

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГАЛЯЦИОННЫХ АНЕСТЕТИКОВ В ЛЕЧЕНИИ УСТОЙЧИВОГО ПАТОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С ДЛИТЕЛЬНЫМ НАРУШЕНИЕМ СОЗНАНИЯ

Кондратьева Е. А.¹, Лестева Н. А.¹, Айбазова М. И.¹, Кондратьев С. А.¹,
Рыжкова Д. В.², Дрягина Н. В.¹, Иванова Н. Е.¹, Кондратьев А. Н.¹

¹ РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал НМИЦ им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург

² ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова», Санкт-Петербург

USE OF THE INHALATIONAL ANESTHETICS IN TREATMENT OF STABLE PATHOLOGICAL CONDITION OF THE BRAIN IN PATIENTS WITH PROLONGED DISORDER OF CONSCIOUSNESS

Kondratyeva E. A.¹, Lesteva N. A.¹, Aybazova M. I.¹, Kondratyev S. A.¹, Ryzhkova D. V.²,
Dryagina N. V.¹, Ivanova N. E.¹, Kondratyev A. N.¹

¹ RNSI n. a. A. L. Polenov at Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg

² Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg

РЕЗЮМЕ. Лечение пациентов с длительным нарушением сознания (ДНС) остается актуальной проблемой. Наличие гиперкинетического синдрома у пациента с ДНС увеличивает сроки лечения в стационаре, затрудняет проведение реабилитационных мероприятий и ухудшает исход. Целью нашей работы явилась разработка метода лечения пациентов с ДНС с гиперкинетическим синдромом. Показаны результаты применения ингаляционного анестетика севофлюрана у 11 пациентов с ДНС со стойким гиперкинетическим синдромом. При оценке результатов терапии по шкале гиперкинезов, разработанной в РНХИ, полностью купированы гиперкинезы у 2 пациентов, уменьшилась выраженность гиперкинезов по шкале на 3–7 баллов у 6 пациентов, не отмечено эффекта от терапии у 3 пациентов. Положительный эффект (исчезновение или уменьшение степени выраженности миоклоний) был стойким: клинический эффект оценивался сразу после окончания сеанса «лечебного наркоза», на следующий день и через 1 месяц. Таким образом, ингаляционный анестетик севофлюран может быть эффективен в лечении стойкого гиперкинетического синдрома у пациентов с ДНС.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: длительные нарушения сознания, синдром безответного бодрствования, вегетативное состояние, гиперкинетический синдром, ингаляционная анестезия, севофлюран.

ABSTRACT. Treatment of patients with prolonged disorder of consciousness (PDC) remains an actual problem. Presence of hyperkinetic syndrome in PDC patients increases the duration of hospital treatment. Aim of our research was development of treatment protocol for PDC patients with hypertensive syndrome. Results of use of volatile anesthetic sevoflurane in 11 PDC patients with persistent hyperkinetic syndrome are presented. When evaluating the results of therapy on the scale of hyperkineses developed at RNSI, hyperkineses was completely cured in 2 patients, the severity of hyperkineses on the scale decreased by 3–7 points in 6 patients, the effect of therapy in 3 patients was not observed. The positive effect (disappearance or reduction of the severity of myoclonias) was persistent: clinical effect was evaluated immediately after the end of the «therapeutic anesthesia» session, the next day and 1 month later. Thus, volatile anesthetic sevoflurane can be effective in the treatment of persistent hyperkinetic syndrome in PDC patients.

KEY WORDS: prolonged disorder of consciousness, unresponsive wakefulness syndrome, vegetative state, hyperkinetic syndrome, inhalational anesthetics, sevoflurane.

Длительными считаются нарушения сознания, сохраняющиеся более 28 дней [1]. К основным вариантам длительных нарушений сознания (ДНС) относят вегетативное состояние/синдром безответного бодрствования (ВС/СББ) и состояние минимального сознания (СМС). У пациентов в ВС/СББ наблюдается диссоциация в виде сохранности реакции бодрствования и отсутствия признаков осознания себя и окружающего, при этом функция ствола головного мозга сохранна [2, 3]. Состояние минимального сознания характеризуется появлением первых признаков сознания — фик-

сации взора и выполнения простых заданий [4]. У части пациентов с ДНС наблюдается гиперкинетический синдром в виде миоклонических подергиваний в различных группах мышц, хореатетонидных движений рук, гемибаллизма [5]. Гиперкинетический синдром у пациентов с ДНС сложно поддается лечению и часто приобретает характер статуса, когда гиперкинезы уменьшаются или полностью исчезают только во время сна [6]. Как правило, в период бодрствования различные внешние стимулы (прикосновение, громкий звук, болевая стимуляция и т.д.) вызывают усиление

гиперкинеза. При тяжелых вариантах течения гиперкинезов у пациентов с ДНС требуется перевод в отделение интенсивной терапии для продленной седации. Наличие гиперкинезов не только существенно ограничивает возможность оказания помощи в восстановительном лечении и реабилитации больных, но и создает постоянную патологическую афферентацию, что препятствует реализации механизмов саногенеза. Применяемые в лечении данной категории больных противосудорожные и седативные препараты (вальпроевая кислота, левитирацетам, клоназепам и т.д.) имеют многочисленные побочные эффекты: снижение уровня бодрствования, лекарственно-индуцируемые поражения печени, развитие тромбоцитопений и т.д. В отделении анестезиологии-реанимации РНХИ им. проф. А.Л. Поленова предложен метод интенсивной терапии генерализованных миоклоний у пациентов с ДНС с применением ингаляционного анестетика севофлурана и последующего введения внутривенного анестетика кетамина [7].

Материалы и методы. В период с 2007 по 2018 гг по данной методике проведено лечение 11 пациентов с ДНС с устойчивыми генерализованными миоклониями в возрасте от 1 года до 56 лет. Средняя продолжительность ДНС 5 ± 2 месяца. Причинами ДНС являлись: перинатальная энцефалопатия — 1 пациент, последствия ЧМТ — 1 пациент, последствия герпетического энцефалита — 1 пациент, последствия клещевого энцефалита — 1 пациент, последствия остановки сердечной деятельности — 7 пациентов. Оценка неврологического статуса проводилась по шкале восстановления после комы (CRS-R) [8].

Оценка выраженности гиперкинезов осуществлялась до и на следующий день после проведения анестезии по шкале, разработанной в РНХИ им. А.Л. Поленова. Согласно данной шкале мышечные сокращения оцениваются в различных мышечных группах в течение 10 секунд, количество наблюдаемых сокращений соответствует балльной оценке и заносится в специально разработанную таблицу

(таблица 1).

У всех пациентов продолжительность гиперкинетического синдрома составила более 3 месяцев. Гиперкинезы были представлены постоянными сокращениями мышц лица (преимущественно круговые мышцы рта и круговая мышца глаза), быстрыми подергиваниями мышц рук и ног. У одного пациента в ВС/СББ наблюдалась дистония с поворотом головы влево и отведением рук в стороны. Гиперкинезы имели преимущественно подкорковый генез и сопровождались эпилептической активностью на ЭЭГ только у двух пациентов: с последствием клещевого энцефалита и остановкой сердечной деятельности. У всех пациентов гиперкинезы полностью купировались при засыпании (таблица 2).

Все пациенты до лечения по данной методике проходили курсы лечения в отделениях реанимации других стационаров с применением пероральных и внутривенных форм седативных и противосудорожных препаратов без значимого клинического эффекта. Вводный наркоз, в случае необходимости интубации трахеи, проводился по следующей схеме: пропофол 2–3 мг/кг, рокурония бромид 0,6 мг/кг, фентанил 3–5 мкг/кг и клонидин (клофелин) 0,5–0,7 мкг/кг. Выполнялась преоксигенация через лицевую маску, интубация трахеи, перевод пациента на ИВЛ. В случае, когда пациент был трахеотомирован, вводный наркоз ограничивался введением пропофола 2–3 мг/кг, пациент переводился на ИВЛ, и начиналась подача ингаляционного анестетика. Поддержание анестезии: ингаляционное введение севофлурана (2,0–3,0 об%, МАК 0,8–0,9). Дополнительно в течение 2-го — 4-го часов лечебного наркоза назначалась непрерывная внутривенная инфузия кетамина в дозе 1–2 мг/кг-час. ИВЛ проводилась по полужакрытому контуру в режиме «Pressure control» или «Pressure support» с параметрами, соответствующими нормовентиляции под контролем капнометрии и анализа газов артериальной крови. Дополнительного введения мышечных релаксантов не требовалось, анестезию проводили

Таблица 1.

Шкала оценки гиперкинезов у пациентов с длительным нарушением сознания (разработана и валидирована в РНХИ им. А.Л. Поленова)

	0 баллов нет миоклоний	1 балл 1–3 миоклонии	2 балла 4–10 миоклоний	3 балла >10 миоклоний
Л1 Верхняя часть лица (по линии кончика носа) — мышцы лба и круговые мышцы глаз				
Л2 Нижняя часть лица — круговая мышца рта, язык				
Р1 Правая рука				
Р2 Левая рука				
Н1 Правая нога				
Н2 Левая нога				
Т Мышцы живота				

Оценка по этой шкале записывается в виде формулы и общего значения баллов.

Например, формула: $L_1 0 L_2 3 P_1 1 P_2 0 H_1 0 H_2 1 T 0$, суммарный балл — 5

Таблица 2.

Оценка гиперкинезов у всех обследованных пациентов по шкале, разработанной в РНХИ им. А.Л. Поленова, до и после проведения анестезии

Пациент	Этиология	Формула и суммарный балл до анестезии	Формула и суммарный балл через 1 сутки после проведения анестезии
Пациент 1	Остановка сердечной деятельности	$L_1 1 L_2 0 P_1 1 P_2 1 H_2 1 T_0$ 6 баллов	$L_1 0 L_2 0 P_1 1 P_2 0 H_1 0 H_2 1 T_0$ 2 балла
Пациент 2	Герпетический энцефалит	$L_1 3 L_2 3 P_3 3 P_2 3 H_3 3 H_2 3 T_3$ 21 балл	$L_1 2 L_2 2 P_2 2 P_2 2 H_2 2 H_2 3 T_3$ 15 баллов
Пациент 3	Перинатальная энцефалопатия	$L_1 0 L_2 0 P_1 1 P_2 1 H_1 1 H_2 1 T_0$ 4 балла	$L_1 0 L_2 0 P_1 0 P_2 0 H_1 0 H_2 0 T_0$ 0 баллов
Пациент 4	Остановка сердечной деятельности	$L_1 0 L_2 0 P_2 2 P_2 2 H_2 2 H_2 2 T_0$ 8 баллов	$L_1 0 L_2 0 P_1 1 P_2 1 H_1 0 H_2 0 T_0$ 2 балла
Пациент 5	Остановка сердечной деятельности	$L_1 3 L_2 3 P_1 1 P_2 1 H_1 0 H_2 0 T_0$ 8 баллов	$L_1 2 L_2 2 P_1 1 P_2 0 H_1 0 H_2 0 T_0$ 5 баллов
Пациент 6	Клещевой энцефалит	$L_1 3 L_2 3 P_3 3 P_2 3 H_3 3 H_2 3 T_0$ 18 баллов	$L_1 3 L_2 3 P_3 3 P_2 3 H_3 3 H_2 3 T_0$ 18 баллов
Пациент 7	Остановка сердечной деятельности	$L_1 3 L_2 3 P_3 3 P_2 3 H_1 0 H_2 0 T_0$ 12 баллов	$L_1 2 L_2 1 P_1 1 P_2 1 H_1 0 H_2 0 T_0$ 5 баллов
Пациент 8	ЧМТ	$L_1 0 L_2 0 P_1 1 P_2 2 H_1 0 H_2 0 T_0$ 3 балла	$L_1 0 L_2 0 P_1 0 P_2 0 H_1 0 H_2 0 T_0$ 0 баллов
Пациент 9	Остановка сердечной деятельности	$L_1 3 L_2 3 P_1 1 P_2 1 H_1 0 H_2 0 T_0$ 8 баллов	$L_1 1 L_2 1 P_1 1 P_2 1 H_1 0 H_2 0 T_0$ 4 балла
Пациент 10	Остановка сердечной деятельности	$L_1 1 L_2 1 P_2 2 P_2 2 H_1 0 H_2 0 T_1$ 7 баллов	$L_1 1 L_2 1 P_2 2 P_2 2 H_1 0 H_2 0 T_1$ 7 баллов
Пациент 11	Остановка сердечной деятельности	$L_1 2 L_2 1 P_2 2 P_2 0 H_1 0 H_2 0 T_0$ 5 баллов	$L_1 2 L_2 1 P_2 2 P_2 0 H_1 0 H_2 0 T_0$ 5 баллов

в течение 24 часов. Во время анестезии осуществляли непрерывный контроль параметров гемодинамики: систолического, диастолического, среднего артериального давления (АД) неинвазивным методом, частоты сердечных сокращений, мониторинг электрокардиограммы, термометрия с помощью ректального датчика, пульсоксиметрия, контроль напряжения углекислого газа в конце выдоха.

Результаты проводимой терапии были оценены на следующие сутки после проведения анестезии по шкале гиперкинезов: полностью купированы гиперкинезы у двух пациентов (пациенты № 3 и 8), уменьшилась выраженность гиперкинезов по шкале минимум на 3, а максимум на 7 баллов у шести пациентов (пациенты № 1, 2, 4, 5, 7, 9), не было эффекта от терапии у трех пациентов (пациенты № 6, 10, 11). Положительный эффект (исчезновение или уменьшение степени выраженности миоклоний) был стойким: клинический эффект оценивался сразу после окончания сеанса «лечебного наркоза», на следующие сутки и через 1 месяц. Осложнений данной методики и нежелательных и побочных эффектов после проведенного курса терапии не было. Не отмечено эффекта у 3 пациентов. Оценка по шкале CRS-R при поступлении в отделение реанимации РНХИ и через месяц после лечения представлена в таблице 3.

При оценке сознания по шкале восстановления после комы (CRS-R) у трех пациентов (№ 6, 10, 11) без снижения интенсивности гиперкинетического синдрома положительной динамики в изменении сознания также не отмечено. У пяти пациентов зна-

Таблица 3.

Оценка сознания по шкале восстановления после комы (CRS-R) (жирным шрифтом выделены пациенты, у которых не отмечено уменьшение гиперкинезов после проведения анестезии)

	Этиология	CRS-R при поступлении	CRS-R через 1 месяц
Пациент 1	Остановка сердечной деятельности	12	14
Пациент 2	Герпетический энцефалит	5	12
Пациент 3	Перинатальная энцефалопатия	5	5
Пациент 4	Остановка сердечной деятельности	5	5
Пациент 5	Остановка сердечной деятельности	8	11
Пациент 6	Последствия клещевого энцефалита	6	6
Пациент 7	Остановка сердечной деятельности	6	12
Пациент 8	ЧМТ	9	10
Пациент 9	Остановка сердечной деятельности	6	6
Пациент 10	Остановка сердечной деятельности	6	6
Пациент 11	Остановка сердечной деятельности	3	3



Рис. 1

Пациентка (№ 1 в таблице) после остановки сердечной деятельности в состоянии гиперкинеза с постоянными насильственными движениями в ногах и руках, поворотом головы и зажмуриванием глаз.



Рис. 2

Пациент (№ 10 в таблице) после остановки сердечной деятельности, гиперкинез с дистонией с разведением рук в стороны. На фото — момент проведения анестезии — руки остаются в прежней патологической позе после седации, что обусловлено сформировавшимися контрактурами.

чительное уменьшение выраженности или полное исчезновение гиперкинетического синдрома сопровождалось расширением сознания (№ 1, 2, 5, 7, 8), однако, у трех пациентов регресс гиперкинезов не привел к повышению уровня сознания (№ 3, 4, 9).

Следует подчеркнуть, что к потенциальным рискам данного метода лечения могут быть отнесены любые осложнения общей анестезии, таким образом, этап проведения «лечебного наркоза» требует соблюдения всех стандартов проведения анестезиологического пособия и должен осуществляться в условиях отделения анестезиологии и реанимации.

Обсуждение.

Предлагаемый нами подход в лечении гиперкинезов основан на разработках отечественной школы патофизиологии (Бехтерева Н.П., Крыжановский Г.Н.) об устойчивых патологических состояниях мозга и формировании генератора патологического усиленного возбуждения (ГПУВ) [9].

ГПУВ — это агрегат гиперактивных нейронов, продуцирующих чрезмерный неконтролируемый поток импульсов, который образуется в поврежденной центральной нервной системе (ЦНС) из первично или вторично измененных нейронов [10]. Различные варианты гиперкинезов и пароксизмальный синдром с точки зрения данной теории являются клиническим проявлением активности ГПУВ в ЦНС. Крыжановский Г.Н. и Бехтерева Н.П. наглядным примером ГПУВ считали эпилептический очаг в коре головного мозга, экстрапирамидные нарушения [10].

В остром периоде гипоксического или травматического поражения мозга ГПУВ может сформироваться в подкорковых ядрах, что в дальнейшем обуславливает возникновение гиперкинезов. В дальнейшем гиперкинезы, как проявления патологической деятельности головного мозга, существенно ограничивают возможности восприятия мозгом внешней информации и дальнейшей реабилитации.

Одним из вариантов подавления ГПУВ является искусственное формирование фармакологической доминанты, которая создает условия для подавления активности ГПУВ и распада патологической системы, что клинически проявляется в снижении выраженности гиперкинезов или их полного купирования.

Подтверждением концепции формирования ГПУВ в подкорковых отделах мозга является гиперактивность ядер по данным позитронно-эмиссионной томографии с фтордезоксиглюкозой ПЭТ ФДГ, наблюдаемую у 3 из 4 пациентов, которым был выполнен данный метод исследования (рис. 3).

В структуре «лечебного наркоза», применяемого для лечения гиперкинетического синдрома у пациентов в отделении анестезиологии-реанимации РНХИ А.Л. Поленова, применялись севофлюран и кетамин [11]. Известно, что практически все общие анестетики, включая летучие, снижают скорость метаболизма головного мозга. При этом общие анестетики блокируют ту часть метаболизма мозга (ММ), которая обеспечи-

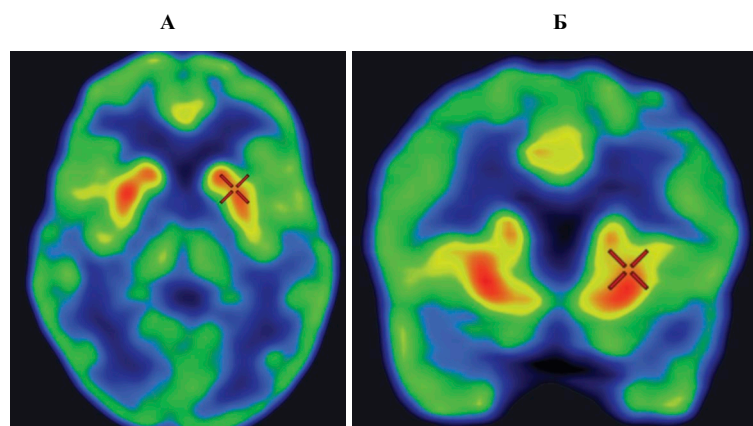


Рис. 3 ПЭТ изображения головного мозга ^{18}F -фтордезоксиглюкозой в аксиальной (А) и корональной (Б) проекциях. На фоне выраженного гипометаболизма коры больших полушарий отмечается гиперметаболизм глюкозы в головках хвостатых ядер и в лентиккулярных ядрах обоих полушарий головного мозга.

вают процессы биоэлектrogenеза, не оказывая влияния на метаболизм, обеспечивающий процессы клеточного гомеостаза [12]. Исследования на здоровых людях с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) показали, что севофлуран в дозе 1 МАК дозозависимо понижает ММ и мозговой кровоток (МК). МК и скорость метаболизма понижаются приблизительно на 50% и 50–60% соответственно [13]. Интересно, что существует региональное распределение изменений МК и ММ в ответ на воздействие севофлурана: в концентрации 1 МАК он вызывает снижение МК в коре и увеличение в мозжечке [14].

Что касается влияния летучих анестетиков на спонтанную биоэлектрическую активность, то описан epileptogenic потенциал севофлурана у пациентов с височной эпилепсией: так, введение севофлурана в концентрации 1 МАК выявляло широко распространенную судорожную активность на ЭЭГ [15]. Описаны случаи развития тонико-клонических судорог у пациентов без эпилепсии в анамнезе при пробуждении после анестезии севофлураном [16]. Регистрируемая epileptiformная активность на фоне анестезии севофлураном совпадает с существенным увеличением МК, указывая, таким образом, на сохранность сопряжения между метаболизмом и кровотоком [17].

Включение в структуру предлагаемой авторами методики «лечебного наркоза» кетамина обусловлено его воздействием на N-метил-D-аспартат (NMDA) — рецепторы. Известно, что активация NMDA-рецепторов играет важную роль в гиперактивации и epileptization нейронов. Кетамин избирательно угнетает функцию нейронов в участках коры (особенно ассоциативных зон) и таламуса, одновременно стимулируя лимбическую систему, гиппокамп. Этот процесс создает функциональную дезорганизацию неспецифических путей среднего мозга и области таламуса [18], вызывая так называемую диссоциативную анестезию. В субнаркозных дозах (0,2–0,3 мг/кг) кетамин может повысить общий уровень ММ на 25% [19]. Наибольшее повышение про-

исходит в лобных долях и в коре передних отделов опоясывающей извилины. Коммерческий препарат кетамина содержит два энантиомера: (S)-энантиомер существенно увеличивает скорость метаболизма, тогда как (R)-энантиомер имеет тенденцию уменьшать ее, особенно в теменно-медиальной коре и в мозжечке [20]. Эти изменения скорости метаболизма сопряжены с соответствующими изменениями МК [21]. После введения (S)-кетамина повышение как общего, так и регионарного МК не сопровождается соответствующим возрастанием скорости кислородного ММ. Однако большинство исследований показывает, что в ходе анестезии кетамином ауторегуляция МК сохраняется. Общеизвестно, что летучие анестетики обладают сосудорасширяющим действием, которое вызывает дозозависимое снижение системного АД. Кетамин, в противоположность летучим анестетикам, стимулирует сердечно-сосудистую систему, вызывая повышение артериального давления, частоты сердечных сокращений и сердечного выброса. Поэтому сочетанное применение севофлурана и кетамина нивелирует побочные эффекты препаратов на системное АД.

Гиперкинетический синдром, на наш взгляд, является одним из проявлений устойчивого патологического состояния мозга с формированием ГПУВ в подкорковых ядрах, что у части пациентов сопровождается повышением уровня метаболизма глюкозы в данных структурах по данным ПЭТ ФДГ. Применение ингаляционного анестетика севофлурана может способствовать распаду патологической системы, лежавшей в основе формирования гиперкинеза, у 5 из 11 пациентов в наших наблюдениях это сопровождалось дальнейшим расширением сознания. Требуются дальнейшие исследования влияния ингаляционных анестетиков на патологическую организацию функций мозга у пациентов с ДНС и поиск прогностических критериев эффективности данного метода терапии.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 13–29–01066/2019

Список литературы:

1. Giacino, J. T. Practice guideline update recommendations summary: Disorders of consciousness / J. T. Giacino, D. I. Katz, N. D. Schiff, et al. // *Neurology*. — 2018. — Vol. 91 (10). — P. 450–460.
2. Кондратьева, Е. А. Вегетативное состояние / Е. А. Кондратьева, И. В. Яковенко. — М.: Медицина, 2015. — 460 с.
3. Кондратьева, Е. А. Вегетативное состояние (состояние проблемы) / Е. А. Кондратьева, Н. Е. Иванова // В сборнике: Трансляционная медицина. — СПб.: 2015. — С. 666–672.
4. Кондратьева Е. А., Александрович Ю. С. Вегетативное состояние, состояние минимального сознания / В. И. Гузева, Д. О. Иванов, Ю. С. Александрович, А. Б. Пальчик, В. В. Гузева, О. В. Гузева, К. В. Пшениснгов, Е. А. Кондратьева // Неотложная неврология новорожденных и детей раннего возраста. — СПб, 2017. — С. 192–215.
5. Лестева, Н. А. Клиническое наблюдение пациента с устойчивым гиперкинетическим синдромом после герпетического энцефалита / Н. А. Лестева, Е. А. Кондратьева, Д. Д. Купатадзе, Ю. М. Забродская, А. А. Вильниц, Р. В. Назаров, А. Н. Кондратьев // *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. — 2018. — № 4 (58). — С. 30–37.
6. Кондратьева, Е. А. Гиперкинетический синдром у пациентов с длительным нарушением сознания / Е. А. Кондратьева, Н. Е. Иванова, С. А. Кондратьев, А. Д. Коротков // *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А. Л. Поленова*. — 2014. — Т. 6. № 2. — С. 31–35.
7. Пат. № 2641163 Российская Федерация. Способ лечения устойчивых пароксизмальных состояний и генерализованных миоклоний у пациентов с последствиями тяжелого поражения головного мозга / Кондратьева Е. А., Лестева Н. А., Кондратьев А. Н., Кондратьев С. А., Шестов А. В., Ценципер Л. М., Назаров Р. В.; ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.
8. Мочалова, Е. Г. Русскоязычная версия пересмотренной шкалы восстановления после комы — стандартизированный метод оценки пациентов с хроническими нарушениями сознания / Е. Г. Мочалова, Л. А. Легостаева, А. А. Зимин и соавт. // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски*. — 2018. — № 118(3). — С. 25–31.
9. Крыжановский, Г. Н. Детерминантные структуры в патологии нервной системы: генераторные механизмы нейропатологических синдромов. — М.: Медицина, 1980.
10. Крыжановский, Г. Н. Детерминантные структуры в патологии нервной системы / Г. Н. Крыжановский. — М.: Медицина, 1980. — 360 с.
11. Кондратьев, А. Н. Нейровегетативная стабилизация как патогенетическая терапия повреждения головного мозга / А. Н. Кондратьев, Л. М. Ценципер, Е. А. Кондратьева, Р. В. Назаров // *Анестезиология и реаниматология*. — 2014. — № 1. — С. 82–84.
12. Endo, T. Effects of sevoflurane on electrocorticography in patients with intractable temporal lobe epilepsy / T. Endo, K. Sato, H. Shamoto, T. Yoshimoto // *J neurosurg Anesthesiol*. — 2002. — Vol. 14. — P. 59–62.
13. Hilty, C. A. Seizure-like activity on emergence from sevoflurane anesthesia / C. A. Hilty, J. C. Drummond // *Anesthesiology*. — 2000. — Vol. 93. — P. 1357–1358.
14. Hisada, K. Electrocorticographic activities in patients with temporal lobe epilepsy / K. Hisada, T. Morioka, K. Fukui, et al. // *J Neurosurg Anesthesiol*. — 2001. — Vol. 13. — P. 333–337.
15. Holcomb, H. H. Sequential regional cerebral blood flow brain scans using PET with (H2O)-15-O demonstrate ketamine actions in CNS dynamically / H. H. Holcomb, A. C. Lahti, D. R. Medoff, et al. // *Neuropsychopharmacology*. — 2001. — Vol. 25 (2) — P. 165–172.
16. Kaisti, K. K. Effects of sevoflurane, propofol, and adjunct nitrous oxide on regional cerebral blood flow, oxygen consumption, and blood volume in humans / K. K. Kaisti, J. W. Langsjo, S. Aalto, et al. // *Anesthesiology*. — 2003. — Vol. 99. — P. 603–613.
17. Kaisti, K. Effects of surgical levels of propofol and sevoflurane anesthesia on cerebral blood flow in healthy subjects studied with positron emission tomography / K. Kaisti, L. Metsahonkala, M. Teras, et al. // *Anesthesiology*. — 2002. — Vol. 96. — P. 1358–1370.
18. Sparks, D. L. Further studies of the neural mechanisms of ketamine-induced anesthesia in the rhesus monkey / D. L. Sparks, G. Corsen, B. Aizenman, J. Black // *Anesth Analg*. — 1975. — Vol. 54. — P. 189–195.
19. Massopust Jr, L. C. Electrophysiologic and behavioral responses to ketamine hydrochloride in the Rhesus monkey / L. C. Massopust Jr, L. R. Wolin, M. S. Albin // *Anesth Analg*. — 1972. — Vol. 51. — P. 329–341.
20. Vollenweider, F. X. Differential psychopathology and patterns of cerebral glucose utilisation produced by (S)- and (R)-ketamine in healthy volunteers using positronemission tomography (PET) / F. X. Vollenweider, K. L. Leenders, I. Oye, et al. // *Eur Neuropsychopharmacol*. — 1997. — Vol. 7. — P. 25–38.
21. Vollenweider, F. X. Metabolic hyperfrontality and psychopathology in the ketamine model of psychosis using positron emission tomography (PET) and [18F] fluorodeoxyglucose (FDG) / F. X. Vollenweider, K. L. Leenders, C. Scharfetter, et al. // *Eur Neuropsychopharmacol*. — 1997. — Vol. 7. — P. 9–24.