

Изменения системной гемодинамики при ортостазе у пациентов с длительными нарушениями сознания

В. Н. Дороговцев, А. Е. Скворцов, Е. А. Юдина

ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии,
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

Changes in Systemic Hemodynamics in Orthostasis in Patients With Long-Term Impairment of Consciousness

Viktor N. Dorogovtsev, Artem E. Skvortsov, Elena A. Yudina

Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,
25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

Цель исследования: изучить показатели системной гемодинамики и степень ее устойчивости в процессе вертикализации у пациентов с длительными нарушениями сознания в посткоматозном периоде повреждений головного мозга.

Материалы и методы. В исследование включили 30 пациентов с длительными нарушениями сознания, вызванными тяжелыми повреждениями головного мозга (1-я группа), 10 из которых были в вегетативном состоянии (ВС) и 20 — с синдромом малого сознания (СМС). Тяжелая черепно-мозговая травма была наиболее частой причиной длительных нарушений сознания (53,3%), другие причины были связаны с тяжелыми нарушениями мозгового кровообращения (13,4%), с последствиями разрыва аневризм артерий головного мозга (10%), с постгипоксическим повреждением головного мозга (10%), с последствиями удаления опухолей головного мозга (13,3%). Вторую группу составили 24 пациента с локальными неврологическими симптомами после нарушений мозгового кровообращения. В третью группу включили 40 здоровых добровольцев. Контроль показателей системной гемодинамики осуществляли с помощью многофункционального монитора TFM 3040i (CNSystem Австрия). Измерения артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), ударного объема сердца (УО), минутного объема сердца (МОК) и общего периферического сопротивления (ОПС) осуществляли в реальном масштабе времени. Статистический анализ проводили с помощью пакета статистических программ «Статистика-10».

Результаты. У 26 пациентов 1-й группы (86%) не выявили существенных изменений гемодинамики при наклонах на 30° и 60°, у 3-х пациентов данной группы при наклоне на 30° появились признаки ортостатической гипотензии и у 1-го пациента — синдром постуральной ортостатической тахикардии (СПОТ). Сравнительный анализ показателей гемодинамики у пациентов первой и второй групп не выявил значимых различий, кроме достоверно более высоких значений ЧСС и более низких величин УО в первой группе. Показатели системной гемодинамики в горизонтальном положении достоверно отличались у здоровых добровольцев, и характеризовались более высокими значениями УО и МОК и более низкими значениями АД, ЧСС и ОПС по сравнению с пациентами 1 и 2 групп.

Заключение. В настоящем исследовании выявили гипокинетический тип кровообращения у всех пациентов с повреждениями головного мозга, более выраженный у пациентов с длительными нарушениями сознания после тяжелых повреждений головного мозга. У большинства пациентов данной группы наблюдали удовлетворительную ортостатическую стабильность гемодинамики, в 14% случаев были выявлены разные типы ортостатических нарушений. Пассивная ортостатическая проба, 0–30–60°, примененная в настоящем исследовании, позволила диагностировать ортостатические нарушения при незначительном наклоне до появления клинических симптомов гипоперфузии головного мозга. Это свидетельствует о необходимости проведения гемодинамического мониторинга на начальных этапах вертикализации пациентов.

Ключевые слова: вегетативное состояние; синдром малого сознания; пассивная ортостатическая проба; системная гемодинамика.

The purpose of the study: to study hemodynamic parameters and the degree of its orthostatic stability during verticalization in patients with long-term impairment of consciousness in post-comatose period of brain damage.

Materials and methods. This study included 30 patients with long-term impairment of consciousness caused by severe brain damage (Group 1), 10 of whom were in a vegetative state (VS) and 20 patients had a minimally conscious state (MCS). A severe traumatic brain injury was the most frequent cause of long-term disorders of consciousness (53.3%), other causes were associated with severe disorders of cerebral circulation (13.4%) and following

Адресс для корреспонденции:

Виктор Дороговцев
E-mail: vicdor@yandex.ru

Correspondence to:

Viktor N. Dorogovtsev
E-mail: vicdor@yandex.ru

consequences: rupture of cerebral aneurysms (10%), or post-hypoxic brain damage (10%), or removal of brain tumors (13.3%). The second group was comprised of 24 patients with local neurological symptoms after cerebral circulation disorders. The third group included 40 healthy volunteers. Systemic hemodynamic parameters were monitored using a multifunctional monitor TFM 3040i (CNSystem Austria). Blood pressure (BP), heart rate (HR), stroke volume (SV), cardiac output (CO), and total peripheral resistance (TPR) were measured in real time. The statistical analysis was carried out using the Statistica-10 software package.

Results. 26 patients of the first group (86%) demonstrated satisfactory hemodynamic stability in the tilt test at 30° and 60°; 3 patients of this group presented signs of orthostatic hypotension and 1 patient developed postural orthostatic tachycardia syndrome (SPOT) when tilted by 30°. A comparative analysis of hemodynamic parameters in patients of the first and second groups did not demonstrate significant differences, except for significantly higher HR values and lower SV values in the first group. Parameters of systemic hemodynamics in the horizontal position were significantly different in healthy volunteers, and were characterized by higher SV and CO values and lower BP, HR and TPR values as compared to patients of groups 1 and 2.

Conclusion. This study demonstrated a hypokinetic type of blood circulation in all patients with brain lesions; it was more severe in patients with long-term impaired consciousness after severe brain damage. The majority of patients in this group presented satisfactory orthostatic hemodynamic stability; different types of orthostatic disorders were found in 14% of cases. A passive orthostatic test (0–30–60°) applied in this study allowed to diagnose orthostatic disorders at a slight tilt up to the onset of clinical symptoms of brain hypoperfusion. This indicates the need for hemodynamic monitoring in the early stages of patients' verticalization.

Keywords: *vegetative state; minimally conscious state; passive orthostatic test; systemic hemodynamics*

DOI:10.15360/1813-9779-2018-6-12-22

Введение

Повреждения головного мозга травматического и нетравматического генеза сопровождаются нарушениями сознания и требуют проведения интенсивной терапии в реанимационных отделениях. Наиболее частой причиной таких повреждений головного мозга являются тяжелые черепно-мозговые травмы. Такие травмы наблюдаются у 40 пострадавших на 100000 населения [1]. Длительность лечения зависит от динамики неврологических нарушений и колеблется от нескольких дней до нескольких месяцев и даже лет, что сопровождается иммобилизацией пациента и развитием иммобилизационного синдрома (ИС), обусловленным длительным постельным режимом. Патологические процессы, составляющие ИС, развиваются в сердечно – сосудистой, легочной, мышечной и др. системах [2] появляются в период интенсивной терапии и после него. Их клиническим проявлением является полиорганная патология: мышечная атрофия, снижение плотности костей, ателектазы легких, пневмонии, снижение ударного и минутного объемов сердца, нейроэндокринные нарушения и др. [3]. В раннем периоде интенсивной терапии основной причиной летальных исходов является само повреждение головного мозга. При увеличении продолжительности интенсивного лечения начинают преобладать причины, связанные с ИС [2]. Для профилактики таких исходов предложена ранняя реабилитация, эффективность которой подтверждена [4]. В системе ранней реабилитации вертикализация занимает важное место. Следует отметить, что под вертикализацией пациентов нельзя прямо понимать перевод пациентов из горизонтального в вертикально положение. Этот термин предложен для обозначения процесса или метода восстановления способности пациента к поддержанию систем-

Introduction

Traumatic and non-traumatic brain injuries are accompanied by disorders of consciousness and require intensive therapy in intensive care units. Severe traumatic brain injury is the most common cause of such brain damage. Such injuries are observed in 40 patients per 100,000 population [1]. The duration of treatment depends on the dynamics of neurological disorders and varies from several days to several months and even years, which is accompanied by immobilization of the patient and development of immobilization syndrome (IS) due to prolonged bed rest. IS-related pathological processes develop in the cardiovascular, pulmonary, muscular and other systems [2] during the intensive therapy and after it. A multi-organ pathology is its clinical manifestation: muscle atrophy, reduction of bone density, lung atelectasis, pneumonia, reduction of stroke and cardiac outputs, neuroendocrine disorders, etc. [3]. Brain damage is the main cause of death in the early period of intensive care. IS-related causes begin to prevail with the increased ICU stay [2]. Early rehabilitation with confirmed effectiveness is proposed for the prevention of such outcomes [4]. Verticalization is important in the early rehabilitation. It should be noted that patient's verticalization cannot be directly understood as the transfer of patients from the horizontal to the vertical position. This term is proposed to describe the process or technique of restoring patient's ability to maintain systemic hemodynamics at a stable level in the vertical position [5]. Even in healthy individuals, prolonged bed rest causes rapid development of muscle atrophy and orthostatic hemodynamic disorders in the form of orthostatic hypotension [2]. In patients with brain damage accompanied by varying degrees of impairment of consciousness, orthostatic hypotension is often observed during the verticalization [6], which makes passive orthostatic test

ной гемодинамики на стабильном уровне в вертикальном положении [5]. Даже у здоровых индивидумов длительный постельный режим вызывает быстрое развитие мышечных атрофий и ортостатических нарушений гемодинамики в виде ортостатической гипотензии [2]. У пациентов с повреждениями головного мозга, сопровождающихся разными степенями нарушения сознания, часто наблюдается ортостатическая гипотензия в процессе вертикализации [6], что делает пассивную ортостатическую пробу информативным диагностическим и прогностическим средством у этой категории больных [7]. Риск развития гипоперфузии головного мозга, в процессе вертикализации пациентов, определяет необходимость гемодинамического мониторинга в начальном периоде реанимационных мероприятий. Главным критерием адекватности регуляции ССС при изменениях положения тела являются показатели систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД). Признаком нарушения регуляции является ортостатическая гипотензия (ОГ) — снижение САД и ДАД на 20 и 10 мм рт. ст., соответственно, в наклонном или вертикальном положении по сравнению с их уровнем в горизонтальном положении [8]. ОГ выявляется у 5% здоровых субъектов в возрасте до 50 лет [9], а у пациентов с нарушениями мозгового кровообращения — в 30% случаев [10]. Особую актуальность представляет изучение ортостатических изменений кровообращения в условиях продолженной реанимации пациентов с длительными нарушениями сознания после тяжелых поражений головного мозга с клинической картиной ВС и с СМС. Вертикализация таких пациентов является крайне важной для проведения комплексных реабилитационных мероприятий, направленных на скорейшее восстановление и предотвращение тяжелых и катастрофических осложнений, связанных с иммобилизационным синдромом. Перед началом разработки принципов вертикализации данного контингента пациентов необходимо было выяснить степень ортостатической устойчивости гемодинамики у пациентов с длительными нарушениями сознания, выживших после тяжелых повреждений головного мозга. Исходя из вышеизложенного была поставлена цель работы: изучить показатели системной гемодинамики и степень ее устойчивости в процессе вертикализации у пациентов с длительными нарушениями сознания в посткоматозном периоде повреждений головного мозга.

Материал и методы

В исследование включили 30 пациентов с длительными нарушениями сознания, вызванными тяжелыми повреждениями головного мозга (1-я группа), 10 из которых были в вегетативном состоянии (ВС) и 20 — с синдромом малого сознания (СМС). Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Статистический анализ, который проводили с помощью па-

an informative diagnostic and prognostic tool in this patient population [7]. The risk of brain hypoperfusion during the verticalization of patients determines the need for hemodynamic monitoring in the initial period of the intensive care. Parameters of systolic and diastolic blood pressure (SBP and DBP) are the main criteria of the adequacy of the CVS regulation with changes in body position. Orthostatic hypotension (OH), i.e. SBP and DBP drop by 20 and 10 mmHg, respectively, in inclined or vertical position vs. their level in the horizontal position, is a symptom of dysregulation [8]. OH is detected in 5% of healthy subjects under the age of 50 years [9], and in patients with cerebral circulation disorders it is diagnosed in 30% of cases [10]. The study of orthostatic changes in blood circulation in the case of prolonged ICU stay of patients with long-term impaired consciousness after severe brain lesions with a clinical presentation of the VS and MCS is of particular relevance. The verticalization of such patients is extremely important for comprehensive rehabilitation aimed at early recovery and prevention of severe and catastrophic complications associated with immobilization syndrome. Before starting to develop the principles of verticalization of this patient population, it was necessary to find out the degree of orthostatic hemodynamic stability in patients with long-term impaired consciousness who survived a severe brain damage. Based on the above, the following purpose of the study was set: to study hemodynamic parameters and the degree of its orthostatic stability during verticalization in patients with long-term impairment of consciousness in post-comatose period of brain damage.

Materials and Methods

This study included 30 patients with long-term impairment of consciousness caused by severe brain damage (Group 1), 10 of whom were in a vegetative state (VS) and 20 patients had a minimally conscious state (MCS). General and clinical characteristics of patients and healthy volunteers are presented in Table 1. The statistical analysis, which was carried out using the Statistica-10 statistical software package, included the normality of distribution test, the definition of mean values (*M*), standard deviation (*SD*), arithmetic mean error (*m*), T-test (*t*) and significance test (*P*).

The differences were considered significant with $t \geq 2.03$ and $P \leq 0.05$.

Men prevailed (21/9 and 14/10) in both groups of patients, mean age did not differ significantly (45 ± 16.2 and 51.4 ± 18.5 years), constitutional indicators did not differ significantly in both groups. The main causes of brain damage included TBI (53.1% of cases) and CVD (23.1%), including subarachnoid hemorrhages due to ruptured aneurysms and their complications: arterial spasm, intracranial hypertension, etc. Global cerebral ischemia (9.6%) and the condition after removal of large brain tumors (14.2%) were less common causes of severe brain damage. In the vast majority of cases, consequences of CVD and SAH due to rupture of aneurysms (65.2 and 26%, respectively) were the causes of local brain damage. The study was conducted at different time intervals after the onset of the disease: in the first

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование.**Table 1. Clinical characteristics of patients included in the study.**

Indexes	Value of indexes in groups	
	Group 1, n=30	Group 2, n=24
M/F	21/9	14/10
Age, years	45±16.2	51.4±18.5
Height (cm)	169±8.8	172.4±9.6
Weight (kg)	61.6±10.9	79.8±14.1
BWI	21.5±4.6	27±4.6
Diagnosis		
TBI (%)	16 (53.3%)	1 (4.2%)
SAH consequences due to rupture of aneurysms	3 (10%)	2 (8.3%)
Consequences of CVD in the ICA basin	3 (10%)	16 (66.7%)
Consequences of CVD in the VBA basin	1 (3.3%)	3 (12.5%)
Post-hypoxic brain damage	3 (10%)	0 (0%)
Consequences of surgical treatment of brain tumors	4 (13.3%)	2 (8.3%)

Note. M±SD, mean ± standard deviation; BWI – body weight index; TBI – traumatic brain injury; CVD – cerebrovascular disease; SAH – subarachnoid hemorrhage; ICA – internal carotid artery; VBA – vertebrobasilar artery.

Примечание. Indexes – индексы; для табл. 1–3: value of ... in groups – значения в группах; M/F – мужчины/женщины; age, years – возраст, лет; height (cm) – рост; weight (kg) – вес; BWI – индекс массы тела; TBI – черепно-мозговая травма, SAH consequences due to rupture of aneurysms – последствия субарахноидального кровоизлияния вследствие разрыва аневризм; consequences of CVD in the ICA basin – последствия нарушения мозгового кровообращения, бассейн внутренней сонной артерии; consequences of CVD in the VBA basin – последствия нарушения мозгового кровообращения, бассейн вертебробазилярной артерии; post-hypoxic brain damage – постипоксические повреждения головного мозга; consequences of surgical treatment of brain tumors – последствия хирургического лечения головного мозга. M±SD, среднее значение ± стандартное отклонение.

кета статистических программ «Статистика-10», включал проверку на нормальность распределения, определение средних значений (*M*), стандартного отклонения (*SD*), ошибки средней арифметической (*m*), критерия Стьюдента (*t*) и его достоверности (*p*).

Достоверность различий признавали при значении $t \geq 2,03$, а $p \leq 0,05$.

В обеих группах пациентов преобладали мужчины (21/9 и 14/10, соответственно), средний возраст достоверно не отличался (45±16,2 и 51,4±18,5 лет), конституциональные показатели существенно не различались в обеих группах. Основными причинами повреждений головного мозга были ЧМТ (53,1% случаев) и НМК (23,1%), включая субарахноидальные кровоизлияния вследствие разрывов аневризм и их осложнения: спазм артерий, повышение внутричерепного давления и т.д. Более редкими причинами грубого повреждения головного мозга были глобальная ишемия головного мозга (9,6%) и состояние после удаления больших опухолей головного мозга (14,2%). В подавляющем большинстве случаев причинами локальных повреждений головного мозга были последствия НМК и САК вследствие разрыва аневризм (65,2 и 26% пациентов, соответственно). Исследование проводили в разные интервалы времени от начала болезни: в 1-й группе на 124±101 сутки, во 2-й – на 137±130 сутки ($p > 0,05$) (табл. 1). Как было отмечено выше, в 1-ю группу включили пациентов с длительными нарушениями сознания: в 10-и случаях – находящихся в вегетативном статусе (ВС) и в 20-и – с синдромом малого сознания (СМС). Пациенты с локальными повреждениями головного мозга ($n=24$) были в ясном сознании, в клинической картине преобладали симптомы локального повреждения головного мозга. Группу сравнения составили 40 здоровых добровольцев в возрасте 22–32,5 лет, состояние здоровья которых было подтверждено клиническими и лабораторными исследованиями (табл. 2).

Клинические и биохимические данные крови здоровых добровольцев соответствовали нормальным значениям. Результаты исследования крови пациентов 1-й и 2-й групп не выявили больших различий (табл. 2). Сравнительный анализ лабораторных показателей паци-

group, on day 124±101; in the second group, on day 137±130 ($P > 0,05$) (table 1). As noted above, the first group included patients with long-term disorders of consciousness: in 10 cases they were in the vegetative state (VS) and in 20 cases they had minimally conscious state (MCS). Patients with local brain damage ($n=24$) were in a clear consciousness; symptoms of local brain damage dominated in the clinical picture. The reference group consisted of 40 healthy volunteers aged 22–32.5 years, whose health status was confirmed by clinical and laboratory studies (table 2).

Clinical and biochemical parameters of blood of healthy volunteers were within normal limits. The blood test findings did not demonstrate great differences between patients of groups 1 and 2 (table 2). A comparative analysis of lab test parameters of patients in two groups and healthy subjects demonstrated the following differences: higher values of C-reactive protein and ESR were found in patients, probably due to invasive procedures [11]. Significantly lower values of total protein were found in patients mainly due to decreased albumin level; this may be explained by consequences of liver impairment in the acute period of the disease accompanied by a comatose state, presumably due to sepsis and/or intensive drug therapy [12]. The assumption is confirmed by significantly higher AST and ALT levels in patients compared with healthy subjects. No significant changes in clinical parameters of blood and coagulation system in patients were found.

Inclusion criteria: patients in the VS or with MCS after a traumatic and non-traumatic severe brain injury and with local brain lesions, outside the acute period of the disease, with signs of stabilization of the clinical presentation.

Non-inclusion criteria: frequent extrasystole (more than 10 per minute), ciliary arrhythmia, pathology of heart valves, active inflammation, sepsis, respiratory and heart failure, peripheral or global edema, hypotension (SBP < 100 mmHg), severe anemia, renal failure.

Exclusion criteria (inability to carry out protocol-specified tests): orthostatic hypotension and postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS): increased heart rate in an inclined position by 30 beats/min compared to that in the hor-

Таблица 2. Клинико-биохимические показатели пациентов с диффузными, локальными поражениями головного мозга и здоровых добровольцев ($M \pm SD$).**Table 2. Clinical and biochemical parameters of patients with diffuse, local brain lesions and healthy volunteers.**

Parameters	Values of parameters in groups			Significance of intergroup differences		
	Group 1, n=30	Group 2, n=24	Group 3, n=40	t_{1-2}	t_{1-3}	t_{2-3}
	$M \pm SD$	$M \pm SD$	$M \pm SD$			
Hemoglobin, g/l	122.00±11.9	119.80±12.7	131.5±8.5	0.57	3.09*	3.77*
RBC, $\times 10^{12}/l$	4.20±0.44	4.30±0.16	4.44±0.30	0.09	2.33*	2.40*
Hematocrit, %	36.20±3.76	38.80±2.33	38.6±2.24	2.65*	2.57*	0.31
WBC, $\times 10^9/l$	7.60±1.57	8.20±2.48	5.77±1.43	0.95	4.24*	4.14*
Platelets, ($\times 10^9/l$)	304.50±94.3	283.80±136.2	240±39.4	0.57	2.90*	1.44
ESR, mm/h	8.70±8.70	12.80±0.70	5.5±2.5	2.10*	1.60	15.70*
Total protein, g/l	63.30±4.20	65.30±1.91	71.7±4.7	1.32	5.02*	10.15*
Albumin, g/l	33.00±6.50	36.20±2.82	40.5±6.5	2.86*	5.07*	3.33*
Total bilirubin, $\mu\text{mol}/l$	7.05±3.08	9.20±5.51	11.2±2.7	1.57	4.93*	1.56
Urea, mmol/l	4.50±1.44	4.80±0.42	3.4±0.6	0.31	3.25*	9.85*
Creatinine, $\mu\text{mol}/l$	56.80±14.90	76.20±18.90	70.5±9.9	3.69*	3.62*	1.36
Glucose, mmol/l	5.00±0.59	5.50±0.69	4.56±0.47	2.71*	2.88*	5.52*
Cholesterol, mmol/l	3.70±0.97	4.00±0.76	4.23±0.66	1.10	2.11*	1.15
ALT, U/L	26.50±14.80	26.20±31.30	11.9±3.9	0.05	4.31*	3.39*
AST, U/L	21.70±8.77	20.00±11.03	18.6±2.5	0.69	0.91	0.91
C-reactive protein, mg/l	14.50±9.88	9.70±1.99	1.53±1.4	2.13*	5.83*	16.71*
APTT, s	31.10±2.78	32.80±4.95	32.0±2.99	1.38	0.15	0.67
Fibrinogen, g/l	3.90±0.99	4.00±1.48	3.85±0.99	0.25	0.15	0.53

Note. ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase; APTT – activated partial thromboplastin time; t – t -test; * – significance of differences ($P < 0.05$) at $t \geq 2.03$.

Примечание. Для табл. 1, 2: Parameters – параметры; significance of intergroup differences – достоверность межгрупповых различий; RBC – эритроциты; WBC – лейкоциты; platelets – тромбоциты; ESR – СОЭ; total – общий; protein – белок; urea – мочевина; ALT – аланин-аминотрансфераза; AST – аспаргат-аминотрансфераза; C-reactive – С-реактивный; APTT – активированное частичное тромбопластиновое время. t – критерий Стьюдента; * – достоверность различий ($p < 0,05$) при $t \geq 2,03$.

ентов двух групп и здоровых субъектов выявил следующие различия: более высокие показатели С-реактивного белка и СОЭ у пациентов, что, вероятно, было связано с инвазивными процедурами [11]. У пациентов выявлены достоверно более низкие значения общего белка, в основном, за счет снижения содержания альбумина, возможным объяснением которого является последствия нарушения функции печени в остром периоде заболевания [12]. Это предположение подтверждается достоверно более высокими показателями АсАТ и АлАТ у пациентов по сравнению со здоровыми субъектами. Значимых изменений клинических показателей крови и свертывающей системы у пациентов не выявили.

Критерии включения пациентов в исследование: пациенты в ВС, или с СМС после тяжелых повреждений головного мозга травматического и нетравматического генеза и с локальными поражениями головного мозга вне острого периода болезни, с признаками стабилизации клинической картины.

Критерии не включения: частая экстрасистолия (более 10 в минуту), мерцательная аритмия, патология клапанов сердца, активный воспалительный процесс, сепсис, дыхательная и сердечная недостаточность, периферические или глобальные отеки, артериальная гипотензия (САД менее 100 мм рт. ст.), выраженная анемия, почечная недостаточность.

Критерии исключения (невозможность проведения полного протокола исследования): развитие ортостатической гипотензии и синдрома постуральной ортостатической тахикардии (СПОТ): увеличение ЧСС в наклонном положении на 30 уд/мин по сравнению со значением в горизонтальном положении, либо увеличение ЧСС до 120 и более [13].

Всех пациенты, включенных в данное исследование, обследовали одним аппаратным комплексом TFM

horizontal position, or increased heart rate to 120 or more [13].

All patients enrolled in this study were examined by the same TFM 3040i hardware complex using a tilt table with an electric drive according to the same protocol, which consisted of the following:

The test was conducted in the morning on an empty stomach, the patient was placed on a tilt table in a horizontal position;

- registration of all parameters to be measured in real time within 10 minutes;
- tilt to 30° and registration of the hemodynamic parameters within 10 minutes. When exclusion criteria occur: OH or POTS: the patient was immediately transferred to a horizontal position;
- tilt to 60° and registration of all parameters within 10 minutes.

After the registration period, the subject returned to the horizontal position and the electrodes were removed.

A comprehensive analysis of systemic hemodynamic parameters in all subjects was carried out using a multifunctional Task Force Monitor. The following parameters were recorded:

- brachial blood pressure (SBP, DBP) using an oscillometric method,
- beat to beat blood pressure using a finger clip heart rate sensor; its calibration was carried out using brachial BP data once a minute,
- heart rate (HR) was determined by continuous measurement of R-R interval during ECG,
- ECG was recorded using four electrodes located on the chest, using the original technique of bipolar two-channel electrocardiography.

The stroke output (SO) was measured by impedance cardiography using a software based on the Kubicek formula [14].

3040i с применением наклонного стола (tilt table) с электрическим приводом в условиях единого протокола, который состоял в следующем:

- исследование проводили в утренние часы натощак, пациента размещали на наклонном столе в горизонтальном положении;
- регистрировали все измеряемые параметры в реальном масштабе времени в течение 10 мин.;
- наклон на 30° и регистрация параметров гемодинамики в течение 10 минут. При появлении критериев исключения: ОГ или СПОТ, пациента немедленно переводили в горизонтальное положение;
- наклон испытуемых до 60° и регистрация всех параметров в течение 10 мин.;
- по истечении периода регистрации, испытуемого возвращали в горизонтальное положение и проводили снятие электродов.

Комплексный анализ показателей системной гемодинамики у всех испытуемых проводили с помощью многофункционального монитора Task Force Monitor. Регистрировали следующие показатели:

- брахиальное артериальное давление (САД, ДАД) с применением осциллометрического метода;
- артериального давления за каждое сердечное сокращение (beat to beat) с помощью пальцевого инфракрасного датчика, его калибровку осуществляли с помощью данных брахиального АД 1 раз в минуту;
- частоту сердечных сокращений (ЧСС) определяли с помощью перманентного измерения R-R интервала на ЭКГ;
- ЭКГ регистрировали с помощью четырех электродов, расположенных на грудной клетке, с применением оригинального метода биполярной двухканальной электрокардиографии.

Ударный объем (УО) измеряли с помощью метода импедансной кардиографии с помощью компьютерной программы, в основе которой лежала формула Кубичека [14].

Минутный объем кровообращения (МОК) оценивали как произведение УО и ЧСС,

Общее периферическое сопротивление (ОПС) рассчитывали с помощью компьютера монитора по формуле: $ОПС = САД - СВД \cdot 1332 \cdot 60 / МОК$ (л/мин), где САД – среднее АД; СВД – системное венозное давление; 1332 – коэффициент перевода данных в систему СИ.

Статистический анализ данных провели с помощью пакета статистических программ «Статистика-10».

Обследование здоровых добровольцев проводили тем же аппаратным комплексом с применением пассивной ортостатической пробы (ПОП) 0–60°. Протокол ПОП 0–30°–60° применили специально для ранней, доклинической диагностики ортостатических нарушений гемодинамики у пациентов с последствиями тяжелых поражений головного мозга. Сравнительный анализ данных здоровых добровольцев и пациентов 1-й и 2-й групп проводили только для положений 0° и 60°.

Одна пациентка 2-й группы после НМК, была исключена из исследования в связи с наличием критерия исключения (САД < 100 мм рт. ст.).

Результаты и обсуждение

Ортостатические изменения гемодинамики у пациентов и здоровых добровольцев представлены в табл. 3.

The cardiac output (CO) was determined as a product of SO and CO.

The total peripheral resistance (TPR) was calculated using a computer monitor according to the formula: $TPR = mBP - SVP \cdot 1332 \cdot 60 / CO$ (l/min), where mBP is mean blood pressure, SVP is systemic venous pressure, 1332 is the coefficient of data conversion to SI units.

The statistical analysis was carried out using the Statistica-10 software package.

Examination of healthy volunteers was carried out by the same hardware complex using passive orthostatic test (POT) 0–60°. POP protocol 0–30°–60° was used specifically for early, preclinical diagnosis of orthostatic hemodynamic disorders in patients with the consequences of severe brain lesions. A comparative analysis of data from healthy volunteers and group 1 and 2 patients was carried out only for positions at 0° and 60°.

1 patient from group 2 after CVD was withdrawn from the study due to exclusion criterion (SBP < 100 mmHg).

Results and Discussion

Orthostatic hemodynamic changes in patients and healthy volunteers are presented in table 3.

A comparative analysis of hemodynamic parameters in a horizontal position demonstrated a number of significant differences. In healthy volunteers, eukinetic type of blood circulation was observed in a horizontal position. The hypokinetic type prevailed in patients. Significantly higher SO and CO values and lower SBP, DBP, HR, TPR were found in healthy subjects compared to patients (see table. 3). HR was significantly higher and SO was significantly lower in the horizontal position in patients of group 1 than in group 2.

At a tilt of 30°, only insignificant if any changes in hemodynamics were observed in 26 patients of the first group and 23 patients of the second group. In both groups, there was an increase in heart rate by 7%, a decrease in SO by 5% and 9%, respectively, a 4% increase of CO in the first group and 2% decrease in the second group, with minor TPR changes in both groups. The intergroup differences of hemodynamic parameters were the same in the horizontal position and at a tilt of 30°. Orthostatic disorders were found in 2 patients in the VS after TBI, in 1 patient in the VS after post-hypoxic brain damage and in 1 patient with MCS after TBI. One patient developed POTS at the 5th minute of 30° tilt with a HR increase from 92 to 130 beats / min with a tendency to further increase without a decrease in SBP. The test was immediately discontinued. Orthostatic hypotension with a decrease in SBP by 20 mmHg and more within 3–6 minutes of the 30° tilt was observed in 3 patients of the first group at a 30° tilt. The study was immediately stopped, hemodynamic stabilization was observed 2–3 minutes after returning to the horizontal position.

The 60° tilt caused a 10% decrease in SO in patients of groups 1 and 2, and by 26% in healthy subjects compared to the values in the horizontal position. There was a 28.2% increase in heart rate in patients of

Таблица 3. Показатели системной гемодинамики у пациентов с диффузными, локальными повреждениями головного мозга и у здоровых добровольцев при пассивной ортостатической пробе 0–30–60°.**Table 3. Parameters of systemic hemodynamics in patients with diffuse, local brain damage and in healthy volunteers with passive orthostatic test (0–30–60°).**

Parameters	Values of parameters in groups			Significance of intergroup differences		
	Group 1, n=26	Group 2, n=23	Group 3, n=40	t ₁₋₂	t ₁₋₃	t ₂₋₃
	M±SD	M±SD	M±SD			
Horizontal position						
Heart rate, beat/min	86.2±17.5	76.6±15.6	66.0±8.8	2.1	6.6*	3.6*
SBP, mmHg	124.1±16.1	121.4±15.4	113.9±8.2	0.6	3.5*	2.6*
DBP, mmHg	85.3±13.9	83.3±12.1	74.0±5.9	0.5	4.7*	4.3*
SO, ml	53.9±11.1	69.2±25.2	102.7±24.6	2.8*	9.7*	5.2*
CO, l/min	4.6±0.7	5.2±1.8	6.7±1.6	1.6	6.5*	3.5*
TPR, dyn·s·cm ⁻⁵	1758.6±298.3	1629.4±492.4	1093.6±249.3	1.1	10.0*	5.9*
30° tilt						
Heart rate, beat/min	92.7±18.3	82.9±17.8		1.9		
SBP, mmHg	123.2±15.4	123.0±16.3		0.04		
DBP, mmHg	88.0±13.9	83.3±12.7		0.4		
SO, ml	51.3±7.1	62.9±22.1		2.5*		
CO, l/min	4.8±1.0	5.1±1.8		0.9		
TPR, dyn·s·cm ⁻⁵	1745.6±402.0	1665.9±465.9		0.6		
60° tilt						
Heart rate, beat/min	110.5±17.7	94.8±18.9	80.8±10.1	3.0*	8.8*	3.9*
SBP, mmHg	127.1±16.8	124.9±20.8	111.9±10.9	0.4	4.5*	3.3*
DBP, mmHg	91.7±14.8	89.0±17.6	75.0±8.9	0.6	5.8*	4.2*
SO, ml	48.7±6.2	61.6±20.3	76.1±12.2	3.0*	10.4*	3.6*
CO, l/min	5.4±0.7	5.8±2.1	6.1±0.9	0.9	3.2*	0.8
TPR, dyn·s·cm ⁻⁵	1583.2±349.5	1502.0±367.4	1174.8±225.6	0.8	5.8*	4.4*

Note. t₁₋₂ – t-test for each hemodynamic parameter when comparing variables from groups 1 and 2; t₁₋₃ – when comparing variables from groups 1 and 3; t₂₋₃ – when comparing variables from groups 2 and 3. * – differences were significant (P<0.05) at t=2.03 and more. Per-protocol populations of groups 1 and 2 were included the statistical analysis.

Примечание. Horizontal position – горизонтальное положение; tilt – наклон; Heart rate – ЧСС; beat – удар; SBP – САД; DBP – ДАД; SO – УО; CO – МОК; TPR – ОПС. t₁₋₂ – критерий Стьюдента для каждого параметра гемодинамики при сравнении данных 1-й и 2-й групп; t₁₋₃ – при сравнении данных 1-й и 3-й групп; t₂₋₃ – при сравнении данных 2-й и 3-й групп. * – различия достоверны (p<0,05) при t=2,03 и более. В статистический анализ были включены пациенты 1-й и 2-й групп, обследованные по полному протоколу.

В статистический анализ включили пациентов 1-й и 2-й групп, обследованных по полному протоколу.

Сравнительный анализ показателей гемодинамики в горизонтальном положении испытуемых выявил ряд достоверных различий. У здоровых добровольцев в горизонтальном положении наблюдали эукинетический тип кровообращения. У пациентов преобладали гипокинетический тип. Достоверно более высокие значения УО и МОК и более низкие показатели САД, ДАД, ЧСС и ОПС выявили у здоровых субъектов по сравнению с пациентами (табл. 3). В горизонтальном положении у пациентов 1-й группы показатели ЧСС были достоверно выше, а УО – достоверно ниже, чем во 2-й группе.

При наклоне на 30° у 26-и пациентов 1-й группы и у 23-х пациентов 2-й группы наблюдали незначительные и недостоверные изменения гемодинамики. В обеих группах наблюдали увеличение ЧСС на 7%, снижение УО на 5 и 9% соответственно, увеличение на 4% МОК в 1-й группе и снижение на 2% этого показателя во 2-й группе, при незначительных изменениях ОПС в обеих группах. Межгрупповые различия гемодинамических параметров в горизонтальном положении и при наклоне

group 1, a 23.4% decrease in patients with local lesions and a 13.6% decrease in healthy subjects. An increase in HR and a moderate decrease in SO in the tilt position caused minor CO changes in the tilt position, which increased from 4.6±0.7 to 5.4±0.7 l/min in patients of group 1 and from 5.2±1.8 to 5.8±2.1 l/min with local lesions. There was a moderate decrease from 6.7±1.6 to 6.1±0.9 l/min in the group of healthy volunteers. TPR slightly decreased in patients of groups 1 and 2, and slightly increased in healthy subjects; all changes in this parameter were insignificant. At a 60° tilt. There was a 2.4% increase in SBP in group 1 patients and a 2.8% increase in patients with local lesions; in the group of healthy patients, there was a slight decrease in SBP by 1.8%; the changes in SBP values were insignificant (P>0.05).

Changes in systemic hemodynamics determine the SBP deviation with changes in body position. This parameter is an important criterion of the orthostatic hemodynamic stability. The SBP changes during orthostatic tests give basis to diagnose orthostatic circulatory disorders [8]. In this study, orthostatic changes in SBP were insignificant in all groups of subjects who underwent per-protocol examination.

The redistribution of blood, which occurs when a person tilts his head up or in a vertical position is the

не на 30° были одинаковыми. Ортостатические нарушения выявили у 2-х пациентов в ВС после ЧМТ, у 1-го пациента в ВС после постгипоксического повреждения головного мозга и у 1-го пациента с СМС после ЧМТ. У одного пациента на 5-й минуте наклона на 30° развился СПОТ с увеличением ЧСС с 92 до 130 уд/мин с тенденцией к дальнейшему увеличению при отсутствии снижения САД. Исследование немедленно прекратили. У 3-х пациентов 1-й группы при наклоне на 30° наблюдали развитие ортостатической гипотензии со снижением САД на 20 мм рт. ст. и более на 3–6-й минутах наклона на 30°. Исследование немедленно прекратили, через 2–3 минуты после возврата в горизонтальное положение наблюдали стабилизацию гемодинамики.

Наклон на 60° вызвал снижение УО на 10% у пациентов 1-й и 2-й групп, а у здоровых испытуемых на – 26% по сравнению с показателями в горизонтальном положении. Наблюдали увеличение ЧСС на 28,2% у пациентов 1-й группы, на 23,4% — у пациентов с локальными поражениями и на 13,6% — у здоровых испытуемых. Увеличение ЧСС и умеренное снижение УО в наклонном положении явились причиной незначительных изменений МОК в наклонном положении, который увеличился с $4,6 \pm 0,7$ до $5,4 \pm 0,7$ л/мин у пациентов 1-й группы, с $5,2 \pm 1,8$ до $5,8 \pm 2,1$ л/мин с локальными поражениями. В группе здоровых добровольцев произошло умеренное снижение этого показателя с $6,7 \pm 1,6$ до $6,1 \pm 0,9$ л/мин. ОПС у пациентов 1-й и 2-й групп незначительно снижалось, а у здоровых испытуемых несколько повышалось, все изменения данного показателя были недостоверными. При наклоне на 60° у пациентов 1-й группы отмечали увеличение САД на 2,4%, с локальными поражениями — на 2,8%, а в группе здоровых субъектов наблюдали незначительное снижение САД — на 1,8%, изменения показателей САД были недостоверными ($p > 0,05$).

Изменения показателей системной гемодинамики определяют отклонения САД при изменениях положения тела. Данный показатель является важным критерием ортостатической стабильности гемодинамики. Именно изменения САД во время ортостатических проб дают основание диагностировать ортостатические нарушения кровообращения [8]. В настоящем исследовании во всех группах испытуемых, обследованных по полному протоколу, ортостатические изменения САД были незначительными.

Основной причиной ортостатических изменений гемодинамики является перераспределение крови, которое происходит при наклонах человека головой вверх или в вертикальном положении. Изменение положение приводит к депонированию части крови в нижних отделах сосудистой системы, что вызывает снижение венозного притока к сердцу, уменьшению давления наполнения предсердий,

main cause of orthostatic changes in hemodynamics. The change in the position leads to the deposition of blood in the lower parts of the vascular system, which causes a decrease in venous flow to the heart, a decrease in atrial filling pressure, a decrease in SO, activation of sympathetic baroreflex and activation of all adaptive systems of CVS regulation. All these processes that ensure the normal constancy of the distribution of organ blood flows, and, above all, the brain, were discussed in the literature review [15]. It is obvious that in severe brain damage, the function of the most complex structure of blood circulation regulation is impaired, which affects the adaptive processes involved in changes in the position of the body. Under these conditions, verticalization, which is essential for the beginning and successful implementation of rehabilitation measures and potentially preventing ischemic processes in the affected brain should be carried out under the control of hemodynamic parameters. There is a lack of information about orthostatic changes in hemodynamics in patients with long-term impairment of consciousness after severe traumatic and non-traumatic brain damage. Literary data are related either to acute periods or to the nearest time intervals. It is shown that OH is observed in more than a half of stroke patients, which significantly affects their rehabilitation [16]. In patients after severe TBI who are unconscious, verticalization causes OH in most cases [17]. These data are not consistent with the results of this study, which may be due to different time of verticalization attempts after the onset of the disease. The same study showed that the same protocol of verticalization using a device for walk simulation in a tilt position contributes to a significant reduction in orthostatic hemodynamic disorders. More and more studies show that this type of verticalization accelerates patients' recovery from the VS and MCS and reduces the ICU stay [18, 19]. The causes of orthostatic disorders in such patients are diverse. They are associated with impaired regulation of the sympathetic system, blockade of the calf muscle pump caused by paralysis and low muscle tone of anti-gravity muscles [20]. Most patients with cerebral circulation disorders suffer from arterial hypertension (AH), whose drug treatment of may be complicated by OH [21]. It should be noted that normally, with changes in the body position, the constancy of organ blood flows is ensured not only by the activation of the autonomous sympathetic nervous system, but also by the renin-angiotensin-aldosterone system, sympathoadrenal and hypothalamic-pituitary systems [22]. Inadequate activation of individual parts of this adaptive system can cause orthostatic hemodynamic disorders [23, 24]. The absence of significant SBP changes during changes of the body position is an objective criterion of adequate function of all adaptive systems. At the same time, the SBP stability in patients with consequences of severe brain damage does not mean the preservation of physiological mecha-

уменьшения УО, активации симпатического барорефлекса и активации всех адаптивных систем регуляции ССС. Все эти процессы, обеспечивающие в норме постоянство распределения органного кровотока, и, прежде всего, головного мозга, рассмотрены нами в обзоре литературы [15]. Совершенно очевидно, что при тяжелых повреждениях головного мозга происходит нарушение функции сложнейшей структуры регуляции кровообращения, что влияет на адаптивные процессы при изменениях положения тела. В этих условиях вертикализация, которая является крайне необходимой для начала и успешной реализации реабилитационных мероприятий, но несущая угрозу углубления ишемии в пораженном головном мозге, должна проводиться под контролем гемодинамических параметров. Существует дефицит информации об ортостатических изменениях гемодинамики у пациентов с длительными сроками нарушения сознания после тяжелых повреждений головного мозга травматического и нетравматического генеза. Представленные в литературе данные касаются либо острого периода, либо ближайшего к нему интервала времени. Показано, что ОГ наблюдается у более чем половины пациентов, перенесших инсульт, что значительно влияет на их реабилитацию [16]. У пациентов после тяжелой ЧМТ, находящихся в бессознательном состоянии вертикализация в большинстве случаев вызывает ОГ [17]. Эти данные не согласуются с результатами настоящего исследования, что может быть связано с разными периодами вертикализации. В том же исследовании показано, что тот же протокол вертикализации с применением приспособления для имитации шагов в наклонном положении способствует значительному снижению ортостатических нарушений гемодинамики. Все больше появляется исследований, в которых показано, что такой вид вертикализации ускоряет выход пациентов из ВС и СМС сознания и сокращает сроки пребывания пациентов в реанимационных отделениях [18, 19]. Причины ортостатических нарушений у таких пациентов многообразны. Их связывают с нарушением регуляции симпатической системы, блокадой венозного насоса ног, вызванного параличами и низким мышечным тонусом антигравитационных мышц [20]. Большинство пациентов с нарушениями мозгового кровообращения страдают артериальной гипертензией (АГ), медикаментозное лечение которой, может осложниться ОГ [21]. Необходимо отметить, что в норме при изменениях положения тела постоянство органного кровотока обеспечивается не только активацией автономной симпатической нервной системы, но и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, симпатoadреналовой и гипоталамо-гипофизарной системами [22]. Неадекватная активация отдельных частей этой адаптивной системы может стать причиной ортостатических нарушений гемодинамики [23, 24]. Отсутствие

nisms of blood circulation regulation. Probably, severe diffuse brain damage contributes to the activation of other mechanisms of orthostatic stabilization of blood circulation, which require further study.

It is important to emphasize that the patients enrolled in this study survived an acute period of brain damage of various origin and intensive care in intensive care units. The in-hospital mortality rate is 14% [25] among patients hospitalized due to severe traumatic brain injuries and 21.3% [26] among patients with acute stroke. The presented data on hemodynamic stability in 86% of patients who survived severe brain damage were obtained in patients outside the acute period (124 ± 101.7 days after the onset of the disease), which suggests that such hemodynamic stability is one of the conditions determining survival in extreme conditions. This stability may also be explained by peculiarities of management of patients in the intensive care units, where the study was carried out.

Conclusion

This study demonstrated a hypokinetic type of blood circulation in all patients with brain lesions; it was more severe in patients with long-term impaired consciousness after severe brain damage. The majority of patients in this group presented satisfactory orthostatic hemodynamic stability; different types of orthostatic disorders were found in 14% of cases. A passive orthostatic test ($0-30-60^\circ$) allowed to diagnose orthostatic disorders at a slight tilt up to the onset of clinical symptoms of brain hypoperfusion. The obtained data indicate the need for hemodynamic monitoring in the early stages of patients' verticalization.

значительных изменений САД при смене положения тела является объективным критерием адекватной функции всех адаптивных систем. Вместе с тем, стабильность САД у пациентов с последствиями тяжелых повреждений головного мозга вовсе не означает сохранность физиологических механизмов регуляции кровообращения. Вероятно, тяжелые диффузные повреждения головного мозга способствуют активации иных механизмов ортостатической стабилизации кровообращения, которые требуют изучения.

Важно подчеркнуть, что пациенты, включенные в данное исследование, выжили после интенсивного лечения в остром периоде повреждений головного мозга различного генеза. Летальность среди пациентов с тяжелыми черепно-мозговыми травмами составляет 14% [25], от инсульта в остром периоде – 21,3% [26]. Представленные данные о стабильности гемодинамики у 86% пациентов, выживших после тяжелых повреждений головного мозга, были получены у пациентов вне острого периода повреждений ($124 \pm 101,7$ дней после начала заболевания), что позволяет предположить, что

такая стабильность гемодинамики является одним из условий выживания организма в экстремальных условиях. Другим объяснением подобной стабильности могут быть особенности ведения пациентов в палатах реанимационных отделений, где провели представленное исследование.

Заключение

В настоящем исследовании выявили гипокINETический тип кровообращения у всех пациентов с повреждениями головного мозга, более выраженный у пациентов с длительными нарушениями

сознания после тяжелых повреждений головного мозга. У большинства пациентов данной группы наблюдали удовлетворительную ортостатическую стабильность гемодинамики, в 14% случаев выявили разные типы ортостатических нарушений. Пассивная ортостатическая проба 0–30–60° позволяет диагностировать ортостатические нарушения при незначительном наклоне до появления клинических симптомов гипоперфузии головного мозга. Полученные данные свидетельствуют о необходимости проведения гемодинамического мониторинга на начальных этапах вертикализации пациентов.

Литература

- Gardner AJ, Zafonte R. Neuroepidemiology of traumatic brain injury. *Handb. Clin. Neurol.* 2016; 138: 207–223. DOI: 10.1016/B978-0-12-802973-2.00012-4. PMID: 27637960
- Dittmer D.K., Teasell R. Complications of immobilization and bed rest. Part 1: Musculoskeletal and cardiovascular complications. *Can. Fam. Physician.* 1993; 39: 1428–1432, 1435–1437. PMID: 8324411
- Белкин А.А., Алашеев А.М., Давыдова Н.С., Левит А.Л., Халин А.В. Обоснование реанимационной реабилитации в профилактике и лечении синдрома «после интенсивной терапии» (ПИТ-синдром). *Вестн. восстанов. медицины.* 2014; 1: 37–43.
- Frazzitta G., Zivi I., Valsecchi R., Bonini S., Maffia S., Molatore K., Sebastianelli L., Zarucchi A., Matteri D., Ercoli G., Maestri R., Saltuari L. Effectiveness of a very early stepping verticalization protocol in severe acquired brain injured patients: a randomized pilot study in ICU. *PLoS One.* 2016; 11 (7): e0158030. DOI: 10.1371/journal.pone.0158030. PMID: 27447483
- Щербак С.Г., Терешин А.Е., Голота А.С., Крассий А.Б. Вертикализация: обоснование ключевой роли в общей системе реабилитации. *Вестн. восстанов. медицины.* 2011; 3: 60–62.
- Luther M.S., Krewer C., Müller F., Koenig E. Orthostatic circulatory disorders in early neurorehabilitation: a case report and management overview. *Brain Inj.* 2007; 21 (7): 763–767. DOI: 10.1080/02699050701481639. PMID: 17653950
- Krewer C., Luther M., Koenig E., Müller F. Tilt table therapies for patients with severe disorders of consciousness: a randomized, controlled trial. *PLoS One.* 2015; 10 (12): e0143180. DOI: 10.1371/journal.pone.0143180. PMID: 26623651
- Streeten D.H., Auchincloss J.H.Jr., Anderson G.H.Jr., Richardson R.L., Thomas F.D., Miller J.W. Orthostatic hypertension. Pathogenetic studies. *Hypertension.* 1985; 7 (2): 196–203. DOI: 10.1161/01.HYP.7.2.196. PMID: 3980066
- Ricci F., De Caterina R., Fedorowski A. Orthostatic hypotension: epidemiology, prognosis, and treatment. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 66 (7): 848–860. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.06.1084. PMID: 26271068
- Phipps M.S., Schmid A.A., Kapoor J.R., Peixoto A.J., Williams L.S., Bravata D.M. Orthostatic hypotension among outpatients with ischemic stroke. *J. Neurol. Sci.* 2012; 314 (1–2): 62–65. DOI: 10.1016/j.jns.2011.10.031. PMID: 22099880
- Вельков В.В. Комплексная лабораторная диагностика системных инфекций и сепсиса: С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин. М., 2015: 13–14.
- Меньшиков В.В., Долгов В.В. (ред.). Клиническая лабораторная диагностика. Национальное руководство. т. 1. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012: 928. ISBN 978-5-9704-2129-1
- Grubb B.P., Kanjwal Y., Kosinski D.J. The postural tachycardia syndrome: a concise guide to diagnosis and management. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2006; 17 (1): 108–112. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2005.00318.x. PMID: 16426415
- Kubicek W.G., Patterson R.P., Witssoe D.A. Impedance cardiography is noninvasive method of monitoring cardiac function and other parameters of cardiovascular system. *Ann. NY Acad. Sci.* 1970; 170 (2): 724–732. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1970.tb17735.x
- Дороговец В.Н., Гречко А.В. Значение ортостатических изменений кровообращения в развитии сосудистых нарушений. *Клин. медицина.* 2017; 95 (11): 977–986. DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-11-977-986
- Kong K.H., Chuo A.M. Incidence and outcome of orthostatic hypotension in stroke patients undergoing rehabilitation. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2003; 84 (4): 559–562. DOI: 10.1053/apmr.2003.50040. PMID: 12690595
- Luther M.S., Krewer C., Müller F., Koenig E. Comparison of orthostatic reactions of patients still unconscious within the first three months of

References

- Gardner AJ, Zafonte R. Neuroepidemiology of traumatic brain injury. *Handb. Clin. Neurol.* 2016; 138: 207–223. DOI: 10.1016/B978-0-12-802973-2.00012-4. PMID: 27637960
- Dittmer D.K., Teasell R. Complications of immobilization and bed rest. Part 1: Musculoskeletal and cardiovascular complications. *Can. Fam. Physician.* 1993; 39: 1428–1432, 1435–1437. PMID: 8324411
- Belkin A.A., Alasheev A.M., Davydova N.S., Levit A.L., Khalin A.V. Basing for emergency rehabilitation in the prevention and treatment of «post intensive care» syndrome (PIC syndrome). *Vestnik Vosstanovitelnoi Meditsiny.* 2014; 1: 37–43. [In Russ.]
- Frazzitta G., Zivi I., Valsecchi R., Bonini S., Maffia S., Molatore K., Sebastianelli L., Zarucchi A., Matteri D., Ercoli G., Maestri R., Saltuari L. Effectiveness of a very early stepping verticalization protocol in severe acquired brain injured patients: a randomized pilot study in ICU. *PLoS One.* 2016; 11 (7): e0158030. DOI: 10.1371/journal.pone.0158030. PMID: 27447483
- Shcherbak S.G., Tereshin A.E., Golota A.S., Krassiy A.B. Verticalization: the rationale for the key role in the overall rehabilitation system. *Vestnik Vosstanovitelnoi Meditsiny.* 2011; 3: 60–62. [In Russ.]
- Luther M.S., Krewer C., Müller F., Koenig E. Orthostatic circulatory disorders in early neurorehabilitation: a case report and management overview. *Brain Inj.* 2007; 21 (7): 763–767. DOI: 10.1080/02699050701481639. PMID: 17653950
- Krewer C., Luther M., Koenig E., Müller F. Tilt table therapies for patients with severe disorders of consciousness: a randomized, controlled trial. *PLoS One.* 2015; 10 (12): e0143180. DOI: 10.1371/journal.pone.0143180. PMID: 26623651
- Streeten D.H., Auchincloss J.H.Jr., Anderson G.H.Jr., Richardson R.L., Thomas F.D., Miller J.W. Orthostatic hypertension. Pathogenetic studies. *Hypertension.* 1985; 7 (2): 196–203. DOI: 10.1161/01.HYP.7.2.196. PMID: 3980066
- Ricci F., De Caterina R., Fedorowski A. Orthostatic hypotension: epidemiology, prognosis, and treatment. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 66 (7): 848–860. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.06.1084. PMID: 26271068
- Phipps M.S., Schmid A.A., Kapoor J.R., Peixoto A.J., Williams L.S., Bravata D.M. Orthostatic hypotension among outpatients with ischemic stroke. *J. Neurol. Sci.* 2012; 314 (1–2): 62–65. DOI: 10.1016/j.jns.2011.10.031. PMID: 22099880
- Velkov V.V. Comprehensive laboratory diagnosis of systemic infections and sepsis: C-reactive protein, procalcitonin, presepsin. Moscow; 2015: 13–14. [In Russ.]
- Menshikov V.V., Dolgov V.V. (eds.). Clinical laboratory diagnosis. National leadership. v. 1. Moscow: GEOTAR-Media; 2012: 928. ISBN 978-5-9704-2129-1. [In Russ.]
- Grubb B.P., Kanjwal Y., Kosinski D.J. The postural tachycardia syndrome: a concise guide to diagnosis and management. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2006; 17 (1): 108–112. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2005.00318.x. PMID: 16426415
- Kubicek W.G., Patterson R.P., Witssoe D.A. Impedance cardiography is noninvasive method of monitoring cardiac function and other parameters of cardiovascular system. *Ann. NY Acad. Sci.* 1970; 170 (2): 724–732. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1970.tb17735.x
- Dorogovtsev V.N., Grechko A.V. The role of orthostatic circulatory changes in the development of vascular disorders. *Klinicheskaya Meditsina.* 2017; 95 (11): 977–986. DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-11-977-986. [In Russ.]
- Kong K.H., Chuo A.M. Incidence and outcome of orthostatic hypotension in stroke patients undergoing rehabilitation. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2003; 84 (4): 559–562. DOI: 10.1053/apmr.2003.50040. PMID: 12690595
- Luther M.S., Krewer C., Müller F., Koenig E. Comparison of orthostatic reactions of patients still unconscious within the first three months of

- brain injury on a tilt table with and without integrated stepping. A prospective, randomized crossover pilot trial. *Clin. Rehabil.* 2008; 22 (12): 1034–1041. DOI: 10.1177/0269215508092821. PMID: 19052242
18. Elliott L., Coleman M., Shiel A., Wilson B.A., Badwan D., Menon D., Pickard J. Effect of posture on levels of arousal and awareness in vegetative and minimally conscious state patients: a preliminary investigation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2005; 76 (2): 298–299. DOI: 10.1136/jnnp.2004.047357. PMID: 15654064
 19. Wilson B.A., Dhamapurkar S., Tunnard C., Watson P., Florschutz G. The effect of positioning on the level of arousal and awareness in patients in the vegetative state or the minimally conscious state: a replication and extension of the previous findings. *Brain Impairment.* 2013; 14 (3): 475–479. DOI: 10.1017/BrImp.2013.34
 20. Riberholt C.G., Thorlund J.B., Mehlsen J., Nordenbo A. Patients with severe acquired brain injury show increased arousal in tilt-table training. *Dan. Med. J.* 2013; 60 (12): A4739. PMID: 24355448
 21. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology. *Neurology.* 1996; 46 (5): 1470. DOI: 10.1212/WNL.46.5.1470. PMID: 8628505
 22. Jarvis S., Shibata S., Okada Y., Levine B., Fu Q. Neural-humoral responses during head-up tilt in healthy young white and black women. *Front. Physiol.* 2014; 5: 86. DOI: 10.3389/fphys.2014.00086. PMID: 24624092
 23. Jardine D., Melton I., Crozier I., Bennett S., Donald R., Ikram H. Neurohormonal response to head-up tilt and its role in vasovagal syncope. *Am. J. Cardiol.* 1997; 79 (9): 1302–1306. DOI: 10.1016/S0002-9149(9X)00084-9. PMID: 9164914
 24. Greenleaf J.E., Petersen T.W., Gabrielsen A., Pump B., Bie P., Christensen N.J., Warberg J., Videbaek R., Simonson S.R., Norsk P. Low LBNP tolerance in men is associated with attenuated activation of the renin-angiotensin system. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2000; 279 (3): R822–R829. DOI: 10.1152/ajpregu.2000.279.3.R822. PMID: 10956239
 25. Leijdesdorff H.A., van Dijk J.T., Krijnen P., Vleggeert-Lankamp C.L., Schipper I.B.; Regional Trauma Center West-Netherlands' Research Group. Injury pattern, hospital triage, and mortality of 1250 patients with severe traumatic brain injury caused by road traffic accidents. *J. Neurotrauma.* 2014; 31 (5): 459–465. DOI: 10.1089/neu.2013.3111. PMID: 24093437
 26. Tsiogoulis G., Katsanos A., Patousi A., Pikilidou M., Birbilis T., Mantatzis M., Yavropoulou M., Zompola C., Triantafyllou S., Papanas N., Skendros P., Terzoudi A., Georgiadis G.S., Zebekakis P., Maltezos E., Piperidou C., Heliopoulos I., Vadikolias K. Stroke recurrence and mortality in northeastern Greece: the Evros Stroke Registry. *J. Neurol.* 2018; 265 (10): 2379–2387. DOI: 10.1007/s00415-018-9005-6. PMID: 30128708
- brain injury on a tilt table with and without integrated stepping. A prospective, randomized crossover pilot trial. *Clin. Rehabil.* 2008; 22 (12): 1034–1041. DOI: 10.1177/0269215508092821. PMID: 19052242
18. Elliott L., Coleman M., Shiel A., Wilson B.A., Badwan D., Menon D., Pickard J. Effect of posture on levels of arousal and awareness in vegetative and minimally conscious state patients: a preliminary investigation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2005; 76 (2): 298–299. DOI: 10.1136/jnnp.2004.047357. PMID: 15654064
 19. Wilson B.A., Dhamapurkar S., Tunnard C., Watson P., Florschutz G. The effect of positioning on the level of arousal and awareness in patients in the vegetative state or the minimally conscious state: a replication and extension of the previous findings. *Brain Impairment.* 2013; 14 (3): 475–479. DOI: 10.1017/BrImp.2013.34
 20. Riberholt C.G., Thorlund J.B., Mehlsen J., Nordenbo A. Patients with severe acquired brain injury show increased arousal in tilt-table training. *Dan. Med. J.* 2013; 60 (12): A4739. PMID: 24355448
 21. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology. *Neurology.* 1996; 46 (5): 1470. DOI: 10.1212/WNL.46.5.1470. PMID: 8628505
 22. Jarvis S., Shibata S., Okada Y., Levine B., Fu Q. Neural-humoral responses during head-up tilt in healthy young white and black women. *Front. Physiol.* 2014; 5: 86. DOI: 10.3389/fphys.2014.00086. PMID: 24624092
 23. Jardine D., Melton I., Crozier I., Bennett S., Donald R., Ikram H. Neurohormonal response to head-up tilt and its role in vasovagal syncope. *Am. J. Cardiol.* 1997; 79 (9): 1302–1306. DOI: 10.1016/S0002-9149(9X)00084-9. PMID: 9164914
 24. Greenleaf J.E., Petersen T.W., Gabrielsen A., Pump B., Bie P., Christensen N.J., Warberg J., Videbaek R., Simonson S.R., Norsk P. Low LBNP tolerance in men is associated with attenuated activation of the renin-angiotensin system. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2000; 279 (3): R822–R829. DOI: 10.1152/ajpregu.2000.279.3.R822. PMID: 10956239
 25. Leijdesdorff H.A., van Dijk J.T., Krijnen P., Vleggeert-Lankamp C.L., Schipper I.B.; Regional Trauma Center West-Netherlands' Research Group. Injury pattern, hospital triage, and mortality of 1250 patients with severe traumatic brain injury caused by road traffic accidents. *J. Neurotrauma.* 2014; 31 (5): 459–465. DOI: 10.1089/neu.2013.3111. PMID: 24093437
 26. Tsiogoulis G., Katsanos A., Patousi A., Pikilidou M., Birbilis T., Mantatzis M., Yavropoulou M., Zompola C., Triantafyllou S., Papanas N., Skendros P., Terzoudi A., Georgiadis G.S., Zebekakis P., Maltezos E., Piperidou C., Heliopoulos I., Vadikolias K. Stroke recurrence and mortality in northeastern Greece: the Evros Stroke Registry. *J. Neurol.* 2018; 265 (10): 2379–2387. DOI: 10.1007/s00415-018-9005-6. PMID: 30128708

Поступила 16.10.18

Received 16.10.18