

*На правах рукописи*

**Синкин  
Михаил Владимирович**

**Комплексный нейрофизиологический мониторинг  
у пациентов с внутричерепными кровоизлияниями**

3.1.10 - Нейрохирургия

3.1.24 – Неврология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы».

**Научные консультанты:**

**Крылов Владимир Викторович** – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения неотложной нейрохирургии ГБУЗ города Москвы «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», заведующий кафедрой нейрохирургии и нейрореанимации ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова».

**Гехт Алла Борисовна** – доктор медицинских наук, профессор, директор ГБУЗ города Москвы «Научно-практический психоневрологический центр им. З. П. Соловьева Департамента здравоохранения города Москвы», профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФАОУ ВО «Российский Национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ.

**Официальные оппоненты:**

**Буров Сергей Алексеевич** - доктор медицинских наук, заместитель начальника ФГКУ «Центральный клинический военный госпиталь».

**Гизатуллин Шамиль Хамбалович** - доктор медицинских наук, начальник нейрохирургического центра – главный нейрохирург ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. академика Н. Н. Бурденко» Министерства Обороны Российской Федерации.

**Зыков Валерий Петрович** - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии детского возраста ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Ведущая организация:** ФГБНУ "Научный центр неврологии".

Защита состоится \_\_\_\_\_ 2022 года в 14:00 на заседании диссертационного совета 72.1.014.01 при Научно-исследовательском институте скорой помощи им. Н. В. Склифосовского (129090, Москва, Большая Сухаревская площадь, д. 3).

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского (129090, Б. Сухаревская пл., д. 3, корп. 1) и на сайте <https://sklif.mos.ru>

Автореферат разослан \_\_\_\_\_ 2022 года

**Ученый секретарь диссертационного совета**

**доктор медицинских наук, профессор**

**Андрей Андреевич Гуляев**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Внутрочерепное кровоизлияние (ВЧК) возникает в следствие травматического или нетравматического повреждающего воздействия на сосуды головного мозга и его оболочек. Патогенез развития ВЧК, заключающийся в быстром излитии дополнительного объема крови в нерастяжимую полость черепа и соответствующим падением перфузионного давления, объясняет высокую частоту летальных исходов и развитие тяжелых осложнений преимущественно со стороны нервной системы, вызывающих стойкую нетрудоспособность. Высокая частота ВЧК в молодом возрасте делает проблему диагностики и лечения этого заболевания крайне актуальной не только в медицинском, и в социально-государственном аспекте.

Среди ВЧК выделяют следующие нозологические подформы: а) нетравматическое внутримозговое кровоизлияние (ВМК); б) нетравматическое субарахноидальное кровоизлияние (НСАК); в) нетравматическая оболочечная (субдуральная и эпидуральная) гематома; г) травматическое ВМК; д) травматические оболочечные гематомы; е) травматическое субарахноидальное кровоизлияние (ТСАК).

Несмотря на схожие принципы нейрохирургического лечения и интенсивной терапии травматических и нетравматических подформ ВЧК, столь большая классификация затрудняет персонализированный научно-обоснованный подход к каждой из них, требуя продолжения фундаментальных исследований этой тематики (Крылов В. В. и соавт. (2018)).

Частота встречаемости нетравматического ВМК составляет 24,6 на 100000 населения в год, 30-ти дневная летальность находится в диапазоне 32-52%, при этом лишь у 20% выживших происходит полное восстановление функционального состояния (Дашьян В. Г. (2009), Saceres J. A., Goldstein J. N. (2012)).

Заболеваемость НСАК составляет 6-16 на 100000 населения в год и в подавляющем большинстве (до 85%) случаев возникновения НСАК обусловлено разрывом аневризмы или сосудистой мальформации артерий головного мозга (Крылов В. В. (1999), Лебедев В. В., Крылов В. В. (2000), Ariesen M. J. и соавт. (2003)). Смертность при НСАК, вызванной разрывом аневризмы, приближается к 50%, а основным методом профилактики повторного разрыва является микрохирургическое выключение аневризмы из кровотока (Крылов В. В. (1999), Abraham M. K., Chang W. T. (2016)).

Травматическое ВЧК возникает в момент черепно-мозговой травмы (ЧМТ), и в случае тяжелой ЧМТ зачастую является сочетанием нескольких подвидов паренхиматозных и оболочечных кровоизлияний. Частота встречаемости ЧМТ в Российской Федерации различна по регионам и составляет от 1,15 до 7,2 на 10000 населения

в год, а травматическое ВЧК развивается у 46% среди всех пострадавших от ЧМТ (Крылов В. В. и соавт. (2009), Талыпов А. Э. (2015)).

Для прекращения непосредственного воздействия ВЧК на вещество головного мозга и вызванного им роста внутричерепного давления (ВЧД) проводят экстренное нейрохирургическое вмешательство. Однако, значительный вклад в развитие неблагоприятного исхода и потери трудоспособности вносят такие осложнения ВЧК, как эпилептические приступы и вторичная ишемия мозговой ткани (Крылов В. В. и соавт. (2012), Талыпов А. Э. (2015)).

Частота эпилептических приступов у пациентов с нетравматическим ВЧК находится в диапазоне от 2,8% до 18,7%, а при травматическом ВЧК может достигать 37%. Сопоставление результатов магниторезонансной томографии (МРТ), и электроэнцефалографии (ЭЭГ) у пострадавших с тяжелой ЧМТ показала связь электрографической эпилептиформной активности с уменьшением объема гиппокампа (Vespa P. M. и соавт. (2010)).

Вторичная ишемия головного мозга возникает у 19-46% пациентов с нетравматическим САК и у 33% пострадавших с тяжелой ЧМТ (Francoeur C. L., Mayer S. A. (2016), O'Brien N. F. и соавт. (2015)). Максимально ранняя диагностика этих осложнений позволяет немедленно начинать интенсивную терапию для предотвращения или снижения выраженности нейронального повреждения приводящего к отдаленным неблагоприятным исходам (Freeman W. D., Aguilar M. I. (2012)).

Компьютерная томография (КТ) является основой диагностики ВЧК, однако она позволяет лишь определить локализацию гематомы и степень ее воздействия на структуры головного мозга, лишь косвенно указывая на прогноз течения заболевания или травмы и развития их осложнений. Другое ограничение КТ – невозможность её применение в режиме мониторинга и необходимость транспортировки больного к компьютерному томографу (Пурас Ю. В., Григорьева Е. В. (2014)).

В отличие от КТ и МРТ, такие нейрофизиологические методы функциональной диагностики как электроэнцефалография (ЭЭГ) и вызванные потенциалы (ВП), позволяют непрерывно мониторировать функциональное состояние головного мозга непосредственно в операционной или палате интенсивной терапии (Крылов В. В. и соавт. (2018)).

Ранее была установлена информативность скальповой ЭЭГ для диагностики бессудорожного эпилептического статуса в смешанных когортах пациентов с различными видами поражения головного мозга и её же прогностическая ценность в отношении выживаемости и восстановления сознания при тяжелом анокси-ишемическом церебральном поражении. Однако диагностическое значение многосуточного мониторинга скальповой ЭЭГ у пациентов с ВЧК, и различия в информативности

нейрофизиологических методиках при кровоизлияниях различного генеза остается практически не изученным.

Технология хронической имплантации субдуральных электродов, которую обычно используют для подготовки к нейрохирургическому лечению фармакорезистентных форм эпилепсии, позволяет оценивать биоэлектрическую активность головного мозга с максимально высоким пространственным разрешением и без ограничений, присущих скальповым записям, что потенциально открывает новые возможности в изучении информативности мониторинга электрокортикографии у пациентов с ВЧК.

Другой сферой применения мониторинга функционального состояния ЦНС являются нейрохирургические вмешательства на головном мозге (Martin C. J. и соавт. (2002)). Во время операции на внутричерепных сосудах интраоперационный нейрофизиологический мониторинг (ИОМ) позволяет регистрировать момент начала появления церебральной ишемии, таким образом влияя на хирургическую тактику с целью предотвращения её дальнейшего развития (Огурцова А. О. (2005)). Наиболее изученными модальностями ИОМ во время операций по поводу церебральных аневризм, приводящих к НСАК остаются ЭЭГ и соматосенсорные ВП (ССВП), а подавляющее большинство работ посвящено изучению их информативности при операциях в холодном периоде САК (Thirumala P. D. и соавт. (2016)). Методы ИОМ, отражающие моторное проведение и их использование в остром периоде нетравматического САК остаются предметом исследования.

Перечисленные неизученные аспекты применения комплексного нейрофизиологического мониторинга у пациентов с внутричерепными кровоизлияниями обуславливают актуальность нашего исследования.

### **Цель исследования**

Разработать комплекс нейрофизиологического мониторинга функций головного мозга для лечения пациентов с внутричерепными кровоизлияниями.

### **Задачи исследования**

1. Изучить взаимосвязь нейрофизиологических и морфологических изменений при экспериментальном травматическом внутричерепном кровоизлиянии для определения их роли в процессах эпилептогенеза и нейродегенерации и выделения электрографических биомаркеров этих процессов.

2. Сравнить информативность электрокортикографии субдуральными электродами и скальповой электроэнцефалографии для выявления эпилептиформной активности, ритмичных и периодических электрографических паттернов и бессудорожных эпилептических приступов у пострадавших с травматическим внутричерепным кровоизлиянием для определения показаний к имплантации инвазивных отведений.

3. Определить прогностическую ценность многосуточного непрерывного мониторинга электроэнцефалографии для прогнозирования бессудорожного эпилептического статуса и развития неблагоприятного исхода лечения травматического и нетравматического внутричерепного кровоизлияния.

4. Оценить влияние мультимодального интраоперационного нейрофизиологического мониторинга на тактику микрохирургического выключения из кровотока церебральных аневризм в остром периоде нетравматического субарахноидального кровоизлияния

5. Создать диагностический алгоритм применения нейрофизиологических методов исследования у пациентов с травматическими и нетравматическими внутричерепными кровоизлияниями на основе комплексной регистрации спонтанной и вызванной биоэлектрической активности головного мозга, нервов и мышц с учетом данных клинической картины, нейровизуализации, применяемой нейрохирургической и консервативной тактик лечения.

#### **Научная новизна**

1. Экспериментально доказана взаимосвязь эпилептиформной активности, регистрируемой на электрокортикографии с изменениями морфологии тканей гиппокампа при травматическом внутричерепном кровоизлиянии.

2. Подтверждено, что электрокортикография субдуральными электродами у больных с травматическим внутричерепным кровоизлиянием информативнее скальповой ЭЭГ для выявления эпилептиформной активности, а в ряде случаев является единственным способом диагностики субклинических эпилептических приступов.

3. Впервые описан электрокортикографический паттерн «щётки», указывающий на риск развития электрографического эпилептического статуса.

4. На основании сравнения информативности инвазивной электрокортикографии и скальповой ЭЭГ у пострадавших с травматическим внутричерепным кровоизлиянием, показана достоверно более высокая частота регистрации всех видов эпилептиформной активности с помощью субдуральных электродов.

5. Впервые определена прогностическая ценность каждого из компонентов фоновой биоэлектрической активности в отношении неблагоприятного исхода травматического и нетравматического ВЧК каждого из компонентов фоновой биоэлектрической активности при длительном мониторинге ЭЭГ.

6. Вычислено отношение шансов развития бессудорожного статуса для отдельных электрографических и радиографических признаков у пациентов с внутричерепным кровоизлиянием.

7. На основании статистического анализа установлено, что применение интраоперационного нейрофизиологического мониторинга во время микрохирургического выключения из кровотока церебральных аневризм в острой стадии нетравматического САК позволяет индивидуализировать продолжительность временного клипирования магистральных церебральных сосудов.

8. Разработан алгоритм комплексного нейрофизиологического обследования пациентов с травматическим и нетравматическим внутричерепным кровоизлиянием.

### **Практическая значимость**

1. Подтвержденная в эксперименте роль эпилептиформной активности в качестве биомаркера повреждения гиппокампа, позволяет обосновать расширение применения противоэпилептических препаратов для профилактики отдаленных последствий травматического внутричерепного кровоизлияния.

2. Ранняя регистрация электрокортикографического паттерна «щётки», свидетельствующего о высоком риске развития эпилептического приступа у пациентов с ВЧК позволит заранее начинать противосудорожную терапию до возникновения клинического или бессудорожного эпилептического статуса, что позволит проводить раннюю профилактику повышения ВЧД у пациентов с ВЧК.

3. Применение разработанного дифференцированного подхода оценки фоновой биоэлектрической активности головного мозга при анализе многосуточного мониторинга скальповой ЭЭГ повысит точность прогнозирования неблагоприятного исхода у пациентов с внутричерепными кровоизлияниями.

4. Модифицированный электрод для прямой электрической стимуляции коры во время нейрофизиологического мониторинга устраняет эффект западения мозга во время осуществления микрохирургического доступа для клипирования церебральных аневризм.

5. Оптимизированный алгоритм временного клипирования ВСА и СМА в процессе микрохирургического выключения из кровотока церебральной аневризмы позволит индивидуализировать продолжительность временного пережатия артерий для предотвращения возникновения послеоперационного неврологического дефицита.

6. Разработанный мультимодальный комплекс мониторинга пациентов с ВЧК позволит стандартизировать применение отдельных нейрофизиологических исследований в клинической практике, что улучшит его информативность и полезность для врачей клинического профиля – нейрохирургов, неврологов, нейрореаниматологов.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Проникновение крови через гематоэнцефалический барьер приводит к активации микроглии и снижению количества нейронов гиппокампа, которые проявляются на электрокортикограмме в виде эпилептиформной активности.

2. У пострадавших с травматическим внутричерепным кровоизлиянием мониторинг электрокортикографии безопасен и не требует значительных изменений тактики нейрохирургического вмешательства. Электрокортикография значительно информативнее электроэнцефалографии в выявлении эпилептиформной активности, медленно распространяющейся деполяризации и доклинических признаков ишемии коры головного мозга.

3. Дифференцированная визуальная оценка фоновой биоэлектрической активности головного мозга, основанная на раздельной классификации паттернов ЭЭГ, достоверно позволяет прогнозировать неблагоприятный исход и бессудорожный эпилептический статус.

4. Бессудорожный эпилептический статус у больных с внутричерепными кровоизлияниями возникает достоверно чаще, чем при ишемическом повреждении головного мозга, но не является предиктором неблагоприятного исхода заболевания или травмы.

5. Нейрофизиологическое мониторирование микрохирургического выключения из кровотока церебральной аневризмы, приведшей к нетравматическому субарахноидальному кровоизлиянию, позволяет индивидуально подбирать продолжительность временного клипирования внутричерепных артерий кровоснабжающих церебральную аневризму.

6. Комплексное нейрофизиологическое мониторирование пациентов с травматическим и нетравматическим внутричерепным кровоизлиянием влияет на тактику нейрохирургического и интенсивного лечения и позволяет проводить профилактику внутричерепной гипертензии нейрохирургическим или консервативным способом, изменять продолжительность временного клипирования магистральных артерий головы и прогнозировать исход течения ВЧК.

### **Внедрение результатов в практику**

Результаты исследования внедрены в работу нейрохирургических и неврологического отделений ГБУЗ НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ г. Москвы, Клинического Медицинского Центра МГМСУ им А. И. Евдокимова, ГАУЗ Межрегионального клинико-диагностического центра (Казань). Основные постулаты диссертационной работы включены в лекционный материал и мастер-классы для студентов, ординаторов, аспирантов, курсантов ГБУЗ «НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ», кафедры нейрохирургии и нейрореаниматологии МГМСУ им. А. И. Евдокимова.

### **Апробация работы**

Результаты работы прошли широкое научное обсуждение и доложены на следующих научных конференциях: Международной конференции Рунейро-Евразнейро

(Тюмень, 2017 г.); Международной конференции «Болезни мозга: от изучения механизмов к диагностике и лечению» (Москва, 2018 г.); X юбилейной Всероссийской научно-практической конференции «Функциональная Диагностика – 2018» (Москва, 2018 г.); I конгрессе клинических нейрофизиологов стран СНГ, ШОС и Европы (Алматы, 2018 г.); международной конференции «Достижения нейронаук и новые направления в диагностике и лечении болезней мозга» (Москва, 2018 г.); XVIII Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 2019 г.); III Международном конгрессе, посвященном А.Ф. Самойлову «Фундаментальная и клиническая электрофизиология» (Казань, 2019 г.); XI Всероссийской научно-практической конференции «Функциональная диагностика 2019» (Москва, 2019 г.); XI Всероссийском съезде неврологов и IV конгрессе Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (Санкт-Петербург, 2019 г.); III Съезде анестезиологов и Реаниматологов Северо-Запада (Санкт-Петербург, 2019 г.); Российском нейрохирургическом фестивале «5 стихий» (Екатеринбург, 2019 г.); на VIII Международном конгрессе Рунейро 2020 (Москва, 2020 г.); на XIX Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 2021 г.)

#### **Личное участие автора**

Работа основана на статистическом анализе данных, полученных в результате эксперимента выполненного на 20 животных и регистрации 4782 часов электроэнцефалографии и электрокортикографии, выполненных у 192 пациентов с внутричерепным кровоизлиянием, 15 интраоперационных нейрофизиологических мониторингов суммарной продолжительностью 60 часов.

Автор участвовал в анализе экспериментальных данных, самостоятельно разработал методологию регистрации электрокортикографии у пациентов с травматическим ВЧК, проводил просмотр и классификацию всех выполненных ЭЭГ согласно разработанной и опубликованной им схеме, выполнил 10 интраоперационных нейрофизиологических мониторингов (67%).

Автор единолично разработал и создал базу данных ЭЭГ, таблицу для её классификации, самостоятельно проводил обобщение, анализ и статистическую обработку исследований, проведенных у пациентов с внутричерепным кровоизлиянием.

#### **Публикации**

По теме диссертации опубликована 31 печатная работа, из них 15 в изданиях, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК для докторских диссертаций по специальностям 3.1.10 - нейрохирургия и 3.1.24 – неврология. Получен 1 патент на изобретение.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация состоит из введения, семи глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 320 источников (из них 46 отечественных и 274 зарубежных публикации) и приложений. Текст изложен на 272 страницах печатного текста, включает 26 таблиц и 82 рисунка.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Диссертация основана на результатах анализа эксперимента на животных (n=20) и проспективном клинико-инструментальном исследовании пациентов с травматическими и нетравматическими внутричерепными кровоизлияниями (n=192).

Для изучения влияния ЧМТ и вызванного ею травматического ВЧК на морфологию нейронов и глиальных клеток коры головного мозга и подтверждения гипотезы о взаимосвязи регистрации электрографической эпилептиформной активности и изменениях клеточного состава лобной, теменной и гиппокампальной мозговой коры, был осуществлен хронический эксперимент на животных. Суть эксперимента заключалась в стандартизированном нанесении ЧМТ животному с последующей регистрацией электроэнцефалографии инвазивными электродами, расположенными в соответствующих долях головного мозга, и изучения морфологии тканей после выведения животных из эксперимента.

Экспериментальную когорту составили 20 самцов крыс линии Sprague-Dawley из питомника лабораторных животных «Пушино». На момент начала исследования возраст всех животных составлял 8-10 мес., вес - 450-550г. Животные были разделены на 2 подгруппы – «экспериментальная-ЧМТ» (Э-ЧМТ) и контрольная «эксперимент-контроль» (Э-К). В группу Э-ЧМТ вошли 12 крыс, у которых травматическое ВЧК было вызвано методом латерального гидродинамического удара (ЛГУ), который наносили в проекции первичной сенсо-моторной коры, а группа Э-К вошли 5 животных, которым ЛГУ не проводили, однако трепанация черепа проходила по стандартной методике.

Из 20 животных, включенных в эксперимент, 2 крысы были исключены из-за неверной имплантации электрода и повреждения мозга во время краниотомии, 1 – вследствие выраженного снижения веса (>17%) и прекращения активного поведения после первой операции.

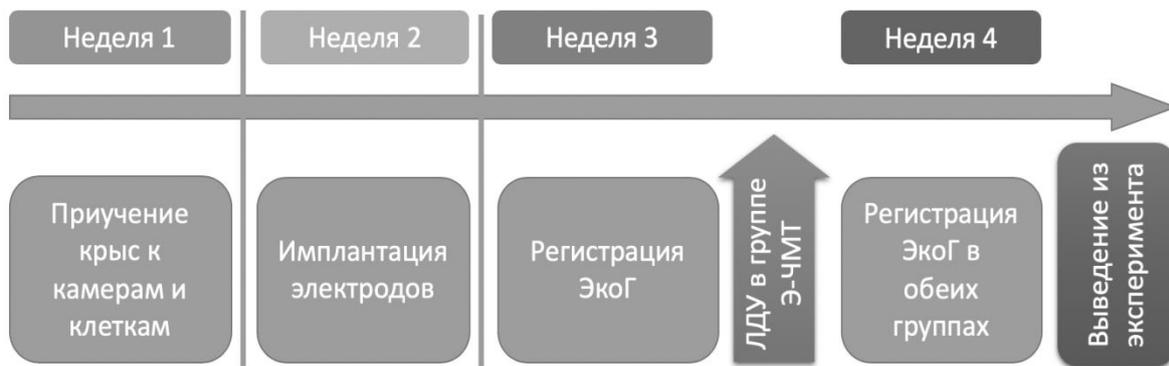


Рисунок 1 - Порядок проведения эксперимента на животных по анализу ЭкоГ при травматическом ВЧК

Всем животным проспективно проводили регистрацию электрокортикографии с помощью 4 субдуральных электродов из нержавеющей стали, имплантированных билатерально попарно в лобную и теменную доли и 2 глубинных электродов из нихрома, установленных в зубчатую извилину гиппокампа. Референсный, совмещенный с заземляющим, электрод из нержавеющей стали устанавливали в каудальную часть затылочной кости по средней линии.

В обеих подгруппах животных регистрацию ЭкоГ с симультанной видеозаписью проводили непрерывно в течение 14 дней. Для этого использовали беспроводной 8 канальный усилитель «BR8V1» (Bio Recorder, Россия). Для анализа ЭкоГ у каждого животного мы отобрали записи длительностью 24 часа, сделанные на 6 сутки после имплантации электродов (накануне нанесения экспериментальной ЧМТ) и на 7 сутки после краниотомии. С помощью визуального анализа подсчитывали количество эпох, содержащих ЭАК затем для каждого животного рассчитывали показатель спайков в час. Суммарно мы проанализировали 598 часов записи ЭкоГ у крыс. Индивидуальная продолжительность оценки составила 24,5ч в среднем на одно животное до краниотомии и 25,3 – после.

После выведения животных из эксперимента мозг извлекали и фиксировали в 4% растворе параформальдегида в 0,1 М фосфатном буфере (pH 7,4). После микротомии окрашивали крезилвиолетом по методу Нисселя. Иммуногистохимический анализ проводили путем двойного окрашивания на IgG (Goat Anti-Rat-IgG, 488, AlexaFluor). Разведение 1:500, и на маркер нейронов NeuN (Mouse Anti-NeuN Antibody, Chemicon), разведение 1:500, (вторичные антитела – Goat Anti-Mouse IgG, 546, Alexa Fluor, разведение 1:500). Дополнительно проводили окрашивание на Isolectin B4, который является маркером микроглии (Biotinylated Griffonia Simplicifolia Lectin Isolectin B4, Vector Laboratories), разведение 1:100, (проявление – Streptavidin, 488, Alexa Fluor, разведение 1:500). Морфологический анализ проводили с помощью снимков с максимальной глубиной

проекции, сделанных при увеличении  $20\text{Å}$ ~ (микроскоп Keyence BZ-X700, США). Для подсчета IgG-позитивных нейронов использовали по 6 срезов, окрашенных иммуногистохимически на IgG. Морфометрию проводили с помощью программы ImageJ.

Для подсчета IgG-позитивных нейронов мы учитывали все IgG-позитивные клетки, видимые на срезах на площади  $150 \times 150$  мкм и по данным 6 срезов вычисляли среднее значение для каждой крысы в зубчатой извилине (ЗИ) и полях согопа *ammonii* CA1 и CA3 гиппокампа с ипси- и контралатеральной стороны по отношению к ЛГУ. Для исследования выраженности нейровоспаления мы подсчитывали число микроглиальных клеток отдельно в CA1 и ЗИ гиппокампа обоих полушарий. Для оценки влияния ЧМТ на плотность нейронов, подсчитывали их количество в ЗИ каждого полушария.

Для исследования информативности отдельных компонентов нейрофизиологического мониторинга в диагностике осложнений травматического и нетравматического ВЧК и влияния результатов на тактику нейрохирургического и интенсивного лечения, мы зарегистрировали и проанализировали данные электрокортикографии, электроэнцефалографии, сомато-сенсорных и моторных вызванных потенциалов у 192 пациентов. Суммарная длительность всех обработанных нейрофизиологических исследований составила 4782 часа. Исследования были проведены на базах НИИ Скорой помощи им. Н. В. Склифосовского и ГКБ им. В. М. Буянова.

Для оценки информативности мониторинга ЭЭГ у больных с ВЧК, все пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от вида и генеза поражения головного мозга, а также способа нейрофизиологического мониторинга:

-Пациенты с травматическим ВЧК (n=21), которым проводили электрокортикографию инвазивными электродами-полосками, установленными на поверхность коры головного мозга (проспективная группа И-ТВЧК).

-Пациенты с травматическим ВЧК (n=60), которым проводили длительное мониторирование ЭЭГ скальповыми электродами (проспективная группа С-ТВЧК).

-Пациенты с нетравматическим ВЧК (n=25), которым проводили длительное мониторирование ЭЭГ скальповыми электродами (ретроспективная группа С-НВЧК).

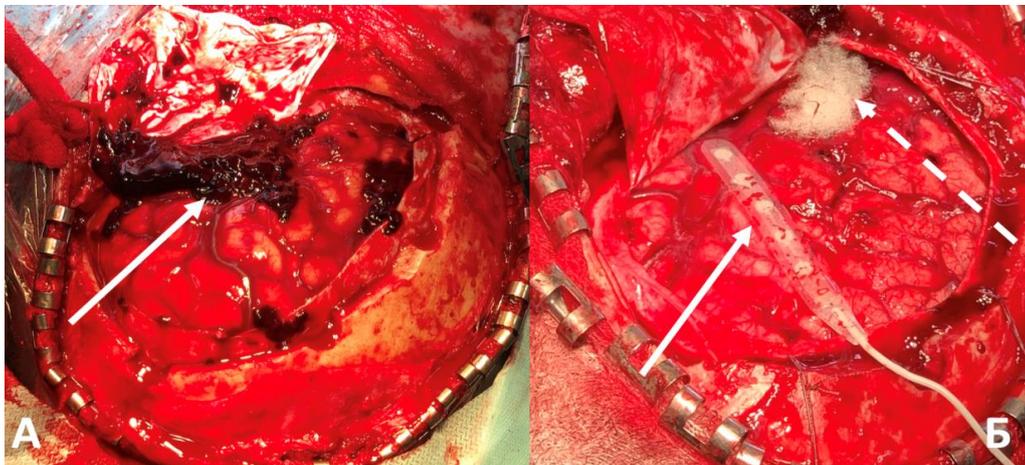
-Пациенты с нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу в остром периоде (n=61), которым проводили регистрацию ЭЭГ скальповыми электродами (ретроспективная контрольная группа С-ОНМК).

Всем пациентам, входящим в группы И-ТВЧК (n=21), С-ТВЧК (n=60), С-НВЧК (n=25), С-ОНМК (n=61) регистрацию ЭЭГ осуществляли приборами Xitek Brain Monitor (Natus Medical Incorporated, США) и Nuevo (Compumedics Limited, Австралия), Мицар 202 (Россия) с использованием стандартного программного обеспечения. Все энцефалографы были оснащены устройствами для синхронной видеозаписи, что позволило отличать

двигательные артефакты на ЭЭГ, вызванные произвольными движениями пациента и манипуляциями персонала.

Для определения информативности ЭкоГ в диагностике ВЧК проводили сравнение данных, полученных с помощью скальповой ЭЭГ и инвазивной ЭкоГ и у пациентов с травматическим ВЧК. Для этого провели имплантацию субдурального электрода 21 пострадавшему с ЧМТ, которым осуществляли трепанацию черепа по поводу внутримозгового кровоизлияния. Электроды устанавливали сразу после эвакуации гематомы на неповрежденный участок коры, располагая его длинником вдоль извилин. При необходимости удаления очага ушиба головного мозга электроды имплантировали фронтальной области повреждения коры головного мозга (рисунок 2).

На конвекситальную поверхность лобной доли электроды установили у 4 (19%), теменной у 1 (5%) а височной у 15 (71%) пострадавших. Одному пациенту (5%) электрод имплантировали на базальную поверхность височной доли. Двум пострадавшим было имплантировано 2 электрода, каждый из которых содержал по 4 платиновых контакта. Выбор размера электрода обуславливал размер трепанационного дефекта, локализация повреждений коры мозга и наличия соответствующей номенклатуры. После операции и перевода пациента в ОРИТ проводили повторную КТ для уточнения расположения электродов.



А. Внешний вид поверхности коры головного мозга сразу после вскрытия твердой мозговой оболочки. Стрелкой указаны кровяные сгустки в области зоны кровотечения из корковых сосудов. Б. 6-контактный электрод-полоска, установленный вдоль задней лобной извилины (указан сплошной стрелкой). Пунктирная стрелка указывает на гемостатический материал, которым выстлана область повреждения коры головного мозга.

Рисунок 2- Интраоперационная фотография удаления острой субдуральной гематомы и имплантации 6 контактного электрода-полоски для инвазивной регистрации

ЭкоГ у пострадавшего Б.

Все записи ЭкоГ сопровождали одновременной регистрацией скальповой ЭЭГ, поскольку последняя выполняет роль «золотого стандарта» среди нейрофизиологических исследований спонтанной биоэлектрической активности коры головного мозга. И ЭкоГ, и ЭЭГ оценивали по следующим параметрам: а) эпилептиформная активность, включая отдельные эпилептиформные разряды (ЭР) любой морфологии и их паттерны, согласно предложенной нами классификации (Синкин М. В. и соавт. (2018)); б) медленно распространяющаяся деполяризация коры головного мозга; в) электрографические признаки ишемии головного мозга. Отдельно классифицировали электрографический паттерн эпилептического приступа, который определяли как эпилептиформные графоэлементы с частотой более 3Гц, возникающие непрерывно на протяжении 10 секунд и более. В момент возникновения этого паттерна по данным видео изображения оценивали клиническую картину, обращая внимание на наличие у него любых синхронных и ритмичных движений. В зависимости от наличия или отсутствия явных тонико-клонических судорог в конечностях, мы определяли это состояние, соответственно, как судорожный и бессудорожный эпилептический приступ. Используемая нами схема описания ЭЭГ представлена на рисунке 3.

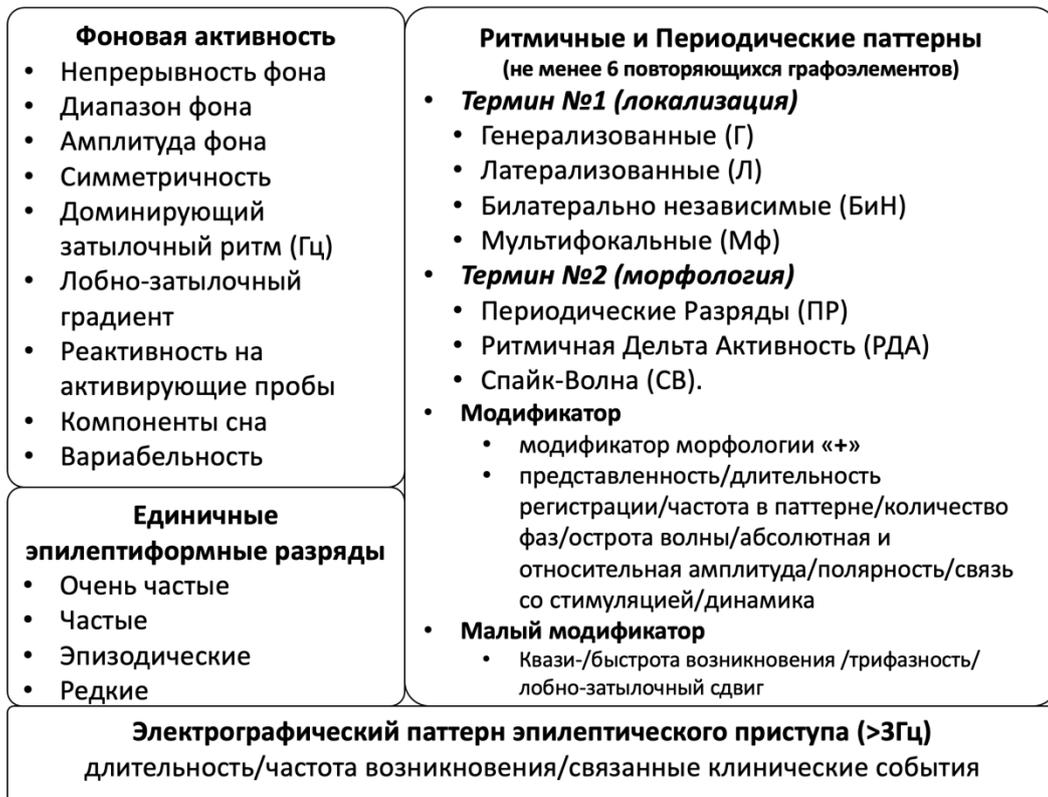


Рисунок 3 - Схема описания электроэнцефалограммы у пациентов тяжелым поражением головного мозга, сопровождающимся угнетением бодрствования

Для оценки информативности интраоперационного нейрофизиологического мониторинга (ИОМ) во время микрохирургической операции по поводу выключения аневризмы ВСА или СМА из кровотока и влияния ИОМ на течение и исход вмешательства, мы проанализировали данные 30 больных с острым нетравматическим САК, которые были прооперированы на базе отделения неотложной нейрохирургии НИИ Скорой помощи им. Н. В. Склифосовского. Всем пациентам проводили открытую микрохирургическую операцию, целью которой было полное выключение аневризмы из кровотока.

Больные были разделены на 2 группы. В группу мониторинга нетравматического САК (М-НСАК) включали пациентов, которым проводили интраоперационное нейрофизиологическое мониторирование моторных (МВП) и соматосенсорных (ССВП) вызванных потенциалов во время основного этапа микрохирургического вмешательства. Контрольную группу (К-НСАК) составили больные, которым нейрохирургическую операцию проводили без нейрофизиологического контроля.

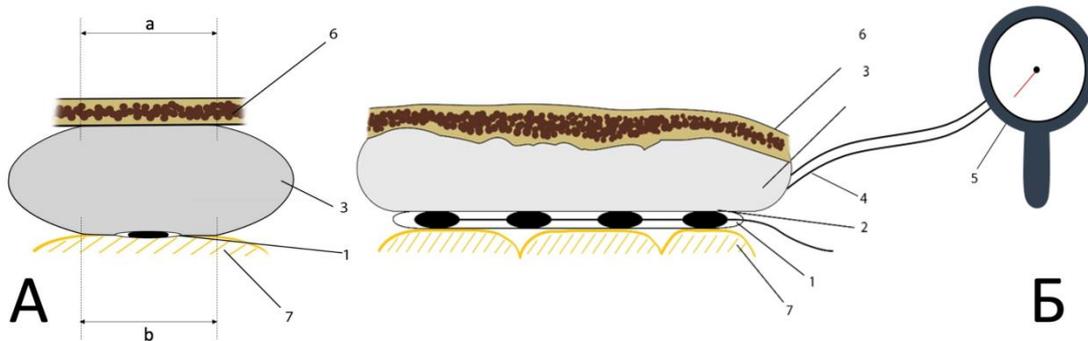
Мы исключали из анализа пациентов, у которых неврологический осмотр непосредственно после пробуждения от наркоза был невозможен из-за угнетения бодрствования и необходимости продолжения интенсивной терапии с применением ИВЛ. Другим критерием исключения было отсутствие необходимости временного клипирования артерий во время моделирования аневризмы перед окончательным выключением её из кровотока.

Оценку выраженности НСАК по данным КТ оценивали с помощью шкалы Fisher. Тяжесть течения НСАК оценивали по шкале W. Hunt - R. Hess. Во время микрохирургического выключения аневризмы из кровотока оценивали количество временных клипирований (ВК), среднюю продолжительность ВК, суммарную длительность ВК, количество реперфузий, среднюю длительность реперфузии и суммарную длительность реперфузии. Также в анализ включали данные об уровне систолического артериального давления (САД) непосредственно перед началом, во время и сразу после клипирования, а так же информацию о проведении инфузии вазопрессоров в течение всего нейрохирургического вмешательства. Бодрствование оценивали с помощью шкалы комы Глазго (ШКГ) перед операцией и сразу после пробуждения. Неврологический статус оценивали путем количественной оценки мышечной силы согласно шкале M.R.C. (Medical Research Council's scale) в контралатеральной ноге и руке до и после нейрохирургического вмешательства и бинарной оценке уменьшения мышечной силы и/или появления речевых нарушений в виде моторной или сенсорной афазии. Для интегральной оценки функционального состояния больных до и после применения ИОМ во время нейрохирургического лечения НСАК использовали модифицированную шкалу Рэнкин.

Интраоперационное нейрофизиологическое мониторирование проводили прибором ISIS IONM (производство Inomed, Германия).

Проводя нейрофизиологическое мониторирование МВП методом прямой стимуляции коры электродом-полоской мы определили, что одним из недостатков его применения для непрерывной оценки функционального состояния кортико-спинального тракта является высокая частота смещения электрода и его отделения от поверхности коры вследствие её западения при вскрытии мозговых цистерн во время осуществления доступа к аневризмам ВСА или СМА.

Для снижения частоты этого явления, мы разработали специальное устройство, позволяющее значительно повысить информативность мониторирования этим методом. Суть изобретения заключается в соединении электрода-полоски, используемого для прямой стимуляции коры со специальным баллоном, объем которого можно увеличивать по мере смещения головного мозга с образованием единой конструкции «баллон-электрод». При этом баллон снабжен катетером с манжетой и предохранительным клапаном, который соединяют с устройством нагнетания воздуха, снабженным устройством для измерения давления. Раздуваемый баллон выполнен из натурального каучукового латекса или другого материала с похожими эластическими свойствами позволяющем устанавливать устройство на кору головного мозга для плотного прилегания электродов её поверхности во время хирургического вмешательства, с одновременной надежной фиксацией (рисунок 4).



А. Фронтальный срез. Расстояние **а** показывает площадь соприкосновения баллона с ТМО; расстояние **б** показывает площадь соприкосновения баллона с мозгом. Б. Продольный срез электрода, установленного под поверхность кости. Обозначения: 1 - электрод-полоска, 2 - адгезивная композиция, 3 - баллон, 4-катетер, 5 устройство для нагнетания воздуха с манометром, 6 - костный дефект, 7 - кора головного мозга.

Рисунок 4 - Схема устройства «электрод-баллон»

В процессе микрохирургического этапа операции по мере западения мозга электрод-баллон постепенно раздувают, постоянно поддерживая оптимальное давление для

обеспечения плотного прилегания контактов электрода к коре. Поскольку раздувание баллона происходит вдоль его продольной оси, и он выполнен из эластического материала, он повторяет все неровности внутренней поверхности кости черепа. Для предотвращения повреждения коры в результате механического сдавления, увеличение давления в баллоне не должно превышать 10 см.вод.ст. по сравнению с изначальным.

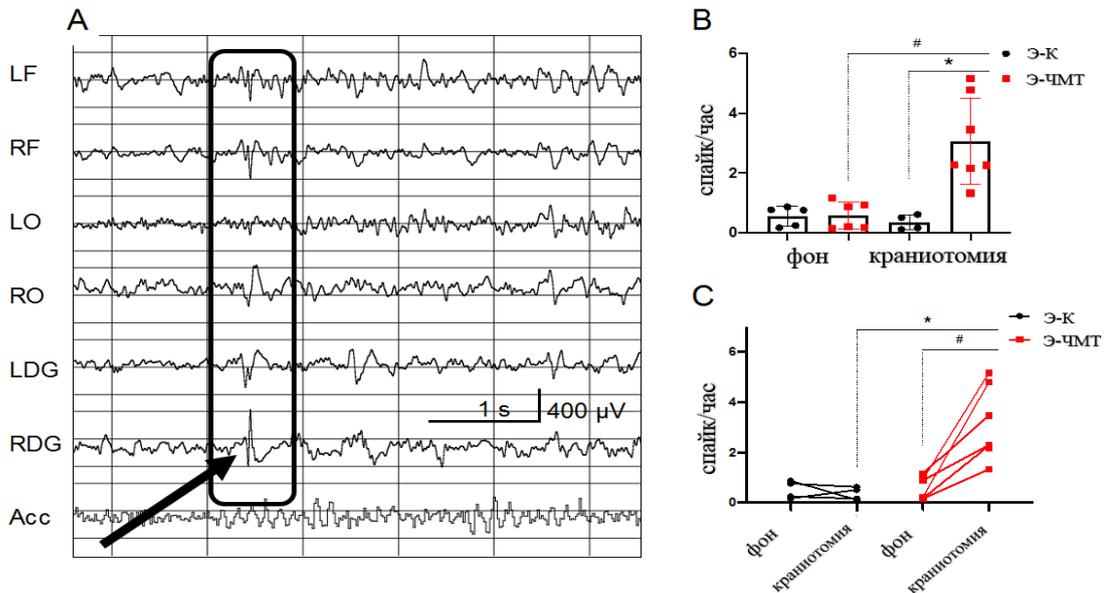
**Статистическая обработка данных.** Для статистических расчетов применяли программы Statistica 12 (StatSoft, Inc), jamovi (The jamovi project (2020). (Version 1.6) <https://www.jamovi.org/>).

Оценку результатов описательной статистики в группах с не нормальным распределением выборки проводили путем сравнения результатов в подгруппах с помощью U-теста Манна–Уитни. Для оценки различия между данными ЭкоГ после имплантации электродов и на 7 день после краниотомии в группе Э-ЧМТ использовали тест Уилкоксона. Для исследования гипотезы о влиянии применения ИОМ во время микрохирургического вмешательства при НСАК применяли дисперсионный анализ методом One-Way ANOVA. Данные представлены в формате среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение и медиана с указанием 25% и 75% квартилей.

Для проверки статистических гипотез в группах С-ТВЧК, С-НВЧК, С-ОНМК, использовали анализ логистической регрессии с вычислением отношения шансов (ОШ) неблагоприятного исхода течения ВЧК, развития БСЭС. За константу значения благоприятного исхода, отсутствия БСЭС принимали нулевое значение, по отношению к которому вычисляли ОШ. В выбранном нами представлении, значение ОШ  $> 1$  свидетельствует о неблагоприятном прогнозе течения, высоком риске развития БСЭС. В случае невозможности бинарной оценки исследуемого признака, использовали метод усреднения. Достоверность результатов оценивали с помощью р-критерия.

**Нейрофизиологические и гистологические исследования при экспериментальном травматическом внутричерепном кровоизлиянии.** Экспериментальная ЧМТ привела к гибели 5 из 12 животных (41.7%), при этом тяжесть травмы, определяемая одинаковыми для всех параметрами ЛГУ, не имела статистически значимых различий между погибшими и выжившими крысами ( $p=0,18$ ). Острые эпилептические приступы развились у 6 из 7 выживших животных и у всех погибших ( $p=1,0$ , точный тест Фишера). У 4 крыс зафиксировали клонические, а у 7 тонико-клонические приступы. Для изучения информативности нейрофизиологических методов исследования в оценке эпилептогенза при ТВЧК у крыс мы идентифицировали 810 эпох со ЭАК (181 до и 629 после краниотомии). Среди них ЭАК мы зарегистрировали в 711 эпохах в группе Э-ЧМТ и в 99 эпохах в группе Э-К. Количество эпох с высокоамплитудными спайками в гиппокампах в группе Э-ЧМТ составило  $3,1 \pm 1,4$  эпох в час, что превышало их

количество в фоновой записи ( $0,6 \pm 0,5$  эпох в час,  $p < 0,05$ ) в группе Э-К ( $0,4 \pm 0,3$  эпох в час,  $p < 0,01$ ) (рисунок 5).



А. Высокоамплитудные спайки на 7 сутки после нанесения ЛГУ (в рамке) с максимальной амплитудой (отмечено стрелкой) по отведению от правого гиппокампа, ипсилатеральной стороне ЧМТ. В. Изменение количества спайков в час в подгруппах Э-ЧМТ и Э-К. С. Динамика показателя спайков в час у отдельных животных, включенных в эксперимент. \* -  $p < 0,05$ , при сравнении Э-ЧМТ и Э-К, тест Манна-Уитни; # -  $p < 0,05$ , при сравнении фона и краниотомии, тест Уилкоксона.

LF – левая лобная доля, RF – правая лобная доля, LO – левая затылочная доля, RO – правая затылочная доля, LDG – левая зубчатая извилина гиппокампа, RDG – правая зубчатая извилина гиппокампа, Acc – акселерометр.

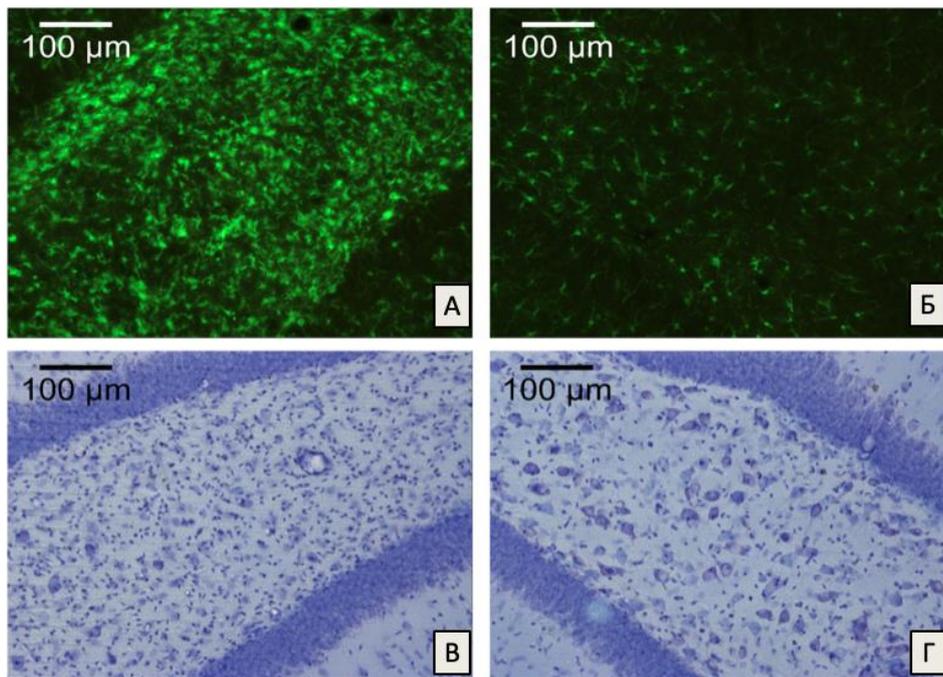
Рисунок 5 - Эпилептиформная активность крыс до и после экспериментальной ЧМТ

У всех животных в подгруппе Э-ЧМТ мы обнаружили очаг повреждения коры ипсилатерального полушария, который находился латеральнее отверстия трепанации. Его площадь составляла  $1,73 \pm 0,35$  мм. У всех крыс были отмечены отчетливые признаки активации микроглии во всех слоях коры, а IgG-позитивные клетки были расположены по краю очага травмы, имели вогнутые контуры и извитые апикальные дендриты, свидетельствующие об их “ишемической” морфологии. Окраска гиппокампа Ig G выявила его появление во всех его областях как в клетках, так и в межклеточном веществе. Отдельные IgG позитивные клетки наблюдали как в подгруппе Э-ЧМТ так и в Э-К.

Нейроны имели нормальную, не измененную форму во всех структурах гиппокампа, а отростки прослеживались в пределах среза. В ипсилатеральном гиппокампе число IgG-позитивных нейронов у животных подгруппы Э-ЧМТ было значимо больше по сравнению с Э-К преимущественно за счет областей CA1, CA2 и ЗИ, а в контралатеральном

гиппокампе – только за счет СА1. Для контралатерального полушария у крыс Э-ЧМТ количество IgG-позитивных нейронов так же было выше, чем у Э-К, однако статистически значимые различия было только для поля СА1 ( $37 \pm 12$  против  $7 \pm 4$  соответственно),  $p < 0,05$ ).

При сравнении глиальных структур гиппокампа в подгруппе Э-ЧМТ с Э-К мы отметили более высокую плотность микроглиальных клеток с одновременным уменьшением плотности нейронов на стороне ипсилатеральной нанесению ЛГУ ( $p < 0,05$ ). Раздельный анализ полей СА1, СА3 и ЗИ показал аналогичный результат (рисунок 6).



А - морфологические признаки выраженной активации микроглии в зубчатом ядре ипсилатерального гиппокампа после экспериментальной ЧМТ по сравнению с контралатеральной стороной (Б). В. Значительное снижение плотности нейронов полиморфного слоя коры гиппокампа по сравнению с контралатеральной стороной (Г).

Рисунок 6 - Срез зубчатого ядра гиппокампа, окраска методом Isolectin B4 (А, Б), методом Ниссля (В, Г)

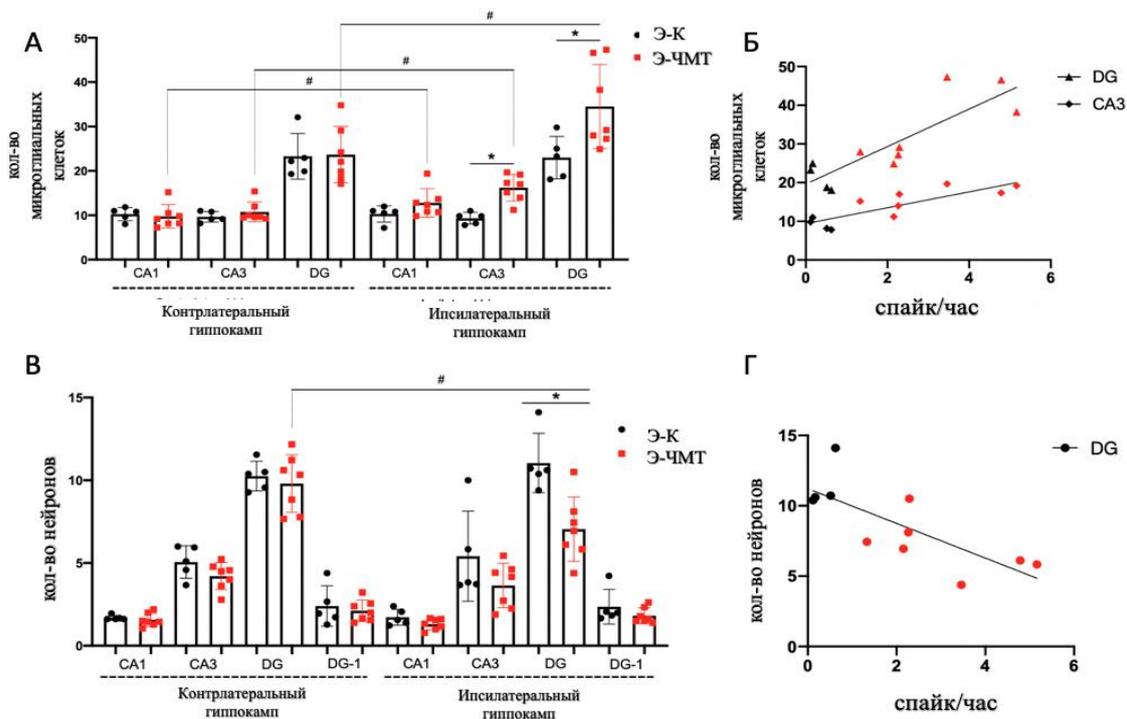
Плотность микроглиальных клеток в ипсилатеральном поле СА3 и полиморфном слое ЗИ составила соответственно  $16,2 \pm 3,0$  и  $34,5 \pm 3,6$  клеток в поле зрения, что превышало этот показатель в ипсилатеральном гиппокампе у животных группы Э-К (соответственно  $9,7 \pm 1,2$  и  $23,0 \pm 2,1$  клеток в поле зрения,  $p < 0,05$ ) и контралатеральном гиппокампе в группе Э-ЧМТ (соответственно  $10,8 \pm 2,2$  и  $23,7 \pm 2,4$  клеток в поле зрения,  $p < 0,05$ ).

У крыс группы Э-ЧМТ мы не обнаружили разности в плотности клеток микроглии в поле гиппокампа СА1 по сравнению с животными группы Э-К, однако плотность по

сравнению с контралатеральным полушарием была выше, составив соответственно  $12,8 \pm 3,2$  и  $9,8 \pm 2,6$  клеток в поле зрения,  $p < 0,05$ .

Плотность нейронов в полиморфном слое ЗИ ипсилатеральной стороны составила  $7,0 \pm 1,9$  поле зрения и была значимо ( $p < 0,05$ ) ниже по сравнению с контралатеральной стороной ( $9,8 \pm 1,7$  в п-з,) и группой Э-К ( $11,0 \pm 1,8$  в поле зрения). В отличие от ЗИ, мы не выявляли изменений плотности нейронов в полях CA1 и CA3. Однако, мы выявили статистически значимую взаимосвязь между плотностью нейронов и количеством микроглиальных клеток в ЗИ. Чем выраженнее был процесс активации микроглии после ЧМТ, тем меньшая плотность была у нейронов в полиморфном слое ( $r = -0,82$ ,  $p = 0,001$ ).

При сравнении морфологических изменений в гиппокампе с данными нейрофизиологического исследования, выполненного на 7 сутки после нанесения ЛГУ, мы выявили устойчивую корреляцию между клеточным составом ЗИ и показателем спайков в час по гиппокампальным отведениям. У крыс с высоким индексом ЭАК количество нейронов в гиппокампе со стороны нанесения травмы было ниже ( $r = -0,76$ ,  $p = 0,009$ ), а число клеток микроглии в гиппокампе выше ( $r = 0,85$ ,  $p = 0,001$ ). Плотность микроглии в поле CA3 так же положительно коррелировало с количеством спайков ( $r = 0,84$ ,  $p = 0,001$ ). Корреляция зависимости регистрации эпилептиформной активности с нейрональной дегенерацией и активацией микроглии отдельно для каждой из проанализированных нами зон гиппокампа представлена на диаграммах рисунка 7.



А – Плотность микроглии в полях CA1, CA3 и ЗИ гиппокампа В. – Связь плотности микроглии и количества спайков в 1 час на 7 сутки после экспериментальной ЧМТ

( $p=0,001$ ). С. Плотность нейронов в СА1, СА3 и ЗИ гиппокампа. D. Связь плотности нейронов гиппокампа и количества спайков в 1 час на 7 сутки после экспериментальной ЧМТ. \* -  $p < 0,05$ , при сравнении Э-ЧМТ и Э-К, тест Манна-Уитни; # -  $p < 0,05$ , при сравнении фона и краниотомии, тест Уилкоксона.

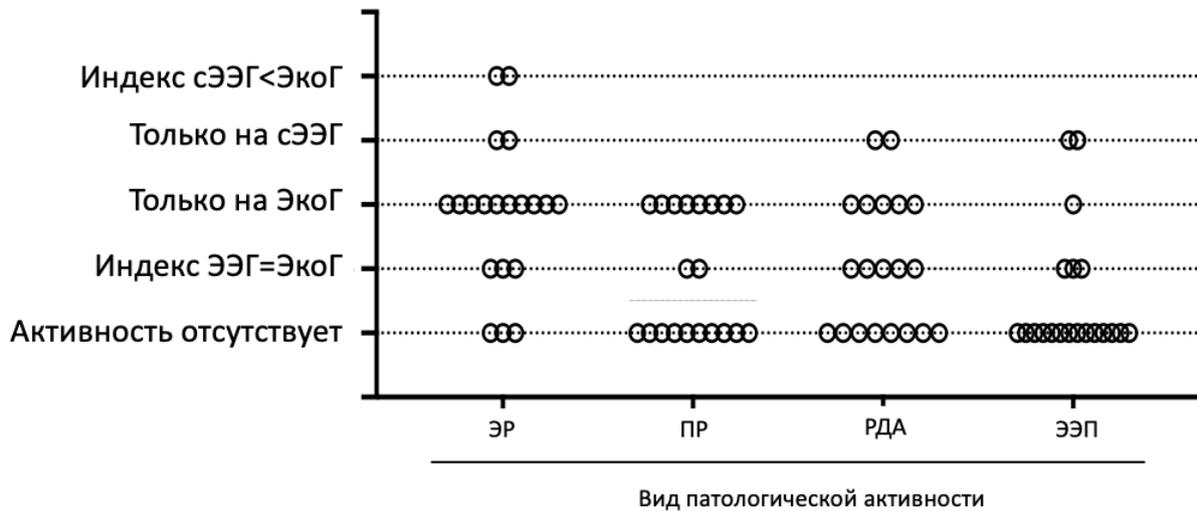
Рисунок 7 - Соотношение морфологических и нейрофизиологических изменений в гиппокампах крыс

Таким образом, определенные нами в эксперименте на животных закономерности, показали, что эпилептиформная активность на электрокортикограмме зарегистрированной электродом, расположенном в гиппокампе непосредственно указывает на происходящие в нем изменения морфологии нейронов и глиальных клеток.

**Электрокортикография у пострадавших с травматическим внутричерепным кровоизлиянием.** В группу И-ТВЧК вошел 21 пострадавший (20 мужчин) с травматическим ВЧК, которым проводили нейрохирургическое вмешательство по поводу ЧМТ, сопровождавшееся вскрытием ТМО. Возраст пострадавших в группе И-ТВЧК находился в диапазоне от 18 до 60 лет (Me 34;24,5,40), количество баллов по ШКГ колебалось от 4 до 15 (Me 11;7,13). Тяжелая ЧМТ была диагностирована у 14 пострадавших (67%), средней тяжести – у 7 (33%), а легкая ЧМТ не была зафиксирована ни разу. Декомпрессионную трепанацию черепа осуществили 15 пациентам (71%), а костно-пластическую – оставшимся 6 (29%). Необходимость в повторных вмешательствах в анализируемой группе не возникала. По данным КТ средний объем ушиба головного мозга составил  $17 \pm 4$  мм<sup>3</sup>, ЭДГ –  $80 \pm 26$  мм<sup>3</sup>, СДГ –  $61 \pm 12$  мм<sup>3</sup>. Среднее смещение срединных структур составило  $8.1 \pm 1.5$  мм. Аксиальная дислокация была отмечена у 7 больных (33%). В течение госпитализации скончалось 9 пострадавших (42%). Анализ не показал статистически достоверной взаимосвязи смертности и характеристик ЧМТ, результатов КТ, ЭЭГ и ЭкоГ, что может быть обусловлено малой величиной выборки.

Длительность одновременной регистрации ЭЭГ и ЭкоГ колебалась от 1020 до 6960 минут (медиана – 1440), а суммарная продолжительность всех записей составила 44460 минут.

Среди 21 записи, эпилептиформную активность на скальповой ЭЭГ мы зарегистрировали у 7 (33,2%) пациентов, а на ЭкоГ – у 16 (80%) ( $p < 0,05$ ). Сравнение находок при скальповой ЭЭГ и ЭкоГ показало несоответствие электрографической картины, зарегистрированной с поверхности черепа и с поверхности коры у 14 из 16 (87,5%) пациентов. Распределение частоты регистрации эпилептиформных графоэлементов и их паттернов в зависимости от способа регистрации биоэлектрической активности головного мозга представлено на рисунке 8.



Ось абсцисс - виды патологической активности, выявленные при сЭЭГ или ЭкоГ. На оси ординат представлены варианты преобладания эпилептиформных графоэлементов на сЭЭГ или ЭкоГ.

Рисунок 8 - Диаграмма сравнения выявляемости ЭР, ПР, РДА и ЭЭП на ЭЭГ и ЭкоГ больных в группе И-ТВЧК, n=21.

Анализируя записи биоэлектрической активности, полученные от инвазивных отведений, мы обратили внимание на часто встречающуюся особую морфологию периодических разрядов (ПР) и ритмичной дельта активности (РДА), которая была представлена высокочастотной активностью, располагавшейся на нисходящем фронте соответствующего графоэлемента паттерна.

Мы назвали этот паттерн «щетки» по аналогии с широко используемыми в педиатрической практике терминами «экстремальные дельта щетки» и «дельта щетки», которые возникают у больных аутоимунным энцефалитом по мере развития тяжелого повреждения головного мозга (рисунок 9А, 9Б).

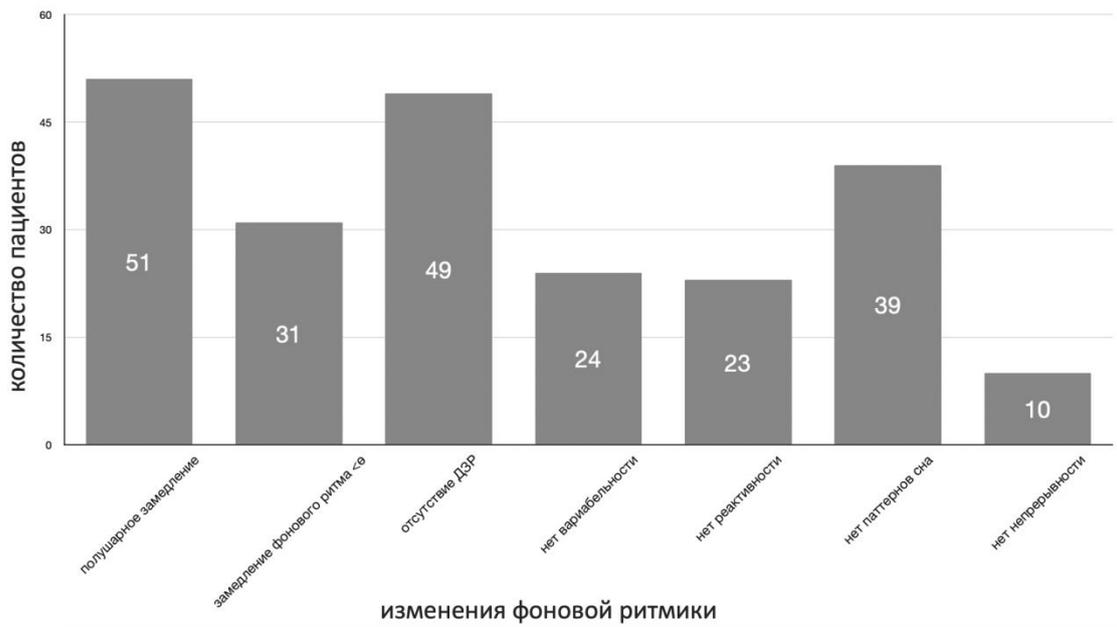
Мы обнаружили «щетки» на ЭкоГ более чем у половины пострадавших в группе И-ТВЧК (11 пациентов, 52%). Они сопровождали РДА в 7 из 12, а ПР в 7 из 10 случаев выявления этих паттернов на ЭкоГ. Появление «щеток» было связано с эпилептиформной активностью: у 9 пострадавших (82%) с этим графоэлементом (сопровождавшим как РДА, так и ПР) они возникали на участках записи, содержащих ЭР. Во всех 3 случаях регистрации на ЭЭГ паттерна РДА с модификатором «+Быстрая активность» и «+Спайковидная», свидетельствующих о высоком риске его иктальности, «щетки» так же присутствовали.

Регистрация «щёток» на ЭкоГ не была связана с тяжестью ЧМТ ( $p=0,67$ ), однако в анализируемой когорте мы установили их зависимость от объема ОСДГ и смещения срединных структур ( $r = 0,39$ ,  $p = 0,004$ ). Щетки преимущественно выявляли при небольших



мониторирования у пострадавших с травматическим ВЧК (n=60, группа С-ТВЧК), больных с нетравматическим геморрагическим (n=25 группа С-НВЧК), сравнивая полученные результаты с ЭЭГ у пациентов с ОНМК (n=61, группа С-ОНМК).

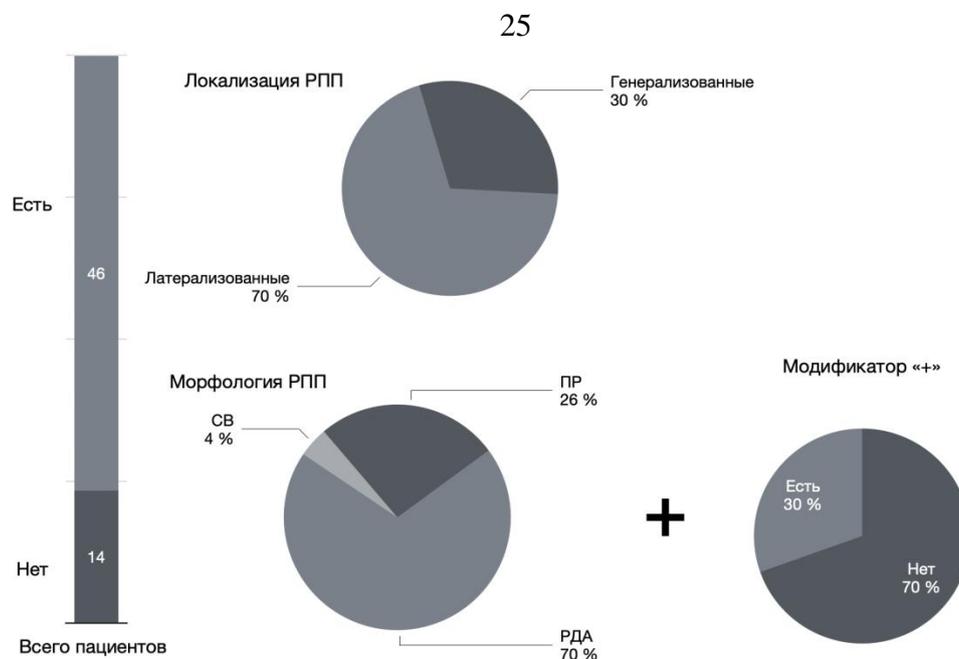
В группе С-ТВЧК медиана возраста составила 45 (34;55) лет. Степень угнетения сознания варьировала от 3 до 15 баллов по ШКГ, (Ме 9;6,13). Краниотомию для эвакуации гематомы осуществили 49 (82%) пациентов, повторные операции потребовались в 2 случаях. Неблагоприятный исход развился у 36 (60%) пострадавших. Патологические изменения биоэлектрической активности мы зарегистрировали практически у всех (98%) пациентов группы С-ТВЧК. Суммарная продолжительность записей ЭЭГ составила 96803 минут, а медиана длительности одного мониторинга – 1399,5 (1252.25, 6960) минут. Распределение видов нарушений фоновой биоэлектрической активности представлено на рисунке 10.



На оси абсцисс указаны классифицируемые нарушения фоновой биоэлектрической активности головного мозга, на оси ординат – количество наблюдений для каждого из видов патологии.

Рисунок 10 - Распределение видов нарушений фоновой биоэлектрической активности при скальповой ЭЭГ в группе С-ТВЧК, n=60

Распределение выявленной эпилептиформной активности у пострадавших группе С-ТВЧК представлено на рисунке 11.



РПП - ритмичные и периодические паттерны, СВ – спайк-волна, ПР – периодические разряды, РДА – ритмичная дельта активность, n=60.

Рисунок 11 - Диаграммы распределения локализации и морфологии ритмичных и периодических паттернов, модификатора «+»

В группе С-ТВЧК, клиническими симптомами, достоверно прогнозировавшими неблагоприятный исход течения ТВЧК были: а) количество баллов по ШКГ на момент госпитализации (ОШ 1,47 при снижении общего значения на 1 балл, ДИ 1,07-1,25;  $p=0,005$ ); б) тяжесть ЧМТ (ОШ 1,16 на каждое увеличение степени тяжести от легкой до тяжелой ДИ 2,44 – 5,26;  $p=0,02$ ); в) аксиальная дислокация (ОШ 4,55; ДИ 1,09-20,00;  $p=0,034$ )

Среди электрографических признаков в группе С-ТВЧК достоверно прогнозировали неблагоприятный исход: а) замедление доминирующего фонового ритма ниже тета-диапазона (ОШ 3,45; ДИ 1,20-11,11;  $p = 0,02$ ); б) отсутствие лобно-затылочного частотно-амплитудного градиента (ОШ 10,2; ДИ 1,89-54,92;  $p=0,01$ ); в) отсутствие реактивности ЭЭГ (ОШ 8,75; ДИ 2,14-8,75;  $p=0,002$ ); г) отсутствие вариабельности ЭЭГ (ОШ 6,25; ДИ 1,73-22,61;  $p=0,004$ ), д) отсутствие графоэлементов 2 стадии ФМС (ОШ 5,8; ДИ 1,8-18,9;  $p=0,003$ ). Другие электрографические признаки также были связаны с неблагоприятным прогнозом течения ТВЧК, однако их статистическая достоверность была ниже порога 0,05.

Во время мониторинга ЭЭГ, клиническая картина эпилептического статуса с двигательными проявлениями в виде тонико-клонических судорог была отмечена только 2 пострадавших в группе С-ТВЧК, в то время как электрографические признаки БСЭС – у 23 (38%).

Нам не удалось обнаружить клинических признаков, достоверно указывавших на риск развития БСЭС в группе С-ТВЧК. Статистический анализ радиологических признаков

показал, что увеличение количества баллов в классификации КТ Marshall на 1 сопровождалось достоверным ростом ОШ в отношении БСЭС на 1,77 (ДИ 1,12-2,78  $p=0,058$ ).

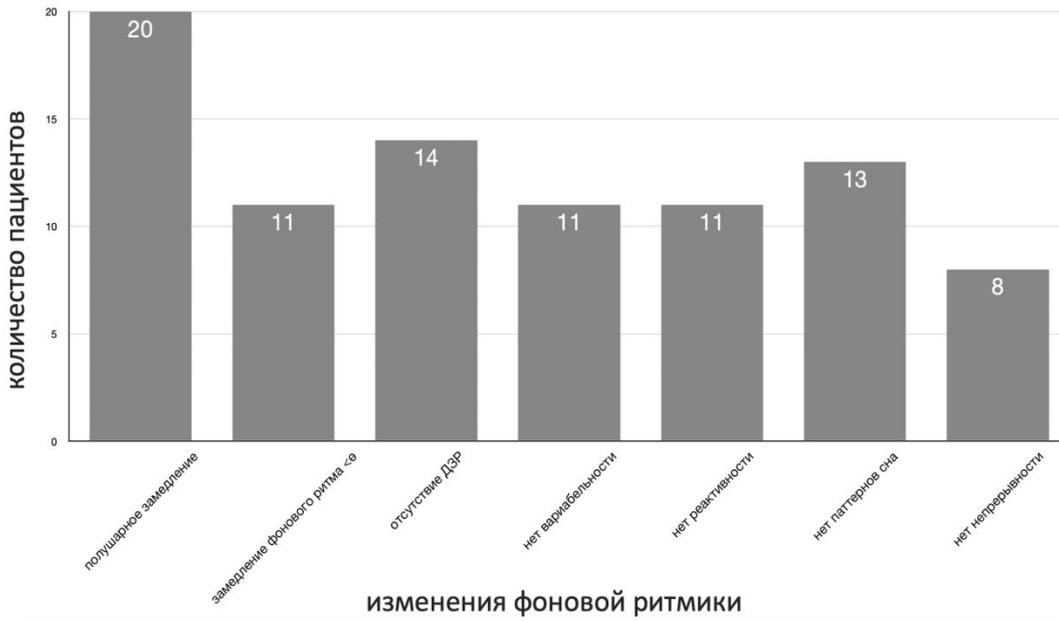
Риск развития БСЭС достоверно повышался при регистрации следующих электрографических признаков: а) повышение частоты фоновой активности выше  $\theta$  диапазона (ОШ 3,5; ДИ 1,2-10,7;  $p=0,02$  б) при регистрации любого РПП (ОШ 4,55; ДИ 1,09-20,00;  $p=0,003$ ). в) возникновение РПП в ответ на внешнюю стимуляцию (ОШ 23,43; ДИ 2,56-209,36,  $p=0,004$ ); г) модификатор «плюс» (ОШ 4,11; ДИ 1,14-14,94;  $p=0,03$ ); д) эволюция паттерна (ОШ 13,05; ДИ 3,59-47,39;  $p=0,0001$ ).

Построенная нами многокомпонентная модель логистической регрессии вероятности развития БСЭС в группе С-ТВЧК в зависимости от клинических, радиологических и нейрофизиологических признаков, показала, что нарастание риска его развития достоверно связана с увеличением на каждый балл по шкале Marshall (ОШ 2,63; ДИ 1,9-18,4;  $p=0,02$ ) и морфологией графоэлементов РПП с ОШ, меняющимся на 9,79 (ДИ 1,04-92,45;  $p=0,04$ ) для периодических разрядов, ритмичной дельта активности и спайк-волн соответственно.

В группе С-НВЧК медиана возраста составила 51 (61,68) год. Количество баллов по ШКГ при поступлении было в диапазоне от 5 до 15 баллов (Ме 10;7,12). Среди ВЧК преобладали внутримозговые паренхиматозные кровоизлияния (22 больных, 88%). Неблагоприятный исход развился у 16 (64%) пациентов.

Суммарная продолжительность записей ЭЭГ составила 30799 минут, а медиана длительности одного мониторинга – 1146 (958,5;1450) минут, а патологические изменения биоэлектрической активности мы зарегистрировали у 24 (96%) больных.

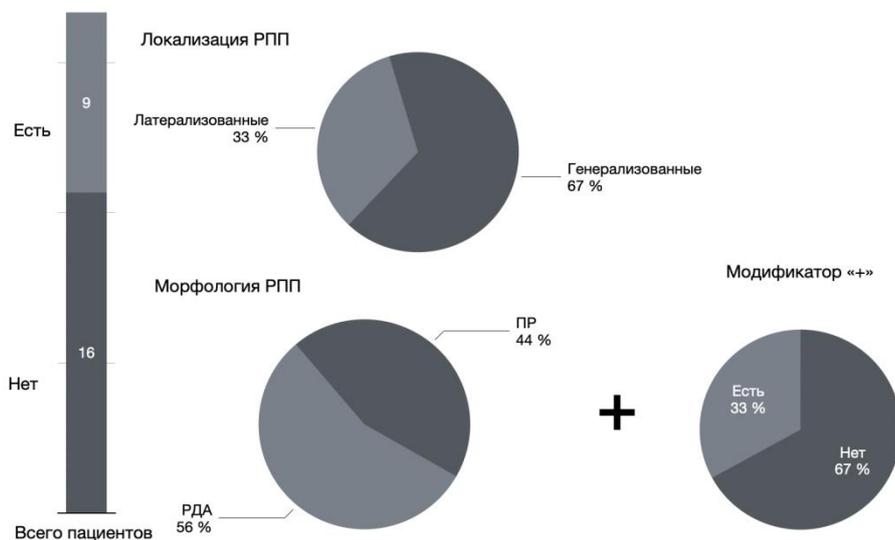
Распределение видов нарушений фоновой биоэлектрической активности у больных группы С-НВЧК представлено на рисунке 12.



На оси абсцисс указаны классифицируемые нарушения фоновой биоэлектрической активности головного мозга, на оси ординат – количество наблюдений для каждого из видов патологии.

Рисунок 12 - Распределение видов нарушений фоновой биоэлектрической активности при скальповой ЭЭГ в группе С-НВЧК, n=25

Распределение выявленной эпилептиформной активности у больных в группе С-НВЧК представлено на рисунке 13.



РПП - ритмичные и периодические паттерны, ПР – периодические разряды, РДА – ритмичная дельта активность.

Рисунок 13 - Диаграммы распределения локализации и морфологии ритмичных и периодических паттернов, модификатора «+» в группе С-НВЧК. n=25

Среди клинических симптомов в группе С-НВЧК достоверно прогнозировавшими неблагоприятный исход было количество баллов по ШКГ при поступлении (ОШ 2,38 на каждый балл снижения, ДИ 1,14-5,01;  $p=0,01$ ). Среди электрографических, единственным признаком, достоверно прогнозировавшим неблагоприятный исход, было отсутствие паттернов 2 стадии ФМС за время мониторинга ЭЭГ (ОШ 7,69; ДИ 1,04-50,0;  $p=0,003$ ).

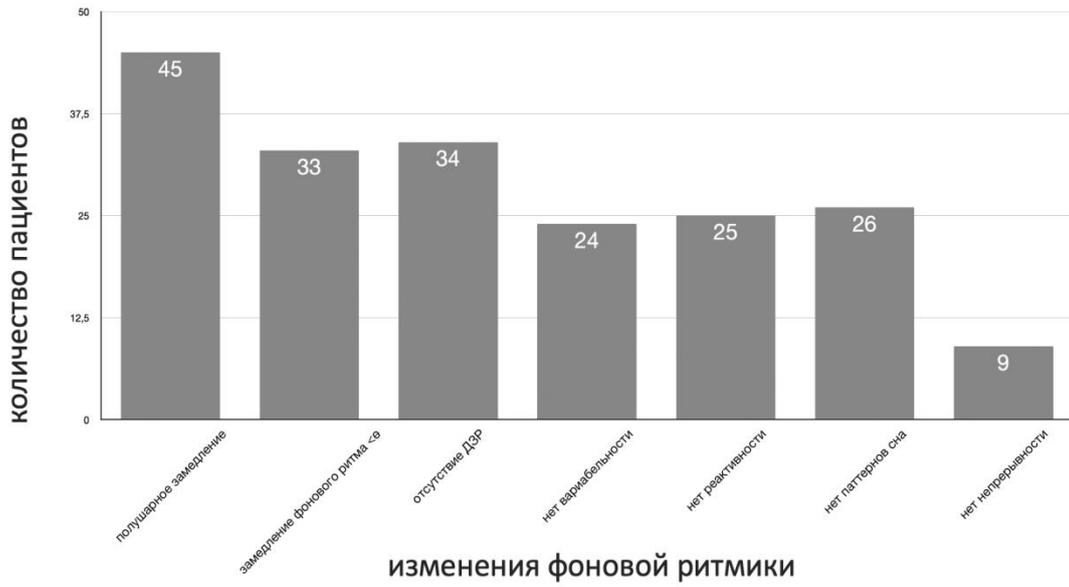
Другие электрографические признаки также были связаны с неблагоприятным прогнозом течения НВЧК, однако уровень их статистической значимости был ниже порога 0,05. Многокомпонентная логистическая регрессия показала статистическую достоверность лишь для показателя ШКГ (ОШ 2,22; ДИ 1,09-4,55;  $p=0,02$ ).

Бессудорожный эпилептический статус в группе С-НВЧК развился у 5 (25%) пациентов. Мы не выявили статистически значимых клинических признаков, свидетельствовавших о риске развития БСЭС в этой группе. Среди электрографических, таковым были модификатор «+» (ОШ 3,45; ДИ 1,20-11,11;  $p=0,02$ ) и эволюция РПП (ОШ 76,3; ДИ 3,33 – 1000,  $p=0,03$ ).

Другие электрографические признаки также свидетельствовали о риске развития БСЭС, однако уровень статистической достоверности не превысил порогового значения в 0,05. Многофакторная логистическая регрессия показала статистическую достоверность лишь для показателя эволюции паттерна (ОШ 33,3; ДИ 1,46-1000;  $p=0,02$ ).

В группе С-ОНМК медиана возраста составила 55 (48,61) лет. Степень угнетения бодрствования по ШКГ колебалась от 5 до 15 баллов (Ме 11;11,14). Неблагоприятный исход заболевания развился у 25 (41%) пациентов. Суммарная продолжительность записей ЭЭГ составила 79045 минут, медиана длительности одного мониторинга составила – 1253 (1135, 1410) минут, а патологические изменения биоэлектрической активности головного мозга мы выявили у 50 (82%) больных.

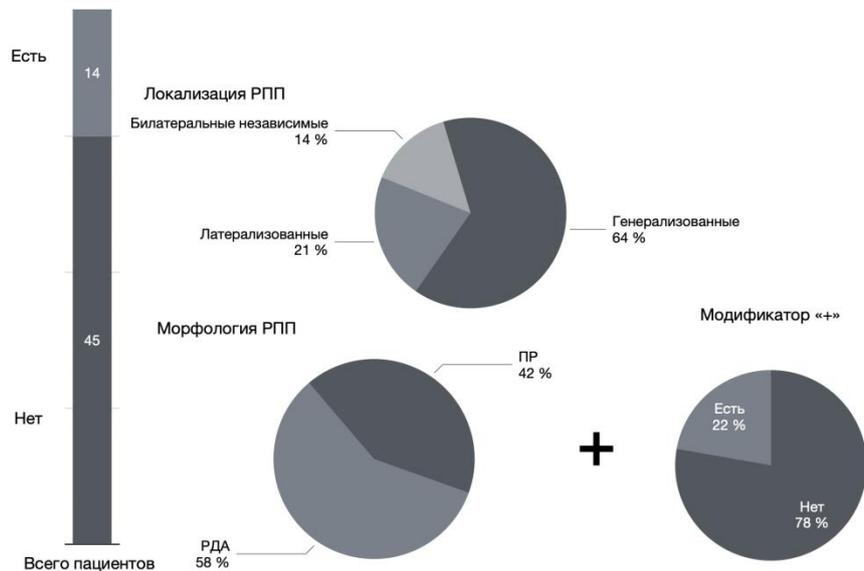
Распределение видов нарушений фоновой биоэлектрической активности представлено на рисунке 14.



На оси абсцисс указаны классифицируемые нарушения фоновой биоэлектрической активности головного мозга, на оси ординат – количество наблюдений для каждого из видов патологии.

Рисунок 14 - Распределение видов нарушений фоновой биоэлектрической активности при скальповой ЭЭГ в группе С-ОНМК, n=61

Распределение выявленной эпилептиформной активности у пациентов в группе С-ОНМК представлено на рисунке 15.



РПП -ритмичные и периодические паттерны, ПР – периодические разряды, РДА – ритмичная дельта активность.

Рисунок 15 - Диаграммы распределения локализации и морфологии ритмичных и периодических паттернов, модификатора «+» в группе С-ОНМК, n=61

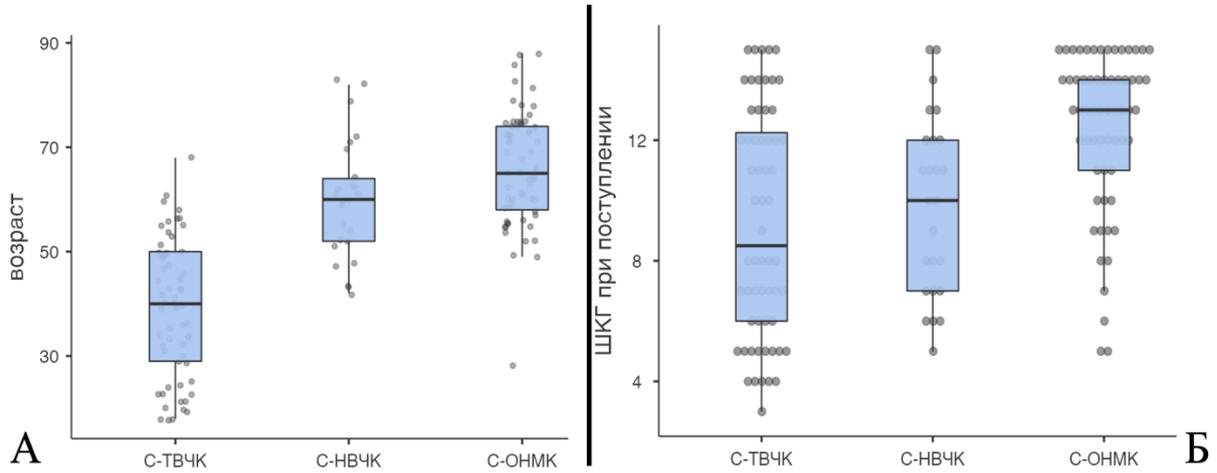
Среди клинических признаков в группе С-ОНМК достоверно прогнозировали неблагоприятный исход: а) возраст (ОШ на каждый дополнительный год жизни начиная с 18 лет 1,062; ДИ 1,004-1,121;  $p=0,03$ ); б) количество баллов по ШКГ при поступлении (ОШ на каждый балл снижения 1,54; ДИ 1,16-2,0;  $p=0,02$ ). Электрографическими признаками, достоверно прогнозовавшими неблагоприятный исход, были: а) замедление фонового ритма ниже частоты  $\theta$  диапазона (ОШ 10,0; ДИ 2,86-33,3;  $p=0,0002$ ), б) отсутствие variability ЭЭГ (ОШ 10,0; ДИ 2,86-33,33;  $p=0,0003$ ), в) отсутствие реактивности ЭЭГ (ОШ 5,26; ДИ 1,72-16,68;  $p=0,003$ ), г) нарушение непрерывности биоэлектрической активности (ОШ 5,84; ДИ 1,85-18,43;  $p=0,002$ ), д) отсутствие графоэлементов 2 стадии ФМС (ОШ 6,37; ДИ 2,01-20,19;  $p=0,001$ ).

Согласно модели многофакторной логистической регрессии, в группе С-ОНМК наступление неблагоприятного исхода достоверно прогнозировали замедление частоты фонового ритма ниже  $\theta$  диапазона (ОШ 218,47; ДИ 3,17-15041,79;  $p=0,01$ ) и отсутствие компонентов 2 стадии ФМС (ОШ 33,15; ДИ 1,05-1045,36;  $p=0,042$ ). Ряд электрографических признаков был связан с неблагоприятным прогнозом течения ОНМК, однако уровень их статистической достоверности был ниже порога 0,05.

Бессудорожный эпилептический статус в группе С-ОНМК развился у 7 (11,5%) пациентов. Мы не выявили статистически значимых клинических признаков, свидетельствовавших о риске развития БСЭС. Среди электрографических таковыми были: а) регистрация РПП (ОШ 16,8; ДИ 2,61-107,84,  $p=0,02$ ), б) возникновение РПП в ответ на стимуляцию (ОШ 21,2; ДИ 1,54-292,22;  $p=0,02$ )

Другие электрографические признаки также свидетельствовали о риске развития БСЭС в группе С-ОНМК, однако уровень статистической достоверности не превысил порогового значения в 0,05. Многофакторный анализ логистической регрессии показал статистическую достоверность лишь для регистрации РПП (ОШ 13,74; ДИ 1,03-182,54;  $p=0,04$ ).

**Прогнозирование возникновения эпилептических приступов и исходов лечения по данным продолжительного мониторинга электроэнцефалографии при травматическом и нетравматическом внутричерепном кровоизлиянии и остром нарушении мозгового кровообращения.** Мы впервые провели прямое сопоставление данных продолжительной регистрации ЭЭГ у больных в острой стадии травматического и нетравматического ВЧК, сравнив его с результатами, полученными при ишемическом инсульте. Группы были сопоставимы по возрасту пациентов, лишь показатель ШКГ при поступлении был достоверно выше в группе С-ОНМК (рисунок 16).



А. Медианы возраста. Б. Распределение баллов по ШКГ.

Рисунок 16 - Сравнение групп по возрасту и тяжести комы при поступлении в стационар в группах С-ТВЧК, С-НВЧК, С-ОНМК.

Патологические изменения на скальповой ЭЭГ были выявлены у подавляющего числа больных во всех группах, однако наиболее часто они были отмечены в группах кровоизлияний – 98% и 96% для С-ТВЧК и С-НВЧК соответственно. В группе С-ОНМК такие изменения были выявлены лишь у 82% пациентов, свидетельствуя о возможном повреждающем эффекте крови и её компонентов на ткани головного мозга (рисунок 17).

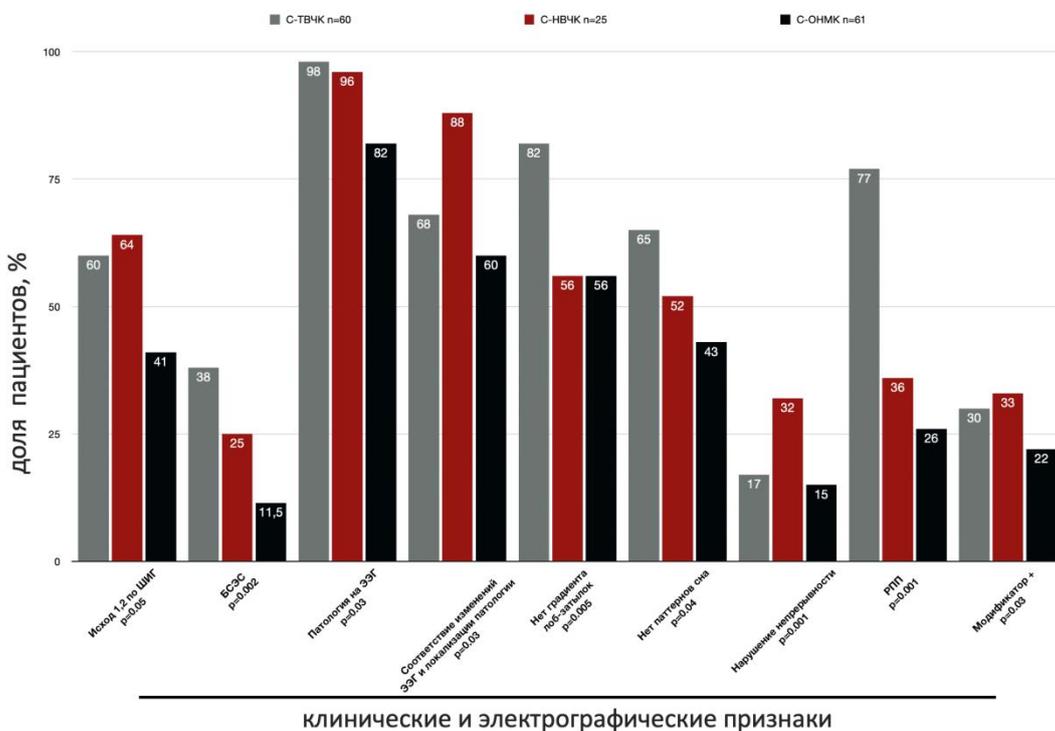


Рисунок 17 - Распределение клинических и электрографических признаков в группах пациентов скальпового мониторинга ЭЭГ, n=146

Ни в одной из исследуемых групп мы не смогли подтвердить существующее предположение о достоверной связи БСЭС и неблагоприятного прогноза течения заболевания. При регистрации БСЭС на скальповой ЭЭГ, ОШ развития неблагоприятного прогноза в группах С-ТВЧК, С-НВЧК и С-ОНМК составило соответственно 0,79 (ДИ 0,26-2,33); 1,23 (0,15-10,00) и 4,76 (0,52-50,00);  $p > 0,05$ .

Сравнительный анализ данных скальповой ЭЭГ в трех группах пациентов с травматическим, нетравматическим ВЧК и с ишемическим инсультом подтвердил, что электрографические признаки грубого повреждения головного мозга универсальны, и всегда указывают на риск развития неблагоприятного исхода. Выявление этих биомаркеров во время мониторинга ЭЭГ больных с любым видом ВЧК требует немедленного анализа проводимой интенсивной терапии и, при необходимости, пересмотра лечебной тактики. Учитывая неспецифичность этих изменений, определить конкретную причину нарушений лишь по данным ЭЭГ невозможно, поэтому непрерывная регистрация биоэлектрической активности головного мозга может служить лишь одним из важнейших показателей нейромониторинга.

**Интраоперационное нейрофизиологическое мониторирование во время нейрохирургического вмешательства по поводу аневризм головного мозга.** Для оценки влияния нейрофизиологического мониторинга на тактику и результаты нейрохирургического лечения по поводу аневризм СМА и ВСА в остром периоде САК мы сравнили параметры операций и их исходы у пациентов, которым вмешательство проводили с использованием ИОМ (группа М-НСАК,  $n=15$ ) с показателями контрольной группы (группа К-НСАК ( $n=15$ ), в которой вмешательство проводили без использования инструментальных методов мониторинга функционального состояния головного мозга. Группу М-НСАК составили 15 больных (7 мужчин), а контрольную группу К-НСАК составили 15 больных (6 мужчин), прооперированных в 2019-2020 годах по поводу разрыва аневризмы ВСА или СМА. Сравнительные данные демографии и клинические показатели у пациентов обеих групп представлены в таблице 1.

Группы М-НСАК и К-НСАК не имели статистически значимых различий по: а) полу ( $p=0,135$ ); б) локализации аневризмы ( $p=0,871$ ); г) оперировавшим хирургам ( $p=0,223$ ).

Всем больным группы М-НСАК во время нейрохирургического вмешательства проводили инструментальное нейрофизиологическое мониторирование состояния центральной и периферической нервной системы.

Таблица 1- Демографические и клинические показатели пациентов, распределенных в группы М-НСАК и К-НСАК

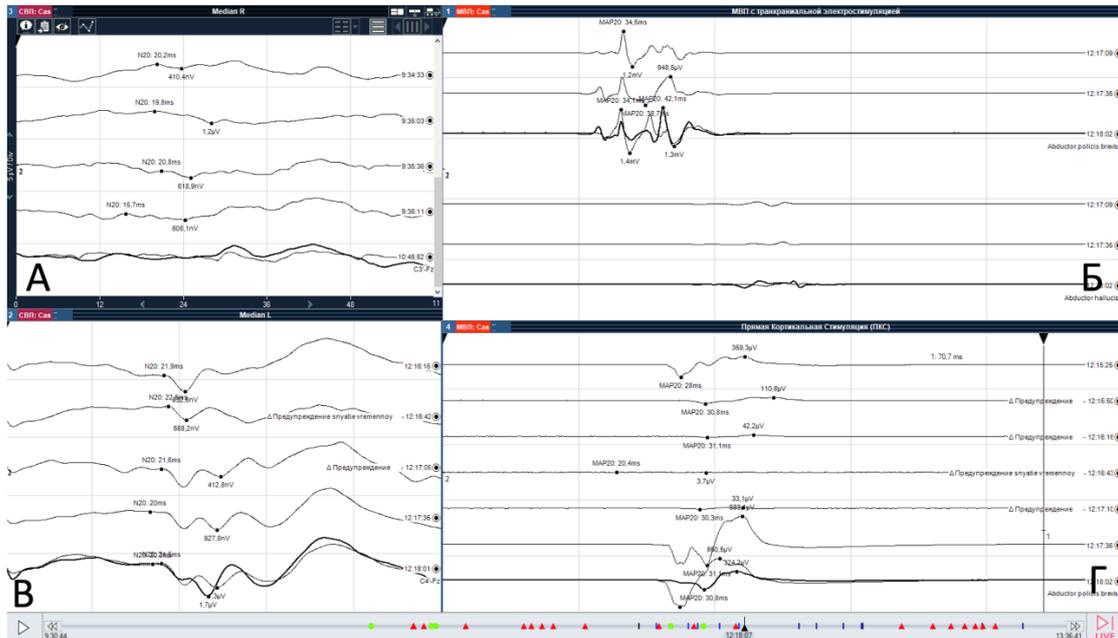
Параметр	М-НСАК	К-НСАК	Значение p
Возраст (лет)	Me: 52 (49;64)	Me:48(40;54)	0,735
Срок операции после САК (Me день)	Me: 2 (1,5;4)	Me:1(1;1)	0,017
Продолжительность пребывания в стационаре (Me, дней)	Me:17 (15;22,5)	Me:18(11,5;24)	0,269
Балл по шкале Ханта-Хесса	Me:2(2;2)	Me:2(2;2)	1
Балл по шкале Фишер	Me:3(1,5;4)	Me:2 (2;3,5)	0,84
Декомпрессивная трепанация черепа	4 (27%)	5 (33%)	0,72
Применение вазопрессоров	7 (46,7%)	6 (40%)	0,724

При выполнении микрохирургического этапа больным группы К-НСАК проводили под контролем времени клипирования, принимая за безопасную продолжительность временного клипирования (ВК) диапазон равный 5 минутам. У больных группы М-НСАК продолжительность ВК определяли исходя из результатов ИОМ соблюдая принцип разумной достаточности. Устойчивое снижение пороговой амплитуды ВП любой из модальностей ВП было показанием к началу реперфузии, однако в случаях сохранности амплитуд дольше 5 минут ВК продолжали до времени, необходимому нейрохирургу для проведения соответствующих манипуляций.

Анализируя показатели ССВП, признаком развивающегося повреждения ганглио-спинально-таламо-кортикального тракта (ГСТКТ) считали снижение амплитуды пика N20 на 50% более и/или увеличение латентности на 10% и более по сравнению с базовой линией, которую запоминали в начале основного этапа операции. Моторные вызванные потенциалы (МВП) проводили с использованием 2х видов стимуляции – транскраниальной электростимуляции (ТЭС) и прямой стимуляции коры (ТЭС) головного мозга. Признаком повреждения кортико-спинального тракта (КСТ) считали снижение амплитуды МВП на 50% и более, вне зависимости от прямой или транскраниальной методики стимуляции мотонейронов коры головного мозга. Однако, перед принятием решения об изменении хода операции, учитывали и изменения дозировки препаратов для наркоза, возможное введение миорелаксантов или развитие острой гипотензии.

Сценарий сочетания модальностей ИОМ во время нейрофизиологического мониторинга операции по поводу аневризмы ВСА или СМА представлен на рисунке

18. Временное снижение амплитуды ПСК-МВП с последующим восстановлением изображено на рисунке 18 Г.

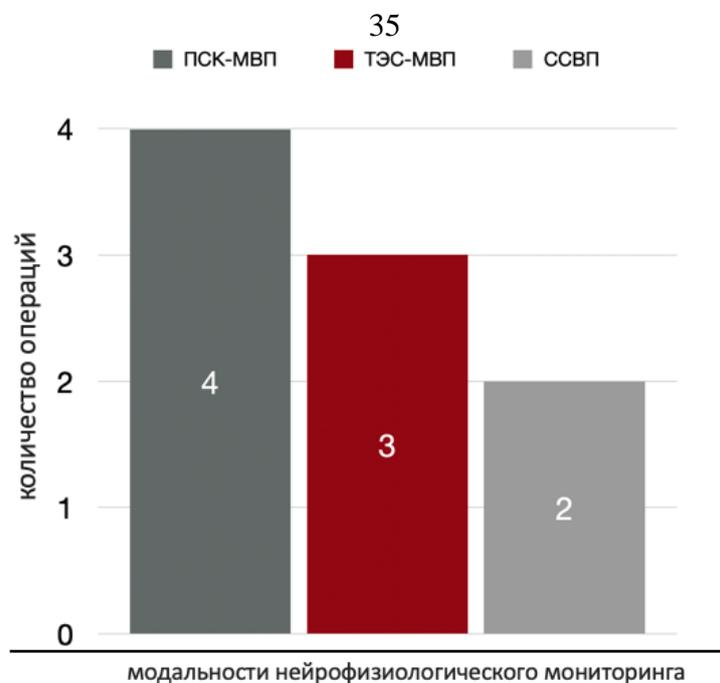


А, В - Окна модальности соматосенсорных вызванных потенциалов при стимуляции соответственно правого и левого срединных нервов в режиме каскадного отображения кривых. Б- Окно модальности ТЭС-МВП в режиме каскадного отображения кривых. Г- Окно модальности ПСК-МВП в режиме каскадного отображения кривых.

Рисунок 18 - Внешний вид экрана прибора для ИОМ во время нейрофизиологического мониторинга операции по поводу аневризмы ВСА/СМА

При проведении ВК под контролем ИОМ большим группой М-НСАК, изменения моторных и сенсорных ВП возникли у 8 больных (53,3%). По модальностям ИОМ распределение было следующим: а) при ТЭС-МВП снижение  $>50\%$  но  $<100\%$  отметили у 1 (6,6%) пациента, а на  $100\%$  у 2 (13,3%); б) при ПСК-МВП снижение на  $<50\%$  у 4 пациентов (26,7%), на  $>50\%$  но  $<100\%$  у 3 пациентов (20%) а на  $100\%$  у 1 больного (6,6%); в) при ССВП снижение на  $<50\%$  было у 1 пациента (6,6%), на  $>50\%$  но  $<100\%$  у 1 пациента (6,6%) и на  $100\%$  так же у 1 больного (6,6%). Медиана длительности снижения амплитуды для всех видов ВП составила 4,5 (4;5,25) минут.

Изменение хода операции на основании результатов ИОМ произошло у 4 больных (26,6%). Среди модальностей ИОМ, чаще всего изменения выявляли при ПСК-МВП (рисунок 19).



По оси абсцисс перечислены модальности нейрофизиологического мониторинга, по оси ординат – количество операций по поводу церебральных аневризм с применением ИОМ

Рисунок 19 - Распределение модальностей ИОМ по влиянию на изменение продолжительности временного клипирования, n=9

Сравнение показателей, отражающих процесс микрохирургического выключения аневризмы из кровотока в группах К-НСАК и М-НСАК приведены в таблице 2.

Таблица 2 - Параметры микрохирургического клипирования аневризм ВСА и СМА у пациентов группы М-НСАК и К-НСАК

Параметр	М-НСАК Me (Q1;Q3)	К-НСАК Me (Q1;Q3)	Значение p
Количество ВК	1 (1;2,5)	1 (1;4)	0,138
Средняя продолжительность ВК	5 (4,27;6)	3 (2,5;4)	<b>0,034</b>
Суммарная длительность ВК	7 (4,5;12)	9 (4;14,5)	0,856
Количество реперфузий	0 (0;1,5)	0 (0;1,5)	0,138
Средняя длительность реперфузии	0 (0;6)	0 (0,3)	0,959
Суммарная длительность реперфузий	0 (0;13,5)	0 (0;5,5)	0,224

Единственным показателем, отражающим технику нейрохирургического вмешательства, который достоверно различался в группах К-НСАК и М-НСАК была продолжительность ВК, медиана которой составила 3 (2;4) минуты в контрольной группе и 5 (4;6) минут у пациентов, которым проводили ИОМ (рисунок 20).

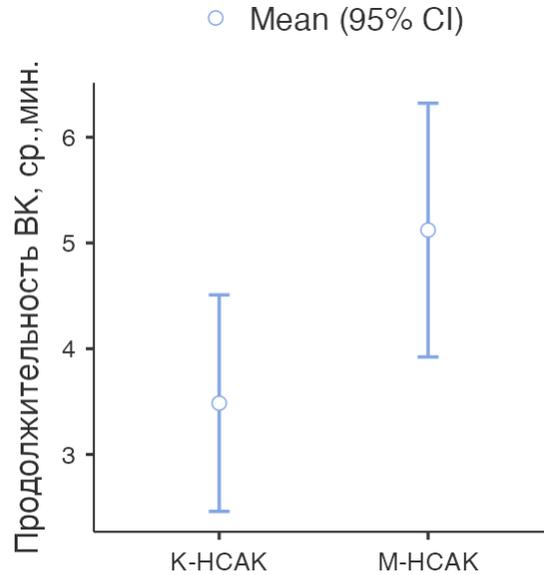


Рисунок 20 - Диаграмма сравнения средней длительности временного клипирования в группах К-НСАК и М-НСАК

Оценивая функциональное состояние после операции, мы не выявили статистически значимых различий между группами, однако при графическом представлении результатов прослеживается тенденция более низкого показателя по модифицированной шкалы Рэнкина, снижения мышечной силы и выраженности речевых нарушений в группе М-НСАК (рисунок 21).

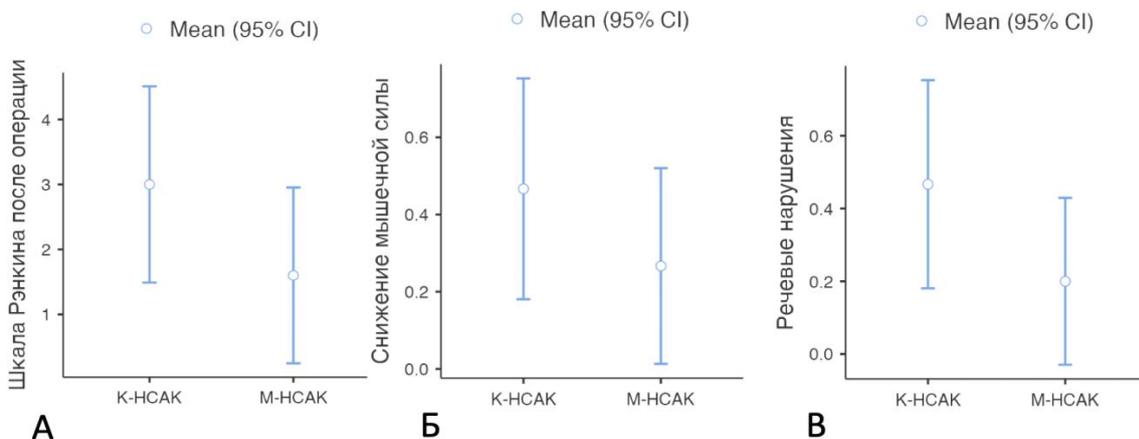


Рисунок 21 - Изменения модифицированной шкалы Рэнкина (А), мышечной силы (Б) и речевых функций (В) после нейрохирургического вмешательства в группах К-НСАК и М-НСАК

Сравнение исходов лечения на 30 сутки лечения НСАК по ШИГ и при разделении на благоприятный/неблагоприятный результат не показало статистически значимых различий между группами, однако, как и в случае с функциональными показателями непосредственно после нейрохирургического вмешательства, мы отметили тенденцию к лучшим показателям в группе М-НСАК.

Таким образом, у больных в острой стадии НСАК применение нейрофизиологического мониторинга кортико-спинального и ганглио-спинально-таламо-кортикального трактов во время операции по поводу клипирования церебральных аневризм, достоверно позволяет при необходимости увеличивать продолжительность временного клипирования ВСА и её ветвей без нарастания риска послеоперационного неврологического дефицита.

**Алгоритм нейрофизиологического мониторинга у больных с внутричерепными кровоизлияниями.** Проведенный нами анализ информативности нейрофизиологических методов у пациентов с внутричерепным кровоизлиянием показал их высокую диагностическую ценность для прогнозирования исхода заболевания, бессудорожного эпилептического статуса, и во время нейрохирургического вмешательства по поводу церебральных аневризм приведших к нетравматическому САК. Применение нейрофизиологических методов исследования необходимо у всех больных ВЧК, однако их выбор, диагностические задачи и длительность применения и различаются в зависимости от генез и локализации кровоизлияния, а также выбора консервативного или нейрохирургического лечения.

На основании изученной литературы и данных, полученных в результате собственных исследований, разработан алгоритм применения нейрофизиологических методов диагностики у больных с ВЧК.

После поступления пациента с подозрением на внутричерепное кровоизлияние в приемное отделение стационара и установления его генеза и локализации на основании данных анамнеза и компьютерной томографии принимают решение о нейрохирургической или консервативной тактике дальнейшего лечения.

Хирургическая техника удаления острой субдуральной или внутримозговой гематомы подразумевает вскрытие ТМО, позволяя установить субдуральный электрод – полоску на поверхность коры головного мозга. В дальнейшем регистрацию ЭкоГ следует проводить одновременно со скальповой ЭЭГ, а длительность записи должна достигать 72 часов, поскольку вероятность обнаружения патологии по инвазивным отведениям на 60% чем по скальповым. Если же нейрохирургическое лечение не показано, или должно быть проведено без вскрытия ТМО, необходимо зарегистрировать ЭЭГ в течение 30 минут скальповыми электродами. Следующим этапом после прекращения медикаментозной

седации, является оценка результатов ЭЭГ на предмет выявления «злокачественных паттернов», к которым относят вспышку-подавление, генерализованные периодические разряды, изоэлектрическую ЭЭГ. При их выявлении следует обсудить паллиативный подход к продолжающемуся интенсивному лечению, поскольку риск развития неблагоприятного исхода крайне высок.

При регистрации неспецифических изменений фоновой биоэлектрической активности и эпилептиформных графоэлементов или паттернов следует применить алгоритм TERSE (time-dependent electro-clinical risk stratification for electrographic seizures (Cissé F. A. и соавт. (2020)) для определения необходимой продолжительности записи.

Особенностью лечения больных с нетравматическим САК, обуславливающих применение у них не только ЭЭГ, но и различных модальностей вызванных потенциалов, является микрохирургическое выключение из кровотока церебральной аневризмы, которое проводят для предотвращения повторного кровоизлияния.

У пациентов с аневризмами ВСА и СМА обязательно проведение интраоперационного нейрофизиологического мониторинга в течение временного клипирования приводящих и отводящих артерий, а также для контроля безопасности постоянного клипирования. В сценарий ИОМ должны быть включены соматосенсорные вызванные потенциалы и моторные вызванные потенциалы при транскраниальной и прямой кортикальной электростимуляции. При другой локализации аневризм, в проведении ИОМ нет необходимости, поскольку в настоящее время информативные и достоверные методы выявления острой ишемии в функциональных зонах, кровоснабжаемых другими артериальными бассейнами, отсутствуют.

Алгоритм применения ЭЭГ для мониторинга функционального состояния головного мозга во время интенсивной терапии у больных в острой стадии нетравматического САК аналогичен описанному выше при травматических и нетравматических оболочечных и внутримозговых гематомах.

После прекращения медикаментозной седации следует провести регистрацию ЭЭГ в течение 30 минут для выявления «злокачественных паттернов» или определения длительности дальнейшего мониторинга согласно протоколу TERSE.

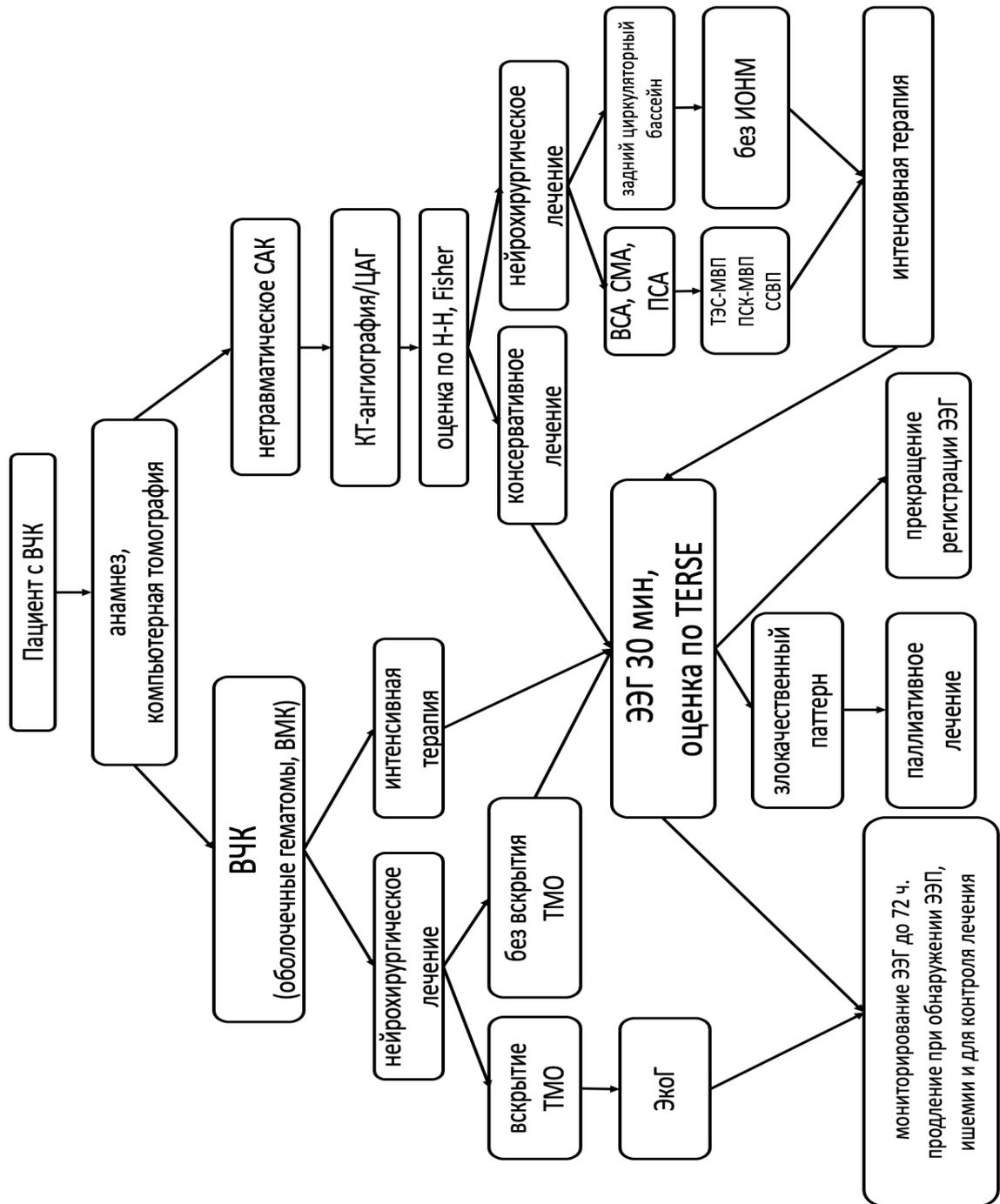


Рисунок 22 - Клинико-инструментальный алгоритм нейрофизиологического мониторингирования у пациентов с ВЧК

### Результаты исследования

Широко применяемые методы лучевой диагностики ВЧК позволяют оценить лишь влияние кровоизлияния на анатомические структуры внутри черепа, при этом нейровизуализация остается основой для выбора хирургической или консервативной тактики ведения пациента. Нейрофизиологические (функциональные) методы исследования ЦНС по-определению с помощью графического представления отражают

функцию коры, ядер и проводников головного мозга, а методология проведения всегда позволяет их использовать в мониторинговом режиме.

Мы применили комплексный подход для изучения всех модальностей нейрофизиологических методов для мониторинга ЦНС в нескольких клинических направлениях нейрохирургического и интенсивного лечения ВЧК. Использовали следующие инструментальные методы: а) электрокортикография глубинными электродами; б) электрокортикография субдуральными электродами; в) электроэнцефалография скальповыми электродами; г) соматосенсорные вызванные потенциалы при стимуляции срединного нерва; д) моторные вызванные потенциалы при транскраниальной стимуляции; е) моторные вызванные потенциалы при прямой стимуляции коры головного мозга.

Проанализированы данные, полученные в эксперименте у 20 крыс породы Sprague-Dawley, которым были билатерально имплантированы глубинные внутримозговые электроды в лобные, теменные доли и в гиппокамп. Через 1 неделю после установки электродов 12 животным была нанесена стандартизированная ЧМТ методом латерального гидродинамического удара, а остальные крысы были исследованы в качестве контрольной группы. Всем животным осуществляли непрерывное мониторирование ЭкоГ в течение 7 суток, после чего животных выводили из эксперимента для оценивали морфологических изменений в тканях головного мозга и их связь с электрографической картиной в течение 7 суток непрерывного мониторирования с помощью глубинных электродов.

В результате нам экспериментально удалось подтвердить, что любая тяжелая ЧМТ сопровождается кровоизлиянием. Окрашивание тканей головного мозга на наличие иммуноглобулина G, который в норме находится исключительно в сосудистом русле, показало наличие этого белка в нейронах и межклеточном пространстве не только вокруг области нанесения ЧМТ, но и в контралатеральном полушарии, преимущественно в коре гиппокампа.

Исследование количества нейронов и глиальных клеток в мозге животных контрольной и экспериментальной групп и анализ этих данных с включением результатов электрокортикографии показало, что ЧМТ приводит не только к травматическому ВЧК, но и вызывает процессы нейродегенерации в гиппокампе, что проявляется возникновением и ростом представленности эпилептиформной активности на кривых. Таким образом, мы смогли сделать вывод, что мониторирование ЭкоГ при тяжелой ЧМТ, позволяет определить момент начала процессов нейродегенерации. Результаты проведенного нами фундаментального исследования в дальнейшем помогут разработке интенсивного терапевтического воздействия для профилактики отдалённых последствий ЧМТ и ВЧК.

Клинико-инструментальное изучение комплексного мониторинга нейрофизиологических показателей проведено у 192 пациентов, разделенных на 5 групп: а) с травматическим ВЧК, которым регистрировали ЭкоГ электродом, уложенным на кору мозга во время нейрохирургического вмешательства по поводу ЧМТ (n=21); б) с травматическим ВЧК которым проводили непрерывное мониторирование ЭЭГ скальповыми электродами (n=60); в) с нетравматическим ВЧК, которым проводили непрерывное мониторирование ЭЭГ скальповыми электродами (n=21); г) с ишемическим инсультом которым проводили непрерывное мониторирование ЭЭГ скальповыми (n=61); д) в острой стадии нетравматического САК, которым осуществляли микрохирургическое выключение аневризмы СМА или ВСА из кровотока (n=30).

Мониторирование ЭкоГ субдуральным электродом у пострадавших с тяжелой ЧМТ и травматическим ВЧК стало продолжением экспериментальной части нашего исследования. В группу включали пациентов с травматическим ВЧК, которым по показаниям было необходимо проведение трепанации черепа и вскрытие ТМО.

В этой группе больных тяжелая ЧМТ была диагностирована у 14 пострадавших (67%), средней тяжести – у 7 (33%), а легкая ЧМТ не была зафиксирована ни разу.

Методология имплантации субдурального электрода-полоски аналогична его установке для предоперационного обследования пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, поэтому подготовка к мониторингу ЭкоГ не вносит значимых изменений в ход нейрохирургического вмешательства.

Одной из задач нашего исследования была сравнительная оценка информативности регистрации биоэлектрической активности головного мозга с поверхности коры и электродами, расположенными на скальпе, поэтому у всех пострадавших мы проводили одновременную запись ЭЭГ и ЭкоГ.

Нам удалось доказать, что ЭкоГ при записи электродом, уложенным на поверхность коры головного мозга значительно информативнее традиционной скальповой ЭЭГ, однако она различается в зависимости от типа изменений кривых. Мы выявляли следующую связь частоты обнаружения патологического процесса на ЭкоГ и ЭЭГ от типа характеристик эпилептиформной активности: чем ниже индекс эпилептиформных графоэлементов в общей записи, тем выше разница в их выявляемости в пользу ЭкоГ. Например, одиночные эпилептиформные разряды мы обнаруживали на ЭкоГ на 60% чаще чем на скальповой ЭЭГ, а бессудорожные электрографические эпилептические приступы лишь на 10%.

В клинических наблюдениях нам удалось показать и другое преимущество мониторинга ЭкоГ с помощью субдурального электрода-полоски. Такой способ записи позволяет регистрировать МРДК, которая отражает динамику локальных нарушений метаболизма кортикальных нейронов и их кровоснабжения, таки образом указывая на

скорое появление эпилептической активности. Вследствие многочисленных технических сложностей в регистрации этого паттерна, нам удалось его зарегистрировать лишь один раз и необходимы дальнейшие исследования для разработки методологии записи и анализа мониторинга ЭкоГ в режимах для записи МРДК. Актуальность и потенциал для клинического применения мониторинга МРДК крайне высок, поскольку выявление электрографических признаков, прогнозирующих наступление ишемии и эпилептического приступа, позволит начинать терапию на доклинической стадии.

Для изучения диагностической ценности мониторинга скальповой ЭЭГ в диагностике бессудорожного эпилептического статуса и прогнозировании исходов лечения ВЧК, мы сравнили результаты продолжительной регистрации биоэлектрической активности головного мозга у пациентов с травматическим и нетравматическим внутричерепным кровоизлиянием, а в качестве сравнения выступила группа больных с ишемическим инсультом.

Особенностью нашего подхода к анализу биоэлектрической активности стала собственная разработка детальной классификации для каждого из 9 компонентов мониторинга ЭЭГ с учетом значительной продолжительности записей. Их суммарная длительность составила 207 102 минуты.

Для статистического анализа мы применили метод вычисления отношения шансов развития БСЭС и неблагоприятного исхода, что позволило количественно определить диагностическую ценность каждого из электрографических признаков в отношении развития обеих изучаемых состояний.

Проведенный нами клинический анализ результатов подтвердил, что ВЧК течет значительно тяжелее чем ишемический инсульт. Неблагоприятный исход развился у 60% пациентов с травматическим и у 64% пациентов с нетравматическим ВЧК, а у больных ишемическим инсультом он возникал значительно реже (41%). Такое выраженное различие подтверждает, что внутричерепное кровоизлияние является одним из самых значительных факторов риска неблагоприятного исхода, что обосновывает необходимость проведения интенсивной терапии и возможное преимущество хирургического подхода при ВЧК.

Нарушения биоэлектрической активности головного мозга ЭЭГ были выявлены практически у всех обследованных пациентов, однако чаще всего (до 98%) были отмечены в группах кровоизлияний.

Сравнив результаты мониторинга ЭЭГ с функциональными исходами, нам удалось определить электрографические признаки, свидетельствующее о неблагоприятном прогнозе течения ВЧК. Для травматического ВЧК ими стали замедление доминирующего фонового ритма, исчезновение лобно-затылочного градиента, отсутствие реактивности и вариабельности, отсутствие компонентов 2 стадии ФМС, при этом наибольший риск его

развития (ОШ более 10) был для исчезновения в фоновой записи лобно-затылочного градиента и паттернов 2 стадии фазы медленного сна. Для нетравматического ВЧК в обследованной нами когорте (n=25) достоверные результаты ОШ удалось получить лишь для отсутствия компонентов 2 стадии ФМС. Изучив результаты мониторинга ЭЭГ у пациентов с ишемическим инсультом, мы получили схожие результаты, однако отношение шансов неблагоприятного исхода при исчезновении паттернов 2 стадии ФМС было в два раза ниже, чем при ВЧК, что можно объяснить большим вовлечением генерирующих их таламических структур при тяжелом кровоизлиянии.

Электрографические признаки бессудорожного эпилептического статуса мы зарегистрировали у 38% пациентов травматическим ВЧК, у 25% с нетравматическим ВЧК у 11% с ишемическим инсультом, а отношения шансов среди ЭЭГ признаков показало, что оно максимально для регистрации ритмичных и периодических эпилептиформных паттернов и их возникновения в ответ на внешнюю стимуляцию во всех трех обследованных группах. Полученные данные подтвердили гипотезу о значительном вкладе продуктов распада крови в процесс эпилептогенеза, а высокий риск эпилептического приступа в ответ на внешнюю стимуляцию говорит о срыве тормозных противоэпилептических механизмов у пациентов с тяжелым повреждением головного мозга вне зависимости от его генеза.

Анализ длительного мониторинга скальповой ЭЭГ для прогнозирования неблагоприятного исхода и возникновения БСЭС показал, что изменения биоэлектрической активности не обладают нозологической специфичностью и незначительно отличаются у пациентов с повреждением головного мозга геморрагического или ишемического генеза. ЭЭГ не может заменить нейровизуализацию для диагностики нозологии и выбора тактики нейрохирургического или интенсивного лечения, однако её мониторинг способен предсказать развитие неблагоприятного исхода, а предложенный нами дифференцированный подход к её анализу определить его вероятность в зависимости от электрографических нарушений. В дальнейшем исследование может быть продолжено изучением влияния выявленных электрографических признаков неблагоприятного исхода на лечебную тактику.

Использованная нами классификация паттернов – предикторов БСЭС позволяет начинать профилактическое лечение противосудорожными препаратами, однако их широкое применение и влияние на исход лечения ВЧК требует дополнительного исследования с использованием группы пациентов, получающих плацебо.

В ряде фундаментальных работ, было показано, что снижение амплитуд биоэлектрического сигнала при любых способах его регистрации, в том числе сенсорных и моторных ВП, указывает на ишемическое поражение тканей мозга, поскольку снижение

поступления кислорода приводит к постепенной гибели нейронов коры и аксонов, составляющих проводящие пути. Повреждение поверхностных слоев коры в большей степени отражает изменения амплитуда ССВП, а МВП преимущественно указывает на возникновение ишемических изменений подкорковых образований.

Для исследования влияния мультимодального нейрофизиологического мониторинга на нейрохирургическое лечение церебральных аневризм в острой стадии нетравматического САК мы провели сравнение хирургической техники в двух равных группах пациентов (в каждой по 15 пациентов), в одной из которых операцию проводили с непрерывным мониторингом моторных и сенсорных вызванных потенциалов. Группы были сравнимы по полу, возрасту, тяжести САК, локализации аневризм и составу групп оперирующих хирургов.

Мониторирование включало непрерывную оценку сенсорного и моторного проведения. Важной модификацией метода, впервые использованной нами в отечественной практике, было получение моторных вызванных потенциалов в ответ на непосредственную стимуляцию коры головного мозга с помощью специального электрода, который укладывали на поверхность коры головного мозга. Одним из недостатков такого метода стимуляции, ограничивающий его широкое применение, является западение коры головного мозга во время диссекции тканей при осуществлении доступа к аневризме. Это приводит к отхождению контактов электрода от поверхности мозговой коры и, соответственно, ложноположительному падению амплитуд МВП.

Мы усовершенствовали электрод для кортикальной стимуляции, добавив на его внешнюю поверхность резервуар, который возможно постепенно наполнять воздухом таким образом, что помещенный под внутреннюю поверхность кости черепа электрод прижимается избыточным давлением к коре мозга. Это позволяет сохранять плотный контакт между электродом и корой и предотвращая появление ложных ответов вне зависимости от изменений коры. Использовать электрод-баллон можно лишь в тех случаях, когда прецентральная извилина располагается под костными образованиями.

Проведенный нами анализ результатов мониторинга вызванных потенциалов для оценки развития ишемии ткани мозга при временном клипировании, что падение амплитуд МВП и ССВП может различаться у разных пациентов, при этом выделить анатомические, метаболические или функциональные факторы в представленном исследовании нам не удалось.

Минимальное время, через которое мы отметили падение амплитуды МВП при временном клипировании было 3 минут 30 секунд, что значительно меньше традиционно принятого показателя безопасной продолжительности временного пережатия в 5 минут. У другого пациента манипуляции на сосудах потребовали увеличения длительности ВК до 8

минут, при этом амплитуды моторных и сенсорных ВП не снижались, а в послеоперационном периоде неврологический дефицит у пациента не вырос.

Статистический анализ не показал достоверных различий в функциональных исходах у пациентов, которым проводили ИОМ по сравнению с контрольной группой, однако средняя продолжительность ВК была выше в группе ИОМ, достигая максимальных значений в 8 минут.

Полученные результаты позволяют рекомендовать использование ИОМ во всех случаях нейрохирургического лечения церебральных аневризм в острой стадии САК, поскольку его применение позволяет хирургу непрерывно контролировать функциональное состояние головного мозга и немедленно менять ход операции при возникновении ишемии тканей мозга.

Таким образом, у пациентов с ВЧК, нейрофизиологический мониторинг обладает широчайшим спектром применения в нейрохирургии и нейроинтенсивной терапии и включает следующие модальности:

- Мониторинг спонтанной биоэлектрической активности головного мозга электродами, имплантированными на поверхность коры головного мозга субдурально (электрокортикография - ЭкоГ).
- Видеомониторинг спонтанной биоэлектрической активности электродами, установленными на поверхность скальпа (электроэнцефалография – ЭЭГ).
- Мониторинг вызванной активности коры головного мозга в ответ на стимуляцию срединного нерва (соматосенсорные вызванные потенциалы – ССВП).
- Мониторинг вызванной активности мышц в ответ на транскраниальную или прямую электростимуляцию коры головного мозга (моторные вызванные потенциалы – МВП).

Приборы для проведения всех перечисленных исследований имеют портативное исполнение и могут быть транспортированы к месту нахождения пациента как в отделение интенсивной терапии, так и в операционную. Использование комплексного нейрофизиологического мониторинга у пациентов с внутричерепным кровоизлиянием позволяет улучшить качество диагностики и персонализировать лечение этого тяжелого жизнеугрожающего состояния.

## **ВЫВОДЫ**

1. Экспериментальная черепно-мозговая травма всегда вызывает появление иммуноглобулина G как в клетках, так и в межклеточном пространстве, что указывает на

облигатный переход крови из сосудистого русла в соответствующие структуры головного мозга.

2. У крыс после ЧМТ плотность микроглии в ипсилатеральном к стороне травмы гиппокампе вырастает на 167%, а количество нейронов снижается на 71%. Процесс активации микроглии, достоверно взаимосвязан с плотностью нейронов в полиморфном слое гиппокампа (коэффициент корреляции  $r = -0,82$ ).

3. У животных эпилептиформная активность при мониторинге ЭкоГ сопровождается ростом плотности микроглии в гиппокампе (коэффициент корреляции  $r=0,85$ ) и снижение количества нейронов гиппокампа (коэффициент корреляции  $r=-0,76$ ), свидетельствуя, что эпилептиформные графоэлементы являются биомаркером нейродегенерации гиппокампа.

4. У пострадавших с травматическим внутричерепным кровоизлиянием, ЭкоГ значительно информативнее скальповой ЭЭГ. Регистрация биоэлектрической активности субдуральным электродом позволяет получать данные об одиночных эпилептиформных графоэлементах, периодических разрядах, ритмичной дельта-активности и электрографическом эпилептическом приступе соответственно на 60%, 40%, 25% и 10% чаще по сравнению со скальповой записью, что может быть использовано для улучшения качества интенсивной терапии внутричерепного кровоизлияния.

5. У пострадавших с травматическим ВЧК, электрографическими признаками, достоверно прогнозирующими неблагоприятный исход, являются: замедление доминирующего фонового ритма ниже тета-диапазона (отношение шансов – 3,45); исчезновение лобно-затылочного частотно-амплитудного градиента (отношение шансов – 10,2); отсутствие реактивности ЭЭГ (отношение шансов – 8,75); отсутствие вариабельности ЭЭГ (отношение шансов – 6,25); отсутствие компонентов 2 стадии фазы медленного сна (отношение шансов – 5,8).

6. У пострадавших с нетравматическим ВЧК, электрографическими признаками, достоверно прогнозирующими неблагоприятный исход, являются отсутствие компонентов 2 стадии фазы медленного сна (отношение шансов – 7,69).

7. Бессудорожный эпилептический статус возникает у 38% пациентов с травматическим ВЧК и у 25% с нетравматическим ВЧК, что достоверно чаще чем у больных с ишемическим инсультом (11,5%). Достоверными электрографическими признаками риска развития бессудорожного эпилептического статуса при травматических ВЧК являются: ускорение фонового ритма выше тета-диапазона (отношение шансов – 1,77), регистрация РПП на ЭЭГ (отношение шансов – 4,55), модификатор «+» (отношение шансов – 4,11) и появление РПП в ответ на стимуляцию (отношение шансов – 23,43). При

нетравматическом ВЧК фактором риска БСЭС являются: регистрация РПП с модификатором «+» (отношение шансов – 3,45).

8. Применение интраоперационного нейрофизиологического мониторинга кортико-спинального и ганглио-спинально-таламо-кортикального трактов во время нейрохирургического выключения из кровотока аневризм средней мозговой и внутренней сонной артерий, приведших к нетравматическому субарахноидальному кровоизлиянию, позволяет индивидуально определять продолжительность временного клипирования для предотвращения развития послеоперационного неврологического дефицита.

9. Алгоритм комплексного применения нейрофизиологических методов диагностики внутричерепного кровоизлияния позволяет оптимизировать интенсивную терапию и персонифицировать тактику нейрохирургического лечения.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для повышения выявляемости субклинических форм эпилептического статуса и контроля его лечения во время нейрохирургической операции по поводу ВЧК, возможна имплантация субдурального электрода для регистрации электрокортикографии. Для этого на поверхность коры головного мозга необходимо уложить электрод полосу с 4-6 контактами, а разъем для подключения вывести через контр-аппертуру для последующего удаления.

2. Для диагностики субклинических эпилептических приступов пациентам с внутричерепным кровоизлиянием показана первичная регистрация ЭЭГ скальповыми электродами минимальной продолжительностью 30 минут. Дальнейшую длительность записи следует определять согласно алгоритму TERSE. Максимальное время записи у больных с ВЧК, сопровождающимся угнетением степени бодрствования до комы и тонико-клоническими судорогами может составить 44 часа.

3. При регистрации во время мониторингования ЭЭГ таких электрографических признаков как ритмичные или периодические паттерны эпилептиформных графоэлементов, их возникновение в ответ на любую сенсорную стимуляцию и сопровождение их быстрой, спайковидной или ритмичной активностью (модификатор «+») показано парентеральное введение противосудорожных препаратов для профилактики клинических и субклинических эпилептических приступов. Замедление частоты фонового ритма свидетельствует о снижении вероятности развития эпилептического пароксизма.

4. В течение 30 минутной записи ЭЭГ, фоновую биоэлектрическую необходимо оценить на предмет регистрации «злокачественных» паттернов – изоэлектрической ЭЭГ и «вспышки-подавления». При их обнаружении на фоне достоверного отсутствия

медикаментозной седации возможно обсуждение консервативного подхода к интенсивной терапии.

5. Мониторирование скальповой ЭЭГ показано пациентам с тяжелым ВЧК, сопровождающимся угнетением бодрствования для прогнозирования исхода лечения. Наиболее информативны для этой цели сохранность вариабельности ЭЭГ и паттернов 2 стадии фазы медленного сна, однако для их регистрации продолжительность записи должна составлять не менее 24 часов.

6. Всем больным с нетравматическим САК вследствие разрыва аневризм ВСА, СМА, которым показано микрохирургическое лечение, показано проведение интраоперационного нейрофизиологического мониторинга для определения безопасной продолжительности временного клипирования артерий основания головного мозга. Исследование должно включать в себя сомато-сенсорные вызванные потенциалы при стимуляции срединных нервов, моторные вызванные потенциалы при транскраниальной электростимуляции, а во время временного клипирования дополнено электростимуляцией коры электродом-полоской уложенным на поверхность прецентральной извилины.

7. Приборы для интраоперационного нейрофизиологического мониторинга операций по поводу церебральных аневризм должны быть оснащены одноразовыми электродами-полосками с коннекторами, совместимыми с выходом высокотокового электростимулятора для осуществления нейрофизиологического мониторинга методом моторных вызванных потенциалов с помощью прямой стимуляции коры головного мозга.

### **ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Эпилептические приступы у пациентов с тяжелой ЧМТ / В. В. Крылов, А. Б. Гехт, А. В. Лебедева, И. Л. Каймовский, М. В. Синкин, И. С. Трифонов, А. Э. Талыпов, А. Н. Яковлев, О. О. Кочеткова // Поленовские чтения: сб. тезисов XV науч.-практ. конф., (Санкт-Петербург, 13-15 апреля 2016г.). - Санкт-Петербург, 2016. – С. 22.

2. Электроэнцефалография и вызванные потенциалы в диагностике и прогнозировании течения черепно-мозговой травмы / М. В. Синкин, А. Э. Талыпов, В. В. Крылов, И. С. Трифонов // Болезни нервной системы – механизмы развития, диагностика и лечение / под ред. Е.И. Гусева, А. Б. Гехт. – Москва: Буки-Веди, 2017. - С. 533-560.

3. Крылов, В. В. Нейрофизиологические методы исследования в нейрохирургии / В. В. Крылов, М. В. Синкин, И. Б. Алейникова // Нейрохирургия и нейрореаниматология / под ред. В. В. Крылова. - Москва: АБВ-пресс, 2018. – Гл. 4. - С. 92-127.

4. Нейромониторинг у больных с нейрохирургической патологией / С. С. Петриков, В. В. Крылов, А. А. Солодов, Л. Т. Хамидова, М. В. Синкин // Нейрохирургия и нейрореаниматология / под ред. В. В. Крылова. - Москва: АБВ-пресс, 2018. – Гл. 30. - С. 677-699.
5. Синкин, М. В. Особенности описания электроэнцефалограммы у пациентов с тяжелым повреждением головного мозга / М. В. Синкин // Болезни мозга: от изучения механизмов к диагностике и лечению: сб. ст. / под ред. Е. И. Гусева, А. Б. Гехт. - Москва: Буки-веди, 2018. - С. 339-353.
6. Электроэнцефалография у больных с черепно-мозговой травмой / М. В. Синкин, А. Э. Талыпов, А. М. Теплышова, И. С. Трифонов, О. О. Кордонская, Г. В. Мамулашвили, А. Б. Гехт, В. В. Крылов // Достижения нейронаук и новые направления в диагностике и лечении болезней мозга / под ред. Е. И. Гусева, А. Б. Гехт. - Москва, 2018. - С. 283-290.
7. Паттерн электроэнцефалограммы «вспышка – подавление» у детей – не всегда предиктор неблагоприятного исхода / В. Б. Войтенков, М. В. Синкин, Н. В. Скрипченко, А. А. Вильниц, В. Н. Савостьянова // Анестезиология и реаниматология. - 2018. - № 6. - С. 61-66.
8. Посттравматические приступы: проспективное когортное исследование / В. В. Крылов, А. М. Теплышова, Р. Ш. Мутаева, А. А. Яковлев, И. Л. Каймовский, С. А. Асратян, М. В. Синкин, О. О. Кордонская, И. С. Трифонов, А. Б. Гехт // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. - 2018. - № 10. - Вып. 2: Эпилепсия. - С. 3-8.
9. Синкин, М. В. Ритмичные и периодические паттерны ЭЭГ. Классификация и клиническое значение / М. В. Синкин, В. В. Крылов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2018. - № 10. - Вып. 2: Эпилепсия. - С. 9-20.
10. Нейрофизиологическое мониторирование у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой / А. Э. Талыпов, М. В. Синкин, О. О. Кордонская, Г. Г. Мамулашвили, А. А. Гринь // VIII Всерос. съезд нейрохирургов, (Санкт-Петербург, 18-22 сентября 2018г.): сб. тезисов [Электронный ресурс] /под ред. В. Е. Парфенова, И. В. Яковенко. – Санкт-Петербург, 2018. – С. 230-231. -1 электрон. опт. диск (CD-ROM). - Загл. с этикетки диска.
11. Синкин, М. В. Мультиmodalный интраоперационный нейрофизиологический мониторинг / М. В. Синкин // Функциональная диагностика: национальное руководство / под ред. Н. Ф. Берестень, В. А. Сандрикова, С. И. Федоровой. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – Гл. 11.8. – С. 738-742. - (Серия "Национальные руководства").

12. Синкин, М. В. Нейрофизиологические методы исследования при черепно-мозговой травме / М. В. Синкин, А. Э. Талыпов, В. В. Крылов // Хирургия тяжелой черепно-мозговой травмы / под ред. В. В. Крылова, А. Э. Талыпова, О. В. Левченко. – Москва: АБВ-пресс, 2019. – Гл. 5. – С. 169-202.
13. Эпилептические приступы и посттравматическая эпилепсия у пациентов с черепно-мозговой травмой / В. В. Крылов, А. Б. Гехт, А. В. Лебедева, М. В. Синкин, И. Л. Каймовский, И. С. Трифонов, О. О. Кордонская // Хирургия тяжелой черепно-мозговой травмы / под ред. В. В. Крылова, А. Э. Талыпова, О. В. Левченко. – Москва: АБВ-пресс, 2019. – Гл. 13. – С. 685-692.
14. Электроэнцефалография у пострадавших с черепно-мозговой травмой: метод. рек. №38 / сост. В. В. Крылов, А. А. Гринь, М. В. Синкин, А. Э. Талыпов, А. Б. Гехт, И. С. Трифонов, О. О. Кордонская, И. Б. Алейникова. – Москва: НИИ СП им. Н. В. Склифосовского, 2019. – 33с.
15. Особенности клинического течения и прогноз исходов тяжелой черепно-мозговой травмы / Е. Б. Васильева, А. Э. Талыпов, М. В. Синкин, С. С. Петриков // Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». - 2019. - Т. 8, № 4. - С. 423-429.
16. Синкин, М. В. Методология регистрации и описания электроэнцефалограмм у пациентов с угнетением уровня бодрствования / М. В. Синкин, Е. А. Баранова, И. Г. Комольцев // Медицинский алфавит. - 2019. - № 29(404). - Сер.: Современная функциональная диагностика. – № 3. – С. 17-24.
17. Инвазивная электроэнцефалография. Первый опыт применения у пострадавших с черепно-мозговой травмой / М. В. Синкин, А. Э. Талыпов, О. О. Кордонская, В. В. Крылов, А. А. Гринь // Хирургия черепно-мозговой и позвоночно-спинальной травмы: материалы гор. науч.-практ. конф., (Москва, 8 ноября 2019г.). - Москва: НПО ВНМ; НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского, 2019. – (Труды института, Т. 243.). – С. 20-22.
18. Voitenkov, V. Burst-suppression pattern is not always predicting poor prognosis in children / V. Voitenkov, M. Sinkin, N. Skripchenko // Clinical Neurophysiology. - 2019. - Vol. 130, N. 7: [Abstract 17<sup>th</sup> European Congress of Clinical Neurophysiology, (Warsaw 5-8 June 2019)]. - P. e47 (P31-T).
19. ЭЭГ у пациентов с угнетением уровня бодрствования. Методология описания и клинические примеры: учебно-метод. пособие для врачей. Ч.1 / сост. Е. А. Баранова, М. В. Синкин, Н. А. Костромова, Д. З. Мифтахова, Д. К. Мухамадиева. – Казань: КГМА, 2020. – 44 с.

20. ЭЭГ у пациентов с угнетением уровня бодрствования. Методология описания и клинические примеры: учебно-метод. пособие для врачей. Ч.2 / сост. Е. А. Баранова, М. В. Синкин, Н. А. Костромова, Д. З. Мифтахова, Д. К. Мухамадиева. – Казань: КГМА, 2020. – 32 с.
21. Баранова, Е. А. Трифазные волны на электроэнцефалограмме у пациентов с энцефалопатией и их диагностическое значение. Обзор литературы / Е. А. Баранова, М. В. Синкин // Медицинский алфавит. - 2020. - № 32. – Сер.: Современная функциональная диагностика. - Вып. 4. - С. 38-43.
22. Бессудорожный эпилептический статус с электрографическим паттерном трифазных волн / Е. А. Баранова, Т. В. Данилова, И. Р. Халитов, М. В. Синкин // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. - 2020. - Т. 14, № 1. - С. 97-103.
23. Выключение гигантской фузиформной аневризмы перикаллезной артерии с применением обходного шунтирования по типу «hemi-bonnet bypass». Случай из практики и обзор литературы / В. А. Лукьянчиков, И. В. Сенько, Н. А. Полунина, М. С. Староверов, И. В. Григорьев, М. В. Синкин, И. В. Тихомиров, Г. К. Гусейнова // Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. - 2020. - Т. 84, № 3. - С. 88-96.
24. Электrokортикография у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой / М. В. Синкин, А. Э. Талыпов, О. О. Кордонская, И. Г. Комольцев, А. А. Солодов, А. А. Гринь, В. В. Крылов // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. - 2020. - Т. 14, № 3. - С. 66-76.
25. Электроэнцефалография в остром периоде инсульта / М. В. Синкин, И. Л. Каймовский, И. Г. Комольцев, И. С. Трифионов, А. А. Штеклейн., М. Е. Цыганкова, А. Б. Гехт // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. - 2020. - Т. 120, № 8. - Вып. 2: Инсульт. - С. 10-16.
26. A Translational Study on Acute Traumatic Brain Injury: High Incidence of Epileptiform Activity on Human and Rat Electroencephalograms and Histological Correlates in Rats / I. G. Komoltsev, M. V. Sinkin, A. A. Volkova, E. A. Smirnova, M. R. Novikova, O. O. Kordonskaya, A. E. Talypov, A. B. Guekht, V. V. Krylov, N. V. Gulyaeva // Brain Sci. - 2020. – Vol. 10, N. 9. - P. 570-590.
27. Electrographic changes and mortality in early period of traumatic brain injury: From humans to animal model / I. Komoltsev, M. Novikova, A. Volkova, O. Kordonskaya, A. Talypov, M. Sinkin, N. Gulyaeva // European Journal of Neurology. - Vol. 27, Suppl. 1: Abstracts of the 6<sup>th</sup> Congress of the European Academy of Neurology (Virtual Congress, 23-25 May 2020). - P. 361. - Ab. EPR2164.
28. Длительное мониторирование электроэнцефалограммы у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой / М. В. Синкин, А. Э. Талыпов, А. А. Яковлев, О. О. Кордонская,

А. М. Теплышова, И. С. Трифонов, А. Б. Гехт, В. В. Крылов // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. - 2021. - Т. 121, № 5. - С. 62-67.

29. Русскоязычный словарь терминов, используемых в клинической электроэнцефалографии / М. В. Синкин, Н. Е. Кваскова, А. Г. Брутян, В. Ю. Ноговицын, А. А. Троицкий, И. В. Иванова, А. И. Белякова-Бодина, И. Г. Комольцев, А. А. Шарков, Н. Б. Архипова, А. В. Романова, И. В. Окунева, Е. А. Баранова, Е. С. Макашова, Е. Г. Селиверстова, Е. П. Богданова, О. Д. Ельшина, Т. А. Александрова, А. Н. Уляков, А. Г. Ашихмина, О. О. Рубцов // Нервные болезни. -2021.- № 1. -С. 83-88.

30. Электроэнцефалография и соматосенсорные вызванные потенциалы у больных коронавирусной инфекцией COVID-19. Опыт регистрации и использования телемедицинских технологий для анализа результатов / М. В. Синкин, Е. Г. Селиверстова, Л. Т. Хамидова, К. А. Попугаев, А. А. Гринь, С. С. Петриков // Медицинский алфавит. - 2021. – № 5. - Сер.: Современная функциональная диагностика. - № 1. - С. 7-11.

31. Electroencephalography in the Acute Phase of Stroke / M. V. Sinkin, I. L. Kaimovsky, I. G. Komoltsev, I. S. Trifonov, A. A. Shtekleyn, M. E. Tsygankova, A. V. Guekht // Neuroscience and Behavioral Physiology. - 2021. – Vol. 51, N. 5. - P. 559-564.

По теме диссертации получен 1 патент на изобретение:

Патент **2757371** Российская Федерация, МПК <sup>51</sup> А61В 17/00 (2006.01) А61В 5/251 (2021.01) А61В 5/26 (2021.01) А61М 25/10 (2013.01) Способ и устройство для интраоперационного мониторингования функциональной целостности кортико-спинального тракта при операциях на головном мозге / Лукьянчиков В. А. (RU), Синкин М. В. (RU), Горожанин В. А. (RU), Барбакадзе З. А. (RU), Крылов В. В. (RU); Патентообладатель(и): Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского», (ГБУЗ "НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ") (RU). - № 2020135876; заявл. 31.10.2020; опубл. 14.10.2021. - Бюл. № 29. -20с.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

БСЭС – бессудорожный эпилептический статус

ВК – временное клипирование внутримозговых артерии

ВМК – внутримозговое кровоизлияние

ВП – вызванные потенциалы

ВСА – внутренняя сонная артерия

ВЧК – внутричерепное кровоизлияние  
ГИ – геморрагический инсульт  
ГПР – генерализованные периодические разряды  
ГСТКТ – ганглио-спинально-таламо-кортикальный тракт  
ГТКП – генерализованный тонико-клонический приступ  
ДКТЧ – декомпрессионная трепанация черепа  
ЗИ – зубчатая извилина гиппокампа крысы  
ЗК – Зальцбургские критерии  
ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких  
ИИК – иктально-интериктальный континуум  
ИМ – ишемия мозга  
ИОМ – интраоперационный нейрофизиологический мониторинг  
КТ – компьютерная томография  
КСТ – кортикоспинальный тракт  
КЭ – каротидная эндартерэктомия  
ЛГД – латеральный гидродинамический удар  
МВП – моторный вызванный потенциал  
НВМК – нетравматическое внутримозговое кровоизлияние  
НВЧК – нетравматическое внутричерепное кровоизлияние  
НСАК – нетравматическое субарахноидальное кровоизлияние  
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения  
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии  
ОШ – отношение шансов  
ПД – потенциал действия  
ПР – периодические разряды  
РДА – ритмичная дельта активность  
РПП – ритмичные и периодические паттерны  
САД – систолического артериальное давление  
САК – субарахноидальное кровоизлияние  
СВ – комплекс спайк - волна  
СВП – сенсорные вызванные потенциалы  
СДГ – субдуральная гематома  
СМА – средняя мозговая артерия  
СрАД – среднее артериальное давление  
СС – сосудистый спазм  
ССВП – соматосенсорные вызванные потенциалы

ТВМК – травматическое внутримозговое кровоизлияние  
ТВЧК – травматическое внутричерепное кровоизлияние  
ТМО – твердая мозговая оболочка  
ТСАК – травматическое субарахноидальное кровоизлияние  
ТЭС – транскраниальная электростимуляция  
УГМ – ушиб головного мозга  
ФМС – фаза медленного сна  
ЧДД – частота дыхательных движений  
ЧМТ – черепно-мозговая травма  
ЧСС – частота сердечных сокращений  
ШИГ – шкала исходов Глазго  
ШКГ – шкала комы Глазго  
ЭА – эпилептиформная активность  
ЭАК – эпилептиформная активность у крыс  
ЭДГ – эпидуральная гематома  
ЭкоГ – электрокортикография  
ЭП – эпилептический приступ  
ЭР – эпилептиформные разряды  
ЭС – эпилептический статус  
ЭЭГ – электроэнцефалография  
TERSE – time-dependent electro-clinical risk stratification for electrographic seizures