

УДК 616.8-009.833-036.12-085:615.357
DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD370684>



Особенности гормонального статуса и возможности прогнозирования исходов у больных различными формами хронического нарушения сознания

А.О. Иванова¹, М.И. Ярмолинская¹, Е.А. Кондратьева²

¹ Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия;

² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Обоснование. Хронические нарушения сознания — редкие клинические состояния, сопровождающиеся восстановлением бодрствования без полного восстановления осознанной деятельности через 28 дней и более после повреждения головного мозга (комы). У всех пациенток с хроническим нарушением сознания отмечают нарушения менструального цикла по типу олигоменореи или вторичной аменореи. Практический опыт демонстрирует, что восстановление менструальной реакции у ряда таких пациенток предшествует выходу в ясное сознание или сочетается с ним. Результаты комплексного обследования женщин с различными формами овариальной недостаточности в зависимости от вида хронического нарушения сознания в литературных источниках не представлены, и анализ результатов такого обследования может быть использован для подбора патогенетически обоснованной гормонотерапии и разработки прогностических моделей оценки выхода из хронического нарушения сознания в ясное сознание.

Цель исследования — изучить варианты овариальной недостаточности у пациенток с разными формами хронического нарушения сознания и разработать прогностические модели оценки возможности восстановления сознания.

Материалы и методы. 30 пациенток в возрасте от 18 до 44 лет разделены на три группы в зависимости от уровня сознания: в вегетативном состоянии / синдроме ареактивного бодрствования — 12 пациенток, в состоянии минимального сознания «минус» — 6, в состоянии минимального сознания «плюс» — 12. Выполнены липидограмма (определение уровней общего холестерина, липопротеинов низкой и высокой плотности), определены уровни фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, пролактина, общего тестостерона, эстрадиола, свободного трийодтиронина, тироксина, тиреотропного гормона, адренокортикотропного гормона, кортизола, витамина 25(OH)D в крови, мелатонина в сыворотке крови и 6-сульфатоксимелатонина в моче, а также уровни нейротрофического фактора мозга, антигена апоптоза 1, Fas-лиганда, глутамата, белка S100 в сыворотке крови и спинномозговой жидкости. Проведены ультразвуковые исследования органов малого таза и молочных желез, магнитно-резонансная томография хиазмально-селлярной области, цервикальный скрининг, генетическое исследование (на выявление мутации гена протромбина и фактора V Лейдена).

Результаты. У 36,7 % пациенток выявлена гипогонадотропная недостаточность функции яичников, у 63,3 % пациенток — нормогонадотропная овариальная недостаточность. Различия в уровне нейротрофинов между группами не выявлены. Сформулированы три математические модели прогноза выхода пациенток в ясное сознание с использованием уровней тиреотропного гормона, пролактина, фолликулостимулирующего гормона, антимюллерова гормона и общего тестостерона, а также возраста пациенток.

Заключение. Представленные прогностические модели с помощью определения уровней гормонов в плазме крови дают возможность расчета выхода пациенток в ясное сознание. Дальнейшее исследование и накопление данных о пациентках с хроническим нарушением сознания перспективны для разработки новых эффективных подходов к реабилитации данной группы больных.

Ключевые слова: хронические нарушения сознания; состояние минимального сознания; овариальная недостаточность; мелатонин; магнитно-резонансная томография хиазмально-селлярной области; нейротрофический фактор мозга; апоптозный антиген 1; Fas-лиганд; глутамат; белок S100.

Как цитировать:

Иванова А.О., Ярмолинская М.И., Кондратьева Е.А. Особенности гормонального статуса и возможности прогнозирования исходов у больных различными формами хронического нарушения сознания // Журнал акушерства и женских болезней. 2023. Т. 72. № 3. С. 39–51. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD370684>

Рукопись получена: 01.05.2023

Рукопись одобрена: 25.05.2023

Опубликована: 30.06.2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD370684>

The hormonal status and the possibility of predicting outcomes in patients with different types of chronic disorders of consciousness

Alina O. Ivanova¹, Maria I. Yarmolinskaya¹, Ekaterina A. Kondratyeva²

¹ The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia;

² Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: Chronic disorders of consciousness are rare clinical conditions that develop after coma and are accompanied by the restoration of wakefulness without the full restoration of consciousness 28 days or longer after brain damage. All women with chronic disorders of consciousness have menstrual irregularities such as oligomenorrhea or secondary amenorrhea. Clinical experience shows that recovery of the menstrual response in a number of patients with chronic disorders of consciousness precedes or is combined with recovery of clear consciousness. The results of a comprehensive examination of patients with different types of ovarian failure, depending on the type of chronic disorders of consciousness, have not been presented in the literature. Therefore, an analysis of the results of such an examination can become the basis for the selection of pathogenetically substantiated hormone-modulating therapy and the development of predictive models for assessing recovery of consciousness from chronic disorders of consciousness.

AIM: The aim of this study was to assess the variants of ovarian failure in patients with different types of chronic disorders of consciousness and to develop prognostic models that evaluate the possibility of restoring consciousness.

MATERIALS AND METHODS: This study enrolled 30 patients aged 18 to 44 years divided into three groups depending on the level of consciousness: vegetative state / unresponsive wakefulness syndrome ($n = 12$), minimally conscious state “minus” ($n = 6$), and minimally conscious state “plus” ($n = 12$). Here we examined lipid profile changes (total cholesterol, low-density lipoprotein, high-density lipoprotein) and levels of follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, prolactin, total testosterone, estradiol, free triiodothyronine, thyroxine, thyroid-stimulating hormone, adrenocorticotrophic hormone, cortisol, and vitamin 25(OH)D in the blood, as well as levels of melatonin in the blood serum and 6-sulfatoxymelatonin in the urine. In addition, in the blood serum and cerebrospinal fluid, we evaluated levels of brain-derived neurotrophic factor, apoptosis antigen 1, Fas-ligand, glutamate, and S100 protein. We also performed ultrasound of the pelvic organs and mammary glands, magnetic resonance imaging of the chiasmatic-sellar region, cervical screening, and genetic study (the prothrombin gene mutation and the Leiden factor).

RESULTS: Hypogonadotropic and normogonadotropic ovarian failures were detected in 36.7% and 63.3% of patients, respectively. No differences in neurotrophin levels between the study groups were found. Three mathematical models were formulated for predicting the recovery of patients into a clear consciousness using the levels of thyroid-stimulating hormone, prolactin, follicle-stimulating hormone, anti-Müllerian hormone, total testosterone, and the age of patients.

CONCLUSIONS: The presented prognostic models by determining hormone levels in the blood plasma allow for calculating the output of patients in clear consciousness. Further research and accumulation of data on patients with chronic disorders of consciousness are promising for the development of new effective approaches to the rehabilitation of this group of patients.

Keywords: chronic disorders of consciousness; minimally conscious state; ovarian failure; melatonin; magnetic resonance imaging of the chiasmatic-sellar region; brain-derived neurotrophic factor; apoptotic antigen 1; Fas-ligand; glutamate; S100 protein.

To cite this article:

Ivanova AO, Yarmolinskaya MI, Kondratyeva EA. The hormonal status and the possibility of predicting outcomes in patients with different types of chronic disorders of consciousness. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2023;72(3):39–51. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD370684>

Received: 01.05.2023

Accepted: 25.05.2023

Published: 30.06.2023

ОБОСНОВАНИЕ

Пациенты после тяжелого повреждения мозга (комы) часто не приходят в ясное сознание, оставаясь в хроническом нарушении сознания (ХНС). К ХНС относятся редкие клинические состояния, сопровождающиеся восстановлением бодрствования без полного восстановления осознанной деятельности через 28 дней и более после повреждения головного мозга (комы) [1]. Клинически отмечено нарушение менструального цикла по типу олигоменореи или вторичной аменореи у данной группы пациенток. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в понимании патогенеза ХНС, в основе данного синдрома лежит весьма сложная глобальная дисконнекция нейронных сетей [2, 3]. Предположительно, одним из факторов недостаточности функции яичников у пациенток с ХНС является разобщение корково-подкорковых структур головного мозга. Восстановление сознания сопровождается возвратом функциональных связей между лобно-теменной корой и ядрами таламуса [4]. Изучение овариальной функции у данной группы пациенток может быть перспективным направлением для поиска маркеров выхода в ясное сознание.

Цель исследования — изучить варианты овариальной недостаточности у пациенток с разными формами ХНС и разработать прогностические модели оценки возможности восстановления сознания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А.Л. Поленова (РНХИ) — филиала Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова. Включено 30 пациенток репродуктивного возраста (от 18 до 44 лет) с ХНС. Диагноз «вегетативное состояние / синдром ареактивного бодрствования» (ВС/САБ) ставили на основе международных критериев, разработанных и утвержденных в 1994 г. Multi-Society Task Force [5].

Проведен биохимический анализ крови, на фоне олигоменореи или вторичной аменореи в сыворотке крови определены уровни лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), прогестерона, пролактина, общего тестостерона, тиреотропного гормона (ТТГ), свободных трийодтиронинов (Т3 и Т4), пролактина, адренокортикотропного гормона и кортизола иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе Immulite 1000 (DPC, Германия) с применением реагентов Siemens. Уровни антимюллерова гормона (АМГ) и эстрадиола определяли в сыворотке крови хемилюминесцентным иммуноферментным методом с использованием парамагнитных частиц (Beckman Coulter, США).

Уровень витамина 25(OH)D в плазме крови измеряли методом твердофазного иммуноферментного анализа

(DRG International) в лаборатории эндокринологии отдела гинекологии и эндокринологии НИИ АГиР им. Д.О. Отта (руководитель отдела — профессор Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор М.И. Ярмолинская, заведующая лабораторией — кандидат биологических наук Н.Н. Ткаченко).

Определены уровни мелатонина в сыворотке крови с помощью реагентов IBL International GMBH (Германия) и 6-сульфатоксимелатонина в моче с использованием реагентов Buhlmann Laboratories AG (Швейцария) в отделе лабораторной диагностики Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова Министерства чрезвычайных ситуаций России (в клинике № 2, заведующая лабораторией доктор биологических наук Н.Н. Зыбина). На базе клинико-диагностической лаборатории совместно с экспресс-группой РНХИ определяли уровни нейротрофического фактора мозга (BDNF) (R&D Systems, США), антигена апоптоза-1 (APO 1) и Fas-лиганда (Fas-L) (Invitrogen, Австрия), глутамата (IBL America, США) и S100 (Fujirebio Diagnostics AB, Швеция) в сыворотке крови и спинномозговой жидкости методом иммуноферментного анализа на автоматическом иммуноферментном анализаторе Personal Lab (Adalt, Италия). Определение полиморфизма G20210A гена протромбина F2 и полиморфизма G1691A гена фактора V Лейдена выполнено в отделе геномной медицины НИИ АГиР им. Д.О. Отта (руководитель отдела — доктор биологических наук А.С. Готов).

Статистическая обработка данных проведена с использованием методов непараметрической статистики с помощью программ Microsoft Excel 2010, Statistica 6.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристики пациенток

Обследовано 30 пациенток с ХНС репродуктивного возраста (от 18 до 44 лет), средний возраст составил $29 \pm 8,2$ лет. Пациентки с данным диагнозом были госпитализированы из всех регионов России. Длительность нарушения сознания составляла от 1 до 15 мес., в среднем — 3 мес. На момент обследования у 40 % ($n = 12$) пациенток диагностирована олигоменорея, у 46,7 % ($n = 14$) — вторичная аменорея, среди остальных пациенток 6,7 % ($n = 2$) находились в послеоперационном периоде по поводу тубэктомии в связи с внематочной беременностью, 1 (3,3 %) пациентке была выполнена экстирпация матки с маточными трубами по поводу эмболии околоплодными водами, у 1 (3,3 %) пациентки диагностирована тромбоз эмболия легочной артерии в послеродовом периоде. У 16,7 % ($n = 2$) пациенток в состоянии минимального сознания (СМС) «плюс» на момент обследования наблюдали олигоменорею, у 66,7 % ($n = 8$) — вторичную аменорею. У всех пациенток в СМС «минус» отмечена олигоменорея ($n = 6$). У 53,9 % ($n = 6$) пациенток в ВС/САБ наблюдали олигоменорею, у 38,5 % ($n = 5$) — вторичную аменорею.

Контрольную группу составили 30 женщин репродуктивного возраста ($24,5 \pm 2,1$ лет) без гинекологической патологии с овуляторным менструальным циклом. У всех пациенток индекс массы тела был в пределах нормальных референсных значений ($21,5 \pm 2,3$ кг/м²). Возраст наступления менархе у женщин контрольной группы был равен $11,7 \pm 2,3$ лет. У всех пациенток менструальный цикл был регулярным со средней продолжительностью $29,2 \pm 3,7$ дней. Женщины оценивали менструации как умеренные и безболезненные. У 10 % ($n = 3$) пациенток в анамнезе были беременности, закончившиеся срочными родами через естественные родовые пути, у остальных пациенток беременностей не было. Наиболее частой сопутствующей патологией был диффузный фиброаденоматоз молочных желез [в 76,7 % ($n = 23$) случаев. Среди заболеваний желудочно-кишечного тракта преобладал хронический гастрит [у 3,3 % ($n = 1$) женщин]. Хронический цистит был выявлен у 6,6 % ($n = 2$) женщин. На момент обследования все хронические заболевания находились в стадии компенсации.

Гормональное обследование

У всех пациенток с ХНС диагностирована ановуляция, уровень эстрадиола был снижен ($52,4 \pm 20,9$ пмоль/л) у 80 % обследованных женщин, повышение уровня общего тестостерона ($2,92 \pm 0,97$ нмоль/л) диагностировано лишь в 3,3 % случаев. Снижение уровня общего тестостерона ($0,7 \pm 0,01$ нмоль/л) отмечено у 43,3 % ($n = 13$) обследуемых. Уровень пролактина у 90 % ($n = 27$) пациенток находился в пределах референсных значений. У 10 % ($n = 3$) диагностирована гиперпролактинемия, среди них 2 пациентки были в СМС «плюс» [одна — в позднем послеродовом периоде (уровень пролактина — 1509 мМЕ/л), у второй — диагностирована эндометриоидная киста,

по данным ультразвукового исследования (УЗИ), (уровень пролактина — 1123 мМЕ/л)], в СМС «минус» была одна пациентка также в послеродовом периоде (уровень пролактина — 788,6 мМЕ/л). Субклинический гипотиреоз отмечен у 10 % пациенток (уровень ТТГ составил $4,69 \pm 0,9$ мМЕ/л, свободного Т4 — $17 \pm 7,8$ пмоль/л).

Повышение базального уровня адренокортикотропного гормона ($26,4 \pm 12,3$ пмоль/л) отмечено у 21,4 % пациенток с ХНС, при этом базальный уровень кортизола ($449,2 \pm 221,3$ нмоль/л) был повышен у 56,7 % пациенток. В 63,3 % случаев у пациенток с ХНС диагностирована нормогонадотропная недостаточность яичников (уровень ФСГ составил $5,04 \pm 2,02$ МЕ/л, ЛГ — $4,6 \pm 3,1$ МЕ/л), в 36,7 % — гипогонадотропная овариальная недостаточность (уровень ФСГ — $1,17 \pm 0,43$ МЕ/л, ЛГ — $2,1 \pm 1,1$ МЕ/л).

Определение уровней мелатонина в сыворотке крови и метаболита мелатонина в моче

По результатам определения уровня мелатонина в крови каждые 3 ч в течение ночи обнаружен пик секреции мелатонина в 3:00 у 45,5 % ($n = 5$) женщин, три из них были в ВС/САБ, две — в СМС. Референсные значения мелатонина в сыворотке крови у пациенток контрольной группы в 3:00 составили 0,018–0,180 нг/мл, в 8:00 — 0,004–0,080 нг/мл.

Достоверные различия в секреции мелатонина среди пациенток с ХНС и женщин контрольной группы не выявлены ($p = 0,08$ и $p = 0,07$ соответственно) (табл. 1, 2).

Магнитно-резонансная томография хиазмально-селлярной области

Магнитно-резонансная томография хиазмально-селлярной области проведена 24 пациенткам с ХНС. Размеры гипофиза у большинства пациенток (91,7 %; $n = 22$) находи-

Таблица 1. Сравнительный анализ секреции мелатонина в крови у пациенток с хроническим нарушением сознания и женщин контрольной группы

Table 1. Comparative analysis of melatonin secretion in the blood in patients with chronic disorders of consciousness and in women of the control group

Группы	Среднее значение и стандартное отклонение секреции мелатонина, мкг/ч	Количество пациенток	Медиана, 25-й и 75-й проценти́ли секреции мелатонина, мкг/ч
Контрольная группа ($n = 13$)	$0,9 \pm 0,2$	3	1 (0,6–1,1)
Пациентки с хроническим нарушением сознания ($n = 11$)	$0,4 \pm 0,5$	13	0,3 (0,1–0,7)

Таблица 2. Сравнительный анализ секреции метаболита мелатонина в моче у пациенток с хроническим нарушением сознания и женщин контрольной группы

Table 2. Comparative analysis of secretion of melatonin metabolite in urine in patients with chronic disorders of consciousness and in women of the control group

Группы	Среднее значение и стандартное отклонение уровня мелатонина в моче, нг/мл	Количество пациенток	Медиана, 25-й и 75-й проценти́ли уровня мелатонина в моче, нг/мл
Контрольная группа ($n = 10$)	$21,6 \pm 5,7$	3	23,7 (15,1–25,9)
Пациентки с хроническим нарушением сознания ($n = 11$)	$10,2 \pm 10,4$	14	7,1 (2,6–15,5)

лись в пределах референсных значений, а у 2 (8,3 %) пациенток были уменьшены [одной пациентки в СМС «плюс», второй — в СМС «минус»]. Увеличения размеров гипофиза не выявлены. У 95,8 % пациенток структура аденогипофиза была однородной, у 1 (4,2 %) пациентки в ВС/САБ описана неоднородность структуры, изоинтенсивный сигнал аденогипофиза определен у 95,8 % ($n = 23$) пациенток.

Определение маркеров повреждения центральной нервной системы

Уровень АРО-1, известного также как рецептор апоптоза CD95, в сыворотке крови определен у 22 пациенток в возрасте от 18 до 44 лет (средний возраст составил $28 \pm 8,2$ года), 9 из них были в ВС/САБ, 9 — в СМС «плюс», 4 — в СМС «минус». АРО-1 является членом суперсемейства рецепторов фактора некроза опухолей, он расположен на поверхности клеток, и его активация приводит к апоптозу. Уровень АРО-1 был ниже референсных значений, указанных как производителем тест-систем ($1334\text{--}2411$ пг/мл), так и отмеченных у пациенток контрольной группы. У 59,1 % пациенток с ХНС уровень АРО-1 составил от 363,6 до 1230 пг/мл (среднее значение — $807,2 \pm 219,7$ пг/мл). У 31,8 % женщин с ХНС уровень АРО-1 был в пределах референсных значений и в среднем составил $1695,7 \pm 430,1$ пг/мл. У 2 (9,1 %) пациенток уровень данного маркера был повышен в несколько раз, составив 5836 пг/мл у женщин в ВС/САБ и 194755 пг/мл (в 80 раз выше) — у 1 пациентки в СМС «плюс». Уровень АРО-1 в спинномозговой жидкости был исследован у 7 пациенток с ХНС, у 85,7 % ($n = 6$) из которых он находился ниже определяемого предела, у одной пациентки составил 203,6 пг/мл. Референсные значения у здоровых пациенток для данного показателя не определены.

BDNF — нейротрофин, участвующий в регуляции роста, развития, дифференцировки и выживания клеточных популяций, а также процессах их адаптации к внешним воздействиям [6]. Уровень BDNF в сыворотке крови был определен у 23 пациенток с ХНС в возрасте от 18 до 44 лет (средний возраст составил $28,3 \pm 8,2$ года), 9 из них находились в СМС «плюс», 5 — в СМС «минус», 9 — в ВС/САБ. Данный показатель у больных ХНС составил от 8540 до 49 820 пг/мл (среднее значение — $20\,930,3 \pm 9752,9$ пг/мл). У 95,7 % ($n = 22$) пациенток с ХНС уровень BDNF был в пределах референсных значений, указанных производителем тест-систем ($6186\text{--}42\,580$ пг/мл), у одной пациентки в СМС «минус» он составил 49 820 пг/мл. Уровень BDNF в спинномозговой жидкости измерен у 8 пациенток с ХНС, у всех он находился ниже определяемого предела.

Уровень индуктора апоптоза Fas-L в сыворотке крови определен у 22 пациенток с ХНС в возрасте от 18 до 44 лет (средний возраст составил $28 \pm 8,2$ года), 9 из них были в СМС «плюс», 4 — в СМС «минус», 9 — в ВС/САБ. У 95,5 % ($n = 21$) пациенток с ХНС уровень Fas-L находился в пределах референсных значений и в среднем составил

$0,22 \pm 0,12$ нг/мл. У одной пациентки в СМС «минус» он повысился до 4,73 нг/мл. Уровень Fas-L в спинномозговой жидкости определен у 7 пациенток с ХНС в возрасте от 20 до 41 года (средний возраст — 28 ± 9 лет), 3 из них были в СМС «минус», 4 — в ВС/САБ. Показатель составил от 0,03 до 0,18 нг/мл (среднее значение — $0,09 \pm 0,07$ нг/мл).

Глутаминовая кислота (глутамат) — известный нейромедиатор. Его повышенное содержание в синапсах приводит к заболеванию, клинически схожему с боковым амиотрофическим склерозом. После тяжелой черепно-мозговой травмы наблюдают немедленное повышение уровня глутамата в синапсах [7], избыток которого активирует соответствующие N-метил-D-аспаратные рецепторы и рецептор α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты, способствующие избыточному притоку кальция в нейрональные клетки. Возникает окислительный стресс, приводящий к дисфункции митохондрий, перекисному окислению липидов и окислению белков и ДНК. Как следствие, происходит гибель нервных клеток [8]. Уровень глутамата в сыворотке крови определен у 23 женщин в возрасте от 18 до 44 лет (средний возраст составил $28 \pm 8,2$ года), 9 из них были в СМС «плюс», 5 — в СМС «минус», 9 — в ВС/САБ. Показатель был выше референсных значений у 50 % пациенток и составил от 30,2 до 44,3 мкг/мл. Уровень глутамата в спинномозговой жидкости определен у 10 пациенток с ХНС в возрасте от 20 до 43 лет (средний возраст — $30 \pm 8,9$ года), 5 из них были в ВС/САБ, 6 — в СМС. Показатель в среднем составил $2,2 \pm 0,4$ мкг/мл. У одной пациентки в СМС «минус» отмечено его повышение до 17,2 мкг/мл.

Уровень белка S100 в сыворотке крови определен у одной 31-летней пациентки в ВС/САБ, в спинномозговой жидкости — у 3 пациенток (две из них были в ВС/САБ, одна — в СМС) в возрасте 28, 31 и 45 лет соответственно. Уровень белка S100 в сыворотке крови составил 22,7 нг/л (референсные значения — 0–90 нг/л). Содержание данного маркера в спинномозговой жидкости составило в среднем 434,3 нг/л (референсные значения не разработаны).

Определения уровня витамина 25(OH)D

У всех пациенток уровень 25(OH)D в периферической крови был достоверно снижен: у 26,7 % отмечена его недостаточность ($23,37 \pm 1,5$ нг/мл), у 56,7 % — дефицит ($14,58 \pm 2,7$ нг/мл), у 16,7 % — выраженный дефицит ($7,07 \pm 0,64$ нг/мл), несмотря на стандартное энтеральное питание и вне зависимости от длительности ХНС.

Цервикальный скрининг

У 25 пациенток выполнено онкоцитологическое исследование мазков из цервикального канала и с поверхности шейки матки, 4 из них не жили половой жизнью (*virgo*), у одной пациентки выполнена экстирпация матки с трубами. Атипические клетки не выявлены (Negative

for Intraepithelial Lesion or Malignancy по классификации Bethesda) [9]. У 26,9 % ($n = 7$) пациенток выявлены признаки воспаления, атрофические изменения клеток многослойного плоского эпителия описаны у 34,6 % ($n = 9$).

Генетическое исследование

Обследовано 30 пациенток с ХНС, гетерозиготная мутация гена фактора V Лейдена выявлена у одной пациентки в СМС «плюс» после черепно-мозговой травмы, мутации гена протромбина II у обследованных пациенток с ХНС не выявлены.

Ультразвуковые исследования органов малого таза и молочных желез

У всех 30 пациенток с ХНС проведено УЗИ органов малого таза на фоне олигоменореи или вторичной аменореи (26 пациенток обследованы с применением вагинального датчика, 4 пациентки — трансабдоминально). Толщина эндометрия составила в среднем $2,5 \pm 1,23$ мм (от 0,2 до 5,3 мм), ультразвуковые признаки патологии эндометрия не выявлены. У 1 (3,33 %) пациентки диагностирована эндометриоидная киста яичника и ультразвуковые признаки аденомиоза. Миома матки (субсерозно-интрамуральная форма типов 5–6 по классификации International Federation of Gynecology and Obstetrics) диагностирована у 2 (6,67 %) пациенток. Рост доминантного фолликула, желтого тела, секреторной трансформации эндометрия у обследованных пациенток не выявлен.

УЗИ молочных желез выполнено 30 пациенткам с ХНС на фоне олигоменореи / вторичной аменореи. У 13,3 % ($n = 4$) выявлены сложные кисты молочных желез (категории 3 по классификации Breast Imaging Reporting and Data System), у 23,3 % ($n = 7$) выявлен диффузный фиброаденоматоз молочных желез (категории 2 по классификации Breast Imaging Reporting and Data System) [10]. Средняя толщина фиброгланулярной зоны составила $5,3 \pm 2,7$ мм. У большинства (63,4 %) пациенток патология молочных желез не выявлена.

Сравнение показателей пациенток с различными формами овариальной недостаточности

Пациентки были разделены на группы по форме овариальной недостаточности: 19 женщин с нормогонадотропной и 11 — с гипогонадотропной овариальной

недостаточностью. Они были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела и длительности нарушения сознания (табл. 3).

На основании результатов липидограммы выявлена тенденция к снижению уровня общего холестерина у пациенток с нормогонадотропной недостаточностью функции яичников [показатель составил $3,74$ ммоль/л ($2,84-5,38$)] по сравнению с данными в группе гипогонадотропной недостаточности [$4,7$ ммоль/л ($3,74-5,9$)] ($p = 0,07$).

Уровень витамина 25(OH)D в периферической крови был достоверно снижен у больных ХНС по сравнению с показателями контрольной группы и сопоставим среди пациенток с нормогонадотропной ($15,5 \pm 5,8$ нг/мл) и гипогонадотропной ($15,9 \pm 6,3$ нг/мл) овариальной недостаточностью ($p = 0,87$). У 27,3 % пациенток с гипогонадотропной недостаточностью функции яичников отмечена недостаточность витамина 25(OH)D ($24 \pm 2,1$ нг/мл), у 54,5 % — дефицит ($14,86 \pm 2,4$ нг/мл), у 18,2 % — выраженный дефицит ($7 \pm 0,6$ нг/мл). У 26,3 % пациенток с нормогонадотропной недостаточностью функции яичников уровень витамина 25(OH)D в периферической крови показал его недостаточность ($23 \pm 1,1$ нг/мл), у 57,9 % — дефицит ($14,4 \pm 2,9$ нг/мл), у 15,8 % — выраженный дефицит ($7,1 \pm 0,8$ нг/мл).

Сравнение уровней маркеров повреждения центральной нервной системы

Группу с гипогонадотропной нормопролактинемической недостаточностью функции яичников составили 8 пациенток, среди которых были определены медианы уровней в сыворотке крови BDNF — 2293 ($17\,070-27\,680$) пг/мл, APO-1 — 850 ($720-2099,4$) пг/мл, глутамата — 38,4 ($25,5-44,4$) мкмоль/л, Fas-L — 0,23 ($0,15-0,29$) нг/мл. В группу с нормогонадотропной нормопролактинемической недостаточностью функции яичников вошли 15 пациенток, у которых определены медианы уровней в сыворотке крови BDNF — 1650 ($12\,040-25\,560$) пг/мл, APO-1 — 1060 ($800-1556,4$) пг/мл, глутамата — 23,5 ($20-38,5$) мкмоль/л, Fas-L — 0,22 ($0,14-0,36$) нг/мл. Достоверные различия между группами не выявлены: $p = 0,19$ (для BDNF), $p = 0,78$ (для APO-1), $p = 0,17$ (для глутамата), $p = 0,58$ (для Fas-L).

Не обнаружены также достоверные различия между размерами гипофиза, по данным магнитно-резонансной томографии, в зависимости от варианта овариальной

Таблица 3. Характеристики пациенток с различными формами овариальной недостаточности

Table 3. Characteristics of patients with different types of ovarian failure

Показатели	Пациентки с гипогонадотропной овариальной недостаточностью ($n = 11$)	Пациентки с нормогонадотропной овариальной недостаточностью ($n = 19$)	Статистическая значимость
Возраст, лет	33 (25–36)	25 (21–37)	$p = 0,19$
Индекс массы тела, кг/м ²	20,3 (17,8–24,4)	21 (18,4–22,6)	$p = 0,9$
Длительность нарушения сознания, месяцев	1,5 (1–4)	3 (2–6)	$p = 0,13$

Примечание. Данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей.

недостаточности (у пациенток с гипогонадотропной недостаточностью функции яичников объем гипофиза составил $0,393 \pm 0,13 \text{ см}^3$, у пациенток с нормогонадотропной недостаточностью — $0,345 \pm 0,12 \text{ см}^3$) ($p = 0,44$). Однако фронтальные размеры гипофиза у пациенток с гипогонадотропной недостаточностью были несколько больше, чем у больных нормогонадотропной недостаточностью: $14,5$ ($13,5$ – $14,6$) против 13 (11 – $14,1$) см^3 ($p = 0,08$).

Сравнение показателей пациенток с различными вариантами нарушения сознания

Пациентки были разделены на группы по уровню сознания: в ВС/САБ находились 40 % ($n = 12$), в СМС «минус» — 20 % ($n = 6$), в СМС «плюс» — 40 % ($n = 12$). Группы были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела ($p = 0,9$), но достоверно различались по продолжительности ХНС на момент обследования ($p = 0,02$).

Не выявлены различия по уровню витамина 25(OH)D в периферической крови среди пациенток с различными формами нарушения сознания: при ВС/САБ показатель составил $16,8 \pm 6 \text{ нг/мл}$, при СМС «плюс» — $13,5 \pm 6,2 \text{ нг/мл}$, при СМС «минус» — $17,7 \pm 4 \text{ нг/мл}$ ($p = 0,25$). У пациенток в ВС/САБ уровень витамина 25(OH)D в периферической крови был достоверно снижен: у 41,7 % отмечена его недостаточность ($23,4 \pm 1,7 \text{ нг/мл}$), у 50 % — дефицит ($14,4 \pm 3,7 \text{ нг/мл}$), у 8,3 % — выраженный дефицит ($7,4 \text{ нг/мл}$). Среди пациенток в СМС «плюс» уровень витамина 25(OH)D в периферической крови также был достоверно снижен: у 16,7 % отмечена его недостаточность

($24,5 \pm 0,9 \text{ нг/мл}$), у 50 % — дефицит ($14,2 \pm 1,6 \text{ нг/мл}$), у 33,3 % — выраженный дефицит ($7 \pm 0,6 \text{ нг/мл}$). И среди пациенток в СМС «минус» уровень витамина 25(OH)D в периферической крови был достоверно снижен: у 33,3 % отмечена его недостаточность ($22,2 \pm 0,8 \text{ нг/мл}$), у большинства (66,7 %) пациенток — дефицит ($15,4 \pm 2,4 \text{ нг/мл}$).

Сравнение результатов гормонального обследования

Сравнение результатов гормонального обследования у пациенток с различными уровнями нарушения сознания представлено в табл. 4.

В результате анализа полученных результатов значимые различия в уровнях сравниваемых показателей между группами не выявлены.

Сравнение уровней мелатонина в сыворотке крови и метаболита мелатонина в моче

Отмечена тенденция к различию в уровнях мелатонина в сыворотке крови в 6:00 между группами пациенток с различными уровнями сознания: при СМС «плюс» медиана показателя составила $0,04$ ($0,03$ – $0,07$) нг/мл , что было ниже, чем при ВС/САБ [$0,06$ ($0,02$ – $0,19$) нг/мл] ($p = 0,08$) (табл. 5). Уровень метаболита мелатонина в дневных порциях мочи составил у пациенток в СМС «плюс» $5,58$ ($2,2$ – $11,4$) нг/мл , в СМС «минус» — $4,9$ ($4,6$ – $5,2$) нг/мл , в ВС/САБ — $6,02$ ($1,75$ – $8,66$) нг/мл ($p = 0,98$), а в ночных порциях мочи у пациенток в СМС «плюс» — $4,38$ ($2,74$ – $10,1$) нг/мл , в СМС «минус» — $3,79$ ($2,04$ – $5,55$) нг/мл , в ВС/САБ — $7,3$ ($2,2$ – $17,4$) нг/мл ($p = 0,66$). Референсные значения уровней 6-сульфатоксимелатонина в моче

Таблица 4. Сравнительная таблица результатов гормонального обследования пациенток с различными уровнями нарушения сознания
Table 4. Comparative hormonal profile of patients with different levels of impaired consciousness

Характеристика	Состояние минимального сознания «минус» ($n = 6$)	Состояние минимального сознания «плюс» ($n = 12$)	Вегетативное состояние / синдром ареактивного бодрствования ($n = 6$)	Статистическая значимость
Фолликулостимулирующий гормон, МЕ/л	3,48 (1,18–3,9)	3,17 (2,42–4,96)	4,74 (1,64–7,36)	$p = 0,4$
Лютеинизирующий гормон, МЕ/л	0,91 (0,86–4,96)	0,47 (0,23–1,56)	1,44 (0,33–5,4)	$p = 0,4$
Эстрадиол, пмоль/л	61 (49,3–185,3)	60,9 (43,64–101)	54 (35,9–73,9)	$p = 0,6$
Антимюллеров гормон, нг/мл	1,29 (0,17–3,26)	4,26 (1,12–6,92)	1,38 (0,75–2,5)	$p = 0,26$
Общий тестостерон, нмоль/л	0,7 (0,69–0,95)	0,71 (0,69–0,77)	0,9 (0,69–1,33)	$p = 0,43$
Пролактин, мМЕ/л	238,2 (142,5–292,5)	294,6 (140,1–523,6)	245,4 (171,8–367,8)	$p = 0,9$
Прогестерон, нмоль/л	1,33 (1–1,58)	0,69 (0,64–0,93)	0,98 (0,64–1,74)	$p = 0,12$
Тиреотропный гормон, мМЕ/л	2,75 (1,78–3,75)	1,44 (1,21–2,58)	1,58 (1,1–2,67)	$p = 0,16$
Свободный трийодтиронин 4, пмоль/л	15,7 (15,44–15,7)	16,7 (15,8–17,98)	18,2 (14–20)	$p = 0,25$
Свободный трийодтиронин 3, пмоль/л	4,27 (3,22–4,9)	3,22 (2,42–4,96)	4,58 (3,54–5,4)	$p = 0,3$
Соматотропный гормон, нг/мл	0,33 (0,19–0,48)	2,75 (0,14–6)	0,59 (0,33–0,64)	$p = 0,63$
Кортизол, утро, нмоль/л	116,9 (23,8–593,1)	103,1 (17,7–417,9)	94,2 (20,6–513,1)	$p = 0,66$
Кортизол, вечер, нмоль/л	21,7 (18,9–173,6)	18,4 (11,4–265)	16,6 (11,8–210,2)	$p = 0,67$
Адренокортикотропный гормон, утро, пмоль/л	8,84 (7,42–9,2)	6,12 (2,97–8,3)	7,55 (4,82–11,1)	$p = 0,18$
Адренокортикотропный гормон, вечер, пмоль/л	7,58 (6,1–12,7)	5,8 (3,7–6,6)	6,97 (5,28–8,48)	$p = 0,21$

Примечание. Данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го процентилей.

Таблица 5. Уровни мелатонина в сыворотке крови у пациенток с хроническим нарушением сознания в зависимости от времени суток
Table 5. Blood serum melatonin levels in patients with chronic disorders of consciousness depending on the time of day

Время измерения, часы	Медиана уровня мелатонина среди пациенток в состоянии минимального сознания «минус», пг/мл	Медиана уровня мелатонина среди пациентов в состоянии минимального сознания «плюс», пг/мл	Медиана уровня мелатонина среди пациенток в вегетативном состоянии / с синдромом ареактивного бодрствования, пг/мл	Статистическая значимость
15:00	0,01	0,02	0,02	$p = 0,1$
18:00	0,01	0,01	0,01	$p = 0,4$
21:00	0,01	0,01	0,02	$p = 0,2$
24:00	0,03	0,09	0,04	$p = 0,8$
03:00	0,08	0,07	0,05	$p = 0,9$
06:00	0	0,04	0,06	$p = 0,08$

у здоровых женщин составили: более 8 мкг ночью, более 3 мкг днем и более 20 мкг в сутки, то есть содержание 6-сульфатоксимелатонина в ночной порции мочи должно быть в 2–3 раза выше, чем в дневной порции. Значимые различия между группами по уровням мелатонина в сыворотке крови и метаболита мелатонина в моче не обнаружены.

Сравнение уровней маркеров повреждения центральной нервной системы

Проведен сравнительный анализ маркеров повреждения центральной нервной системы в сыворотке крови, не выявлены различия между группами с разными уровнями сознания. При СМС «плюс», СМС «минус» и ВС/САБ уровни АРО-1 составили 1230 (916,4–1420) пг/мл, 1375 (908,7–1960) пг/мл и 800 (669,1–1173,3) пг/мл соответственно ($p = 0,19$), BDNF — 2282 (12660–24450) пг/мл, 2302 (21 140–31 300) пг/мл и 1650 (669,1–1173,3) пг/мл соответственно ($p = 0,46$), Fas-L — 0,22 (0,15–0,23) нг/мл, 0,22 (0,14–0,33) нг/мл и 0,23 (0,16–0,26) нг/мл соответственно ($p = 0,96$), глутамата — 32,5 (20–44) мкг/мл, 30,2 (17,6–33,9) мкг/мл и 30,8 (22,7–42,8) мкг/мл соответственно ($p = 0,62$).

Не установлены также достоверные различия в спинномозговой жидкости в уровнях Fas-L — 0,04 (0,04–0,17) нг/мл при ВС/САБ и 0,07 (0,03–0,08) нг/мл при СМС ($p = 0,36$) и глутамата [медиана показателя при ВС/САБ составила 1,86 (1,75–2,06) мкг/мл, при СМС — 2,53 (2,22–9,94) мкг/мл ($p = 0,08$)], однако уровень глутамата в спинномозговой жидкости был выше при ВС/САБ, чем при СМС.

По результатам расчетов у пациенток всех групп вне зависимости от уровня сознания не различались объемы гипофиза: в СМС «плюс» ($n = 8$) показатель составил $0,315 \pm 0,1 \text{ см}^3$, в СМС «минус» ($n = 5$) — $0,394 \pm 0,13 \text{ см}^3$, в ВС/САБ ($n = 11$) — $0,39 \pm 0,11 \text{ см}^3$ ($p = 0,29$).

Сравнение уровней витамина 25(OH)D у пациенток с хроническим нарушением сознания и контрольной группы

У пациенток с ХНС уровень витамина 25(OH)D в периферической крови был достоверно ниже, чем у женщин контрольной группы и составил $15,7 \pm 5,9$ нг/мл против $30,5 \pm 16,7$ нг/мл ($p = 0,001$).

Прогностические модели

На основании полученных результатов с помощью методов статического анализа сформулированы модели прогнозирования исхода у пациенток с ХНС. Для анализа пациентки были разделены на 3 группы по виду нарушения сознания: СМС «плюс», СМС «минус» и ВС/САБ. Оценены также исходы (СМС «плюс», СМС «минус», ВС/САБ и летальный исход) и влияние уровня гормонов на благоприятный исход — выход пациентки в ясное сознание.

Модель № 1. Прогнозирование благоприятного исхода с применением значений уровней тиреотропного гормона и пролактина

На основании анализа и идентификации показателей в качестве прогностических маркеров установлено, что уровни ТТГ и пролактина у пациенток с ХНС значимо влияли на выход в ясное сознание (табл. 6).

Предиктор ТТГ ($p = 0,039$) независимо связан с событием. По результатам регрессионного анализа выведена формула для вычисления вероятности исхода:

$$B_1 = 1 / (1 + 2,72^{(-2,949 + 1,127th - 0,004p)}),$$

где B_1 — вероятность исхода; th — уровень ТТГ; p — уровень пролактина.

При значении B_1 0,7 и ниже вероятен благоприятный исход — выход пациентки в ясное сознание. Точность

Таблица 6. Результат исследования взаимосвязи между уровнем сознания и предикторами для модели № 1

Table 6. Relationship between the level of consciousness and predictors for model No. 1

Предиктор	Статистическая ошибка	Критерий χ^2 Вальда	Статистическая значимость	Отношение шансов (95 % доверительный интервал)
Пролактин	0,003	1,437	$p = 0,231$	0,996 (0,989–1,003)
Тиреотропный гормон	0,546	4,261	$p = 0,039$	3,086 (1,059–8,996)

данной модели составляет 92,3 %, чувствительность — 80,0 %, специфичность — 100 % (рис. 1).

Клинический пример № 1. Пациентка Б., 22 лет, поступила в отделение анестезиологии и реанимации РНХИ через 2 мес. после черепно-мозговой травмы, ушиба головного мозга средней степени тяжести при дорожно-транспортном происшествии. На основании результатов гормонального обследования на фоне олигоменореи уровень ТТГ составил 5,73 мМЕ/л, пролактина — 206,7 мМЕ/л. На основании осмотра невролога и дополнительных инструментальных обследований диагностировано ВС/САБ. Проведен подсчет по вышеуказанной формуле, и вероятность исхода нарушения сознания, составившая 0,9, свидетельствовала о неблагоприятном прогнозе. Пациентка получила стандартное лечение, при повторном осмотре невролога через 6 мес. диагностировано ВС/САБ.

Клинический пример № 2. Пациентка О., 21 года, поступила в отделение анестезиологии и реанимации РНХИ через 1 мес. после развития судорожного синдрома на фоне приема алкоголя и токсических препаратов. По данным гормонального обследования, на фоне олигоменореи уровень ТТГ составил 1,06 мМЕ/л, пролактина — 362,5 мМЕ/л. На основании осмотра невролога, дополнительных инструментальных обследований диагностировано ВС/САБ. Проведен подсчет по вышеуказанной формуле, и вероятность исхода нарушения сознания, составившая 0,03, свидетельствовала о высокой вероятности благоприятного исхода. Пациентка получила стандартное лечение и через 4 мес. вышла в ясное сознание.

Модель № 2. Прогнозирование неблагоприятного исхода с применением значений уровней пролактина, фолликулостимулирующего гормона и общего тестостерона, а также возраста пациентки

В модели № 2 исследовано влияние уровней таких гормонов крови, как пролактин, ФСГ и общий тестостерон, и возраста пациентки на событие (выход в ясное сознание). Проведен регрессионный анализ, в результате которого получена данная модель. Критерий χ^2 для предикторов равен 11,4 при 4 степенях свободы ($p = 0,02$). Это означает, что по крайней мере один из предикторов связан с наступлением события. Коэффициент R^2 Нэйджелкера равен 0,489 (табл. 7).

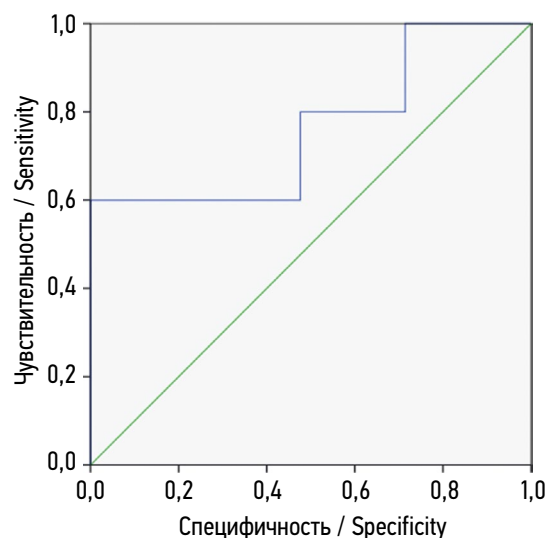


Рис. 1. ROC-кривая для модели № 1

Fig. 1. ROC curve for model No. 1

По результатам регрессионного анализа выведена формула для вычисления вероятности исхода:

$$B_2 = 1 / (1 + 2,72^{-(-6,904 - 0,005p + 0,449f + 2,965t + 0,139a)}),$$

где B_2 — вероятность исхода; p — уровень пролактина; f — уровень ФСГ; t — уровень тестостерона; a — возраст пациентки.

При значении B_2 0,7 и ниже вероятен благоприятный исход — выход пациентки в ясное сознание. При пороге классификации $p = 0,5$ точность модели составила 80,0 %, чувствительность — 83,3 %, специфичность — 76,9 %.

Для исследования прогностической ценности модели проведен ROC-анализ (табл. 7). ROC-кривая модели представлена на рис. 2. Качество распознавания модели оценивали по площади под характеристической кривой. При значениях от 0,8 до 0,9 качество модели определено как «очень хорошее» [11]. Для полученной модели площадь под характеристической кривой была больше 0,8.

Клинический пример. Пациентка К., 25 лет, обследована в отделении анестезиологии и реанимации РНХИ через 11 лет после острой недостаточности мозгового кровообращения на фоне системного васкулита и развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. По данным гормонального обследования, на фоне вторичной аменореи уровни ФСГ составил 4,4 МЕ/л, пролактина — 373,12 мМЕ/л, общего

Таблица 7. Результат исследования взаимосвязи между уровнем сознания и предикторами для модели № 2

Table 7. Relationship between the level of consciousness and the predictors for model No. 2

Предиктор	Оценка параметра В	Стандартная ошибка	Статистическая значимость	Отношение шансов (95 % доверительный интервал)
Возраст	0,14	0,08	$p = 0,1$	1,15 (1–1,3)
Тестостерон общий	3	1,6	$p = 0,1$	19,4 (0,8–453,7)
Пролактин	0,005	0,003	$p = 0,1$	1 (1–1)
Фолликулостимулирующий гормон	0,45	0,3	$p = 0,1$	1,6 (0,9–2,7)

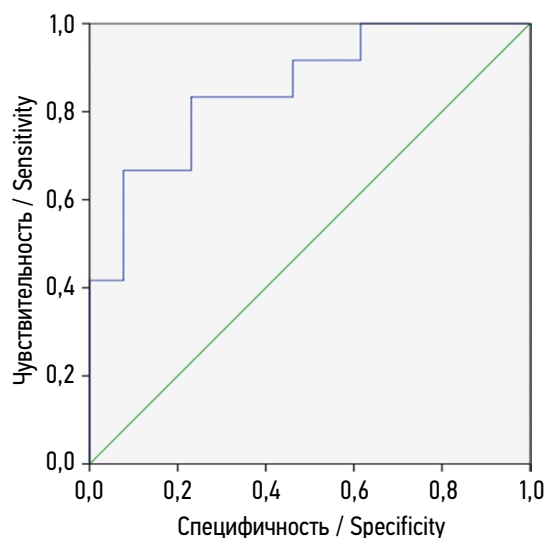


Рис. 2. ROC-кривая для модели № 2

Fig. 2. ROC curve for model No. 2

тестостерона — 2,9 нмоль/л. В результате осмотра невролога и дополнительных инструментальных обследований диагностировано ВС/САБ. Проведен подсчет по вышеуказанной формуле, значение $B_2 = 0,99$ свидетельствовало о неблагоприятном исходе. Клинический исход через полгода соответствовал СМС «минус».

Модель № 3. Прогнозирование неблагоприятного исхода с применением значений уровней антимюллера гормона, фолликулостимулирующего гормона и общего тестостерона

Модель № 3 основана на трех показателях — уровнях ФСГ, АМГ и общего тестостерона в сыворотке крови. Критерий χ^2 для предикторов равен 10,690 при 3 степенях свободы ($p = 0,014$). Это означает, что по крайней мере один из предикторов связан с наступлением события. Коэффициент R^2 Нэйджелкера равен 0,46 (табл. 8).

Предиктор АМГ ($p = 0,05$) независимо связан с состоянием. По результатам регрессионного анализа выведена формула для вычисления вероятности исхода.

$$B_3 = 1 / (1 + 2,72^{-(3,218 + 0,402f - 0,26an + 2,825t)}),$$

где B_3 — вероятность исхода; f — уровень ФСГ; an — уровень АМГ; t — уровень тестостерона.

При значении B_3 0,7 и ниже вероятен благоприятный исход — выход пациентки в ясное сознание. При пороге

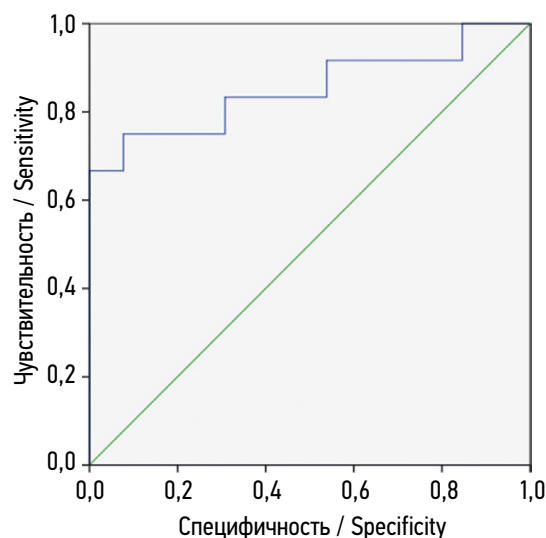


Рис. 3. ROC-кривая для модели № 3

Fig. 3. ROC curve for model No. 3

классификации $p = 0,5$ точность модели составила 76,0 %, чувствительность — 76,9 %, специфичность — 75,0 % (рис. 3).

Клинический пример. Пациентка О., 21 года, поступила в отделение анестезиологии и реанимации РНХИ через 1 мес. после перенесенного судорожного приступа, вызванного приемом наркотических препаратов. По данным гормонального обследования, на фоне аменореи уровень ФСГ составил 6,25 МЕ/л, АМГ — 16 нг/мл, общего тестостерона — 0,82 нмоль/л. В результате осмотра невролога и дополнительных инструментальных обследований диагностировано ВС/САБ. Проведен подсчет по вышеуказанной формуле, $B_3 = 0,07$. Пациентка вышла в ясное сознание.

ОБСУЖДЕНИЕ

Возможность составления прогноза выхода пациенток с ХНС в ясное сознание — один из вызовов современной реаниматологии. Обследованы женщины репродуктивного возраста, реабилитация которых имеет огромное значение как для их семей, так и для общества. Ряд пациенток попадают в данное состояние после редких осложнений, связанных с акушерскими и гинекологическими операциями [при родоразрешении или хирургическом лечении по поводу внематочной (трубной) беременности], будучи

Таблица 8. Результат исследования взаимосвязи между уровнем сознания и предикторами для модели № 3

Table 8. Relationship between the level of consciousness and the predictors for model No. 3

Предиктор	Оценка параметра В	Стандартная ошибка	Критерий χ^2 Вальда	Статистическая значимость	Отношение шансов (95 % доверительный интервал)
Фолликулостимулирующий гормон	0,4	0,3	2,4	$p = 0,1$	1,5 (0,9–2,5)
Антимюллеров гормон	0,3	0,1	3,8	$p = 0,05$	0,8 (0,6–1)
Тестостерон общий	2,8	1,7	2,9	$p = 0,09$	16,9 (0,7–426,7)

практически здоровыми, что усугубляет сложившуюся ситуацию.

Сохранение нейронной связи между лобной и теменной долями считается необходимым для ясного сознания [7]. Вероятно, ХНС возникает в связи с функциональным разобщением коры и таламуса [12, 13]. Предположительно ведущим фактором овариальной недостаточности у пациенток с ХНС может быть разобщение корково-подкорковых структур головного мозга. При восстановлении функциональных связей между лобно-теменной корой и ядрами таламуса пациентки выходят из ХНС [4].

Одна из функций гипоталамуса — секреция гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) [14]. Дофамин, норадреналин, серотонин, опиоиды, продуцируемые в головном мозге, могут регулировать секрецию ГнРГ через яичниковые гормоны или другие сигналы. В ответ на активность ГнРГ клетки передней доли гипофиза секретируют ФСГ и ЛГ. Эстрадиол, прогестерон, пептиды (ингибин) яичникового происхождения, а также активин или фоллистатин гипофизарного происхождения влияют на секрецию ФСГ и ЛГ. Известно, что ЛГ стимулирует продукцию андростендиона в тека-клетках яичника, тогда как ФСГ регулирует продукцию эстрадиола и ингибина в гранулезными клетками, а также рост фолликулов. Нейроны ГнРГ расположены преимущественно в аркуатных ядрах медиобазального гипоталамуса и преоптической области переднего гипоталамуса. Для регулярных менструаций необходима пульсирующая секреция ГнРГ. В контроле секреции гонадолиберина принимают участие нейротрансмиттеры: дофамин, серотонин и норадреналин [14]. Предположительно нарушение овариальной функции у пациенток с ХНС связано со снижением выработки гонадолиберина: по механизму прямой связи снижается выработка гонадотропинов, возникает сначала олигоменорея, затем вторичная аменорея, развивается вторичная гипоталамическая недостаточность функции яичников [15]. Возможно, восполнение дефицита женских половых гормонов по механизму обратной положительной связи могло бы снизить дисконнекцию нейронных сетей коры головного мозга.

В настоящем исследовании установлено, что овариальная недостаточность формируется у всех пациенток с ХНС вне зависимости от вида нарушения, и характеризуется в большинстве случаев нормогонадотропной (63,3 %) и гипогонадотропной (36,7 %) недостаточностью. Недостаточность функции яичников у всех больных с ХНС проявляется олигоменореей или вторичной аменореей и сочетается в 43 % случаев с гипоандрогемией, в 10 % — с субклиническим гипотиреозом. Гиперпролактинемия отмечалась значительно реже, чем ожидалось — у 10 % пациенток с ХНС. По данным исследований 1990-х гг., у всех пациенток с ХНС диагностировали гиперпролактинемия, что может быть связано с побочными эффектами лекарственных препаратов того времени [16, 17]. В настоящем исследовании повышение уровня пролактина выявлено только у двух пациенток: одна из них была в послеродовом

периоде, а у второй был диагностирован наружный гениальный эндометриоз.

Повышение базального уровня кортизола в сыворотке крови отмечено в 56,7 % случаев у пациенток с ХНС, повышение базального уровня адренокортикотропного гормона — в 21,4 % случаев, что отражает значимое влияние хронической стрессовой реакции.

У всех пациенток с ХНС наблюдали достоверное снижение уровня витамина 25(OH)D в периферической крови. Полученные результаты можно объяснить нахождением пациенток в условиях отделения реанимации. Даже при уходе в домашних условиях пациентки не получают достаточного количества солнечного света. Таким больным рекомендована заместительная терапия витамином D для восполнения его недостаточности или дефицита.

При обследовании пациенток с ХНС российские ученые [18] также не получили корреляцию между видом нарушения сознания и уровнями BDNF в сыворотке крови и спинномозговой жидкости. Вероятно, данный маркер применим для пациенток после травматических повреждений головного мозга. В настоящей работе впервые исследованы уровни APO-1, белка S100, глутамата, индуктора апоптоза Fas-L в сыворотке крови и спинномозговой жидкости у пациенток с ХНС. Корреляционные данные не получены, однако необходимы дальнейшие исследования в связи с небольшой выборкой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные прогностические модели оценки уровней гормонов в плазме крови дают возможность расчета вероятности выхода пациенток, находящихся в ХНС, в ясное сознание. Дальнейшие исследования и накопление данных о пациентках с ХНС могут служить основанием для разработки новых патогенетически обоснованных подходов к выбору гормонотерапии и реабилитации для данной группы больных.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках фундаментального научного исследования (номер государственной регистрации 122041500063-2).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. М.И. Ярмолинская, Е.А. Кондратьева — концепция и дизайн исследования; А.О. Иванова, Е.А. Кондратьева — сбор и обработка материала; А.О. Иванова — статистическая обработка данных; А.О. Иванова, М.И. Ярмолинская — написание текста; М.И. Ярмолинская — редактирование.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Подан патент на изобретение «Способ прогнозирования благоприятного исхода хронического нарушения сознания у женщин», регистрационный номер 2023109174.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding. The study was carried out as part of a fundamental scientific study (state registration number 122041500063-2).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest related to the publication of this article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Вознюк И.А., и др. Хронические нарушения сознания: терминология и диагностические критерии. Результаты первого заседания Российской рабочей группы по проблемам хронических нарушений // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2020. Т. 14. № 1. С. 5–16. DOI: 10.25692/ACEN.2020.1.1
2. De Pasquale F, Caravasso C.F., Péran P., et al. Functional magnetic resonance imaging in disorders of consciousness: preliminary results of an innovative analysis of brain connectivity // *Funct. Neurol.* 2015. Vol. 30. No. 3. P. 193–201. DOI:10.11138/fneur/2015.30.3.193
3. Amico E., Marinazzo D., Di Perri C., et al. Mapping the functional connectome traits of levels of consciousness // *Neuroimage*. 2017. Vol. 148. P. 201–211. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2017.01.020
4. Laureys S., Faymonville M.E., Luxen A., et al. Restoration of thalamocortical connectivity after recovery from persistent vegetative state // *Lancet* (London, England). 2000. Vol. 355. No. 9217. P. 1790–1791. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02271-6
5. Multi-Society Task Force on PVS. Medical aspects of the persistent vegetative state // *N. Engl. J. Med.* 1994. Vol. 330. No. 22. P. 1572–1579. DOI: 10.1056/NEJM199406023302206
6. Попова Н.К., Морозова М.В. Нейротрофический фактор мозга: влияние на генетически и эпигенетически детерминированные нарушения поведения // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2013. Т. 99. № 10. С. 1125–1137.
7. Dorsett C.R., McGuire J.L., DePasquale E.A., et al. Glutamate neurotransmission in rodent models of traumatic brain injury // *J. Neurotrauma*. 2017. Vol. 34. No. 2. P. 263–272. DOI: 10.1089/neu.2015.4373
8. Khatri N., Thakur M., Pareek V., et al. Oxidative stress: major threat in traumatic brain injury // *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*. 2018. Vol. 17. No. 9. P. 689–695. DOI: 10.2174/1871527317666180627120501
9. Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice. 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 2014 [дата обращения: 13.04.2023]. Доступ по ссылке: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/144785/9789241548953_eng.pdf?sequence=1

REFERENCES

1. Piradov MA, Suponeva NA, Voznyuk IA, et al. Chronic disorders of consciousness: terminology and diagnostic criteria. The results of the first meeting of the Russian Working Group for Chronic Disorders of Consciousness. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2020;14(1): 5–16. (In Russ.) DOI: 10.25692/ACEN.2020.1.1
2. De Pasquale F, Caravasso CF, Péran P, et al. Functional magnetic resonance imaging in disorders of consciousness: preliminary results of an innovative analysis of brain connectivity. *Funct Neurol*. 2015;30(3):193–201. DOI: 10.11138/fneur/2015.30.3.193

Author contributions. M.I. Yarmolinskaya, E.A. Kondratyeva — study concept and design; A.O. Ivanova, E.A. Kondratyeva — collection and processing of material; A.O. Ivanova — statistical data processing; A.O. Ivanova, M.I. Yarmolinskaya — writing the text; M.I. Yarmolinskaya — editing. All authors made a significant contribution to the study and preparation of the article, read and approved the final version before its publication.

A patent for the invention “Method for predicting a favorable outcome of chronic impairment of consciousness in women” has been filed, registration number 2023109174.

[int/iris/bitstream/handle/10665/144785/9789241548953_eng.pdf?sequence=1](https://doi.org/10.17816/JOWD370684)

10. Magny S.J., Shikhman R., Keppke A.L. Breast imaging reporting and data system // *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. 2022.
11. Трухачева Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012.
12. Laureys S. The neural correlate of (un)awareness: lessons from the vegetative state // *Trends Cogn. Sci.* 2005. Vol. 9. No. 12. P. 556–559. DOI: 10.1016/j.tics.2005.10.010
13. Laureys S., Faymonville M.E., Peigneux P., et al. Cortical processing of noxious somatosensory stimuli in the persistent vegetative state // *Neuroimage*. 2002. Vol. 17. No. 2. P. 732–741.
14. Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., и др. Эндокринология по Вильямсу. Репродуктивная эндокринология / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. Москва: Рид Элсивер, 2011.
15. Гинекология от пубертата до постменопаузы: практическое руководство для врачей / под ред. Э.К. Айламазяна. Москва: МЕДпресс-информ, 2006.
16. Vogel H.P., Kroll M., Fritschka E., et al. Twenty-four-hour profiles of growth hormone, prolactin and cortisol in the chronic vegetative state // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 1990. Vol. 33. No. 5. P. 631–643. DOI: 10.1111/j.1365-2265.1990.tb03902.x
17. Munno I., Damiani S., Scardapane R., et al. Evaluation of hypothalamic-pituitary-adrenocortical hormones and inflammatory cytokines in patients with persistent vegetative state // *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 1998. Vol. 20. No. 4. P. 519–529. DOI: 10.3109/08923979809031513
18. Язева Е.Г., Легостаева Л.А., Бакулин И.С., и др. Влияние курса нейромодуляции на профиль нейротрофических факторов у пациентов с хроническими нарушениями сознания // *Вестник РГМУ*. 2020. № 5. С. 40–47. DOI: 10.24075/vrgmu.2020d.056
3. Amico E, Marinazzo D, Di Perri C, et al. Mapping the functional connectome traits of levels of consciousness. *Neuroimage*. 2017;148:201–211. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2017.01.020
4. Laureys S, Faymonville ME, Luxen A, et al. Restoration of thalamocortical connectivity after recovery from persistent vegetative state. *Lancet*. 2000;355(9217):1790–1791. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02271-6
5. Multi-Society Task Force on PVS. Medical aspects of the persistent vegetative state (2). *N Engl J Med*. 1994;330(22):1572–1579. DOI: 10.1056/NEJM199406023302206

6. Popova NK, Morozova MV. Brain-derived neurotrophic factor: the influence on the genetically and epigenetically determined behavioral disorders. *Russian Journal of Physiology*. 2013. Vol. 99. No. 10. P. 1125–1137. (In Russ.)
7. Dorsett CR, McGuire JL, DePasquale EA, et al. Glutamate neurotransmission in rodent models of traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2017;34(2):263–272. DOI: 10.1089/neu.2015.4373
8. Khatri N, Thakur M, Pareek V, et al. Oxidative stress: major threat in traumatic brain injury. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2018;17(9):689–695. DOI: 10.2174/1871527317666180627120501
9. Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice. Geneva: World Health Organization; 2014 [cited 2023 May 25]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/144785/9789241548953_eng.pdf?sequence=1
10. Magny SJ, Shikhman R, Keppke AL. Breast imaging reporting and data system. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
11. Trukhacheva NV. Matematicheskaya statistika v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s primeneniem paketa Statistica. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. (In Russ.)
12. Laureys S. The neural correlate of (un)awareness: lessons from the vegetative state. *Trends Cogn Sci*. 2005;9(12):556–559. DOI: 10.1016/j.tics.2005.10.010
13. Laureys S, Faymonville ME, Peigneux P, et al. Cortical processing of noxious somatosensory stimuli in the persistent vegetative state. *Neuroimage*. 2002;17(2):732–741.
14. Kronenberg GM, Melmed SH, Polonski KS, et al. Reproktivnaya endokrinologiya. Moscow: GEOTAR-Media, 2011. (In Russ.)
15. Ginekologiya ot pubertata do postmenopauzy: prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachey. Ed. by E.K. Aylamazyan. Moscow: MEDpress-inform; 2006. (In Russ.)
16. Vogel HP, Kroll M, Fritschka E, et al. Twenty-four-hour profiles of growth hormone, prolactin and cortisol in the chronic vegetative state. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1990;33(5):631–643. DOI: 10.1111/j.1365-2265.1990.tb03902.x
17. Munno I, Damiani S, Scardapane R, et al. Evaluation of hypothalamic-pituitary-adrenocortical hormones and inflammatory cytokines in patients with persistent vegetative state. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 1998;20(4):519–529. DOI: 10.3109/08923979809031513
18. Yazeva EG, Legostaeva LA, Bakulin IS, et al. Vliyanie kursa nejromodulyacii na profil' nejtrotroficheskikh faktorov u pacien-tov s hronicheskimi narusheniyami soznaniya. *Vestnik RGMU*. 2020;(5):40–47. (In Russ.) DOI: 10.24075/vrgmu.2020d.056

ОБ АВТОРАХ

* Алина Олеговна Иванова;

адрес: Россия, 199034, Санкт-Петербург,
Менделеевская линия, д. 3;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0792-3337>;
Researcher ID: AAL-4500-2020;
eLibrary SPIN: 5573-6990;
e-mail: ivanova_ao93@mail.ru

Мария Игоревна Ярмолинская, д-р мед. наук,

профессор, профессор РАН;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>;
ResearcherID: P-2183-2014;
Scopus Author ID: 7801562649;
eLibrary SPIN: 3686-3605;
e-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com

Екатерина Анатольевна Кондратьева, д-р мед. наук;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6362-6543>;
Scopus Author ID: 57191545581;
eLibrary SPIN: 6966-3270;
e-mail: eak2003@mail.ru

AUTHORS INFO

* Alina O. Ivanova, MD;

address: 3 Mendeleevskaya Line,
Saint Petersburg, 199034, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0792-3337>;
Researcher ID: AAL-4500-2020;
eLibrary SPIN: 5573-6990;
e-mail: ivanova_ao93@mail.ru

Maria I. Yarmolinskaya, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,

Professor of the Russian Academy of Sciences;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>;
ResearcherID: P-2183-2014;
Scopus Author ID: 7801562649;
eLibrary SPIN: 3686-3605;
e-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com

Ekaterina A. Kondratyeva, MD, Dr. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6362-6543>;
Scopus Author ID: 57191545581;
eLibrary SPIN: 6966-3270;
e-mail: eak2003@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author