

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ У ЖЕНЩИН В ВЕГЕТАТИВНОМ СОСТОЯНИИ (СИНДРОМЕ АРЕАКТИВНОГО БОДРСТВОВАНИЯ)

Кондратьева Е. А.¹, Иванова А. О.², Дрягина Н. В.¹, Кондратьев С. А.,
Ярмолинская М. И.², Иванова Н. Е.¹, Кондратьев А. Н.¹

¹РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»,

²ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта», Санкт-Петербург

RESULTS OF THE SEX HORMONES STUDY IN FEMALE VEGETATIVE STATE (UNRESPONSIVE WAKEFULNESS SYNDROME) PATIENTS

Kondratieva E. A.¹, Ivanova A. O.², Driagina N. V.¹, Kondratiev S. A.¹,
Yarmolinskaya M. I.², Ivanova N. E.¹, Kondratiev A. N.¹

¹Polenov Neurosurgical Institute branch of Almazov National Medical Research Centre

²The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D. O. Ott, St. Petersburg

РЕЗЮМЕ.

Известно, что у пациенток в вегетативном состоянии (ВС) — синдроме ареактивного бодрствования (САБ), как правило, наблюдается олиго- или аменорея. В ряде случаев отмечается возобновление менструальной реакции за несколько месяцев до восстановления сознания. Изучение гормонального статуса у женщин в ВС/САБ внесет вклад в понимание механизмов формирования устойчивого патологического состояния мозга, а также, возможно, позволит разработать подходы к терапии данной категории пациенток. Проведено исследование половых гормонов у 33 женщин с различной этиологией и длительностью ВС/САБ.

Целью исследования являлось изучение гонадотропной и овариальной функций пациенток в ВС/САБ. В результате проведенных исследований выявлено две формы овариальной недостаточности: гипогонадотропная у 42,86% пациенток и нормогонадотропная — у 57,14%.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вегетативное состояние, синдром ареактивного бодрствования, хронические нарушения сознания.

SUMMARY.

It is known that vegetative state (VS)/unresponsive wakefulness syndrome (UWS) patients usually have oligo- or amenorrhea. In some cases, there is a resumption of the menstrual reaction a few months before consciousness restoration. This study contributes understanding of the mechanisms of formation of a stable pathological state of the brain, and may also help to develop approaches to the treatment of this category of patients. Research of sex hormones in 33 female with different etiology and duration of VS/UWS was conducted.

The aim of the study was investigation of the gonadotropic and ovarian in VS/UWS female patients. As a result of the conducted research, two forms of ovarian insufficiency were revealed: hypogonadotropic in 42.86% and normogonadotropic in 57.14%.

KEYWORDS: vegetative state, unresponsive wakefulness syndrome, chronic disorders of consciousness.

Введение.

Нарушение сознания относят к хроническому, если в течение более 4 недель (28 дней) после повреждения головного мозга на фоне восстановления реакции бодрствования (открывания глаз) не отмечают признаков восстановления сознания, или поведенческие реакции неустойчивы и крайне ограничены в своих проявлениях [Пирадов М. А. и соавт., 2018; Пирадов М. А. и соавт., 2020; Giacino J. T. et al., 2018; Kondziella D. et al., 2020; Royal College of Physicians, 2020]. К основным формам хронических нарушений сознания (ХНС) относят ВС/САБ и состояние минимального сознания (СМС) [Пирадов М. А. и соавт., 2020; Giacino J. T. et al., 2018]. Последние десятилетия, благодаря совершенствованию современных методов интенсивной терапии, все больше пациентов

с тяжелым поражением центральной нервной системы (ЦНС) переходит из состояния комы в ХНС, эта тенденция характерна для всего мира [Пирадов М. А. и соавт., 2016; Пирадов М. А. и соавт., 2020, Van Eyr W. S. et al., 2015; Schnakers C., Laureys S., 2018]. Согласно анализу литературных источников, работы, посвященные изучению гормонального статуса у пациентов с ХНС, встречаются редко. Наиболее подробные исследования выполнены более 20 лет назад. Например, в статье «Эволюция гипоталамо-питуитарно-адренокортикоидных гормонов и воспалительных цитокинов у пациентов в персистирующем вегетативном состоянии», опубликованной в 1998 г. I. Munno и соавторы [1998] приводят данные об измерении уровня пролактина, соматотропного гормона (СТГ), тиреотропного гормона (ТТГ),

кортизола, а также интерлейкинов (ИЛ) 1,6 и фактора некроза опухоли (ФНО) у 27 пациентов в ВС/САБ и у 16 пациентов с хорошим исходом, у которых после периода комы восстановилось сознание.

Ранее, в 1989 г. были опубликованы результаты изучения функции передней доли гипофиза у 33 пациентов в ВС/САБ [Yoshimoto H., Uozumi T., 1989]. Таким образом, работ по изучению изменения уровня гормонов у пациентов с ХНС в настоящий момент недостаточно, эта проблема требует дальнейшего изучения. Занимаясь пациентами в ВС/САБ последние 20 лет, мы отметили, что у всех женщин репродуктивного возраста в период нахождения в ВС/САБ отмечается аменорея, однако, подробных исследований причин аменореи у женщин с ХНС мы не нашли.

Цель исследования: изучение гонадотропной и овариальной функций пациенток с ХНС.

Материалы и методы.

Проведено обследование 33 пациенток в ВС/САБ в возрасте от 18 до 42 лет с продолжительностью нарушения сознания в среднем 3,57 месяцев (от 1 месяца до 7 лет). Исследование половых гормонов у женщин в ВС/САБ включало определение уровня эстрадиола, прогестерона, общего тестостерона, лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Забор крови проводили трехкратно в период госпитализации (один раз в неделю).

Результаты.

У обследованных пациенток в ВС/САБ в зависимости от уровня ФСГ и ЛГ можно было выделить два типа гонадотропной недостаточности функции яичников: гипо- и нормогонадотропную. Гипогонадотропная недостаточность была выявлена в 14 наблюдениях, нормогонадотропная — в 19. Гипергонадотропная недостаточность яичников у обследованных пациенток не диагностирована. У всех пациенток был низкий уровень эстрадиола. У 17 пациенток была выявлена выраженная гипоестрадиолемиа — у 7 женщин с гипогонадотропной недостаточностью, у 10 — с нормогонадотропной овариальной недостаточностью (уровень эстрадиола при первоначальном обследовании составил менее 100 пмоль/л). У 10 пациенток также отмечено снижение уровня эстрадиола (в диапазоне от 100 до 150 пмоль/л — у 5 с гипогонадотропной и у 5 пациенток — с нормогонадотропной овариальной недостаточностью). Таким образом, лишь у 6 пациенток в ВС/САБ уровень эстрадиола находился в пределах референсных значений. Гирсутизм (избыточный рост волос на руках, ногах, верхней губе и подбородке) был отмечен у 18-ти пациенток. Однако, уровень общего тестостерона превышал референсные показатели только в одном наблюдении — у пациентки, которая находилась в ВС/САБ более 7 лет. В таблицах 1 и 2 представлены уровни гонадотропинов и половых стероидных гормонов у пациентов с нормо- и гипогонадотропной овариальной недостаточностью.

У большинства обследованных пациенток в ВС/САБ репродуктивного возраста появление менструальной реакции предшествовало и/или сопровождалось появлением первых признаков сознания в период от 1 до 4 месяцев. У всех пациенток, оставшихся в ХВС, наблюдалась олигоменорея или аменорея. Приведем несколько клинических примеров.

Пациентка Ш., 26 лет (история болезни № 2902/С 2012), перенесла церебросубарахноидальное кровоизлияние (ЦСАК) в связи с разрывом артериовенозной мальформации, период комы длился 1 месяц с последующим выходом в ВС/САБ. Поступила в отделение через 2 месяца. Суммарная оценка по шкале CRS-R — 6 баллов, уровень сознания — ВС/САБ. После нарушения сознания менструальная реакция отсутствовала, длительность олигоменореи на момент осмотра составила 3 месяца. Менструального цикла не было с момента развития комы. По результатам гормонального обследования установлена гипогонадотропная форма овариальной недостаточности (пациентка № 22 в таблице 1), также следует отметить выраженную гипоестрадиолемию. В неврологическом статусе преобладала экстрапирамидная симптоматика, что соответствовало четвертому паттерну течения. При оценке по шкале CRS-R через месяц после поступления в отделение динамики не выявлено — 6 баллов, уровень сознания не превышал ВС. Восстановление менструального цикла произошло через 5 месяцев от момента ЦСАК, а первые признаки восстановления сознания отмечены через 7 месяцев (спустя 2 месяца после появления менструальной реакции). При осмотре пациентки через 12 месяцев — уровень сознания соответствовал выходу из состояния минимального сознания (ВМС) — 22 балла по шкале CRS-R. При повторном обследовании уровень половых гормонов был в пределах нормальных значений.

Пациентка К., 26 лет, до болезни отсутствие наступления менархе, на основании проведенного обследования у детского гинеколога патологии не выявлено. После ЦСАК в 14 лет в результате разрыва артериовенозной мальформации 5 лет находилась в ВС/САБ, затем появились признаки восстановления сознания до уровня СМС «минус». После периода первичной аменореи, менархе наступило в 19 лет, через 5 лет нахождения в ВС/САБ. Как отмечают родители пациентки, появление менструации совпало с первыми попытками перевести взор по просьбе. Менструации длились по 5–7 дней и были нерегулярными и скудными (по типу олигоменореи). По данным гормонального обследования после появления менструации установлена нормогонадотропная недостаточность яичников. Результаты гормонального исследования представлены в таблице 1 (пациент № 4). Выявлена нормогонадотропная овариальная недостаточность.

Таблица 1

Результаты гормонального обследования пациенток с нормогонадотропной недостаточностью яичников

Этиология ВС/САБ	Исследуемые гормоны				
	Эстрадиол, пмоль/л (73,4–587,2)	ЛГ, МЕ/л (1,1–11,6)	ФСГ, МЕ/л (2,8–14,4)	Прогестерон, нмоль/л (0–3,6)	Тестостерон, нмоль/л (0–2,77)
1	2	3	4	5	
Пациент № 1, гипоксия	146,8	9,42	3,59	1,72	2,7274
	180,2	16,60	5,20	2,07	3,11
Пациент № 2, гипоксия	<73,4	0,29	3,40	3,0	–
	<73,4	0,32	4,70	3,16	–
Пациент № 3, менингоэнцефалит	<73,4	0,5610	4,22	<0,636	–
	86,25	1,25	7,06	1,18	–
Пациент № 4, ЦСАК	146,80	3,00	4,89	1,78	–
	147,90	3,27	5,03	2,89	–
	<73,4	1,99	4,95	–	–
	<73,4	5,20	8,12	–	–
	<73,4	1,92	4,54	–	–
	<73,4	5,63	6,16	0,82	–
Пациент № 5, ЧМТ	0	3,94	6,16	–	–
	113,0	1,75	8,09	<0,64	–
	<73,4	0,21	4,8	1,54	–
	<73,4	0,3	4,65	<0,64	–
Пациент № 6, гипоксия	<73,4	0,28	3,93	0,83	–
	<73,4	0,91	3,87	<0,64	–
	198,9	8,67	5,73	<0,64	<0,694
Пациент № 7, гипоксия	107,5	0,69	2,98	0,95	<0,694
	291	5,51	4,67	0,8	<0,694
	<73,4	1,95	4,45	<0,64	<0,694
Пациент № 8, гипоксия	<73,4	0,43	2,81	<0,64	<0,694
	<73,4	2,16	14,4	<0,64	<0,694
Пациент № 9, гипоксия	<73,4	0,32	4,41	<0,64	<0,694
	<73,4	0,36	7,01	<0,64	<0,694
	<73,4	1,63	7,72	<0,64	<0,694
Пациент № 10, гипоксия	<73,4	2,07	5,0	<0,64	1,6483
	<73,4	2,05	5,01	<0,636	1,7281
	<73,4	3,45	5,06	<0,636	0,6940
Пациент № 11, гипоксия	135,79	0,29	2,78	1,38	0,7148
	110,1	1,25	3,89	1,037	<0,694
Пациент № 12, ЧМТ	77,8	0,15	2,84	<0,64	<0,694
Пациент № 13, ЧМТ	462,42	11,8	5,79	3,6	1,3325
Пациент № 14, ЦСАК	165,9	0,33	2,99	<0,64	<0,694
	127,7	0,9	4,75	0,68	<0,694
	96,15	1,86	7,96	0,85	<0,694
Пациент № 15, гипоксия	116,34	6,2	9,67	<0,64	1,100
Пациент № 16, менингоэнцефалит	205,88	13,3	6,73	1,94	2,6025
Пациент № 17, ЧМТ	<73,4	0,27	4,29	0,7	<0,694
	<73,4	0,26	2,3	0,75	<0,694
	192,68	0,243	2,6	1,37	0,7530
Пациент № 18, менингоэнцефалит	97,26	2,18	6,65	2,83	0,7599
	145,7	0,37	2,85	1,12	<0,694

Таблица 2

Результаты гормонального обследования пациенток с гипогонадотропной недостаточностью яичников

Этиология	Исследуемые гормоны				
	Эстрадиол, пмоль/л	ЛГ, МЕ/л	ФСГ, МЕ/л	Прогестерон, нмоль/л	Тестостерон, нмоль/л
Пациент № 20, Менингоэнцефалит	215,43	0,20	0,24	2,67	–
	75,60	0,18	0,14	–	–
	<73,4	0,11	0,22	–	–
	<73,4	0,61	4,25	–	–
Пациент № 21, ЦСАК	<73,4	<0,1	0,39	–	–
Пациент № 22, ЧМТ	103,86	0,88	2,12	2,67	–
	<73,4	0,7	2,47	1,84	–
	<73,4	0,72	2,45	2,19	–
Пациент № 23, Гипоксия	0	0,15	0,53	0,64	0,70
Пациент № 24, Гипоксия	<73,4	<0,1	1,16	<0,64	<0,7
Пациент № 25, Гипоксия	132,5	0,18	1,71	1,4	1,14
	92,12	0,14	1,58	1,34	<0,7
Пациент № 26, ЧМТ	<73,4	0,33	0,98	0,98	0,7
	92,12	0,46	1,26	1,11	0,7
Пациент № 27, Гипоксия	<73,4	0,29	0,95	1,63	0,7
	<73,4	0,36	1,41	1,04	0,7
	<73,4	0,32	1,17	1,42	0,7
Пациент № 28, Гипоксия	124,41	0,54	2,44	–	–
	75,6	0,42	2,5	–	–
Пациент № 29, ЧМТ	116,7	0,41	2,28	0,73	<0,7
Пациент № 30, Гипоксия	152,67	1,02	1,78	8,89	1,18
Пациент № 31, ЧМТ	<73,4	<0,1	0,28	0,78	<0,7
	85,14	0,18	1,44	<0,64	<0,7
Пациент № 32, Гипоксия	75,6	<0,1	0,23	1,4	0,9
Пациент № 33, ЧМТ	103,86	0,27	1,46	1,5	<0,7
	162,58	0,25	1,44	2,4	<0,7
	80,37	0,3	2,14	2,43	<0,7

Заключение.

Для изучения взаимосвязи нарушения сознания и овариальной функции у пациенток с ХНС, на наш взгляд, необходим мультидисциплинарный подход с участием акушеров-гинекологов для изучения функции репродуктивной системы. Изучение процессов, лежащих в основе развития олиго-/аменореи у пациенток в ВС/САБ, важно для понимания того, когда аменорея является приспособительной реакцией, а когда, наоборот, имеет патологический характер и, возможно, поддерживает сложившуюся в мозге патологическую интеграцию функций — аллостаз. Возможно, во втором случае разработка методик коррекции недостаточности уровня половых гормонов с применением гормональной заместительной терапии будет способствовать сокращению сроков восстановления сознания и улучшению исходов у данной группы пациентов.

Финансирование.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19–29–01066/20

ORCID авторов:

Кондратьева Екатерина Анатольевна — 0000-0001-6362-6543

Кондратьев Сергей Анатольевич — 0000-0001-5028-5938

Иванова Наталья Евгеньевна — 0000-0003-2790-0191

Иванова Алина Олеговна — 0000-0003-0792-3337

Ярмолинская Мария Игоревна — 0000-0002-6551-4147

eLibrary SPIN: 3686–3605, Researcher ID P-2183–2014

Кондратьев Анатолий Николаевич — 0000-0002-7648-2208

Список литературы:

1. Пирадов, М. А. Хронические нарушения сознания: терминология и диагностические критерии. Результаты первого заседания Российской рабочей группы по проблемам хронических нарушений сознания / М. А. Пирадов, Н. А. Супонева, И. А. Вознюк, А. Н. Кондратьев и др. // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. — 2020. — 14(1). — С. 5–16.
2. Пирадов, М. А. Возможности современных методов нейровизуализации в изучении спонтанной активности головного мозга в состоянии покоя / М. А. Пирадов, Н. А. Супонева, Ю. А. Селиверстов [и др.] // *Неврол. журн.* — 2016. — № 21(1). — С. 4–12.
3. Пирадов М. А. Структурно–функциональные основы хронических нарушений сознания / М. А. Пирадов, Н. А. Супонева, Д. В. Сергеев [и др.] *Анналы клин. и эксперим. неврологии*. — 2018. — Т. 12, № 5. — С. 6–15.
4. Giacino, J. T. Practice guideline update recommendations summary: disorders of consciousness: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology; the American Congress of Rehabilitation Medicine; and the National Institute on Disability, Independent Living, and Rehabilitation Research / J. T. Giacino, D. I. Katz, N. D. Schiff et al. // *Neurology*. — 2018. — Vol. 91, № 10. — P. 450–460.
5. Kondziella, D. European Academy of Neurology guideline on the diagnosis of coma and other disorders of consciousness [Electronic resource] / D. Kondziella, A. Bender, K. Diserens et al. // *Eur. J. Neurol.* — 2020. — Vol. 23. — Access mode: <http://doi.org/10.1111/ene.14151>.
6. Munno I. Evaluation of hypothalamic–pituitary–adrenocortical hormones and inflammatory cytokines in patients with persistent vegetative state / I. Munno, S. Damiani, R. Scardapane et al. // *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* — 1998. — Vol. 20, № 4. — P. 519–522.
7. Royal College of Physicians. Prolonged disorders of consciousness following sudden onset brain injury: National clinical guidelines. — London, 2020. — 200p.
8. Schnakers, C. Steven Laureys (eds.) *Coma and Disorders of consciousness*, second edition, Springer 2018
9. Van Erp, W. S. The vegetative state: prevalence, misdiagnosis, and treatment limitations / W. S. van Erp, J. C. M. Lavrijsen, P. E. Vos et al. // *J. Am. Med. Dir. Assoc.* — 2015. — Vol. 16, № 1. — P. 85.e9–85.e14.
10. Yoshimoto, H. Anterior pituitary function in the vegetative state / H. Yoshimoto, T. Uozumi // *Neurol. Med. Chir (Tokyo)*. — 1989. — Vol. 29, № 6. — P. 490–495.