

Ю.И. Вайншенкер<sup>1</sup>, В.А. Цинзерлинг<sup>2,3</sup>, Л.А. Мелючева<sup>1</sup>,  
В.В. Боброва<sup>1</sup>, А.Д. Коротков<sup>1</sup>, И.М. Ивченко<sup>1</sup>,  
Н.В. Цыган<sup>4,5</sup>, М.М. Одинак<sup>4</sup>, И.В. Литвиненко<sup>4</sup>

## Центральные эффекты мультипаттерной ботулинотерапии при посткоматозных длительных бессознательных состояниях

<sup>1</sup>Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

<sup>3</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

<sup>4</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

<sup>5</sup>Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова, Гатчина, Ленинградская область

**Резюме.** *Анализируются данные электроэнцефалографии, вызванных потенциалов мозга и позитронно-эмиссионной томографии 25 больных, находящихся в посткоматозных длительных бессознательных состояниях, до и через 3 недели после мультипаттерной ботулинотерапии, в том числе одной пациентки, которая погибла на фоне постепенного улучшения сознания от острой сердечной недостаточности через четыре месяца после окончания второго курса мультипаттерной ботулинотерапии. Установлено, что улучшение функционального состояния мозга при уменьшении спастичности наблюдалось вне зависимости от этиологии первичного поражения мозга, уровня сознания и повторяемости курса мультипаттерной ботулинотерапии. Наблюдавшаяся динамика нейрофизиологических показателей имела нормализующую направленность, некоторые отличия ассоциированы с исходным уровнем сознания. Электрофизиологические изменения, отмечавшиеся при улучшении сознания, на фоне мультипаттерной ботулинотерапии были специфичны. Особенности улучшения энергетического метаболизма в отдельных областях мозга могли быть вызваны именно таким лечением и отражали вклад патологической сенсомоторной интеграции в поддержание нарушенного сознания. При посмертном нейроморфологическом исследовании мозга пациентки были выявлены прогениторные стволовые и пролиферирующие клетки, а также новообразованные нейроны в областях мозга, в которых при жизни было установлено улучшение функционального состояния, поток миграции новообразованных нейронов через мозолистое тело и диффузная активация аксоногенеза. Полагаем, что центральный эффект мультипаттерной ботулинотерапии, ассоциированный с улучшением сознания, может быть двойным: первый – немедленный, за счет уменьшения патологической афферентации с мышц; второй – по-видимому, отсроченный и пролонгированный, выражается в активации функционального нейрогенеза и аксоногенеза в головном мозге. Представляется перспективным продолжение комплексных мультимодальных исследований по изучению посткоматозных длительных бессознательных состояний.*

**Ключевые слова:** *посткоматозные длительные бессознательные состояния, вегетативное состояние, состояние малого сознания, восстановление сознания, нейрогенез, аксональный рост, спастичность, ксеолин, ботулинотерапия.*

**Введение.** Развитие и внедрение в практическую медицину современных технологий, особенно в экстренной медицине, привели к парадоксальному эффекту – неуклонному увеличению числа пациентов, которые при выходе из мозговой комы остаются в длительном бессознательном состоянии; раньше у таких пациентов с высокой вероятностью наступал летальный исход.

Посткоматозные длительные бессознательные состояния включают два первых этапа выхода из комы: вегетативное состояние, когда пациент бодрствует, но осознанности нет, и состояние малого сознания, когда появляются минимальные признаки осознанного поведения. Состояние малого сознания также подразделяется на «минус» и «плюс» в зависимости от уровня осознанности. По этиологии первичного поражения мозга посткоматозные длительные бессознательные состояния разделяют на травматические (после тяжелых черепно-мозговых травм) и нетравматические.

Хроническое вегетативное состояние диагностируют через 12 месяцев при травматической этиологии поражения мозга и через 3 или 6 месяцев (единого мнения нет) – при нетравматической [13, 15].

Стандартов лечения пациентов, находящихся в посткоматозных длительных бессознательных состояниях, не разработано [3, 11, 13, 17], что обусловлено неизученными механизмами восстановления сознания и прогнозом. Так, без лечения или при стандартно используемых подходах к терапии установлено, что при травматическом вегетативном состоянии восстановление более вероятно, чем при нетравматическом, и чем короче продолжительность вегетативного состояния, тем больше шансов на восстановление. При выходе в хроническое вегетативное состояние прогноз неблагоприятный – обычно оно заканчивается летальным исходом, но период дожития может продолжаться годами. Исходя из профиля клиники и накопленного опыта лечения пациентов в посткоматозных

длительных бессознательных состояниях применяют разные методы и подходы, но в целом активность нейрореабилитационных мероприятий максимальна в течение первых месяцев вегетативного состояния и прекращается при выходе в хроническое вегетативное состояние, а у больных, восстановившихся до состояния малого сознания, – при отсутствии признаков продолжающегося улучшения. Такие пациенты обычно длительно находятся дома на попечении родственников или на койках ухода, что характеризует высокую медико-социальную значимость проблемы посткоматозных длительных бессознательных состояний [13, 15]. При улучшении сознания с «выходом из длительного бессознательного состояния» пациенты также часто остаются инвалидизированы: восстановление сознания не означает функционального восстановления, что часто обусловлено сохраняющимися двигательными нарушениями [13].

Нарушения в двигательной сфере являются постоянной составляющей длительных бессознательных состояний [2–4, 13], при этом по двигательным реакциям определяют поведенческие признаки осознанности [13, 16, 17]. Ряд высокотехнологичных и инвазивных методов, которые используют с целью снижения патологического мышечного тонуса и боли при лечении других нозологических форм [9], у больных, находящихся в вегетативном состоянии, напротив, применяют только с целью улучшения сознания, не принимая во внимание мышечно-тоническую «составляющую». Например, при глубокой стимуляции таламусов или задних столбов спинного мозга «целевой эффект» сопровождается «побочным эффектом» в виде уменьшения спастичности и улучшения двигательных реакций [15, 19]. Однако на эту закономерность не обращали внимания.

Спастичность как с гиперкинезами, так и без гиперкинезов является одним из наиболее очевидных и типичных мышечно-тонических расстройств при посткоматозных длительных бессознательных состояниях [2–4, 9, 13] и привычно расценивается как «вторичный» фактор, затрудняющий уход за пострадавшим, а при наличии осознанности – ограничивающий возможности пациента к коммуникации [9, 13]. Весьма сомнительное восстановление и часто генерализованный характер спастичности определили «стандартный» подход к ее лечению. Обычно используют пероральные миорелаксанты, реже – установку баклофеновой помпы. Однако они имеют ряд противопоказаний и возможных осложнений, а спастичность часто оказывается фармакорезистентной [3]. Вместе с тем известно, что мышечно-тонические нарушения ассоциированы с болью. Несмотря на то, что вопросы боли при вегетативном состоянии только обсуждаются, а проблема хронической мышечной боли при посткоматозных длительных бессознательных состояниях мало изучена [3, 4], принято считать, что потенциально все такие пациенты (в том числе в вегетативном состоянии) могут испытывать боль. По современным представлениям, они все нуждаются в

обезболивании, причем с учетом неясного прогноза анальгезия не должна одновременно снижать уровень бодрствования и соответственно сознания и при этом должна быть этиотропной [11].

Ботулинотерапия эффективна при лечении спастичности и некоторых болевых синдромов [9, 10], однако не применялась при генерализованных формах спастичности. Ранее в Институте мозга человека им. Н.П. Бехтеревой Российской академии наук была предложена методика мультипаттерной ботулинотерапии (МПБТ) для лечения грубой генерализованной и фармакорезистентной спастичности, ассоциированной с болью [2, 3]. При проведении МПБТ и рекомендованном Н.П. Бехтеревой комплексном подходе к исследованию мозга [1] впервые было установлено, что уменьшение гипертонуса «на уровне» мышц сопровождается центральным эффектом – улучшением функционального состояния мозга и сознания (степень восстановления различна). Это наблюдалось достаточно регулярно, в том числе у пациентов, находящихся в хроническом вегетативном состоянии. Центральный эффект МПБТ с учетом его немедленного начала в виде реорганизации биоэлектрической активности мозга обусловлен редукцией патологической афферентации с мышц [2, 4]. С позиции теории С.В. Медведева о полифункциональности нейронов [6], улучшение сознания и высших корковых функций при снижении патологического гипертонуса мышц клинически отражает восстановление способности нейронов головного мозга к полифункциональной деятельности [2]. И, вероятно, это происходит при разрушении сложившейся в мозге патологической сенсомоторной интеграции [4]. Однако остается неясным, какие именно нейробиохимические и нейробиологические процессы отвечают за результат нейропластичности мозга, который наблюдается при МПБТ.

Имеющиеся на настоящий момент данные принципиально меняют отношение к мышечно-тоническим расстройствам – их постепенно начинают рассматривать как мишень для достижения главной стратегической цели – улучшения сознания пациентов, находящихся в посткоматозных длительных бессознательных состояниях [3], а МПБТ – как простой и доступный способ ее достижения. Возможность широкого использования методики диктует необходимость более подробного изучения различных аспектов МПБТ.

**Цель исследования.** Выявление факторов, ассоциированных с эффективностью центрального эффекта МПБТ при посткоматозных длительных бессознательных состояниях.

**Материалы и методы.** Ретроспективно проанализирована динамика нейрофизиологических показателей, включающих результаты электроэнцефалографии, вызванных потенциалов мозга и позитронно-эмиссионной томографии с 18-фтордезоксиглюкозой, до и через 3 недели после проведения курса МПБТ (серия исследования) для

лечения спастичности у пациентов, находящихся в посткоматозных длительных бессознательных состояниях. Учитывали как первые, так и повторные курсы МПБТ. Последние проводили при повторном нарастании мышечного тонуса (через 6–10 месяцев). В течение периода наблюдения пациентам не меняли длительно получаемую терапию и не проводили какой-либо дополнительной патогенетической терапии по поводу длительного бессознательного состояния, за исключением МПБТ.

Лечение проведено 25 пациентам (17 мужчинам и 8 женщинам в возрасте 18–64 лет), находящимся в посткоматозных длительных бессознательных состояниях. Из них у 17 человек причиной первичного поражения мозга была черепно-мозговая травма (травматическое посткоматозное длительное бессознательное состояние), у 8 – гипоксия и аноксия (нетравматическое посткоматозное длительное бессознательное состояние). На момент первичной МПБТ длительность посткоматозного бессознательного состояния составила от 3 месяцев до 10 лет (6 человек находилось в хроническом травматическом вегетативном состоянии, 5 человек – в хроническом нетравматическом вегетативном состоянии, причем последнее диагностировали при его продолжительности 6 месяцев и более), у всех спастичность была генерализованная с гиперкинезами или без гиперкинезов. Периферический и центральный эффект мультипаттерной ботулинотерапии наблюдался у всех.

Курс МПБТ включал в себя введение ботулотоксина (ксеомин, incobotulinumtoxinA фирмы «Мерц Фарма» (Германия)) во все мышцы конечностей, тела, лица с патологическим гипертонусом в общей дозе 600–1400 ед (до 30 ед/кг массы тела) [3].

Для оценки уровня сознания и коммуникативной активности использовали уточненную шкалу выхода из комы (Coma Recovery Scale-Revised) [16], коммуникационную шкалу Левенштейна (Loewenstein Communication Scale) [13], для оценки мышечного тонуса – модифицированную шкалу Ашворта (Modified Ashworth Scale) [18].

Все нейрофизиологические исследования выполняли по стандартным методикам в одинаковых условиях регистрации. Для проведения электроэнцефалографии использовали 20-канальный компьютерный электроэнцефалограф фирмы «Мицар» (Россия); для получения данных вызванных потенциалов мозга – аппарат «Нейро-МВП-4» фирмы «Нейрософт» (Россия); позитронно-эмиссионную томографию с оценкой скорости метаболизма глюкозы проводили на позитронно-эмиссионном компьютерном томографе «PC2048-15B» фирмы «Scanditronix» (Швеция) и позитронно-эмиссионном компьютерном томографе «Gemini TF Base» фирмы «Philips» (Голландия) с оценкой изображений в каждой серии исследований визуальным и полуколичественным методом; дополнительно анализ изменений скорости метаболизма глюкозы проводили за две серии исследований. Временной диапазон между проведением позитрон-

но-эмиссионной томографии и электрофизиологическими исследованиями составлял 1–2 суток.

Посмертное нейроморфологическое исследование головного мозга (после фиксации мозга целиком) включало углубленное макроскопическое и микроскопическое исследования с использованием микроскопа «Leica HC» фирмы «Leica Microsystems» (Соединенные Штаты Америки – США) и иммуногистохимическое исследование. Для микроскопии брались образцы из 32 областей мозга, в том числе областей мозга с признаками улучшения по данным прижизненно выполненных клинического обследования и позитронно-эмиссионной томографии, а также контралатеральных областей мозга. Подготовку для микроскопического и иммуногистохимического исследований проводили стандартно в соответствии с рекомендациями производителей реактивов и оборудования для иммуногистохимического исследования. Каждым иммуногистохимическим реагентом окрашивали отдельные срезы (3 мкм) из каждого блока. Результат считали положительным (реагент<sup>+</sup>), если окрашивалась одна или несколько клеток в исследуемых областях зрения. Подсчет реагент<sup>+</sup>-клеток проводили в поле зрения с объективом 20 (0,561 мм<sup>2</sup>). Иммуногистохимические реагенты – антитела к Nestin, клон SP103 фирмы «Spring Bioscience» (Германия), RRID:AB\_2631206; кроличьи поликлональные антитела к Musashi-1 рибонуклеин-связывающему белку фирмы «MyBioSource» (США), RRID:AB\_2631207; кроличьи поликлональные антитела к PCNA (Proliferating Cell Nuclear Antigen) фирмы «Diagnostics BioSystems» (США), RRID:AB\_2631208; мышинные моноклональные антитела к человеческому Ki-67 антигену, клон MIB-1 фирмы «Dako» (Дания), RRID:AB\_2631211; поликлональные антитела к TUC-4 белку фирмы «Millipore», (Германия), RRID:AB\_91876; кроличьи поликлональные антитела к NeuN фирмы «Millipore» (Германия), RRID:AB\_10807945.

Обследование, лечение и нейроморфологическое исследование проводили по протоколам, принятым в отделении анестезиологии-реанимации клиники Института мозга человека им. Н.П. Бехтерева Российской академии наук для больных, находящихся в посткоматозных длительных бессознательных состояниях, в соответствии с решением этической комиссии и решением ученого совета данного института, а также после получения информированного согласия родственников (опекунов) пациентов.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программного пакета Statistica for Windows V11.0. Для анализа динамики позитронно-эмиссионно-томографических изображений за две серии исследований использовали программный пакет «Statistical Parametric Mapping». Непараметрическую повоксельную линейную регрессию проводили с использованием входящего в данный пакет дополнительного модуля «Statistical nonParametric Mapping toolbox», уровень значимости принимался равным  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Биоэлектрическая активность мозга во всех (46) сериях исследований в течение 3 недель после МПБТ становилась значительно более организованной, богатой ритмами (табл. 1). На фоне уменьшения диффузной медленноволновой активности уменьшались в размере и более четко локализовались очаги медленных волн, менялась амплитуда биоэлектрической активности (рис. 1).

Выявляемые паттерны изменений биоэлектрической активности комбинировались в различных сочетаниях. Так, появление и/или правильное распределение альфа- и/или бета-ритма встречалось чаще остальных паттернов ( $p < 0,01$ ) независимо от исходного уровня сознания, этиологии поражения мозга, а также от первого или повторного курса МПБТ. Вместе с тем после повторных курсов МПБТ появление острых

волн и уменьшение медленноволновой активности встречалось реже, чем после первого курса МПБТ ( $p < 0,05$ ). Нередко эти изменения, появившись после первого курса МПБТ, затем сохранялись. Уменьшение медленноволновой активности наблюдалось чаще при травматическом посткоматозном длительном бессознательном состоянии, что обуславливалось исходными данными: у пациентов с последствиями черепно-мозговых травм медленноволновая активность нередко была доминирующей.

Встречались случаи как регресса, так и появления эпилептиформной активности. В качестве тенденции при вегетативном состоянии появление эпилептиформной активности составило 38% (6 из 16) наблюдений, регресс эпилептиформной активности – 19% (3 из 16) наблюдений, при состоянии малого сознания

Таблица 1

**Изменение биоэлектрической активности мозга по данным электроэнцефалографии через 3 недели после МБТ, абс (%)**

Биоэлектрическая активность мозга	Уровень сознания			Этиология			Курс МПБТ		
	ВС, n=16	СМС, n=30	p>	тДБС, n=27	ндБС, n=19	p	Первый, n=24	Повторный, n=22	p
Появление или правильное распределение альфа- и/или бета-ритма	15 (94)	27 (90)	0,05	25 (93)	17 (89)	>0,05	24 (100)	18 (82)	<0,05
Уменьшение медленноволновой активности	5 (31)	10 (33)	0,05	12 (44)	3 (16)	<0,05	11 (46)	4 (18)	<0,05
в том числе уменьшение или локализация очага	3 (19)	10 (33)	0,05	8 (30)	5 (26)	>0,05	8 (33)	5 (23)	>0,05
Эпилептиформная активность (регресс или появление)	9 (56)	17 (57)	0,05	16 (59)	10 (53)	>0,05	15 (63)	11 (50)	>0,05
Изменение амплитуды	8 (50)	10 (33)	0,05	12 (44)	6 (32)	>0,05	12 (50)	6 (27)	=0,05
В целом (один или более из перечисленного)	16 (100)	30 (100)	0,05	27 (100)	19 (100)	>0,05	24 (100)	22 (100)	>0,05

**Примечание:** ВС – вегетативное состояние; СМС – состояние малого сознания; тДБС – травматическое посткоматозное длительное бессознательное состояние; нДБС – нетравматическое посткоматозное длительное бессознательное состояние.



**Рис. 1.** Изменение биоэлектрической активности мозга через 3 недели после МПБТ (амплитуда 30 мкВ/см): а – до МПБТ во всех отведениях доминируют медленные волны тета- и дельта-диапазона, в лобно-височных областях – сосудистые артефакты; б – после МПБТ уменьшилась медленная активность, появились острый бета-ритм (22–25 Гц), больше выраженный в переднецентральных областях, и нерегулярная альфа-активность (7,5–8 Гц) во всех отведениях.

– 23% (7 из 30) и 33% (10 из 30) соответственно. Изменение (появление или регресс) эпилептиформной активности после МПБТ зависело от исходных данных. Если эпилептиформная активность имела до МПБТ, то после нее она нередко регрессировала, а приступы (если они были) значительно уменьшались вплоть до отсутствия. Напротив, появление или нарастание эпилептиформной активности наблюдалось (не всегда) при ее исходном отсутствии или незначительной выраженности. Однако через 3 недели после МПБТ регистрировались лишь остаточные проявления эпилептиформной активности: максимальные, вплоть до реализации в приступ наблюдались в первые дни проведения МПБТ, причем обычно у больных, находящихся в вегетативном состоянии и после первого курса МПБТ. Такое транзиторное появление эпилептической активности и приступов (как и уменьшение исходно имеющегося эпилептического синдрома) сопровождалось улучшением сознания.

По данным 37 серий исследований, при регистрации вызванных потенциалов мозга почти всегда отмечалось изменение (улучшение) одной или более модальности (табл. 2). Как тенденция ( $p=0,05$ ) эти изменения преобладали при травматическом посткоматозном длительном бессознательном состоянии и при первом курсе МПБТ ( $p=0,09$ ). Только в одной серии исследований при повторном курсе МПБТ у пациента, находившегося в нетравматическом состоянии малого сознания, «минус»-положительная динамика

вызванных потенциалов отсутствовала, но при этом имела клинически, а также по данным электроэнцефалографии и позитронно-эмиссионной томографии. Положительная динамика всех трех модальностей стволовых вызванных потенциалов установлена в одной серии исследований при первом курсе МПБТ у пациента, находившегося в нехроническом травматическом вегетативном состоянии.

Случаи улучшения зрительных и стволовых вызванных потенциалов (одна или более модальностей) не различались по частоте в зависимости от этиологии первичного поражения мозга, исходного уровня сознания, а также от первого или от повторного курса МПБТ. Однако положительная динамика стволовых когнитивных вызванных потенциалов (P300) преобладала у пациентов, находящихся исходно в состоянии малого сознания (рис. 2), соматосенсорных – у пациентов, находящихся в вегетативном состоянии. В четырех сериях в соответствии с фармакологическим действием ксеомина регистрировали блок нервно-мышечного проведения, сопровождавшийся улучшением соматосенсорных вызванных потенциалов.

Вышеуказанные электрофизиологические изменения, регистрировавшиеся в мозге после проведения МПБТ и сопровождающие улучшение сознания пациентов, ранее были описаны рядом авторов [5, 21, 25] в связи с улучшением сознания без применения МПБТ. Соответственно, наблюдаемые изменения отражают типичные процессы реорганизации функционального

Таблица 2

Изменение различных модальностей вызванных потенциалов мозга через 3 недели после МБТ, абс. (%)

Вызванные потенциалы, модальности	Уровень сознания			Этиология			Курс МПБТ		
	ВС, n=11	СМС, n=15	p	тДБС, n=20	нДБС, n=6	p	Первый, n=18	Повторный, n=8	p
Зрительные	6 (54)	7 (47)	>0,05	11 (55)	2 (33)	>0,05	9 (50)	4 (50)	>0,05
Акустические стволовые	5 (45)	4 (27)	>0,05	8 (40)	1 (17)	>0,05	7 (39)	2 (25)	>0,05
Соматосенсорные стволовые	8 (73)	4 (27)	<0,05	9 (45)	3 (50)	>0,05	8 (44)	4 (50)	>0,05
Когнитивные стволовые (P300)	5 (45)	11 (73)	=0,07	13 (65)	3 (50)	>0,05	10 (55)	6 (75)	>0,05
Стволовые (любые)	11 (100)	13 (87)	>0,05	19 (95)	5 (83)	>0,05	17 (94)	7 (87)	>0,05
Зрительные и/или стволовые	11 (100)	14 (93)	>0,05	20 (100)	5 (83)	=0,05	18 (100)	7 (87)	=0,09

**Примечание:** ВС – вегетативное состояние; СМС – состояние малого сознания; тДБС – травматическое посткоматозное длительное бессознательное состояние; нДБС – нетравматическое посткоматозное длительное бессознательное состояние.

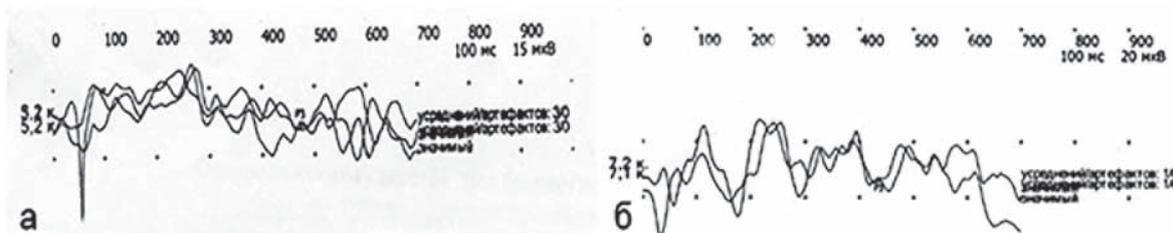


Рис. 2. Положительная динамика стволовых когнитивных вызванных потенциалов ( P300) через 3 недели после МПБТ: а – до МПБТ (латентный период 474 мс, при норме 320 мс); б – после МПБТ (латентный период 458 мс)

состояния мозга в ходе улучшения сознания и не являются специфичными только для МПБТ.

По данным позитронно-эмиссионной томографии, при сопоставлении с данными компьютерной или магнитно-резонансной томографии головного мозга к началу исследования у всех пациентов площадь области нарушения скорости метаболизма глюкозы превышала (в различной степени) площадь области структурных повреждений. Скорость метаболизма глюкозы в области нарушения была снижена вплоть до 40% от нормальных значений. Обычно улучшение проявлялось в виде повышения (нормализации) энергетического метаболизма в области нарушения, при этом у двух пациентов в других областях мозга также отмечалось и снижение (нормализация) исходно повышенной скорости метаболизма глюкозы.

Улучшение энергетического метаболизма (табл. 3), регистрируемое в одной или более областях мозга после МПБТ, не зависело от уровня сознания (вегетативное или состояние малого сознания), этиологии первичного поражения мозга (травматическое или нетравматическое посткоматозное длительное бессознательное состояние) и повторения курса лечения (первое или повторное МПБТ). При повторных курсах МПБТ улучшение отмечалось в тех областях мозга, где метаболизм после предыдущего курса сохранялся нарушенным и/или имелось лишь незначительное улучшение.

В коре полушарий мозга улучшение отмечалось чаще, чем в других областях мозга (независимо от всех анализируемых факторов); вместе с тем при повторных курсах лечения встречаемость таких случаев снижалась, но изменения затрагивали обычно уже ассоциативные области. В мозжечке и/или стволе мозга улучшение как тенденция реже встречалось у пациентов, находившихся в состоянии малого сознания, по сравнению с пациентами, находившимися в вегетативном состоянии ( $p=0,05$ ), а также у пациентов, находившихся в травматическом, по сравнению с пациентами, находившимися в нетравматическом длительном бессознательном состоянии ( $p=0,07$ ). Таким образом, имела место тенденция встречаемости улучшения метаболизма в отдельных областях мозга.

При вегетативном состоянии улучшение реже всего встречалось в подкорковых ядрах и/или таламусе с преобладанием в мозжечке и/или стволе мозга ( $p<0,05$ ) и в коре ( $p<0,01$ ), частота случаев улучшения в мозжечке и/или стволе мозга была сопоставима со случаями улучшения в коре ( $p>0,05$ ). При состоянии малого сознания улучшение в мозжечке и/или стволе ( $p<0,05$ ) и в подкорковых ядрах и/или таламусе ( $p=0,06$ ) встречалось реже, чем в коре; при этом частота случаев улучшения в мозжечке и/или стволе мозга и подкорковых ядрах и/или таламусе была сопоставима ( $p>0,05$ ).

По существующим представлениям, улучшение сознания связано с улучшением энергетического метаболизма преимущественно в коре [17, 15], что не противоречит полученным данным, но метаболизм в стволе мозга и таламусе при вегетативном состоянии и при состоянии малого сознания не отличается [24]. Не исключено, что выявленная особенность улучшения скорости метаболизма глюкозы в мозжечке и/или стволе и подкорковых ядрах и/или таламусе при разных уровнях сознания (вегетативном и состоянии малого сознания) связана именно с проведением МПБТ (блокирование афферентации с мышц), но в любом случае свидетельствует о вкладе патологической сенсомоторной интеграции в поддержание нарушенного сознания.

Обычно области улучшения энергетического метаболизма мозга по данным позитронно-эмиссионной томографии полностью или частично соответствовали изменению неврологической симптоматики на момент обследования. У двух пациентов улучшение по данным позитронно-эмиссионной томографии предшествовало клиническому улучшению. В трех случаях после первого курса МПБТ положительной динамики по данным позитронно-эмиссионной томографии не было. В одном случае из указанных при хроническом травматическом вегетативном состоянии с грубыми структурными повреждениями мозга очевидное улучшение по данным позитронно-эмиссионной томографии появилось только после 3-го курса МПБТ, в то время как поведенческие признаки осознанности отмечались сразу, но были волнообразны. Данные

Таблица 3

**Улучшение энергетического метаболизма в отдельных областях мозга по данным позитронно-эмиссионной томографии через 3 недели после МПБТ, абс. (%)**

Область мозга	Уровень сознания			Этиология			Курс МПБТ		
	ВС, n=16	СМС, n=21	p	тДБС, n=23	нДБС, n=14	p	Первый, n=23	Повторный, n=14	p
Кора полушарий мозга	11 (69)	12 (57)	>0,05	14 (61)	9 (64)	>0,05	17 (74)	6 (43)	<0,05
Подкорковые ядра и/или таламус	3 (19)	7 (33)	>0,05	6 (26)	4 (29)	>0,05	7 (30)	3 (21)	>0,05
Мозжечок и/или ствол мозга	8 (50)	5 (24)	=0,05	6 (26)	7 (50)	=0,07	9 (39)	4 (29)	>0,05
Одна или более области	14 (87)	16 (76)	>0,05	18 (78)	12 (86)	>0,05	20 (87)	10 (71)	>0,05

**Примечание:** ВС – вегетативное состояние; СМС – состояние малого сознания; тДБС – травматическое посткоматозное длительное бессознательное состояние; нДБС – нетравматическое посткоматозное длительное бессознательное состояние.

повторных исследований остальных двух пациентов из анализа исключены. Случаев ухудшения не было.

Ранее нами [3] были описаны клинико-неврологические изменения, наблюдаемые у пациентов в течение 3 недель после первичного и повторных курсов МПБТ. С учетом цели исследования считаем важным представить клинический случай (пациентка К., 39 лет), в котором наряду с прижизненным исследованием (две серии наблюдений после двух курсов МПБТ) было проведено посмертное нейроморфологическое исследование. Уникальность наблюдения в том, что при достаточно типичной динамике восстановления сознания с выходом из вегетативного состояния в состояние малого сознания «плюс» и наличии данных комплексного динамического исследования (13 месяцев наблюдения, включая две госпитализации с проведением МПБТ) через 4 месяца после второго курса МПБТ развилась острая сердечная недостаточность и наступил летальный исход. Отметим, что указанная причина смерти является обычной для пациентов этой категории без проведения МПБТ [5, 13]. Таким образом, по результатам нейроморфологического исследования были изучены изменения в головном мозге при улучшении сознания. В доступной литературе результаты таких наблюдений отсутствуют. Данный клинический случай был подробно описан нами ранее преимущественно с позиции нейроморфологии и нейробиологии [8]. Рассмотрим ряд его важных аспектов применительно к цели настоящего исследования.

Причиной повреждения головного мозга пациентки К. была сочетанная закрытая черепно-мозговая травма с переломом костей черепа, ушибом головного мозга тяжелой степени, контузионными очагами в полюсных отделах височной и базальных отделах лобной доли левого полушария, диффузным аксональным повреждением II степени, субарахноидальным кровоизлиянием; переломами ребер, костей голени. К началу проведения первого курса МПБТ длительность

вегетативного состояния составила 5 месяцев. Наряду с нарушенным сознанием отмечались бульбарный и псевдобульбарный синдромы, генерализованная спастичность, мультифокальная дистония, познотонические реакции. Пациентке были ранее установлены трахеостома и гастростома. Было проведено два курса МПБТс интервалом в 7 месяцев. При первом курсе суммарная доза ксеомина составила 800 ед (20 ед/кг массы тела), при втором курсе – 300 ед. Вне госпитализации пациентка находилась дома, где неоднократно получала курсы антимикробных препаратов по поводу пневмонии, маломанифестных инфекций, а также короткий курс диакарба и мемантина (в течение 11 месяцев, начало приема – дома после первого курса МПБТ).

Динамика состояния пациентки после двух курсов МПБТ представлена в таблице 4. Поскольку шкалы Coma Recovery Scale-Revised и Loewenstein Communication Scale несколько по-разному оценивают восстановление сознания и возможности к коммуникации у пациентов, находящихся в посткоматозных длительных бессознательных состояниях (в шкалу Loewenstein Communication Scale входит также оценка дыхания), приводим оба варианта. Наибольший прирост баллов по шкале Coma Recovery Scale-Revised и шкале Loewenstein Communication Scale отмечался в течение «серии исследования» (3 недели после МПБТ). Так, по шкале Coma Recovery Scale-Revised он составил после первого курса МПБТ 7 баллов, после второго – 5 баллов, а за 7 месяцев дома между двумя курсами – 3 балла (по шкале Loewenstein Communication Scale – 16, 10 и 8 баллов соответственно), причем улучшение дома продолжалось до начала нарастания мышечного тонуса. В течение 4 месяцев после второго курса МПБТ (вплоть до летального исхода) положительная динамика также продолжалась (1 балл по Coma Recovery Scale-Revised и 4 балла Loewenstein Communication Scale). Особенностью наблюдения были длительно сохраняющаяся сонливость, регрес-

Таблица 4  
Изменение мышечного тонуса и сознания в динамике на фоне двух курсов МПБТ у пациентки К., балл

Курс МПБТ/серия исследований	Тонус Modified Ashworth Scale	Сознание									
		Coma Recovery Scale-Revised							Loewenstein Communication Scale, общий	Уровень сознания	
		слуховое восприятие	зрительное восприятие	двигательная активность	речь	осознанность (коммуникация)	внимательное бодрствование	Общий			
I	до	4	0	0	1	1	0	1	3	8	BC
	после	1	3	2	3	1	0	1	10	20	СМС(-)
II	до	2	3	3	3	2	1	1	13	27	СМС(-)
	после	0	4	5	5	2	1	1	18	38	СМС(+)
Через 3 мес (дома)	0-1	4	-	-	-	-	-	2	19	42	СМС(+)
Итоговое изменение балла	-4	4	5	4	1	1	2	15	-	-	-

Примечание: BC – вегетативное состояние; СМС(-) – состояние малого сознания «минус»; СМС(+)  
– состояние малого сознания «плюс».

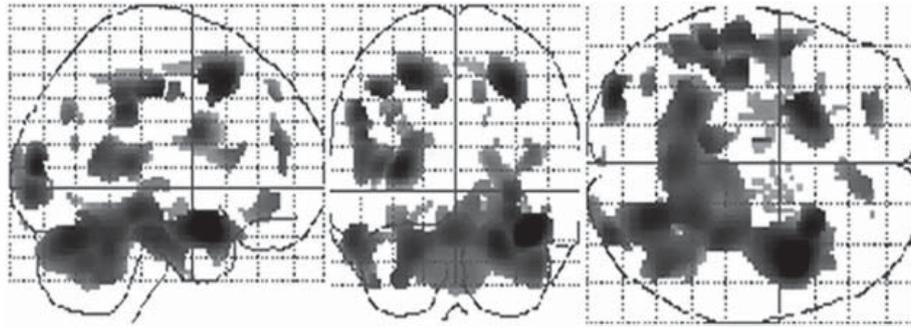


Рис. 3. Статистическая непараметрическая схема областей мозга с увеличением скорости метаболизма глюкозы в динамике после двух курсов МПБТ по данным позитронно-эмиссионной томографии

сировавшая уже дома после второго курса МПБТ, и отсутствие признаков артикуляции и речи. Гиперкинез и познотонические движения регрессировали после первого курса МПБТ и больше не появлялись. Эпилептического синдрома (клинически и по данным электроэнцефалографии) не было.

После двух курсов МПБТ постепенная положительная динамика энергетического метаболизма (по данным позитронно-эмиссионной томографии) у пациентки К. была выявлена в лобной, височной, затылочной долях, передних подкорковых ядрах обоих полушарий, таламусе, стволе мозга, мозжечке (рис. 3). Это соответствует представленным выше «общим» данным.

При иммуногистохимическом исследовании были выявлены активация нейрогенеза и аксоногенеза. Часть установленных изменений не противоречила данным литературы [8, 20]. Имела место активация «канонического» нейрогенеза на стороне поражения (у человека и животных), единичность выявляемых новообразованных клеток (у человека и животных), а также сам факт их выявления в разных областях мозга (у животных). Однако выявленные нами изменения были установлены впервые. Прогениторные, стволовые ( $Musashi1^{+}Nestin^{+}$ ) и пролиферирующие клетки ( $PCNA^{+}$ ,  $Ki67^{+}$ ) обнаружены в образцах только из тех областей мозга, где имелось улучшение функционального состояния (клинически, по данным позитронно-эмиссионной томографии) и отсутствовали явные структурные повреждения (по данным магнитно-резонансной томографии, морфологически), рис.

4. Постмитотические нейроны с иницицированным аксональным ростом ( $TUC4^{+}$ ) и постмитотические зрелые нейроны ( $NeuN^{+}$ ), напротив, определялись во всех областях. Исключение составило мозолистое тело: в нем, как и в здоровом взрослом мозге,  $NeuN^{+}$ -клеток не было, но имелись  $TUC4^{+}$ -клетки, причем их число было максимальным (16) по сравнению с остальными образцами. Этот факт не только подтверждал нейрогенез, но и свидетельствовал о «вновь открывшемся» потоке миграции новообразованных нейронов в лобные доли мозга, поскольку аналогичный поток описан только у детей до 1,5 лет [23].

Не исключено, что причиной «восстановления» потока миграции новообразованных нейронов послужили структурные повреждения в мозолистом теле, однако они не были установлены при макро- и микроскопическом исследовании. Более вероятно, что «восстановление потока» было связано с восстановлением функциональной активности передних отделов поясной извилины (структурных повреждений в этой области также не выявлено). Как известно, последняя играет важную роль в восстановлении осознанности [24], и именно в ней имелось максимальное количество разных определяемых новообразованных клеток, клеток с иницицированным нейритным ростом и видимыми нейритами. В среднем мозге было установлено максимальное число  $Ki67^{+}$ -клеток, что может предположительно соотноситься с постепенным регрессом сонливости.

Поскольку прогениторные, стволовые и пролиферирующие клетки не обязательно будут дифференци-

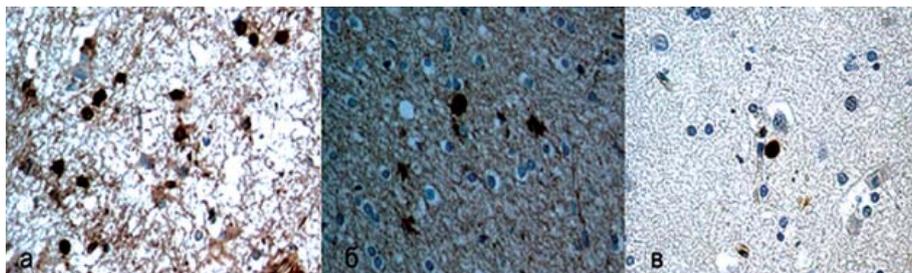


Рис. 4. Иммуногистохимическое исследование головного мозга на этапе восстановления сознания после двух курсов МПБТ. Реагент<sup>+</sup>-клетки окрашены коричневым, ув.  $\times 320$ : а –  $TUC4^{+}$ -клетки в мозолистом теле; б –  $TUC4^{+}$ -клетки с видимыми нейритами в передней поясной извилине; в –  $Nestin^{+}$ -клетка в средней поясной извилине

рованы в нейроны, а нейритный рост может проявиться и в зрелых нейронах, факт наличия TUC4<sup>+</sup>-клеток в мозолистом теле подтверждает факт нейрогенеза и его функциональность. Следовательно, при восстановлении сознания имеет место и структурно-функциональная репарация мозга. Единичные прогениторные, стволовые и пролиферирующие клетки, если они появляются в зоне структурного повреждения, имеют сомнительное значение, но в областях, имеющих функциональные нарушения в отсутствие структурных повреждений, единичные клетки могут играть весьма существенную роль. При этом отсутствие эпилептической активности исключает aberrантный нейрогенез [20]. Инициация аксонального роста, очевидно, отражает процесс восстановления межнейронных связей и взаимодействий [7]. Поскольку экспериментальные исследования на лабораторных животных не применимы при изучении восстановления сознания человека, роль МПБТ (а также других препаратов) в структурной репарации мозга при улучшении сознания пока может только обсуждаться.

Исходя из того, что улучшение сознания происходило на фоне МПБТ, можно предположить, что это лечение создает условие для активации нейрогенеза. При этом активация аксоногенеза, особенно в зрелых нейронах, может быть непосредственно связана с МПБТ. Известно, что ботулотоксин (экспериментальные исследования) активирует локальное компенсаторное ветвление интактных нервных проводников (локальный коллатеральный спраутинг) [7, 12], оказывает локальный нейромодулирующий эффект, уменьшает выброс медиаторов боли и воспаления, при его применении также возможен аксональный ретроградный транспорт каталитически активной молекулы ботулотоксина в головной мозг [22]. С учетом этого реализация локального действия молекулы ботулотоксина в головном мозге представляется возможной. Таким образом, МПБТ может иметь двойной центральный эффект: опосредованный, за счет уменьшения патологической афферентации с мышц, и прямой, непосредственно реализующийся в центральной нервной системе, – что требует дальнейшего изучения.

Заметим, что МПБТ предусматривает большое число инъекций мышцам и большую суммарную дозу введенного ботулотоксина. Не исключено, что именно эти особенности МПБТ могут оказывать влияние на предполагаемый ретроградный транспорт молекулы ботулотоксина в головной мозг. В проведенном исследовании осложнений при МПБТ не было, а безопасность введения больших доз показана D. Dressler et al. [14].

**Заключение.** МПБТ способствует улучшению функционального состояния мозга у больных, находящихся в посткоматозных длительных бессознательных состояниях, при наличии спастичности вне зависимости от уровня сознания и длительности его нарушения, этиологии первичного поражения

мозга и повторяемости курса лечения. Имеющиеся особенности динамики нейрофизиологических показателей обусловлены исходным уровнем сознания, но имеют нормализующую направленность и подтверждают представление о том, что патологическая сенсомоторная интеграция участвует в поддержании нарушенного сознания. При этом восстановление сознания на фоне МПБТ сопровождается активацией функционального нейрогенеза и аксоногенеза. С учетом медико-социальной значимости проблемы длительных бессознательных состояний и возможности экстраполяции полученных данных на пациентов с другими нозологическими формами представляется перспективным продолжение комплексных мультимодальных исследований по использованию современных возможностей лечения таких пациентов.

### Литература

- Бехтерева, Н.П. Нейрофизиологические аспекты психической деятельности человека. – 2-е изд. перераб. и доп. / Н.П. Бехтерева – Л.: Медицина, 1971. – 151 с.
- Вайншенкер, Ю.И. Полифункциональность нейронов: блокирование патологической экстремальной афферентации приводит к улучшению высших функций мозга (на примере больных в вегетативном состоянии) / Ю.И. Вайншенкер [и др.] // Физиол. чел. – 2013. – Т. 39, № 1. – С. 26–29.
- Вайншенкер, Ю.И. Мультипаттерный подход в ботулинотерапии двигательных расстройств при посткоматозных нарушениях сознания / Ю.И. Вайншенкер [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2016. – Т. 54, № 2. – С. 54–60.
- Вайншенкер, Ю.И. Отражение в ЭЭГ динамики клинических эффектов в ходе ботулинотерапии двигательных расстройств при длительных бессознательных состояниях / Ю.И. Вайншенкер [и др.] // Физиол. чел. – 2018. – Т. 44, № 2. – С. 112–123.
- Кондратьева, Е.А. Вегетативное состояние (этиология, патогенез, диагностика и лечение) / Е.А. Кондратьева, И.В. Яковенко. – СПб.: РНХИ им. проф. А.Л. Поленова, 2014. – 363 с.
- Медведев, С.В. Некоторые аспекты функционирования динамических систем обеспечения психической деятельности в головном мозге человека / С.В. Медведев, Е.М. Кроль // Физиол. чел. – 1986. – Т. 12, № 4. – С. 633.
- Одинак, М.М. Патофизиологические закономерности, определяющие восстановление утраченных функций при травматических невропатиях и плексопатиях / М.М. Одинак [и др.] // Клин. патофизиол. – 2008. – № 1–2. – С. 12–27.
- Перминова, А.А. Морфологические аспекты нейрогенеза в головном мозге взрослого человека / А.А. Перминова, В.А. Цинзерлинг // Архив патологии. – 2018. – Т. 80, № 6. – С. 55–61.
- Райхель, Г. Спастичность – дистонии: терапевтическое руководство / Г. Райхель. – Бремен: УНИ-МЕД, 2013. – 216 с.
- Тимирбаева, С.Л. Азбука ботулинотерапии: научно-практическое издание / С.Л. Тимирбаева [и др.]. – М.: Практ. мед., 2014. – 416 с.
- Chatelle, C. Pain issues in disorders of consciousness / C. Chatelle [et al.] // Brain Inj. – 2014. – Vol. 28, № 9. – P. 1202–1208.
- Coffield, J.A. Neuritogenic actions of botulinum neurotoxin A on cultured motor neurons / J.A. Coffield, X. Yan // JPET. – 2009. – Vol. 330. – P. 352–358.
- Dolce, G. The posttraumatic vegetative state / G. Dolce, L. Szabon. – Stuttgart-New York: Thieme, 2002. – 158 p.
- Dressler, D. Safety aspects of incobotulinumtoxinA high-dose therapy / D. Dressler [et al.] // J. Neural. Transm. – 2015. – Vol. 122. – P. 327–333.

15. Giacino, J.T. Disorders of consciousness after acquired brain injury: the state of the science / J.T. Giacino [et al.] // Nat. Rev. Neurol. – 2014. – Vol. 10. – P. 99–114.
16. Giacino, J.T. The JFK Coma Recovery Scale-Revised: measurement characteristics and diagnostic utility / J.T. Giacino, K. Kalmar, J. Whyte // Arch. Phys. Med. Rehabil. – 2004. – Vol. 85. – P. 2020–2029.
17. Gosseries, O. Measuring Consciousness in Severely Damaged Brains / O. Gosseries [et al.] // Annu. Rev. Neurosci. – 2014. – Vol. 37. – P. 457–478.
18. Gregson, J.M. Reliability of the tone assessment scale and the Modified Ashworth Scale as clinical tools for assessing poststroke spasticity / J.M. Gregson [et al.] // Arch. Phys. Med. Rehabil. – 1999. – Vol. 80. – P. 1013–1016.
19. Kanno, T. Dorsal column stimulation in persistent vegetative state / T. Kanno [et al.] // Intern. Neuromodulation Society. – 2009. – Vol. 12. – P. 33–38.
20. Kernie, S.G. Forebrain neurogenesis after focal ischemic and traumatic brain injury / S.G. Kernie, J.M. Parent // Neurobiol Dis. – 2010. – Vol. 37. – P. 267–274.
21. Kobylarz, E.J. Neurophysiological correlates of persistent vegetative and minimally conscious states / E.J. Kobylarz, N.D. Schiff // Neuropsych. Rehabil. – 2005. – Vol. 15. – P. 323–332.
22. Matak, I. Botulinum toxin A, brain and pain / I. Matak, Z. Lackovi // Prog. Neurobiol. – 2014. – Vol. 119–120. – P. 39–59.
23. Sanai, N. Corridors of migrating neurons in human brain and their decline during infancy / N. Sanai [et al.] // Nature. – 2012. – Vol. 478, № 7369. – P. 382–386.
24. Stender, J. Quantitative rates of brain glucose metabolism distinguish minimally conscious from vegetative state patients / J. Stender [et al.] // J Cerebral Blood Flow & Metabolism. – 2015. – Vol. 35. – P. 58–65.
25. Vanhauudenhuysse, A. Cognitive event-related potentials in comatose and post-comatose states / A. Vanhauudenhuysse, S. Laureys, F. Perrin // Neurocrit. Care. – 2008. – Vol. 8. – P. 262–270.

Yu.I. Vainshenker, V.A. Zinserling, L.A. Melucheva, V.V. Bobrova, A.D. Korotkov, I.M. Ivchenko, N.V. Tsygan, M.M. Odinak, I.V. Litvinenko

### Multipattern botulinum toxin therapy of post-comatose long-term consciousness disorders: central effects

**Abstract.** The data of electroencephalography, evoked potentials of the brain and positron emission tomography are analyzed before and 3 weeks after the multipattern botulinum toxin therapy of spasticity in 25 patients with post-comatose long-term consciousness disorders, including one patient who died against the backdrop gradual improvement of consciousness from acute heart failure four months after the end of second course of multipattern botulinum toxin therapy. Found that improvements of the brain functional state against the backdrop of reduced spasticity were observed regardless of primary brain damage origin, level of consciousness and of multipattern botulinum toxin therapy course repeatability. The observed dynamics of neurophysiological indicators had a normalizing direction, some differences associated with the initial level of consciousness. Electrophysiological changes during the improvement of consciousness against the background of multipattern botulinum toxin therapy were not specific. Features of improving energy metabolism in the certain areas of the brain could be caused by just such treatment, and reflected the contribution of pathological sensorimotor integration in maintaining impaired consciousness. Postmortem neuromorphological study of the patient brain identified progenitor stem and proliferating cells and newly formed neurons in brain areas whose in-life functional state was continuously improving, newly formed neurons migrating flow through the corpus callosum and diffuse activation of axonogenesis. We assume that the central effect of multipattern botulinum toxin therapy associated with improvement of consciousness, may be a double. The first is immediate, due to a decrease in pathological afferentation from the muscles, the second – apparently deferred and prolonged, manifested in the activation of functional neurogenesis and axonogenesis in the brain. The continuation of complex multimodal research on the study of post-comatose long-term consciousness disorders seems promising.

**Key words:** disorders of consciousness, vegetative state, minimal consciousness state, restoration of consciousness, neurogenesis, axonal growth, spasticity, xeomin, botulinum toxin therapy.

Контактный телефон: 8-921-934-06-37; e-mail: juliavajn@mail.ru