответ на введение препарата холина альфосцерата, который оказывает центральное холиномиметическое действие, субстратно обеспечивает синтез ацетилхолина и фосфатидилхолина нейрональных мембран, стимулирует холинергическую нейротрансмиссию, улучшает пластичность нейрональных мембран и функцию рецепторов, максимально выраженные изменения были выявлены в показателях кЭЭГ. Интересны статистически значимые ( $p < 0,05$ , критерий Крускала-Уоллиса, множественные сравнения – критерий Данна (при сравнении с КГ)) увеличения параметром ОСМ в диапазоне бета1 (максимально в правой гемисфере) (рис. 1.), в диапазоне бета2-ритма (максимально в правой лобно-височной области), в диапазоне альфа-

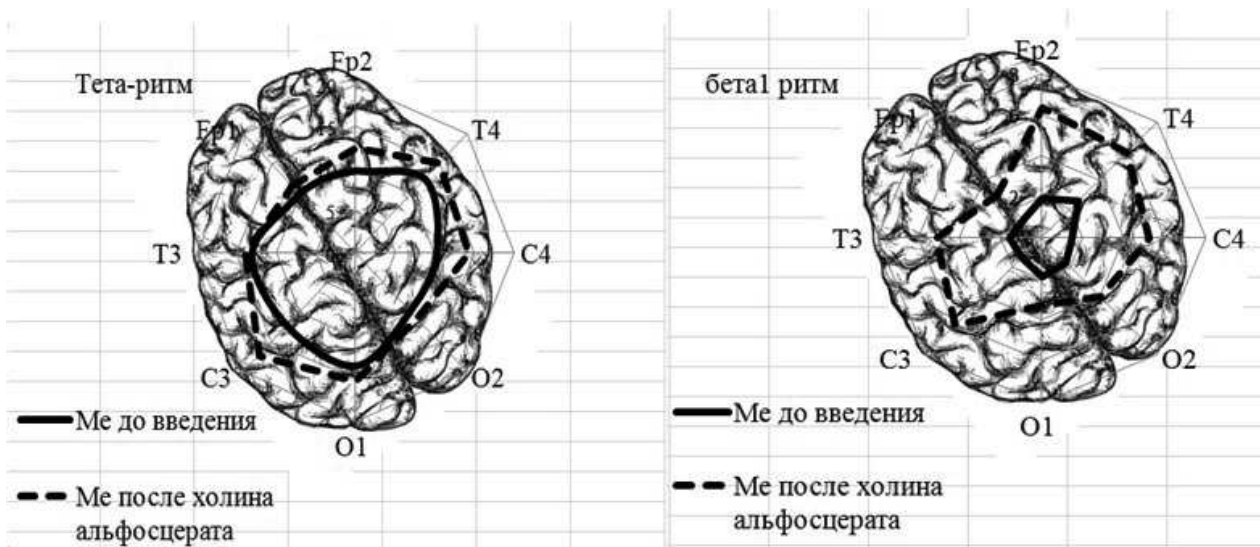


Рис. 1. Зональные изменения спектр-мощности тета- и бета1-диапазонов (медиана) в ответ на введение холина альфосцерата.

активности (максимально в проекции РФ ствола и среднего мозга – в области центральных и окципитальных отведений билатерально). Значимо снижалась ( $p < 0,05$ ) ОСМ дельта-ритма, максимально в правом полушарии. Статистически значимых изменений уровня АСМ и ОСМ в диапазоне тета-активности (рис. 1.) выявлено не было ( $p > 0,05$ ), что укладывается в характеристику тета-ритма у пациентов в ВС как «ареактивного» [8, 11, 26].

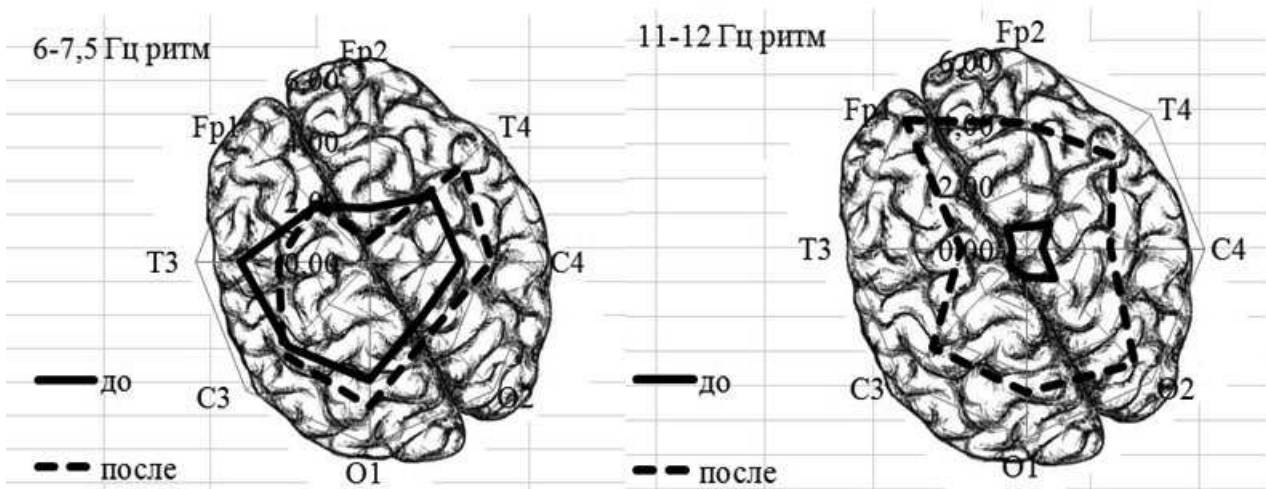
Существует гипотеза о том, что при дезинтеграции ГАМК-ергической и холинергической систем происходит функциональное разобщение стволовых структур с диэнцефальными отделами. Это является одним из механизмов формирования устойчивой патологической системы в исходе коматозного периода [3].

Ретикулярную формацию ствола и переднего мозга, медиальный таламус, лимбическую систему, первичные и ассоциативные зоны коры, миндалину, гиппокамп можно отнести к «холинергическим структурам». Каждая из этих структур имеет свое значение в обеспечении процессов пробуждения и поддержания уровня бодрствования. Основными структурами, которые активируются при снижении уровня бодрствования, т.н. «структуры сна», являются передний гипоталамус (вентролатеральное преоптическое ядро и медиальная преоптическая область) и основание переднего мозга. В качестве нейромедиатора они используют гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК) [1]. ЭЭГ диапазон 6-7,5 Гц связывают с активностью холинергической нейромедиаторной системы ЦНС [2, 11, 13, 17], к «холинергическим» структурам относят ретикулярную формацию ствола и переднего мозга, медиальный таламус, лимбическую си-

стему, первичные и ассоциативные зоны коры, миндалину, гиппокамп. Все вышеперечисленные структуры принимают активное участие в обеспечении бодрствования головного мозга. В то же время как диапазон 14-16 Гц связывают с деятельностью ГАМК-ергической системы [3]. В норме холинергические механизмы обеспечивают процессы десинхронизации биоэлектрической активности головного мозга и доминируют над ГАМК-ергическими механизмами [3, 13, 14, 17]. Интересно, что при введении холина альфосцерата пациентам в ВС (рис. 2.), тенденции к увеличению были выявлены в проекциях центрально-окципитальной области левой гемисфере и височно-центральной области правого полушария.

Напротив, применение центрального холиномиметика холина альфосцерата вызывало у данной категории пациентов значимую активацию ГАМК-ергических систем (рост ОСМ в диапазоне от 14 до 20 Гц – диапазона низкочастотного бета-1-ритма), причем в проекциях височно-центральных отделов коры билатерально (рис. 1.), что свидетельствует о росте напряженности в системе ретикулярной формации среднего мозга и медиальных ядер перегородки [17]. Одновременно введение ХА привело к активации в диапазоне 11-12 Гц (рис. 2.), что отражало рост активности дофаминергических нейромедиаторных систем ЦНС, максимально в проекции ствола (окципитальные отведения).

В отличие от «здорового мозга» КГ в условиях ОЦН с последующим исходом в ВС роль «центрального контура» регуляции ВСР не выполнял единый центр ЦНС. Выявлено несколько одновременно функционирующих патологических систем (ПС), одна из которых вклю-



**Рис. 2.** Зональные изменения спектр-мощности холин- (6-7,5 Гц) и дофаминергических (11-12 Гц) диапазонов в ответ на введение холина альфосцерата.

чает в себя образования правой гемисферы и структуры диэнцефального уровня, оказывает прямые и реципрокные воздействия на активность парасимпатического кардиоингибиторного центра продолговатого мозга (high frequency – HF) и функцию центральных эрготропных и гуморально-метаболических механизмов регуляции (very low frequency – VLF) ритма сердца. Об этом свидетельствует наличие корреляционных связей (КС) между параметрами ВСП и кЭЭГ. Так, показатель VLF и уровни спектральной мощности (СМ) тета-ритма, бета2-активности и СМ в узких диапазонах, связанных с активацией серотонинергической нейромедиаторной системы (НС) ЦНС в правой гемисфере – в лобной и височной областях ( $Fp_2, T_4$ ) – связывали сильные прямые КС. VLF и АСМ и ОСМ дельта-диапазона и спектральная мощность в диапазоне до 1 Гц, отражающая активность нейроглиального пула ЦНС в правом полушарии, связывали сильные обратные КС. Показатель HF и правополушарные уровни 1-го интегрального коэффициента ((дельта+тета+бета1)/(альфа+бета2)) и спектральная мощность в диапазоне до 1 Гц связывали сильные прямые КС. HF и спектральная мощность в диапазонах альфа-, альфа1-, бета-ритмов и в диапазонах, отражающих активность серотонин- и дофаминергической НС ЦНС, в проекции правой лобно-височной области ( $Fp_2, T_4$ ) коры связывали сильные обратные КС. В ответ на введение ХА было зафиксировано значительное увеличение плотности с изменением характера корреляционных связей. Интересны следующие трансформации: обратные КС между уровнем VLF (гуморально-метаболические механизмы регуляции) и СМ тета-, бета1- и бета2- активности правой гемис-

феры и прямые КС между уровнем HF (активность парасимпатического кардиоингибиторного центра продолговатого мозга) и СМ дельта-, альфа1- и альфа-диапазонов правой гемисферы.

## Выводы

Для оценки и прогноза исхода комы в вегетативный статус целесообразно использовать комплекс по изучению церебро-кардиальных взаимодействий с использованием возможностей методов кЭЭГ и ВСП. Особенности ЦКВ у пациентов с ОЦН, у которых кома трансформировалась в вегетативное состояние (ВС), свидетельствовали о формировании нескольких патологических систем в ЦНС. Это связано с межполушарным разобщением и снижением уровня взаимодействий между ретикулярной формацией верхнестебельного уровня и системой неспецифической регуляции ЦНС на диэнцефальном уровне. Изучение особенностей ЦКВ позволяет выявить нейромедиаторные (холин-, ГАМК-, дофамин- и серотонинергические) предикторы в формировании ВС. Применение центрального холиномиметика холина альфосцерата уже на первом этапе исследования (острейший период ОЦН) позволяло выявить нетипичные изменения в т.н. «холинергический» нейромедиаторных структурах, связанные с формированием патологических систем. Следует рассмотреть возможность использования введения холина альфосцерата в качестве специфической пробы на формирование патологической системы при ВС, если применение этого центрального холиномиметика не вызывает активации в специфическом «узком» «холинергическом» ЭЭГ-диапазоне 6-7,5 Гц.

*Г.А. Городник<sup>1</sup>, В.И. Черный<sup>2</sup>, И.А. Андропова<sup>1</sup>, К.В. Назаренко<sup>3</sup>, М.А. Андропова<sup>1</sup>, К.Г. Городник<sup>1</sup>, И.А. Сидоренко<sup>1</sup>, В.А. Марчук<sup>1</sup>, И.И. Ребковец<sup>4</sup>, С.П. Мирошник<sup>4</sup>, Е.Б. Сердюк<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

<sup>2</sup>Научно-практический центр профилактической и клинической медицины, Киев, Украина

<sup>3</sup>Центральная городская клиническая больница № 6, Донецк

<sup>4</sup>Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение, Донецк

## ИЗМЕНЕНИЯ ЦЕРЕБРО-КАРДИАЛЬНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ПРИ ВЕГЕТАТИВНОМ СОСТОЯНИИ В ОТВЕТ НА НЕЙРОТРОПНУЮ ТЕРАПИЮ

Целью исследования было изучение особенностей цереброкардиальных взаимодействий у пациентов с острой церебральной недостаточностью различного генеза с исходом в вегетативное состояние, исследование эффективности холина альфосцерата у данной категории пациентов.

Материалы и методы. В статье использованы данные открытого проспективного исследования по типу «случай-контроль» в 2011-2018 годах на базе Донец-

кого клинического территориального медицинского объединения. Группу исследования составили 11 пациентов с острой церебральной недостаточностью в результате тяжелой черепно-мозговой травмы (5 пациентов), мозгового инсульта (3 больных), после «постасистолического синдрома» (3 пациента). Диагноз вегетативного состояния у пациентов ГИ был выставлен на основании принятых международных критериев (Vegetative State and Minimally Conscious State,

2010). Проводили анализ уровня сознания по шкалам ком Глазго, Глазго-Питсбургской шкалы ком, Скандинавской шкалы инсультов и исходов Глазго, количественной ЭЭГ (система Nihon Kohden Corporation EEG-1200K), вариабельности сердечного ритма (Ютас ЮМ 200). Церебро-кардиальные взаимодействия исследовали на фоне фармакологических проб с препаратом холина альфосцерата. Длительность наблюдения пациентов от 2 до 8 месяцев. Статистическая обработка данных включала исследование плотности корреляционной связи (программа MedStat).

Результаты и обсуждения. В результате лечения была зафиксирована трансформация вегетативного состояния в «состояние малого сознания» у 5 больных. Состояние без изменений – у 3 пациентов. Трое больных умерло.

В ответ на введение препарата холина альфосцерата были выявлены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) увеличения параметров относительной спектральной мощности в ЭЭГ-диапазоне бета1-, бета2-ритма (максимально в правой гемисфере), в диапазоне альфа- активности (максимально в области центральных и окципитальных отведений билатерально), в «узких» диапазонах 14-16 Гц и 11-12 Гц, что отражало значимую активацию ГАМК-ергических и дофаминергических нейромедиаторных систем ЦНС. Не было выявлено статистически значимых измене-

ний ( $p > 0,05$ ) относительной спектральной мощности в ЭЭГ-диапазоне тета- ритма, в диапазоне 6-7,5 Гц, связанном с активацией холинергической нейромедиаторных структур. В ответ на введение холина альфосцерата было зафиксировано значительное увеличение плотности с изменением характера корреляционных связей между параметрами вариабельности сердечного ритма и количественной ЭЭГ.

Выводы. Особенности церебро-кардиальных взаимодействий у пациентов, у которых кома трансформировалась в вегетативное состояние, свидетельствовали о формировании нескольких патологических систем в ЦНС, связано с межполушарным разобщением и отсутствием взаимодействий между ретикулярной формацией верхнестебельного и диэнцефального уровня. Изучение церебро-кардиальных взаимодействий позволяет выявить нейромедиаторные (холин-, ГАМК-, дофамин- и серотонинергические) предикторы в формировании вегетативного состояния. Применение центрального холиномиметика холина альфосцерата уже на первом этапе исследования позволяло выявить нетипичные изменения в т.н. «холинергический» нейромедиаторных структурах, связанные с формированием патологических систем.

**Ключевые слова:** вегетативное состояние, количественная ЭЭГ, спектральный анализ, вариабельность сердечного ритма, холина альфосцерат.

G.A. Gorodnik<sup>1</sup>, V.I. Cherniy<sup>2</sup>, I.A. Andronova<sup>1</sup>, K.B. Nazarenko<sup>3</sup>, M.A. Andronova<sup>1</sup>, K.G. Gorodnik<sup>1</sup>, I.A. Sidorenko<sup>1</sup>, V.A. Marchuk<sup>1</sup>, I.I. Rebkovets<sup>4</sup>, S.P. Miroshnik<sup>4</sup>, E.B. Serdyuk<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

<sup>2</sup>The scientific and practical center of preventive and clinical medicine, Kiev, Ukraine

<sup>3</sup>Central Municipal Clinical Hospital № 6, Donetsk

<sup>4</sup>Donetsk clinical territorial medical association, Donetsk

#### CHANGES OF CEREBRO-CARDIAC INTERACTIONS IN VEGETATIVE CONDITION IN RESPONSE TO NEUROTROPIC THERAPY

The purpose of our study was to find out the characteristics of cerebro-cardiac interactions in patients with acute cerebral insufficiency of different genesis with the outcome in the vegetative state, the study of the effectiveness of alpha glycerol phosphoryl choline in this category of patients.

Materials and methods. The article uses the data of the open prospective case-control study in 2011-2018 on the basis of Donetsk clinical territorial medical association. The study group consisted of 11 patients with acute cerebral insufficiency as a result of severe craniocerebral trauma (5 patients), cerebral stroke (3 patients), after «post-systolic syndrome» (3 patients). The diagnosis of vegetative state in patients with GI was made on the basis of accepted international criteria (Vegetative State and Minimal Conscious State, 2010). We analyzed the level of consciousness by the scales of Glasgow coma, Glasgow-Pittsburgh coma scale, Scandinavian stroke scale and Glasgow outcomes, quantitative EEG (Nihon Kohden Corporation EEG-1200K), heart rate variability (Yutas YUM 200). Cerebro-cardiac interactions were investigated on the background of pharmacological tests with alpha glycerol phosphoryl choline. The duration of observation of patients from 2 to 8 months. Statistical data processing included the study of correlation density (MedStat program).

Results and discussions. The transformation of the

vegetative state into a «state of small consciousness» as a result of the treatment was recorded in 5 patients. The condition is unchanged in 3 patients. Three patients had died.

In response to the administration of alpha glycerol phosphoryl choline, statistically significant ( $p < 0,05$ ) increases in the parameter of relative spectral power in the EEG-range of beta1, beta2-rhythm (maximum in the right hemisphere), in the range of alpha activity (maximum in the region of Central and occipital leads bilaterally), in the «narrow» ranges of 14-16 Hz and 11-12 Hz were revealed, which reflected the significant activation of GABA – ergic and dopaminergic neurotransmitter systems CNS. There were no statistically significant changes ( $p > 0,05$ ) in the relative spectral power in the EEG range of Theta rhythm, in the range of 6-7.5 Hz, associated with the activation of cholinergic neurotransmitter structures. In response to the introduction of alpha glycerol phosphoryl choline, there was a significant increase in density with a change in the nature of the correlation between the parameters of heart rate variability and quantitative EEG.

Conclusions. Features of cerebro-cardiac interactions in patients whose coma was transformed into a vegetative state, testified to the formation of several pathological systems in the central nervous system, due to inter-hemispheric dissociation and the lack of interactions between the reticular formation of the superior and dien-

cephalic level. The study of cerebro-cardiac interactions reveals neurotransmitter (choline, GABA, dopamine and serotonergic) predictors in the formation of vegetative state. The use of the Central cholinomimetics of alpha glycerol phosphoryl choline at the first stage of the study allowed to identify unusual changes in the so-called «cho-

linergic» neurotransmitter structures associated with the formation of pathological systems.

**Key words:** vegetative status, quantitative EEG, spectral analysis, heart rate variability, alpha glycerol phosphoryl choline.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова Е.В., Зайцев О.С., Потапов А.А. Нейромедиаторные основы сознания и бессознательных состояний. Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. 2014; 78 (1): 26-32.
2. Андропова И.А., Черный Т.В., Назаренко К.В., Черный В.И. Андропова М.А. Возможности количественной ЭЭГ в исследовании нейромедиаторных систем ЦНС при острой и хронической церебральной недостаточности. Материалы всероссийской конференции с международным участием «Нейрохимические механизмы формирования адаптивных и патологических состояний мозга». 24-26 июня 2014. Санкт-Петербург-Колтуши; 2014: 17.
3. Арутюнян А.В. Роль взаимодействий холинергической и ГАМК-ергической систем в патогенезе длительных бессознательных состояний при тяжелых отравлениях нейротоксикантами: дис. ... канд. мед. Санкт-Петербург; 2016. 127.
4. Болдырева Г.Н. Атипичные формы церебральной альфа-активности при поражении регуляторных структур мозга человека. Физиология человека. 2018, 44 (3): 14-26.
5. Виноградов О.И., Даминов В.Д., Рыбалко Н.В. Применение холина альфосцерата (глиатилин) у пациентов с ишемическим инсультом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013; 113 (1): 43-45.
6. Кондратьева Е.А., Яковенко И.В. Вегетативное состояние: этиология, патогенез, диагностика и лечение. М.: Медицина; 2014. 361.
7. Крыжановский Г.Н., Акмаев И.Г., Александрин В.В. [и др.] Дизрегуляторная патология: рук. для врачей и биологов. М.: Медицина; 2002. 630.
8. Легостаева Л.А. Диагностика хронических нарушений сознания: клиническо-нейрофизиологическое и нейровизуализационное исследование автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2018. 31.
9. Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н., Панченко О.А. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. Донецк: Папакица Е.К.; 2006. 214.
10. Медведев С.В., Коротков А.Д., Катаева Г.В. [и др.] Вегетативное состояние (длительная кома) как проявление устойчивого патологического состояния. Физиология человека. 2010; 1: 138-141.
11. Назаренко К.В., Черный В.И., Городник Г.А., Андропова И.А. Динаміка показників цереброкардіальних взаємодіювань у хворих з апалічним синдромом на фоні нейрофармакотерапії. Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія. 2016; 8 (2): 28-37.
12. Нарышкин А.Г., Горелик А.Л., Скоромец Т.А., Егоров А.Ю., Второв А.В., Мартынов И.В. О возможностях частичного восстановления интегративной деятельности мозга у больных в вегетативном состоянии. Физиология человека. 2014; 40 (5): 69-79.
13. Черный В.И., Андропова И.А., Городник Г.А., Назаренко К.В., Черный Т.В., Андропова М.А. Исследование ЭЭГ-предикторов у больных с острой церебральной недостаточностью, осложненной вегетативным состоянием на фоне нейрометаболической терапии. Медицина неотложных состояний. 2016, 7 (78): 33-45.
14. Черный В.И., Андропова И.А., Черный Т.В. Острая и хроническая ишемия мозга. Постишемические когни-

## REFERENCES

1. Aleksandrova E.V., Zaitsev O.S., Potapov A.A. Neuromediatory bases of consciousness and unconscious states. Zhurnal «Voprosy neurokhirurgii» imeni N.N. Burdenko. 2014; 78 (1): 26-32 (in Russian).
2. Andronova I.A., Chernii T.V., Nazarenko K.V., Chernii V.I. Andronova M.A. Possibilities of quantitative EEG in the study of neurotransmitter systems of the CNS in acute and chronic cerebral insufficiency. Materials of the All-Russian conference with international participation «Neurochemical mechanisms of formation of adaptive and pathological states of the brain». 24-26 iyunya 2014. Sankt-Peterburg-Koltushi; 2014: 17 (in Russian).
3. Arutyunyan A.V. Rol' vzaimodeistvii kholinergicheskoi i GAMK-ergicheskoi sistem v patogeneze dlitel'nykh bessoznatel'nykh sostoyanii pri tyazhelykh otravleniyakh neirotoksikantami: dis. ... kand. med. Sankt-Peterburg; 2016. 127 (in Russian).
4. Boldyreva G.N. Atipichnye formy tserebral'noi al'fa-aktivnosti pri porazhenii regulatorynykh struktur mozga cheloveka. Fiziologiya cheloveka. 2018, 44 (3): 14-26 (in Russian).
5. Vinogradov O.I., Daminov V.D., Rybalko N.V. Primenenie kholina al'fostserata (gliatilin) u patsientov s ishemicheskim insul'tom. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2013; 113 (1): 43-45 (in Russian).
6. Kondrat'eva E.A., Yakovenko I.V. Vegetativnoe sostoyanie: etiologiya, patogenez, diagnostika i lechenie. M.: Meditsina; 2014. 361 (in Russian).
7. Kryzhanovskii G.N., Akmaev I.G., Aleksandrinn V.V. [i dr.] Dizregulyatsionnaya patologiya: ruk. dlya vrachei i biologov. M.: Meditsina; 2002. 630 (in Russian).
8. Legostaeva L.A. Diagnostika khronicheskikh narushenii soznaniya: klinicheskoi-neirofizyologicheskoe i neiroviziualizatsionnoe issledovanie avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moskva; 2018. 31 (in Russian).
9. Lyakh Yu.E., Gur'yanov V.G., Khomenko V.N., Panchenko O.A. Osnovy komp'yuternoi biostatistiki: analikh informatsii v biologii, meditsine i farmatsii statisticheskim paketom MedStat. Donetsk: Papakitsa E.K.; 2006. 214 (in Russian).
10. Medvedev S.V., Korotkov A.D., Kataeva G.V. [i dr.] Vegetativnoe sostoyanie (dlitel'naya koma) kak proyavlenie ustoychivogo patologicheskogo sostoyaniya. Fiziologiya cheloveka. 2010; 1: 138-141 (in Russian).
11. Nazarenko K.V., Chernii V.I., Gorodnik G.A., Andronova I.A. Dinamika pokaznikov tserebrokardial'nykh vzaimovidnoshen' u khvorikh z apalichnim sindromom na foni neirofarmakoterapii. Klinichna anesteziologiya ta intensivna terapiya. 2016; 8 (2): 28-37 (in Ukrainian).
12. Naryshkin A.G., Gorelik A.L., Skoromets T.A., Egorov A.Yu., Vtorov A.V., Martynov I.V. O vozmozhnostyakh chastichnogo vosstanovleniya integrativnoi deyatel'nosti mozga u bol'nykh v vegetativnom sostoyanii. Fiziologiya cheloveka. 2014; 40 (5): 69-79 (in Russian).
13. Chernii V.I., Andronova I.A., Gorodnik G.A., Nazarenko K.V., Chernii T.V., Andronova M.A. Issledovanie EEG-prediktorov u bol'nykh s ostroi tserebral'noi nedostatochnost'yu, oslozhnennoi vegetativnym sostoyaniem na fone neirometabolicheskoi terapii. Meditsina neotlozhnykh sostoyanii. 2016, 7 (78): 33-45 (in Russian).
14. Chernii V.I., Andronova I.A., Chernii T.V. Ostraya i khronicheskaya ishemiya mozga. Postishemicheskie kognitivnye

- тивные нарушения. Концепция нейропластичности. Киев: ООО «Олфа»; 2018. 52.
15. Черний В.И., Ельский В.Н., Городник Г.А. [и др.] Острая церебральная недостаточность. Донецк: Заславский А.Ю.; 2008. 440.
  16. Черний В.И., Андронova И.А., Городник Г.А., Назаренко К.В., Черний Т.В. Роль и место препарата Цитофлавин в комплексном лечении тяжелой черепно-мозговой травмы в остром периоде. Журнал неврології ім. Б.М. Маньковського. 2015; 3 (3): 15-27.
  17. Шарова Е.В. Современные возможности ЭЭГ в анализе функциональных нарушений при тяжелых повреждениях головного мозга. Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти. 2009; 5 (1-2): 49-58.
  18. Шупенина Е.Ю. Вариабельность сердечного ритма и качество жизни как показатели эффективности противовоспалительной и метаболической терапии хронической сердечной недостаточности: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2007. 25.
  19. Adams J.H., Graham D.I., Jennett B. The neuropathology of the vegetative state after an acute brain insult. *Brain*. 2000; 123: 1327-1338.
  20. Cherniy V., Andronova I., Gorodnik G., Cherniy T., Nazarenko K. The study of EEG predictors in patients with acute cerebral insufficiency, complications of vegetative state. *European Journal of Anaesthesiology Euroanaesthesia*. 2017; 33, e-Supp.54: 166.
  21. Cloostermans M.C., van Meulen F.B., Eertman C.J., Hom H.W., van Putten M.J.A.M. Continuous electroencephalography monitoring for early prediction of neurological outcome in postanoxic patients after cardiac arrest: a prospective cohort study. *Crit. Care Med*. 2012; 40 (10): 2867-2875.
  22. Hofmeijer J., Beernink T.M.J., Bosch F.H., Beishuizen A., Tjepkema-Cloostermans M.C., van Putten M.J.A.M. Early EEG contributes to multimodal outcome prediction of postanoxic coma. *Neurology*. 2015; 85 (2):137-143.
  23. Rossetti A.O., Carrera E., Oddo M. Early EEG correlates of neuronal injury after brain anoxia. *Neurology*. 2012; 78 (11): 796-802.
  24. Sadaka F., Doerr D., Hindia J., Lee K.P., Logan W. Continuous electroencephalogram in comatose postcardiac arrest syndrome patients treated with therapeutic hypothermia: outcome prediction study. *J. Intensive Care Med*. 2015; 30 (5): 292-296.
  25. Georgiopoulos M., Katsakiori P., Kefalopoulou Z., Ellul J., Chroni E., Constantoyannis C. Vegetative state and minimally conscious state: a review of the therapeutic interventions. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2010; 88 (4): 199-207 DOI: 10.1159/000314354
  26. Westhall E., Rossetti A.O., van Rootselaar A.-F., Kjaer T.W., Horn J., Ullén S., Friberg H., Nielsen N., Rosén I., Åneman A. Standardized EEG interpretation accurately predicts prognosis after cardiac arrest. *Neurology*. 2016; 86 (16): 1482-1490.
  - narusheniya. Kontsepsiya neuroplastichnosti. Kiev: ООО «Olfa»; 2018. 52 (in Russian).
  15. Chernii V.I., El'skii V.N., Gorodnik G.A. [i dr.] Ostraya tserebral'naya nedostatochnost'. Donetsk: Zaslavskii A.Yu.; 2008. 440 (in Russian).
  16. Chernii V.I., Andronova I.A., Gorodnik G.A., Nazarenko K.V., Chernii T.V. Rol' i mesto preparata Tsitoflavin v kompleksnom lechenii tyazheloj cherepno-mozgovoi travmy v ostrom periode. *Zhurnal nevrologii im. B.M. Man'kovs'kogo*. 2015; 3 (3): 15-27 (in Russian).
  17. Sharova E.V. Sovremennye vozmozhnosti EEG v analize funktsional'nykh narushenii pri tyazhelykh povrezhdeniyakh golovnoogo mozga. *Neironauki: teoretichni ta klinichni aspekti*. 2009; 5 (1-2): 49-58 (in Russian).
  18. Shupenina E.Yu. Variabel'nost' serdechnogo ritma i kachestvo zhizni kak pokazateli effektivnosti protivovospalitel'noi i metabolicheskoi terapii khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moskva; 2007. 25 (in Russian).
  19. Adams J.H., Graham D.I., Jennett B. The neuropathology of the vegetative state after an acute brain insult. *Brain*. 2000; 123: 1327-1338.
  20. Cherniy V., Andronova I., Gorodnik G., Cherniy T., Nazarenko K. The study of EEG predictors in patients with acute cerebral insufficiency, complications of vegetative state. *European Journal of Anaesthesiology Euroanaesthesia*. 2017; 33, e-Supp.54: 166.
  21. Cloostermans M.C., van Meulen F.B., Eertman C.J., Hom H.W., van Putten M.J.A.M. Continuous electroencephalography monitoring for early prediction of neurological outcome in postanoxic patients after cardiac arrest: a prospective cohort study. *Crit. Care Med*. 2012; 40 (10): 2867-2875.
  22. Hofmeijer J., Beernink T.M.J., Bosch F.H., Beishuizen A., Tjepkema-Cloostermans M.C., van Putten M.J.A.M. Early EEG contributes to multimodal outcome prediction of postanoxic coma. *Neurology*. 2015; 85 (2):137-143.
  23. Rossetti A.O., Carrera E., Oddo M. Early EEG correlates of neuronal injury after brain anoxia. *Neurology*. 2012; 78 (11): 796-802.
  24. Sadaka F., Doerr D., Hindia J., Lee K.P., Logan W. Continuous electroencephalogram in comatose postcardiac arrest syndrome patients treated with therapeutic hypothermia: outcome prediction study. *J. Intensive Care Med*. 2015; 30 (5): 292-296.
  25. Georgiopoulos M., Katsakiori P., Kefalopoulou Z., Ellul J., Chroni E., Constantoyannis C. Vegetative state and minimally conscious state: a review of the therapeutic interventions. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2010; 88 (4): 199-207 DOI: 10.1159/000314354
  26. Westhall E., Rossetti A.O., van Rootselaar A.-F., Kjaer T.W., Horn J., Ullén S., Friberg H., Nielsen N., Rosén I., Åneman A. Standardized EEG interpretation accurately predicts prognosis after cardiac arrest. *Neurology*. 2016; 86 (16): 1482-1490.