

慢性意识障碍在妇产科实践中的案例分析

CASE REPORTS OF PATIENTS WITH CHRONIC DISORDERS OF CONSCIOUSNESS IN OBSTETRIC AND GYNECOLOGICAL PRACTICE

© A.O. Ivanova¹, E.A. Kondratyeva², M.I. Yarmolinskaya^{1,3}, E.V. Misharina¹, M.S. Florova¹, A.N. Kondratyev²

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

² Russian Research Neurosurgical Institute named after Professor A.L. Polenov, V.A. Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia;

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

For citation: Ivanova AO, Kondratyeva EA, Yarmolinskaya MI, Misharina EV, Florova MS, Kondratyev AN. Case reports of patients with chronic disorders of consciousness in obstetric and gynecological practice. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2020;69(6):31-42. <https://doi.org/10.17816/JOWD69631-42>

Received: August 26, 2020

Revised: October 2, 2020

Accepted: December 7, 2020

■ 根据现代的分类，慢性意识障碍被定义为在脑损伤后28天内，在意识活动没有完全恢复的情况下，昏迷后出现清醒状态。产科医生和妇科医生特别感兴趣的是妇女在手术干预后出现慢性意识障碍的临床病例，与各种产科和妇科病理相关，以及伴随身体病理的有计划的外科干预后。提出的临床病例（异位妊娠手术后，以及胆石症计划手术后）描述发展低促性腺激素和正常促性腺激素卵巢功能不全与慢性意识损害。给出了甲状腺状态、促肾上腺皮质功能和维生素D水平的特征。对慢性意识障碍患者的进一步深入检查和数据积累将使能够确定预测结果的信息标记，以及对这类病人的意识康复的新有效方法的开发。

■ **关键词：**慢性意识障碍；促性腺激素的功能；卵巢机能不全；促甲状腺功能；促肾上腺皮质激素；维生素D

■ According to the modern classification system, chronic disorders of consciousness are defined as an altered state of consciousness that develops after coma and is accompanied by the restoration of wakefulness without the complete recovery of conscious activity for more than 28 days after traumatic brain injury. Clinical cases of chronic chronic disorders of consciousness development in women after surgical interventions related to various obstetrical and gynecological pathologies, as well as after routine surgical interventions for comorbid somatic pathology, are of particular interest to obstetricians and gynecologists. In the presented chronic chronic disorders of consciousness related clinical cases of operations for ectopic pregnancy, as well as consequences of elective surgery for gallstone disease, the development of hypo- and normogonadotropic ovarian insufficiency associated with chronic disorders of consciousness is described. The characteristics of the thyroid status, adrenocorticotrophic function, and vitamin D levels are given. Further in-depth examination and accumulation of data on patients with chronic disorders of consciousness may provide an opportunity to determine informative markers for prognostication of outcomes, as well as to develop new effective approaches to consciousness rehabilitation in this category of patients.

■ **Keywords:** chronic disorders of consciousness; gonadotropic function; ovarian insufficiency; thyroid function; adrenocorticotrophic hormone; vitamin D.

绪论

根据现代的分类,慢性意识障碍(DOC)包括一些从昏迷中苏醒的选择,当意识活动在脑损伤后28天没有恢复[1]。慢性意识障碍的主要变体有植物状态(VS),或者按照新的术语,无反应觉醒综合征(UWS),以及微意识状态“我”和“无我”(MSC“我”和“无我”)。如果在植物状态/无反应觉醒综合征觉醒的背景下,患者没有意识到自己和周围环境的迹象,然后在微意识状态下,他可以固定视线并跟踪物体(MSC“无我”),以及执行简单的任务(MSC“我”)。

据估计,世界上每10万人中有2至5人患有慢性意识障碍[2]。在美国,慢性意识障碍的患病率从每10万人6.4例到14例不等[3]。在奥地利护理机构进行的一项研究发现,在这一人群中,慢性意识障碍的患病率为每10万人中有1.5例[4]。俄罗斯没有进行大规模的流行病学研究。最大的研究是在全国不同地区的15家医院进行为期3年(2009-2012年)的问卷调查,其中处于植物状态/无反应觉醒综合征的患者总数为747人[5]。2017年,对圣彼得堡35家医院进行了问卷调查:2016年在市重症监护室住院30天以上确诊为无反应觉醒综合征的患者为705人,其中533人患有慢性意识障碍[1]。

导致慢性意识障碍的主要原因为外伤性脑损伤(42.12%)、缺血性脑卒中(20.53%)、脑蛛网膜下腔出血(17.36%)、缺氧(10.09%)、脑肿瘤(4.46%)、脑膜脑炎(4.25%)、中毒性病变(1.06%)、脑积水失代偿(0.13%)[5]。

产科医生和妇科医生特别感兴趣的是在各种妇产科急诊手术干预后发生慢性意识障碍的临床病例(特别是在异位妊娠手术后,以及在伴有躯体病理的有计

划的手术干预后),以及慢性意识障碍恢复的可能预后标志。给出了几个慢性意识障碍患者的临床例子。所有患者均在The A.L. Polenov Russian Neurosurgical Research Institute接受检查和治疗,是联邦国家预算机构Almazov National Medical Research Centre(以下简称Almazov Centre)的一个分支。

临床病例1

A.患者,30岁,因右侧输卵管妊娠,因一种输卵管流产而中断,被紧急送入妇科。进行的手术方式:腹腔镜右侧输卵管切除术,粘连松解术,盆腔引流。在手术干预期间,出现了血液循环停止。经过一段时间的昏迷后,出现醒过来(睁眼)而没有意识的反应,即进入植物状态/无反应觉醒综合征。在一个月内,观察到意识扩展到MSC“我”的水平。为了进一步治疗,病人被转到Almazov Centre。

客观检查:体重—55 kg,身高—162 cm, BMI—21 kg/m²。

皮肤呈生理色,粘膜呈淡粉色。气管切开插管自主呼吸,血流动力学稳定。通过鼻胃管给患者提供混合肠内营养。腹部无肿大,触诊柔软,全身无痛,腹膜症状阴性。表面未见水肿。术后瘢痕状况良好。通过尿道外口自然排尿,在小便器内尿液呈淡黄色,大便在尿片上。

神经学检查的结果。意识水平与微意识状态“我”状态相对应,病人凝视着镜子中的自己,并能跟随某些物体,应要求周期性地弯曲她的腿。经常出现涉及颈部、手臂和躯干肌肉的刻板暴力运动(永久性全身运动过度)。昏迷后恢复量表评估[Coma Recovery Scale-Revised(CRS-R),2004][6,7]—16分(评分范围0-23分,包括听觉、视觉、运动、语言功能,沟通和清醒)。阵发性交感神经痛量表[8]得分为6分(1-6分为轻度,0分为

无交感神经痛征象，13分为重度交感神经痛)。大脑的磁共振成像(MRI)显示了缺氧脑损伤的迹象：来自大脑皮层和皮层下核的磁共振信号改变。MRI显示了垂视交叉与蝶鞍 $11\times 6\times 12\text{mm}$ 大小，未见结构移位，未累及交叉，未见神经垂体和腺垂体发育不良。 ^{18}F 氟代脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描(^{18}F -FDG PET)显示了大脑皮层代谢减弱的迹象。大脑中新陈代谢保存最完好的区域是大脑两半球脑部扣带回的前部，即颞叶皮质的内侧部分。皮质下核也有代谢增加，小脑皮层和视觉突起的新陈代谢得以保留。因此，神经影像学数据显示了大脑皮层存在弥漫性萎缩变化，伴有大脑皮层糖代谢受损。

妇科检查的结果。双侧乳腺大小正常，左右对称。没有皮肤改变。没有乳汁。外生殖器官发育良好。

Per speculum: 阴道粘膜充血，宫颈被不变的粘膜覆盖，分泌物丰富，黏膜发白。

Per vaginum: B超羊水最大暗区垂直深度法(AFV)，大小正常，宫腔致密，有活动性；左侧睾丸附着物和右侧的卵巢触诊不清楚；无渗透。

从病历中得知，患者在侵犯意识前月经周期正常，一例右输卵管妊娠，以输卵管流产的方式流产，腹腔镜右侧输卵管切除术。侵犯意识后，无月经反应，检查时月经延迟为1个月。

激素检查结果(以月经延迟为背景)列于表1。

骨盆器官的超声检查。B超羊水最大暗区垂直深度法中子宫体大小为 $44.7\times 33.1\times 37.1\text{mm}$ ，子宫肌层回声结构未见改变。子宫内膜为 1.8mm ，回声未见改变。宫颈为 $30\times 20\text{mm}$ ，宫颈内囊肿直径为 $4-6\text{mm}$ 。右侧卵巢为 $31.7\times 16.8\times 17.3\text{mm}$ ，容积为 4.9cm^3 ，内含9-10个毛囊，直径为 $2-3\text{mm}$ ，子座容积正常。左侧卵

巢为 $34.5\times 25.8\times 21.4\text{mm}$ ，容积为 11.6cm^3 ，内含9-10个毛囊，直径为 $2-3\text{mm}$ ，子座容积正常。骨盆里的游离液体检未见。可视化条件是满意的。1个月后复查：B超羊水最大暗区垂直深度法中子宫体大小为 $46.8\times 55.6\times 37.4\text{mm}$ ，子宫肌层回声结构未见改变。子宫内膜为 2.3mm ，回声未见改变。宫颈为 $30\times 20\text{mm}$ ，宫颈内囊肿直径为 $4-6\text{mm}$ 。与盆腔脏器原发超声结果比较，卵巢结构和体积无动态变化。

乳腺超声检查。两侧乳腺的皮肤没有改变，乳房前纤维无异常。右侧纤维腺区厚度 8mm ，左侧纤维腺区厚度 7.8mm 。两侧纤维腺区回声均在正常范围内，结构未发生改变。乳腺导管两侧直径 $1.0-1.1\text{mm}$ 。局灶性形成尚未确定。淋巴结正常。BI-RADS分级为1级。

宫颈表面和宫颈管癌细胞学的研究结果：宫颈涂片为重度炎症，多层扁平上皮，无异型性；颈涂片为重度炎症，宫颈上皮无异型性。

妇科检查发现阴道粘膜充血，有大量分泌物，根据分泌物细胞学检查一炎症涂片，诊断为：阴道炎，进行了阴道消毒。

根据表1所示的卵泡刺激素(FSH)、黄体化激素(LH)和催乳素水平的测定，诊断为：促性腺激素低促泌乳素性卵巢功能不全。月经延迟。

维生素D-25(OH)水平 -14.66ng/ml 。根据俄罗斯内分泌学家协会的建议[9]，诊断为：维生素D缺乏，处方替代治疗。

因此，在神经系统障碍和微意识状态的背景下，意识“我”的水平，是由于缺氧，促性腺激素低促泌乳素性卵巢功能不全，无排卵，月经延迟，维生素D缺乏。

患者接受了复杂的强化治疗和早期康复计划。在治疗背景下观察一年，可以

表1 / Table 1

动力学激素检查结果（第一次研究以月经延迟为背景，在发生心脏骤停后35天进行）

Dynamic endocrine testing data (the first study was performed 35 days after an episode of cardiac arrest in the presence of opsomenorrhea)

指标	第一个星期	第二个星期	第三个星期	参考价值
促卵泡激素, IU/L	0.53	1.58	1.86	2.5-14.4
促黄体生成素, IU/L	0.15	0.18	1.28	1.1-11.6
黄体酮, ng/ml	0.64	<0.64	<0.64	0-3.59
雌二醇, pmol/L	<73.4	102.03	155.24	73.4-587.2
总睾酮激素, nmol/L	0.7	<0.69	<0.69	0.7-2.78
催乳激素, miu/L	139.28	-	-	95.4-699.6
促甲状腺激素, miu/L	0.86	-	-	0.40-4.0
甲状腺素 (T ₄), pmol/L	13.38	-	-	10.3-24.45
三碘甲状腺原氨酸 (T ₃), pmol/L	2.96	-	-	2.31-6.31
促肾上腺皮质激素 (上午), pmol/L	-	-	-	0-10.13
促肾上腺皮质激素 (晚上), pmol/L	6.03	-	-	0-10.13
皮质醇 (上午), nmol/L	13.4	-	-	13-69
皮质醇 (晚上), nmol/L	15.1	-	-	6.9-34.5
维生素D-25 (OH), ng/ml	14.66	-	-	30-100

缓解运动过度，但没有观察到意识的显著扩张：微意识状态对应于“我”的状态。病人的月经周期没有恢复。

临床病例2

R. 患者，37岁，在进行右输卵管切除术（输卵管妊娠）过程中出现血液循环停止。一天后，重症监护室出现了反复的血液循环停止。因心律失常，安装了一个心脏复律除颤器。从昏迷状态进入植物状态/无反应觉醒综合征。后来，病人被转到Almazov Centre。

客观检查：体重—50 kg，身高—155 cm，BMI—20.8 kg/m²。

皮肤干净，苍白。粘膜光滑呈淡粉红色。气管切开插管自主呼吸，血流动力学稳定。通过胃造口进行营养支持。

通过鼻胃管给患者提供混合肠内营养。腹部无肿大，触诊柔软，全身无痛，腹膜症状阴性。表面未见水肿。术后瘢痕状况良好。通过尿道外口自然排尿，在小便器内尿液呈淡黄色，大便在尿片上。

神经学检查的结果。意识的水平与无反应觉醒综合征/植物状态相对应。CRS-R量表得分为3分。阵发性交感神经痛量表得分为2分。注意到四肢瘫痪伴肌肉张力增加。

妇科检查的结果。双侧乳腺大小正常，左右对称。没有皮肤改变。没有乳汁。

外生殖器官发育良好。

Per speculum: 阴道粘膜充血，宫颈被不变的粘膜覆盖，分泌物丰富，黏膜发白。

Per vaginum: B超羊水最大暗区垂直深度法 (AFV), 大小正常, 宫腔致密, 有活动性; 左侧睾丸附着物和右侧的卵巢触诊不清楚; 无渗透。

从病历中得知, 患者在违反意识前有正常月经周期, 病历中有3次怀孕: 2次剖宫产手术, 无并发症, 1次右侧输卵管妊娠, 以输卵管流产的方式流产, 手术治疗于2018年6月6日在腹腔镜右管切除术容积内进行。侵犯意识后, 无月经反应, 检查时继发性闭经为9个月。

骨盆器官的超声检查。B超羊水最大暗区垂直深度法中子宫体大小为23.8×22.8×19.7 mm, 子宫肌层回声结构未见改变。子宫内膜为1.3 mm, 回声未见改变。宫颈30×16 mm。由于肠袢扩张, 未显示右侧卵巢。左侧卵巢为

11.8×5.5×9.7 mm, 容积为0.3 cm³, 卵泡的器官未见。骨盆里的游离液体未见。超声波难以成像。

乳腺超声检查。两侧乳腺的皮肤没有改变, 乳房前纤维无异常。右侧纤维腺区厚度7.1 mm, 左侧纤维腺区厚度6.6 mm。两侧纤维腺区回声均在正常范围内, 结构未发生改变。乳腺导管两侧直径1.0-1.2 mm。局灶性形成尚未确定。淋巴结正常。BI-RADS分级为1级。

宫颈表面和**宫颈管癌细胞学**的研究结果: 宫颈涂片为重度炎症, 多层扁平上皮, 无异型性; 颈涂片为重度炎症, 宫颈上皮无异型性。

根据患者的妇科检查, 发现阴道粘膜充血, 有大量分泌物, 诊断为: 阴道炎, 进行了阴道消毒。

表2 / Table 2

动力学激素检查结果 (第一次研究以闭经为背景, 在发生心脏骤停后9个月进行)

Dynamic endocrine testing data (the first study was performed 9 months after an episode of cardiac arrest in the presence of amenorrhea)

指标	第一个星期	第二个星期	第三个星期	参考价值
促卵泡激素, IU/L	14.4	4.41	7.01	2.5-14.4
促黄体生成素, IU/L	1.95	0.43	2.78	1.1-11.6
黄体酮, ng/ml	<0.64	<0.64	<0.64	0-3.59
雌二醇, pmol/L	<73.4	<73.4	<73.4	73.4-587.2
总睾丸激素, nmol/L	<0.7	<0.7	<0.7	0.7-2.78
催乳激素, miu/L	174.26	-	-	95.4-699.6
促甲状腺激素, miu/L	1.69	-	-	0.40-4.0
甲状腺素 (T ₄), pmol/L	19.7	-	-	10.3-24.45
三碘甲状腺原氨酸 (T ₃), pmol/L	5.8	-	-	2.31-6.31
促肾上腺皮质激素 (上午), pmol/L	7.55	-	-	0-10.13
促肾上腺皮质激素 (晚上), pmol/L	7.39	-	-	0-10.13
皮质醇 (上午), nmol/L	8.22	-	-	13-69
皮质醇 (晚上), nmol/L	12.3	-	-	6.9-34.5
维生素D-25 (OH), ng/ml	22.05	-	-	30-100

根据表2所示的激素检查数据，诊断为：正常促性腺激素性卵巢功能不全。继发性闭经。

维生素D-25 (OH) 水平—22.05 ng/ml。诊断为：维生素D缺乏，处方替代治疗。

因此，在R.患者中，在精神功能完全抑郁到植物状态水平/无反应觉醒综合征的背景下，观察到促性腺激素正常泌乳素性卵巢功能不全、闭经和维生素D缺乏的迹象。考虑到下肢和大腿深静脉血栓的发生，激素治疗为禁忌症。随访一年，无意识恢复的迹象，患者仍处于慢性植物状态/无反应觉醒综合征。患者也出现闭经的迹象。

临床病例3

从病历中得知，G.患者，41岁，在腹腔镜胆囊切除术后期间发生肺栓塞（PE）。经过一段时间的昏迷后，进入植物状态/无反应觉醒综合征。3个月后，病人被转到Almazov Centre。

客观检查：体重—60 kg，身高—162 cm，BMI—22.4 kg/m²。

皮肤干净，苍白。粘膜光滑呈淡粉红色。气管切开插管自主呼吸，血流动力学稳定。通过胃造口进行营养支持。通过鼻胃管给患者提供混合肠内营养。腹部无肿大，触诊柔软，全身无痛，腹膜症状阴性。表面未见水肿。通过尿道外口自然排尿，在小便器内尿液呈淡黄色，大便在尿片上。

神经学检查的结果。CRS-R量表得分为7分（MSC“无我”），阵发性交感多动评分为6分（轻度）。病人明显出现痉挛性四肢麻痹，伴有持续的运动亢进（闭眼，嘴巴剧烈运动）。

脑部MRI显示了脑弥漫性萎缩伴继发性高血压性脑积水，双侧基底核损伤，为缺氧缺血性脑损伤的表现。

妇科检查的结果。双侧乳腺大小正常，左右对称。没有皮肤改变。没有乳汁。外生殖器官发育良好。

Per speculum: 阴道粘膜充血，宫颈被不变的粘膜覆盖，分泌物正常，黏膜发白。

Per vaginum: B超羊水最大暗区垂直深度法（AFV），大小正常，宫腔致密，有活动性；两侧睾丸附着物触诊不清楚；无渗透。

从病历中得知，患者在违反意识前有正常月经周期，1次通过自然产道紧急分娩。意识障碍后无月经反应，月经延迟持续时间4个月。

骨盆器官的超声检查。子宫大小为57.5×49.9×53.4 mm，子宫肌层回声结构未见改变。子宫内膜为1.6 mm。宫颈36×22 mm。右侧卵巢为29.2×14.6×17.2 mm，容积为3.9 cm³，内含2-3个毛囊，直径为3 mm，子座容积正常。左侧卵巢为21.8×11.9×18.3 mm，容积为2.5 cm³，内含2-3个毛囊，直径为3 mm，子座容积正常。游离液体未见。可视化条件是满意的。

乳腺超声检查。两侧乳腺的皮肤没有改变，乳房前纤维无异常。右侧纤维腺区厚度8.2 mm，左侧纤维腺区厚度7.7 mm。两侧纤维腺区回声均在正常范围内，结构未发生改变。乳腺导管两侧直径1.0-1.2 mm。右乳房外上象限，一个6.1×2.7 mm的低回声形成。淋巴结正常。BI-RADS分级为2级MD，BI-RADS分级为1级MS。

根据研究结果，在肿瘤细胞学检查中，从宫颈和宫颈管表面获得多层扁平上皮，无异型性迹象，宫颈上皮无异型性迹象。

维生素D-25 (OH) 水平—16.4 ng/ml，诊断为：维生素D缺乏，处方替代治疗。

因此，在意识压抑到微意识状态“无我”状态的背景下，根据表3所示激素检查数据的结果显示了促性腺激素正常

表3 / Table 3

动力学激素检查结果（第一个研究是在肺栓塞发作后4个月以月经延迟为背景进行的）

Dynamic endocrine testing data (the first study was performed 4 months after an episode of pulmonary embolism in the presence of opsomenorrhea)

指标	第一个星期	第二个星期	第三个星期	参考价值
促卵泡激素, IU/L	5.73	2.98	4.67	2.5-14.4
促黄体生成素, IU/L	8.67	0.69	5.51	1.1-11.6
黄体酮, ng/ml	<0.64	0.95	0.79	0-3.59
雌二醇, pmol/L	198.9	107.53	291.03	73.4-587.2
总睾丸激素, nmol/L	<0.7	<0.7	<0.7	0.7-2.78
催乳激素, miu/L	142.5	-	-	95.4-699.6
促甲状腺激素, miu/L	3.9	-	-	0.40-4.0
甲状腺素 (T ₄), pmol/L	15.4	-	-	10.296-24.45
三碘甲状腺原氨酸 (T ₃), pmol/L	5.25	-	-	2.31-6.31
促肾上腺皮质激素 (上午), pmol/L	7.4	-	-	0-10.13
促肾上腺皮质激素 (晚上), pmol/L	8.17	-	-	0-10.13
皮质醇 (上午), nmol/L	23.8	-	-	13-69
皮质醇 (晚上), nmol/L	18.9	-	-	6.9-34.5
维生素D-25 (OH), ng/ml	16.4	-	-	30-100

表4 / Table 4

激素检查结果（该研究以月经延迟为背景，在一次心脏骤停（肺栓塞）后16个月进行）

Endocrine testing data (the study was performed 16 months after an episode of cardiac arrest (pulmonary embolism) in the presence of opsomenorrhea)

指标	患有慢性意识障碍16个月。	参考价值
促卵泡激素, IU/L	3.96	2.5-14.4
促黄体生成素, IU/L	5.52	1.1-11.6
黄体酮, ng/ml	<0.636	0-3.59
雌二醇, pmol/L	-	73.4-587.2
总睾丸激素, nmol/L	<0.7	0.7-2.78
催乳激素, miu/L	337	95.4-699.6
促甲状腺激素, miu/L	4.01	0.40-4.0
甲状腺素 (T ₄), pmol/L	11.3	10.3-24.45
三碘甲状腺原氨酸 (T ₃), pmol/L	4.6	2.31-6.31
促肾上腺皮质激素 (上午), pmol/L	7.01	0-10.13
促肾上腺皮质激素 (晚上), pmol/L	4.82	0-10.13
皮质醇 (上午), nmol/L	444.1	13-69
皮质醇 (晚上), nmol/L	141.5	6.9-34.5

泌乳素性卵巢功能不全。排卵障碍。月经延迟。右乳囊肿。

由于大量肺栓塞史，激素治疗是禁忌症。慢性意识障碍14个月出现一次月经反应。4个月后再入院。从神经学上讲，有一种意识向微意识状态“我”状态的扩展：病人注视并转移了目光到说话人，能完成著名诗歌中的一个句子。

再住院期间盆腔脏器超声检查。

子宫大小为 $48.4 \times 49.4 \times 53.2$ mm，子宫肌层回声结构未见改变。子宫内膜为 7.8 mm，子宫内膜均匀。宫颈 35×20 mm。右侧卵巢为 $23.2 \times 17.4 \times 18.5$ mm，容积为 3.8 cm³，内含4-5个毛囊，直径为4-5 mm。左侧卵巢为 $25.1 \times 18.4 \times 19.7$ mm，容积为 4.7 cm³，内含3个毛囊，直径为4-5 mm，子座容积正常。盆腔内游离液体未见。可视化条件是满意的。

再住院期间乳腺超声检查。两侧乳腺的皮肤没有改变，乳房前纤维无异常。右侧纤维腺区厚度 8.15 mm，左侧纤维腺区厚度 7.1 mm。两侧纤维腺区回声均在正常范围内，结构未发生改变。乳腺导管两侧直径 1.2 mm。淋巴结正常。乳内上外象限见一个 9×5 mm的低回声结节，在右侧见一个 4.6×2.6 mm结节。BI-RADS分级为2级MD，BI-RADS分级为1级MS。

肿瘤细胞学涂片检查显示了，多层鳞状上皮和宫颈上皮，无异型性征象。

因此，在微意识状态“无我”的背景下，根据表4的激素检查，诊断为促性腺激素正常泌乳素性卵巢功能不全、月经延迟、无排卵。考虑到病史中出现大量肺栓塞，激素治疗是禁忌症。

讨论

需要指出的是，慢性意识障碍患者的激素状况在实践中并没有得到研究。文献中描述了严重创伤性脑损伤后孕妇

长期昏迷的病例，其结果是植物状态/无反应觉醒综合征。当实施以保留妊娠为目的的治疗时，可以使胎儿达到足够的胎龄来分娩[10-12]。据了解，在一家临终关怀医院发生了令人震惊的案件，病人遭到医务人员的暴力，导致紧急分娩[13]。然而，关于慢性意识障碍患者的神经体液和内分泌障碍的基础研究尚未开展。

在上述临床病例中，以闭经/月经延迟为背景，A.患者诊断为促性腺激素低促泌乳素性卵巢功能不全，而R.患者和G.患者诊断为促性腺激素正常泌乳素性卵巢功能不全。应当指出的是，健康妇女在月经周期内的促性腺激素水平差别很大，因此，闭经分为促性腺激素正常型和促性腺激素过低型在很大程度上是有条件的，由于发病机制相似的调节性障碍可导致不同程度的促性腺激素分泌减少，因此，血液中促性腺激素的减少程度也不同。

下丘脑在神经内分泌调节中起着独特的作用。除了分泌释放素和抑制素外，下丘脑神经元还参与调节食欲、睡眠和觉醒节律，以及维持体温。促性腺激素分泌的频率和脉冲违反是各种形式卵巢功能不全的发病机制中的常见环节。卵巢功能不全的患者应使用雌激素和黄体酮进行激素替代治疗。大量证据表明雌激素对各种疾病具有保护作用。雌激素引起的细胞和分子级联效应，涉及基因组和非基因组机制的脑损伤。还可恢复血脑屏障的完整性[14]，进而减少脑水肿[15]，改善脑血液循环[16-18]，具有抗氧化作用[19-21]，减轻炎症反应[14, 22, 23]，激活细胞“存活”介质[24-26]。黄体酮对中枢神经系统也有神经刺激和神经类固醇作用，其神经保护作用已在众多临床前和临床研究中得到证实。黄体酮可减少脑水肿[27, 28]，恢复血脑屏障的完整性[29, 30]，降低炎症反应[31]，防止脑细胞的坏死和凋亡[32]。

可以设想，对慢性意识障碍患者使用雌激素和黄体酮治疗，改变神经递质和神经肽的合成和交换，产生正反馈，通过长周期调节影响腺垂体。腺垂体通过促性腺激素，利用一个超短的反馈回路来影响下丘脑，而下丘脑则借助神经递质激活大脑皮层。

这就是为什么对慢性意识障碍患者进行激素替代雌激素和孕激素循环治疗是一个有希望改善这些患者预后的方向，伴随的并发症是由转移的危重状态和长期的制动。在许多患者中使用这种疗法有严重的局限性。一些伴随并发症（肺栓塞、深静脉血栓形成）作为禁忌症，以及长期固定，可被认为是危险因素。

进一步积累激素检查结果的数据库将使能够确定预测慢性意识障碍患者预后的标志物。

结论

对慢性意识障碍患者下丘脑-垂体系统调控机制的研究，将有助于寻找这类患者治疗和康复的新有效途径。

附加信息

资金。本研究在俄罗斯基础研究基金会资助下，在第19-29-01066/2020号科学项目框架内开展。

利益冲突。作者没有利益冲突。

References

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 сознания // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2020. – Т. 14. – № 1. – С. 5–16. [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.)). <https://doi.org/10.25692/ACEN.2020.1.1>.

2. Wade DT. How many patients in a prolonged disorder of consciousness might need a best interests meeting about starting or continuing gastrostomy feeding? *Clin Rehabil*. 2018;32(11):1551-1564. <https://doi.org/10.1177/0269215518777285>.
3. Jennett B. The vegetative state. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73(4):355-357. <https://doi.org/10.1136/jnnp.73.4.355>.
4. Donis J, Kräftner B. The prevalence of patients in a vegetative state and minimally conscious state in nursing homes in Austria. *Brain Inj*. 2011;25(11):1101-1107. <https://doi.org/10.3109/02699052.2011.577047>.
5. Кондратьева Е.А., Яковенко И.В. Вегетативное состояние: этиология, патогенез, диагностика и лечение. – М.: Медицина, 2014. – 361 с. [Kondrat'eva EA, Yakovenko IV. Vegetativnoe sostoyanie: ehtiologiya, patogenez, diagnostika i lechenie. Moscow: Meditsina; 2014. 361 p. (In Russ.)]
6. Iazeva EG, Legostaeva LA, Zimin AA, et al. A Russian validation study of the Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R). *Brain Inj*. 2018;1-8. <https://doi.org/10.1080/02699052.2018.1539248>.
7. Кондратьева Е.А., Вознюк И.А. Руководство по неврологическому осмотру пациентов с длительным нарушением сознания. – СПб.: Фолиант, 2019. – 56 с. [Kondrat'eva EA, Voznyuk IA. Rukovodstvo po neurologicheskomu osmotru patsientov s dlitel'nym narusheniem soznaniya. Saint Petersburg: Foliant; 2019. 56 p. (In Russ.)]
8. Rabinstein AA. Paroxysmal sympathetic hyperactivity in the neurological intensive care unit. *Neurol Res*. 2007;29(7):680-682. <https://doi.org/10.1179/016164107X240071>.
9. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых // *Проблемы эндокринологии*. – 2016. – Т. 62. – № 4. – С. 60–84. [Pigarova EA, Rozhinskaya LYa. Belaya ZhE, et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of endocrinology*. 2016;62(4):60-84. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/probl201662460-84>.
10. Romagano MP, Scorza WE, Lammers SE, et al. Treatment of a pregnant patient in a persistent vegetative state. *Obstet Gynecol*. 2017;129(1):107-110. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001759>.

11. Sim KB. Maternal persistent vegetative state with successful fetal outcome. *J Korean Med Sci.* 2001;16(5):669-672. <https://doi.org/10.3346/jkms.2001.16.5.669>.
12. Feldman DM, Borgida AF, Rodis JF, Campbell WA. Irreversible maternal brain injury during pregnancy: A case report and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv.* 2000;55(11):708-714. <https://doi.org/10.1097/00006254-200011000-00023>.
13. Fins JJ. When no one notices: Disorders of consciousness and the chronic vegetative state. *Hastings Cent Rep.* 2019;49(4):14-17. <https://doi.org/10.1002/hast.1030>.
14. Liu R, Wen Y, Perez E, et al. 17beta-Estradiol attenuates blood-brain barrier disruption induced by cerebral ischemia-reperfusion injury in female rats. *Brain Res.* 2005;1060(1-2):55-61. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2005.08.048>.
15. O'Donnell ME, Lam TI, Tran LQ, et al. Estradiol reduces activity of the blood-brain barrier Na-K-Cl cotransporter and decreases edema formation in permanent middle cerebral artery occlusion. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2006;26(10):1234-1249. <https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600278>.
16. Alkayed NJ, Harukuni I, Kimes AS, et al. Gender-linked brain injury in experimental stroke. *Stroke.* 1998;29(1):159-166. <https://doi.org/10.1161/01.str.29.1.159>.
17. Pelligrino DA, Santizo R, Baughman VL, Wang Q. Cerebral vasodilating capacity during forebrain ischemia: Effects of chronic estrogen depletion and repletion and the role of neuronal nitric oxide synthase. *Neuroreport.* 1998;9(14):3285-3291. <https://doi.org/10.1097/00001756-199810050-00026>.
18. Hurn PD, Littleton-Kearney MT, Kirsch JR, et al. Postischemic cerebral blood flow recovery in the female: Effect of 17 beta-estradiol. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1995;15(4):666-672. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.1995.82>.
19. Keller JN, Germeyer A, Begley JG, Mattson MP. 17Beta-estradiol attenuates oxidative impairment of synaptic Na⁺/K⁺-ATPase activity, glucose transport, and glutamate transport induced by amyloid beta-peptide and iron. *J Neurosci Res.* 1997;50(4):522-530. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4547\(19971115\)50:4<522::AID-JNR3>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4547(19971115)50:4<522::AID-JNR3>3.0.CO;2-G).
20. Vedder H, Anthes N, Stumm G, et al. Estrogen hormones reduce lipid peroxidation in cells and tissues of the central nervous system. *J Neurochem.* 1999;72(6):2531-2538. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1999.0722531.x>.
21. Behl C, Manthey D. Neuroprotective activities of estrogen: An update. *J Neurocytol.* 2000;29(5-6):351-358. <https://doi.org/10.1023/a:1007109222673>.
22. Mori M, Tsukahara F, Yoshioka T, et al. Suppression by 17beta-estradiol of monocyte adhesion to vascular endothelial cells is mediated by estrogen receptors. *Life Sci.* 2004;75(5):599-609. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2003.12.023>.
23. Wen Y, Yang S, Liu R, et al. Estrogen attenuates nuclear factor-kappa B activation induced by transient cerebral ischemia. *Brain Res.* 2004;1008(2):147-154. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.02.019>.
24. Alkayed NJ, Goto S, Sugo N, et al. Estrogen and Bcl-2: Gene induction and effect of transgene in experimental stroke. *J Neurosci.* 2001;21(19):7543-7550. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-19-07543.2001>.
25. Fujita K, Kato T, Shibayama K, et al. Protective effect against 17beta-estradiol on neuronal apoptosis in hippocampus tissue following transient ischemia/recirculation in mongolian gerbils via down-regulation of tissue transglutaminase activity. *Neurochem Res.* 2006;31(8):1059-1068. <https://doi.org/10.1007/s11064-006-9114-y>.
26. Xu Y, Zhang W, Klaus J, et al. Role of cocaine- and amphetamine-regulated transcript in estradiol-mediated neuroprotection. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(39):14489-14494. <https://doi.org/10.1073/pnas.0602932103>.
27. Wang X, Zhang J, Yang Y, et al. Progesterone attenuates cerebral edema in neonatal rats with hypoxic-ischemic brain damage by inhibiting the expression of matrix metalloproteinase-9 and aquaporin-4. *Exp Ther Med.* 2013;6(1):263-267. <https://doi.org/10.3892/etm.2013.1116>.
28. He L, Zhang X, Wei X, Li Y. Progesterone attenuates aquaporin-4 expression in an astrocyte model of ischemia/reperfusion. *Neurochem Res.* 2014;39(11):2251-2261. <https://doi.org/10.1007/s11064-014-1427-7>.
29. Si D, Li J, Liu J, et al. Progesterone protects blood-brain barrier function and improves neurological outcome following traumatic brain injury in rats. *Exp Ther Med.* 2014;8(3):1010-1014. <https://doi.org/10.3892/etm.2014.1840>.
30. Lei B, Mace B, Dawson HN, et al. Anti-inflammatory effects of progesterone in lipopolysaccharide-stimulated BV-2 microglia. *PLoS One.* 2014;9(7):e103969. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103969>.
31. Chen G, Shi JX, Qi M, et al. Effects of progesterone on intestinal inflammatory response, mucosa structure alterations, and apoptosis following traumatic brain injury in male rats. *J Surg Res.* 2008;147(1):92-98. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2007.05.029>.
32. Pascual JL, Murcy MA, Li S, et al. Neuroprotective effects of progesterone in traumatic brain injury: Blunted *in vivo* neutrophil activation at the blood-brain barrier. *Am J Surg.* 2013;206(6):840-846. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2013.07.016>.

■ 作者信息 (Information about the authors)

Alina O. Ivanova — Junior Researcher. The Department of Gynecology and Endocrinology, the Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-0792-3337>. Researcher ID: AAL-4500-2020. RSCI Author ID: 1045544. SPIN-code: 5573-6990. **E-mail:** ivanova_ao93@mail.ru.

Ekaterina A. Kondratyeva — MD, PhD, Leading Researcher, Head of the Group for the Study of the Minimally Conscious State, Member of the Scientific Panel on Coma and Chronic Disorders of Consciousness of the European Academy of Neurology. Russian Research Neurosurgical Institute named after Professor A.L. Polenov, V.A. Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-6362-6543>. RSCI Author ID: 349242. SPIN-code: 6966-3270. **E-mail:** eak2003@mail.ru.

Maria I. Yarmolinskaya — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Gynecology and Endocrinology, Head of the Diagnostics and Treatment of Endometriosis Center. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia; Professor. The Department of Obstetrics and Gynecology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>. Researcher ID: P-2183-2014. Scopus Author ID: 7801562649. SPIN-code: 3686-3605. **E-mail:** m.yarmolinskaya@gmail.com.

Elena V. Misharina — MD, PhD, Senior Researcher. The Department of Gynecology and Endocrinology, the Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-0276-7112>. Researcher ID: K-2720-2018. Scopus Author ID: 57200069538. RSCI Author ID: 386281. SPIN-code: 7350-5674. **E-mail:** mishellena@gmail.com.

Margarita S. Florova — Junior Researcher. The Department of Gynecology and Endocrinology, the Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-4569-3827>. RSCI Author ID: 924120. SPIN-code: 1480-7599. **E-mail:** fm.sergeevna@gmail.com.

Anatoly N. Kondratyev — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor, Scientific Director of the Department of Anesthesiology and Intensive Care. Russian Research Neurosurgical Institute named after Professor A.L. Polenov, V.A. Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-7648-2208>. **E-mail:** eak2003@mail.ru.