



Intensive Care Med (2020) 46:1803–1851
<https://doi.org/10.1007/s00134-020-06198-w>

SYSTEMATIC REVIEW

Prediction of poor neurological outcome in comatose survivors of cardiac arrest: a systematic review



Claudio Sandroni^{1,2}, Sonia D'Arrigo^{1*}, Sofia Cacciola¹, Cornelia W. E. Hoedemaekers³, Marlijn J. A. Kamps⁴, Mauro Oddo⁵, Fabio S. Taccone⁶, Arianna Di Rocco⁷, Frederick J. A. Meijer⁸, Erik Westhall⁹, Massimo Antonelli^{1,2}, Jasmeet Soar¹⁰, Jerry P. Nolan¹¹ and Tobias Cronberg¹²

Прогнозирование неблагоприятного неврологического исхода у пациентов, переживших остановку сердца в коме: систематический обзор

Перевод Киле А. С.



Прогнозирование неблагоприятного неврологического исхода у пациентов, переживших остановку сердца в коме: систематический обзор

Резюме

Цель: оценить способность клинического обследования, биомаркеров крови, электрофизиологии или нейровизуализации, оцениваемых в течение 7 дней после восстановления спонтанного кровообращения (ВСК), прогнозировать неблагоприятный неврологический исход, определяемый как смерть, вегетативное состояние или тяжелая инвалидность (CPC 3-5) при выписке из больницы / в течение первого месяца или позже у взрослых, находящихся в коме, выживших после остановки сердца.

Методы: Был проведен поиск в PubMed, EMBASE, WebofScience и Кокрановской базе данных систематических обзоров (январь 2013 г. - апрель 2020 г.). Были рассчитаны чувствительность и частота ложноположительных результатов (ЛПР) для каждого предиктора. Из-за неоднородности времени регистрации, пороговых значений предикторов и определения некоторых предикторов метаанализ не проводился.

Результаты: было включено 94 исследования (30200 пациентов). Двустороннее отсутствие рефлексов зрачка или роговицы после 4-го дня после ВСК, высокие значения нейронспецифической энолазы (НСЭ) через 24 ч после ВСК, отсутствие 20 волн коротколатентных соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) или однозначных припадков на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) в день ВСК, ухудшение динамики ЭЭГ или резкое её угнетение через 24 часа после ВСК, диффузный отек мозга на КТ головного мозга через 2 часа после ВСК или снижение диффузии на МРТ головного мозга через 2–5 дней после ВСК, ЛПР 0% для плохого исхода в большинстве исследований. Риск систематической ошибки, оцененный в единицах QUIPS, был высоким для всех предикторов.



Заключение: у реанимированных пациентов в коматозном состоянии клинические, биохимические, нейрофизиологические и радиологические тесты могут предсказывать неблагоприятный неврологический исход без ложноположительных прогнозов в течение первой недели после остановки сердца. В руководящих принципах следует учитывать методологические проблемы и ограниченную чувствительность к отдельным клиническим случаям. (PROSPERO CRD42019141169)

Ключевые слова: остановка сердца, кома, прогноз, клиническое обследование, соматосенсорные вызванные потенциалы, нейронспецифическая энолаза, компьютерная томография, диффузионная магнитно-резонансная томография

Ключевые выводы обзора фактических данных 2020 года

Этот обзор следует за обзорами, опубликованными ранее в 2013 году, и будет информировать о предстоящих Рекомендациях по постреанимационной терапии Европейского совета по реанимации и Европейского общества интенсивной медицины (ERC-ESICM). Учитывая сложность и объем доказательств, мы суммировали наши основные выводы в Таблице 1.

Таблица 1 Ключевые выводы из обновления фактических данных 2020 г

1. Стандартный зрачковый рефлекс или рефлекс роговицы являются очень специфическими показателями неблагоприятного неврологического исхода, но ложноположительные прогнозы могут происходить с вероятностью до 6–7% даже через 72 ч от ВСК. Самый низкий ЛПП (0%) достигается после 4-го дня после ЛПП
2. Автоматическая количественная пупиллометрия может дать точные результаты раньше, чем стандартный зрачковый рефлекс. Однако количество дополнительных исследований все еще ограничено.
3. Отсутствие двигательной реакции в любое время после ROSC является высокочувствительным, но не специфическим показателем плохого неврологического исхода.
4. Высокие значения нейронспецифической энолазы (НСЭ) в крови являются очень специфическим показателем не только от 24 до 72 часов после ВСК, но также и до 7 дней после ВСК. Максимальная точность достигается через 48–72 ч после ВСК. Пороговые значения НСЭ для 0% ЛПП несовместимы в любых случаях.
5. Повышение значений НСЭ между 24 и 72 часами после ВСК также указывает на неблагоприятный неврологический исход.
6. Двусторонне отсутствующая волна N20 коротколатентных соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) со дня ВСК до 6 дней после ВСК является высокоспецифическим показателем с чувствительностью около 50%. Однако в двух исследованиях ЛПП был высоким (25–50%)



7. Подавление фона ЭЭГ и подавление вспышек, определенные в соответствии со стандартизированной терминологией ЭЭГ для интенсивной терапии Американского Общества Клинической Нейрофизиологии, почти всегда предсказывают неблагоприятный неврологический исход, особенно через 24 часа после ВСК. Чувствительность этих признаков прогрессивно снижается в течение первых 72 ч после ВСК.
8. Наличие однозначных припадков, определенных в соответствии с ACNS, со дня ROSC до четырех дней после ROSC неизменно связано с плохим неврологическим исходом; однако этого не наблюдалось при эпилептическом статусе, вероятно, из-за того, что в исследованиях используются противоречивые определения.
9. Нереактивный фон ЭЭГ часто неточен для прогнозирования плохого неврологического исхода после остановки сердца; до сих пор нет единого мнения о лучшем стимуле для оценки реактивности ЭЭГ.
10. Количественные оценки отека головного мозга на КТ головного мозга через 1-2 часа или позже после ВСК и уменьшение диффузии на МРТ головного мозга через 2-5 дней или позже после ВСК являются специфическими предикторами, но с очень разными значениями отсечки для 0% ЛПР, предположительно из-за различий в методах измерения, используемых в исследованиях.

Введение

Более 80% пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии (ОИТ) после реанимации после остановки сердца вне больницы (ВГОК), находятся в коматозном состоянии [1] из-за гипоксического и ишемического повреждения головного мозга (ГИБИ), а около двух третей из них умрут до выписки из больницы [2,3]. Большинство этих смертей происходит в результате отмены терапии поддержания жизнедеятельности (withdrawal of life-sustaining treatment - WLST) из-за прогнозируемого плохого неврологического исхода [4]. Таким образом, у этих пациентов очень важно точное нейропрогнозирование, чтобы предоставить корректную информацию их родственникам и избегать как необоснованной отмены терапии поддержания жизнедеятельности, так и длительного лечения пациентов без шансов на благоприятный неврологический исход.

В 2013 году впервые данные, касающиеся предикторов плохого неврологического исхода у выживших в коме после остановки сердца, были систематически рассмотрены Европейским советом по реанимации (ERC) [5,6] и Европейским обществом интенсивной медицины (ESICM) [7]. В 2014 году данные из этих обзоров были обобщены совместной писательской группой ERC-ESICM и совместно опубликованы в качестве консультативного заявления в официальных журналах



соответствующих обществ [8,9]. Наконец, в 2015 году эти данные были включены в Руководство по постреанимационной терапии, опубликованное совместно с ERC и ESICM [10,11].

После публикации этих обзоров количество исследований нейропрогнозирования после остановки сердца существенно увеличилось, а стандарты лечения, определение исхода и даже интерпретация некоторых тестов изменились. По этой причине требуется новый обзор, посвященный более поздним исследованиям. Данные настоящего обзора будут использованы в Руководстве ERC-ESICM 2021 по постреанимационной терапии. Этот проект был одобрен ERC и ESICM 19 июня 2019 года.

Как и предыдущие обзоры 2013 года, в настоящем обзоре рассматриваются предикторы неблагоприятного неврологического исхода после остановки сердца. Предикторы благоприятного неврологического исхода будут оценены в следующем обзоре.

На заметку

У взрослых реанимационных пациентов, находящихся в коме, клинические, биохимические, нейрофизиологические и радиологические тесты предсказывают плохой неврологический исход в течение первой недели после остановки сердца с низким уровнем ложноположительных результатов. Однако большинство предикторов имеют низкую чувствительность и значительный риск систематической ошибки.

Методы

Это систематический обзор исследований точности прогнозов. Протокол обзора был ранее зарегистрирован на PROSPERO (CRD 42019141169) 11 сентября 2019 г. Представление данных соответствует рекомендациям, включенным в рекомендации о предпочтительных элементах отчетности для систематических обзоров и метаанализов (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses - PRISMA) [12]. PRISMA не предоставляет конкретный формат для исследований точности прогноза,



однако, учитывая сходство исследований точности прогноза с исследованиями точности диагностики, был принят рекомендуемый формат точности диагностических тестов (PRISMA-DTA) [13].

Структура населения, вмешательства, компаратора, результатов, временных рамок и дизайна исследования (Population, intervention, comparator, outcome, time frame, and study design - PICOTS)

На основе шаблона PICOTS вопрос обзора был сформулирован следующим образом: у взрослых пациентов, находящихся в коме после реанимации из-за остановки сердца (P – структура населения), используемые на основе клинического обследования, электрофизиологии, биомаркеров сыворотки или нейровизуализации (I – вмешательство) предикторы, зафиксированные в течение 1 недели после остановки сердца (T – временные рамки), позволят точно предсказать неблагоприятный исход (O – исход)? Мы выбрали исследования точности прогнозов (S – дизайн исследования), то есть те, в которых сообщалось о чувствительности и частоте ложноположительных результатов (ЛПР) индексного теста. Точность индексного теста оценивалась путем сравнения прогнозируемого результата с окончательным, который представлял компаратор (C – компаратор, система сравнения).

Критерии приемлемости

Популяция пациентов

Для включения во все исследования были рассмотрены взрослые (≥ 16 лет) пациенты, которые находились в коме после успешной реанимации после остановки сердца (в ЛПУ или вне ЛПУ). Пациенты, находящиеся в бессознательном состоянии, не реагирующие и / или имеющие по шкале комы Глазго (ШКГ) ≤ 8 баллов на момент включения в исследование, считались коматозными. Исследования с участием пациентов, не находящихся в коме, или пациентов, находящихся в гипоксической коме по причинам, отличным от остановки сердца (например, остановка дыхания, отравление угарным газом, утопление и повешение) были исключены.



Вмешательства (индексные тесты)

Оценивались четыре типа индексных тестов: клиническое обследование, биомаркеры, электрофизиология и нейровизуализация. Клиническое обследование включало все клинические признаки, которые можно было собрать во время прикроватного неврологического обследования, например рефлекс ствола мозга, даже если они измерены с помощью инструментальных исследований (например, автоматической пупиллометрии). Биомаркеры включали химические маркеры повреждения мозга, которые измеряются в крови, такие как нейронспецифическая энолаза (НСЭ). Индексные тесты, основанные на электрофизиологии, требовали регистрации биоэлектрического сигнала от центральной нервной системы. Они включали электроэнцефалограмму (ЭЭГ) и вызванные потенциалы (ВП). Мы также рассматривали возможность включения исследований, в которых сигнал ЭЭГ анализировался для получения суммарной переменной, такой как биспектральный индекс (BIS). Методы визуализации головного мозга включали компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ) и ультразвук, причем последнее ограничивалось измерением диаметра оболочки зрительного нерва (ONSD). Для оценки точности прогноза абнормальный результат индексного теста считался положительным. Это включало: для клинического обследования - отсутствие рефлексов ствола мозга, наличие двигательной реакции ≤ 2 или наличие миоклонуса / статус миоклонуса; для биомаркеров - уровень биомаркера в крови выше заданного порога; для ЭЭГ - наличие либо изменения фона ЭЭГ, например, низкого напряжения, либо наложенной патологической активности, такой как судороги; для соматосенсорных вызванных потенциалов - отсутствие волны N20; для визуализационных исследований - наличие отека головного мозга, оцениваемое либо качественно, либо количественно (например, с использованием отношения плотности серого вещества / белого вещества на КТ головного мозга).



Исход

В соответствии с текущими рекомендациями [14,15], неблагоприятный неврологический исход определялся как тяжелая неврологическая инвалидность, стойкое вегетативное состояние или смерть, соответствующие категории показателей головного мозга (CPC - Cerebral Performance Category) [16] от 3 до 5 или по модифицированной шкале Рэнкина (mRS) [17] от 4 до 6. Исследования, принимавшие CPC 4–5 или mRS 5–6 в качестве порогового значения для неблагоприятного исхода, также рассматривались для включения, но достоверность их была снижена из-за косвенности. По возможности, с авторами исследования связывались, чтобы они пересчитали точность теста с пороговым значением CPC 3–5 или mRS 4–6. Основываясь на действующих стандартах, минимальным принятым временем для оценки неврологического исхода является выписка из больницы или 1 месяц после остановки сердца [15]. Мы не устанавливали максимальных сроков. Однако подавляющее большинство прогностических исследований оценивают неврологический исход в течение 12 месяцев после остановки сердца [15].

Дизайн исследования (S)

Мы включили только те исследования, в которых можно было рассчитать чувствительность и ЛПР, то есть те, в которых была представлена таблица вероятностей 2×2 истинных / ложных отрицательных и положительных результатов для прогнозирования неблагоприятного исхода или которые могут быть рассчитаны на основе предоставленных данных. Исследования, в которых результат теста был выражен по непрерывной шкале, включались, если был предусмотрен порог, позволяющий проводить дихотомизацию и, следовательно, расчет таблицы непредвиденных обстоятельств; когда было доступно несколько пороговых значений, был выбран тест минимизации пороговых значений ЛПР. Это было основано на предположении, что и клиницисты, и пациенты / родственники будут уделять приоритетное внимание минимизации риска ложно-неблагоприятного прогноза, который может привести к ненужной отмене терапии жизнеобеспечения.



Тип исследования

Для включения рассматривались клинические исследования, написанные на английском, французском, немецком или испанском языках и опубликованные в виде полнотекстовых статей. Мы исключили обзоры, отчеты о случаях, серии случаев, исследования, включающие менее 10 пациентов, письма, редакционные статьи, тезисы конференций и исследования, опубликованные в абстрактной форме. В случае пересечения популяций в одном индексном тесте включали исследование с большей популяцией.

Стратегия поиска

Поиск в MEDLINE через PubMed, EMBASE, WebofScience и в Кокрановской базе данных систематических обзоров проводился с использованием строк, включенных в таблицу E1 дополнительного электронного материала [ESM]. Список ссылок на соответствующие статьи и описательные обзоры был исследован на предмет дополнительных исследований. Была активирована система автоматического оповещения баз данных для выявления дальнейших исследований, опубликованных в процессе извлечения и анализа данных. Самый последний поиск предыдущих систематических обзоров по нейропрогнозированию [5,6] был начат 31 мая 2013 года. Поэтому мы провели поиск исследований, опубликованных с 1 января 2013 года. Последний поиск мы запустили 10 апреля 2020 года.

Записи, извлеченные из источников информации и из дополнительных источников, вводились в программу управления ссылками (EndNote X6, ThomsonReuters, Inc.) для проверки. Два автора (SC, SD'A) провели независимую оценку соответствия критериям. Разногласия разрешались консенсусом и, при необходимости, после консультации с экспертом по содержанию.

Извлечение данных

Извлечение данных было выполнено двумя авторами (SC, SD'A) с использованием стандартизированной формы. При необходимости с авторами оригинальных исследований связывались, чтобы получить недостающие данные.



Для каждого исследования, включенного в окончательный анализ, были извлечены следующие данные: дизайн исследования; период зачисления; количество пациентов; возраст пациентов и наличие сердечного ритма; процент пациентов, проходящих целевое регулирование температуры, целевую температуру, продолжительность и метод охлаждения; описание индексного теста и критериев для положительного теста, включая пороговое значение, где это применимо; сроки записи индексного теста; «слепота» индексных тестов и оценщиков результатов; критерии отмены терапии жизнеподдержания; оценка неврологического исхода и время его оценки; количество пациентов с неблагоприятным неврологическим исходом; количество пациентов с истинным/ложным положительным и истинным/ложным отрицательным результатом теста; основные факторы, вызывающие противоречие, как они определены в инструменте оценки доказательств. Для непрерывных переменных регистрировались пороговые значения, используемые для расчета характеристик испытания, и площадь под кривой рабочей характеристики приемника (ROC-кривой).

Оценка доказательств

Два автора исследования (СН, МК) оценили методологическое качество включенных исследований, используя систему «Качество в исследованиях прогноза» (QUIPS) [18]. Инструмент (приложение 1 ESM) был настроен путем добавления некоторых конкретных пунктов, относящихся к нейропрогнозированию после остановки сердца, таких как самоисполняющееся пророчество или смазывание клиники в результате действия седативных препаратов. В исследованиях по прогнозированию неблагоприятного исхода самоисполняющееся пророчество - это предвзятость, которая возникает, когда лечащая бригада не закрывает глаза на результаты предиктора исхода, так что на решения об отмене терапии жизнеподдержания влияет исследуемый предиктор. Учитывая важность риска самоисполняющегося пророчества [14], систематическая ошибка оценивалась как высокая, если индексный тест не оценивался вслепую или когда индексный тест был частью критериев для отмены терапии поддержания жизнедеятельности, независимо от наличия других



ограничений. Классификация проводилась для отдельных предикторов, а не для исследования в целом, поскольку риск систематической ошибки может зависеть от предикторов и может различаться между предикторами в рамках исследования. Разногласия между экспертами по оценке качества разрешались консенсусом. В одном включенном исследовании один из экспертов по оценке качества также был соавтором. Таким образом, оценка качества была поручена другому оценщику.

Анализ данных

Согласно методу, описанному Wanetal. [19], демографические данные (например, возраст) были объединены, если они были представлены разделенными по подгруппам. Из каждого исследования были извлечены таблицы случайностей 2x2, в которых указаны истинные положительные (TP), ложноположительные (FP), ложноотрицательные (FN) и истинно отрицательные (TN) результаты. Чувствительность и ЛПР (1-специфичность), а также их 95% доверительные интервалы были рассчитаны с использованием метода Клоппера–Пирсона [20]. Для оценки точности прогноза неблагоприятный неврологический исход рассматривался как положительный результат эталонного стандарта. Были построены спаренные форест-графики чувствительности, ЛПР в сопоставимые моменты времени, определения результатов. Наличие неоднородности было обнаружено с помощью визуальной оценки. Систематическая ошибка публикации и отчетности не оценивалась из-за отсутствия конкретных рекомендаций в исследованиях этого типа [21]. Все анализы проводились с R версии 3.6.1 с использованием комплекса «rmeta».

Полученные результаты

Выбор исследования (рис. 1)

Первоначальный поиск выявил 3790 записей из онлайн-баз данных, а 73 записи были идентифицированы с помощью прямого поиска. После удаления дубликатов и проверки аннотаций для полнотекстовой оценки было рассмотрено 199 исследований,



из которых 94 соответствовали критериям включения. Список исключенных исследований с указанием причин приведен в таблице E2 ESM.

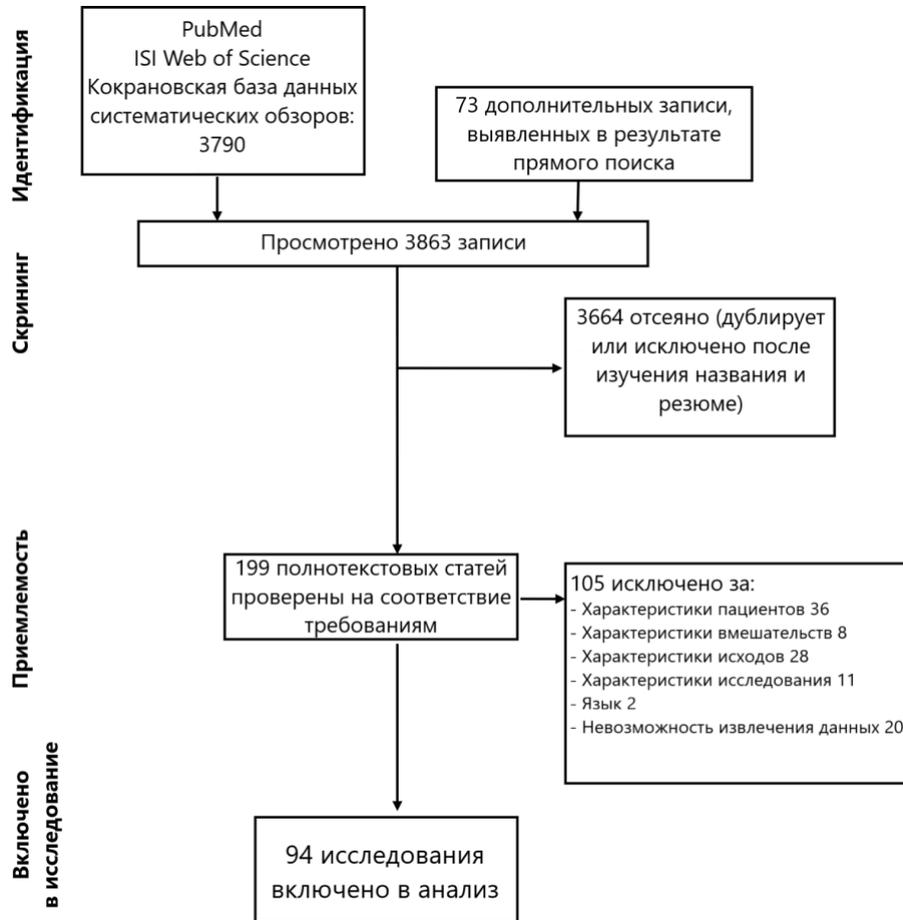


Рис.1 Схема отбора для исследования

Характеристики исследования

Характеристики 94 включенных исследований (30 200 пациентов) перечислены в таблице 2. Таргетное регулирование температуры использовалась у 100% пациентов в 68/94 (72%) исследованиях, в то время как в 22 исследованиях сообщалось, что процент лечения целевого регулирования температуры варьировался от 17,5% до 94.%. В одном исследовании целевое регулирование температуры не использовалось, а в трех исследованиях эта информация отсутствовала. Целевая температура варьирова-



Таблица 2 Характеристики исследования

Автор, год	Дизайн исследования	Страна	Период проведения исследования	Кол-во исследуемых	Возраст, средний или медиана	Мужчины%	ЖФ ПЖТ, %	ВГОС %	Регуляция температуры, %	Параметры оценки	Период оценки
<i>Клинические исследования</i>											
Greer, 2013 [22]	Проспективное	США	2000–2007	200	59.9 [16.4]	124 (62)	68 (34)	81.5	19.5	Зрачковый рефлекс, корнеальный рефлекс, МРТ	6 мес
Heimburger, 2016 [23]	Проспективное	Франция	2014–2015	82	61 (51–71)	67 (81.7)	54 (65.9)	79	100	Процентное изменение размера зрачка после световой стимуляции	3 мес
Hifumi, 2015 [24]	Ретроспективное	Япония	2005–2009	302	Взрослые	244 (80.8)	238 (78.8)	100	100	МРТ	3 мес
Javaudin, 2018 [25]	Ретроспективное	Франция	2011–2017	10,151	63 (51–75)	6776 (66.8)	1561 (15.4)	100	–	Зрачковый рефлекс	1 мес
Kongpolprom, 2018 [26]	Ретроспективное	Таиланд	2006–2014	51	57.2 [26.1]	29 (56.9)	11 (21.6)	78.4	84.3	Зрачковый рефлекс, корнеальный рефлекс, GR, миоклонус	После выписки
Lybeck, 2017 [27]	Проспективное	Европа и Австралия	2010–2013	939	64.6 [11.5]	761 (81)	752 (80.1)	100	100	Миоклонус	6 мес
Martinell, 2017 [28]	Ретроспективное	Европа и Австралия	2010–2013	933	65 (57–73)	756 (81)	726 (77.8)	100	100	Зрачковый рефлекс / корнеальный рефлекс, кашлевой рефлекс, МРТ	6 мес
Matthews, 2018 [29]	Ретроспективное	США	2007–2015	137	60 [16]	78 (56.9)	43 (31.4)	66	100	Зрачковый рефлекс, корнеальный рефлекс, МРТ	12 мес
Nishikimi, 2017 [30]	Ретроспективное	Япония	2011–2016	77	61.1 [15.6]	N/A	38 (49.4)	–	100	МРТ	1 мес
Obling, 2019 [31]	Ретроспективное	Дания	2015–2017	135	60.7 [11.7]	109 (80.7)	117 (86.7)	100	83.7	Индекс неврологического зрачка	После выписки
Reynolds, 2018 [32]	Ретроспективное	США	2007–2016	583	64.8 [16.8]	321 (55.1)	139 (23.8)	60.2	67.2	Миоклонус	После выписки
Riker, 2020 [33]	Проспективное	США	2016–2017	55	57 (48–68)	36 (65.5)	28 (50.9)	80	100	Индекс неврологического зрачка	После выписки
Roger, 2015 [34]	Ретроспективное	Франция	2010–2013	130	63.9 [13.7]	90 (69.2)	59 (45.4)	100	100	Зрачковый рефлекс	6 мес



Ruknudeen, 2015 [35]	Ретро-спективное	Индия	2006–2012	121	62 (51–69)	44 (36.4)	12 (9.9)	100	100	Миоклонический статус, МРТ	После выписки
Solari, 2017 [36]	Про-спективное	Швейцария	2012–2015	103	62 (52–73)	71 (68.9)	62 (60.2)	100	100	Процентное изменение размера зрачка после световой стимуляции	12 мес
Биомаркеры											
Duez, 2018 [37]	Про-спективное	Дания и Норвегия	2013–2016	115	61 (53–69)	98 (85.2)	98 (85.2)	100	100	НСЭ, S-100B	6 мес
Helwig, 2017 [38]	Про-спективное	Германия	2011–2013	100	68.3 [14.4]	62 (62)	49 (49)	59	100	НСЭ, ГФКБ	1 мес
Jang, 2019 [39]	Про-спективное	Южная Корея	2010–2014	97	50.9 [15.5]	64 (66)	36 (37.1)	100	74.6	Прокальцитонин, S100B	3 мес
Mattson, 2017 [40]	Про-спективное	Европа и Австралия	2010–2013	689	63.9 [12.4]	558 (81)	–	100	19.5	Тау-белок	6 мес
Mecseby-Knappe, 2019 [41]	Про-спективное	Европа и Австралия	2010–2013	717	65 (56–73)	580 (80.9)	–	100	100	Легкая цепь нейрофиламента	6 мес
Pfeifer, 2014 [42]	Ретро-спективное	Германия	2003–2010	201	64.6 [14.3]	146 (72.6)	98 (48.8)	60.2	100	НСЭ, S-100B	1 мес
Rana, 2013 [43] ^a	Про-спективное	Германия	N/A	85	62.6 [14.2]	63 (74.1)	53 (62.4)	100	–	Легкая цепь нейрофиламента	6 мес
Stammet, 2015 [44]	Про-спективное	Европа и Австралия	2010–2013	686	63.5 [12.5]	565 (82.4)	545 (79.4)	100	100	НСЭ	6 мес
Stammet, 2017 [45]	Ретро-спективное	Европа и Австралия	2010–2013	687	63.8 [12.3]	565 (82.2)	545 (79.3)	100	100	S-100B	6 мес
Tsetso, 2018 [46]	Про-спективное	Швейцария	2014–2016	61	66 [13.7]	39 (63.9)	26 (42.6)	90	84.3	НСЭ	3 мес
Vondrakova, 2017 [47]	Ретро-спективное	Чешская Республика	2012–2015	153	64.2 [12.2]	115 (75.2)	119 (77.8)	100	100	НСЭ	1 мес
You, 2019 [48]	Про-спективное	Южная Корея	2017–2018	34	46.5 (36.8–58.3)	24 (70.6)	12 (35.3)	100	100	НСЭ	6 мес
Электрофизиологические показатели											
Alvarez, 2013 [49]	Про-спективное	Швейцария	2009–2012	105	61.1 [12.8]	78 (74.3)	70 (66.7)	–	100	Стимулированные, ритмические, периодические или икталные разряды	3 мес
Alvarez, 2015 [50]	Про-спективное	США	2013–2014	18	54 [18]	9 (50)	10 (55.6)	–	100	ЭЭГ	После выписки
Amesrim, 2009–2013	Ретро-спективное	США	2009–2013	373	57.4 [16.2]	225	114	78	100	ЭЭГ	После



2016 [51]	спективное					(60.3)	(30.6)					ВЫПИСКИ
Backman, 2018 [52]	Проспективное	Европа и Австралия	2010–2013	207	63 (56–70)	175 (84.5)	–	100	100	ЭЭГ		6 мес
Benarous, 2019 [53]	Проспективное	Франция	2012–2014	48	65 (54–75)	34 (70.8)	14 (29.2)	77	100	ЭЭГ		1 мес
Beretta, 2019 [54]	Проспективное	Италия	2011–2016	166	61 (51–71)	120 (72.3)	–	67.5	89.1	ЭЭГ		6 мес
Caporro, 2019 [55]	Проспективное	Швейцария	2015–2017	184	63.4 [15]	139 (75.5)	108 (58.7)	–	100	ЭЭГ		3 мес
Dragancea, 2015 [56]	Ретро-спективное	Европа и Австралия	2008–2013	127	65.3 [11.7]	94 (74)	81 (63.8)	85	100	ЭЭГ		6 мес
Duez, 2019 [57]	Проспективное	Норвегия и Дания	2013–2016	120	60 (53–68)	107 (89.2)	104 (86.7)	100	100	ЭЭГ		6 мес
Eertmans, 2017 [58]	Проспективное	Бельгия	2011–2015	30	66.2 [18.2]	26 (86.7)	21 (70)	100	100	BIS		6 мес
Grippe, 2017 [59]	Ретро-спективное	Италия	2011–2015	200	58.3 [16.9]	126 (63)	87 (43.5)	81	100	ЭЭГ, соматосенсорные вызванные потенциалы		6 мес
Kim, 2018 [60]	Ретро-спективное	Южная Корея	2011–2016	116	55.8 [15.3]	81 (69.8)	35 (30.2)	100	100	Соматосенсорные вызванные потенциалы	После выписки	
Lamartine, 2016 [61]	Ретро-спективное	Бельгия	2008–2014	92	63 (54–76)	65 (71)	48 (52)	59.8	100	ЭЭГ		3 мес
Leao, 2015 [62]	Проспективное	Португалия	2012–2014	67	62.6 [13]	49 (73.1)	28 (41.8)	69	100	ЭЭГ, соматосенсорные вызванные потенциалы		6 мес
Liu, 2016 [63]	Проспективное	Китай	2014–2015	12	49.4 [18.5]	11 (91.7)	–	–	100	ЭЭГ		3 мес
Maciel, 2017 [64]	Ретро-спективное	США	2010–2013	73	67 (53–76)	49 (67.1)	41 (56.2)	55	100	Соматосенсорные вызванные потенциалы	После выписки	
Oh, 2015 [65]	Проспективное	Южная Корея	2010–2013	130	51.5 [16.6]	83 (63.8)	45 (34.6)	86.9	100	ЭЭГ		6 мес
Park, 2018 [66]	Проспективное	Южная Корея	2014–2017	65	55.6 [16.8]	49 (75.4)	15 (23.1)	100	100	BIS		6 мес
Ruijter, 2018 [67]	Проспективное	Нидерланды	2010–2017	559	60.7 [16.9]	419 (75)	393 (70.3)	89.6	66.5	ЭЭГ		6 мес
Ruijter, 2019 [68]	Проспективное	Нидерланды	2010–2017	850	62.3 [13.9]	645 (75.9)	600 (70.6)	91	46.2	ЭЭГ, соматосенсорные		6 мес



))				вызванные потенциалы	
Scarpino, 2020 [69]	Проспективное	Италия	2016–2018	351	62.6 [15.0]	231 (65.8)	154 (43.9)	74.3	42.5		ЭЭГ, соматосенсорные вызванные потенциалы	6 мес
Sondag, 2017 [70]	Проспективное	Нидерланды	2010–2015 2012–2015	384	63.6 [12.5]	283 (73.7)	283 (73.7)	89.9	100		ЭЭГ	6 мес
Stammet, 2014 [71]	Проспективное	Люксембург	2009–2013	96	57.2 [18.6]	78 (81.3)	61 (63.5)	–	100		BIS	6 мес
Westhall, 2016 [72]	Проспективное	Европа и Австралия	2010–2013	103	66 [12]	80 (77.7)	74 (71.8)	100	100		ЭЭГ	6 мес
Westhall, 2018 [73]	Проспективное	Европа и Австралия	2010–2013	134	67 [10]	107 (79.9)	101 (75.4)	100	100		ЭЭГ	6 мес
Zanatta, 2015 [74]	Ретро-спективное	Италия	2010–2014	46	59.4 [14.4]	–	32 (69.6)	77	0		Соматосенсорные вызванные потенциалы	6 мес
Визуализация												
Chae, 2016 [75]	Ретро-спективное	Южная Корея	2009–2013	119	53.5 [17.2]	73 (61.3)	40 (33.6)	N/A	100		Соотношение белого и серого вещества, Диаметр оболочки зрительного нерва на КТ	1 мес
Greer, 2013 [76]	Ретро-спективное	США	2000–2007	80	57 [16]	49 (61.3)	N/A	N/A	17.5		Диффузионно-взвешенная визуализация	6 мес
Jang, 2019 [77]	Ретро-спективное	Южная Корея	2016–2018	39	52.3 [17.0]	15 (38.5)	N/A	N/A	100		Диффузионно-взвешенная визуализация, градиентное ЭХО	6 мес
Jeon, 2017 [78]	Ретро-спективное	Южная Корея	2013–2016	39	52.2 [16.5]	27 (69.2)	9 (23.1)	N/A	100		Соотношение белого и серого вещества, диффузионно-взвешенная визуализация	6 мес
Kim, 2013 [79]	Ретро-спективное	Южная Корея	2008–2012	51	52.9 [15.7]	38 (74.5)	13 (25.5)	100	88.2		ИКД	6 мес
Kim, 2014 [80]	Ретро-спективное	Южная Корея	2012–2013	91	59 (47–71)	57 (62.6)	22 (24,2)	100	44		Диаметр оболочки зрительного нерва на КТ, соотношение белого и серого вещества	После выписки
Lee, 2015 [81]	Ретро-спективное	Южная Корея	N/A	283	55.9 [14.8]	214 (75.6)	128 (45.2)	100	100		Соотношение белого и серого вещества	После выписки
Lee, 2016	Ретро-	Южная	2007–2012	164	56 (41–69)	102	7	100	100		Соотношение	После



[82]	спективное	Корея				(62.2)	(4.3)				белого и серого вещества	выписки
Lee, 2018 [83]	Ретро-спективное	Южная Корея	2014–2016	258	63 (52–73)	171 (66.3)	78 (30.2)	79.8	100		Соотношение белого и серого вещества	6 мес
Mecon, 2018 [84]	Про-спективное	Южная Корея	2009–2014	110	51 [16]	78 (70.9)	34 (30.9)	100	100		ИКД	6 мес
Mecseby-Knappe, 2017 [85]	Ретро-спективное	Европа и Австралия	2010–2013	939	65 (56–73)	761 (81)	752 (80.1)	100	100		Генерализованный отек на КТ	6 мес
Scarpino, 2018 [86]	Про-спективное	Италия	2014–2017	183	66 [15.9]	120 (65.6)	78 (42.6)	69.9	39.4		Соотношение белого и серого вещества	6 мес
Wang, 2018 [87]	Ретро-спективное	Китай	2011–2015	58	54.0 [20.8]	33 (56.9)	–	41.4	0		Соотношение белого и серого вещества	После выписки
Yamamura, 2013 [88] ^a	Ретро-спективное	Япония	2007–2010	58	65 [16]	42 (72.4)	–	100	100		Различия между корой головного мозга и белым в-вом в единицах Хаунсфилда	После выписки
You, 2018 [89]	Ретро-спективное	Южная Корея	2014–2018	83	52 (42–68)	59 (71.1)	29 (34.9)	N/A	100		Диаметр оболочки зрительного нерва на УЗИ	3 мес
Прочие характеристики												
Admiraal, 2019 [90]	Про-спективное	Нидерланды	2015–2018	149	61.8 [14.5]	117 (78.5)	115 (77.2)	88.6	100		Стволовые рефлексы, ЭЭГ	6 мес
Choi, 2017 [91]	Ретро-спективное	Южная Корея	2007–2015	115	54.7 (16.6)	77 (67)	17 (14.8)	94.8	100		Зрачковый рефлекс, корнеальный рефлекс, соматосенсорные вызванные потенциалы, визуально вызванные потенциалы	После выписки
Chung-Esaki, 2018 [92]	Про-спективное	США	2008–2014	98	57 [18]	59 (60.2)	36 (36.7)	62.2	81		Зрачковый рефлекс, корнеальный рефлекс, МРТ, НСЭ	6 мес
De Santis, 2017 [93]	Ретро-спективное	Бельгия	2007–2013	65	59 (51–74)	47 (72)	25 (38)	69.2	100		МРТ, ЭЭГ, соматосенсорные вызванные потенциалы	3 мес
Dhawal, 2016 [94]	Ретро-спективное	США	2006–2012 2010–2014	99	63 (23–93)	56 (56.6)	39 (39.4)	N/A	100		Зрачковый рефлекс, МРТ, НСЭ, соматосенсорные вызванные потенциалы	После выписки
Dragancea, 2015	Про-спективное	Европа и Австралия	2010–2013	939	65 (56–73)	761 (81)	752 (80.1)	100	100		Зрачковый рефлекс,	6 мес



[95]		ия)				корнеальный рефлекс, МРТ, соматосенсорные вызванные потенциалы	
Fatuzzo, 2018 [96]	Ретро-спективное	Швейцария	2009–2018	497	62.8 [14.5]	358 (72)	290 (58.4)	–	N/A		Зрачковый рефлекс, корнеальный рефлекс, Миоклонус, ЭЭГ, соматосенсорные вызванные потенциалы	3 мес
Hirsch, 2020 [97]	Проспективное	США	2009–2014	98	57 [18]	59 (60.2)	N/A	62.2	81		ИКД, соматосенсорные вызванные потенциалы	6 мес
Hofmeijer, 2015 [98]	Проспективное	Нидерланды	2010–2014 2012–2014	277	62.8 [14.5]	199 (71.8)	218 (78.7)	87.7	89.2		Зрачковый рефлекс, МРТ, ЭЭГ	6 мес
Huntgeburth, 2014 [99] ^a	Ретро-спективное	Германия	N/A	73	61.5 (28–86)	64 (87.7)	60 (82.2)	100	100		МРТ, соматосенсорные вызванные потенциалы, слуховые вызванные потенциалы	2 мес
Kim, 2013 [100]	Ретро-спективное	Южная Корея	2009–2011	51	52.9 [15.7]	33 (64.7)	20 (39.2)	100	100		МРТ, соотношение белого и серого вещества	После выписки
Kim, 2018 [101]	Ретро-спективное	Южная Корея	2011–2016	192	59.5 [15.9]	141 (73.4)	80 (41.7)	100	100		Зрачковый рефлекс, корнеальный рефлекс, НСЭ, соотношение белого и серого вещества, диффузионно-взвешенная визуализация, ЭЭГ, соматосенсорные вызванные потенциалы	1 мес
Lee, 2013 [102]	Ретро-спективное	Южная Корея	2008–2012	224	57 [17.9]	149 (66.5)	59 (26.3)	81.7	100		НСЭ, соотношение белого и серого вещества	После выписки
Lee, 2017 [103]	Ретро-спективное	Южная Корея	2012–2014	67	56.3 [16.9]	49 (73.1)	12 (17.9)	100	100		Зрачковый рефлекс, МРТ, соотношение белого и серого вещества, ранняя двухсторонняя КТ оценка по шкале ASPECTS	1 мес
Maia, 2013 [104] ^a	Ретро-спективное	Португалия	2010–2011	26	54 [24–89]	22 (84.6)	9 (34.6)	61.5	100		Зрачковый рефлекс, корнеальный	6 мес



										рефлекс, Окорнеальный рефлекс, МРТ, Миоклонус, ЭЭГ, соматосенсорные вызванные потенциалы, слуховые вызванные потенциалы	
Nakstad, 2020 [105]	Проспективное	Норвегия	2010–2014	259	61.2 [13.9]	214 (82.6)	176 (68)	100	94	Зрачковый рефлекс, НСЭ, ЭЭГ, соматосенсорные вызванные потенциалы	6 мес
Oddo, 2018 [106]	Проспективное	Европа	2015–2017	456	62.2 [15.0]	357 (78.3)	260 (57)	–	100	Зрачковый рефлекс, Процентное изменение размера зрачка после световой стимуляции, Индекс неврологического зрачка, соматосенсорные вызванные потенциалы	3 мес
Rossetti, 2017 [107]	Проспективное	Швейцария и США	2009–2016 2009–2014	357	61.8 [14.5]	255 (71.4)	250 (70)	–	100	МРТ, НСЭ, ЭЭГ	3 мес
Ryoo, 2015 [108]	Ретро-спективное	Южная Корея	2007–2012	172	54.7 [16.2]	117 (68)	42 (24.4)	100	100	Зрачковый рефлекс, корнеальный рефлекс, диффузионно-взвешенная визуализация	После выписки
Sadaka, 2015 [109]	Ретро-спективное	США	2011–2012	58	61.7 [15.1]	35 (60.3)	25 (43.1)	56.9	100	Миоклонус, ЭЭГ	После выписки
Scarpino, 2019 [110]	Проспективное	Италия	2016–2018	346	68 (48–70)	216 (62.4)	144 (41.6)	78.9	40.2	Зрачковый рефлекс, соотношение белого и серого вещества, ЭЭГ, соматосенсорные вызванные потенциалы	6 мес
Sivaraju, 2015 [111]	Проспективное	США	2011–2014	100	62.8 [16.5]	59 (59)	33 (33)	-	100	Корнеальный рефлекс, окулоцефалический рефлекс, рвотный или кашлевой рефлекс, МРТ, Миоклонус, ЭЭГ	После выписки
Son, 2020 [115]	Ретро-спективное	Южная Корея	2018–2019	58	53.5 (37.6–69)	40 (69)	19 (32.8)	100	100	НСЭ, соотношение белого и серого	3 мес



										вещества, диффузионно-взвешенная визуализация, ИКД	
Youn, 2017 [112]	Ретро-спективное	США	2010–2013	240	56 [17]	147 (61.3)	66 (27.5)	N/A	91.0	Соотношение белого и серого вещества, сЭЭГ	После выписки
Zellner, 2013 [113]	Ретро-спективное	Германия	2007–2012	123	63 [14]	98 (79.7)	81 (65.9)	89.4	100	МРТ, НСЭ	6 мес
Zhou, 2019 [114]	Ретро-спективное	США	2011–2017	226	58 [17]	124 (54.9)	45 (19.9)	62	100	Зрачковый рефлекс, НСЭ, ЭЭГ	6 мес

лась в разных исследованиях (таблица E3 ESM). Пятнадцать исследований [22–36] были включены для клинического обследования, 12 исследований по биомаркерам [37–48], 26 исследований по электрофизиологии [49–74] и 15 исследований по визуализации [75–89], а 26 исследований [90–115] были включены в обзор более чем для одной прогностической модели. Во всех исследованиях, кроме четырех [43,88,99,104], плохой исход был указан как CPC 3–5.

Чувствительность и ЛПР для индексных тестов, основанных на клиническом обследовании, биомаркерах, электрофизиологии и визуализации, представлены в таблицах 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54. В 84/94 (87,3%) исследованиях сообщалось о чувствительности и специфичности, а в 12/94 (12,7%) исследований, они были рассчитаны на основании заявленных данных. Профили доказательств QUIPS включенных исследований и предикторов представлены в Приложении 2 к ESM. Почти все индивидуальные предикторы были оценены как имеющие умеренный или высокий риск систематической ошибки, в основном в области участия в исследовании (например, исследование, проведенное в удобной выборке, а не в исходной когорте) и мешающих факторов (например, вмешательство седативного действия, отсутствие слепоты или использование индексного теста для WLST). Объединение не производилось из-за неоднородности, особенно в отношении сроков оценки как для индексного теста, так и для результата.



Клиническое обследование (таблицы 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 и ESM, рис. 1)

В 19 исследованиях двусторонний отсутствующий стандартный зрачковый световой рефлекс (s-PLR) сразу после восстановления спонтанного кровообращения (ВСК) имел высокую чувствительность, но также и высокий ЛПР для прогнозирования плохого неврологического исхода. В некоторых исследованиях 0% ЛПР для s-PLR был достигнут через 48 часов после ВСК и стал стабильным через 4 дня после ВСК, с чувствительностью от 17,9 до 35,7% (Таблица 3).

Реакция зрачка на свет (PLR) была исследована количественно с использованием автоматизированной инфракрасной пупиллометрии. Подобно отсутствию s-PLR, минимальное или отсутствующее процентное изменение размера зрачка после световой стимуляции (qPLR), оцениваемое в трех исследованиях, достигало 0% ЛПР через 48 ч от ВСК или позже (диапазон 0-4,3%) (Таблица 4). И наоборот, низкий неврологический зрачковый индекс (NPI) имел 0% ЛПР для плохого исхода через 24 часа после ВСК. Его пороги варьировались от 0 до 2,4 (таблица 5).

Двустороннее отсутствие роговичного рефлекса было описано в 11 исследованиях. Двустороннее отсутствие роговичного рефлекса через 4 дня после ВСК неизменно предсказывало плохой результат. Чувствительность колебалась от 23,1 до 40,5% (таблица 6). Отсутствие реакции зрачка на свет в сочетании с отсутствием роговичного рефлекса при поступлении в больницу [28] или в течение 72 часов [90] предсказывало плохой неврологический исход с ЛПР в диапазоне от 0 до 9,3% и чувствительностью в диапазоне от 27,1 до 28,4% (Таблица 7). Отсутствие других рефлексов ствола головного мозга, таких как окулоцефальный, рвотный и кашель, имело 0% ЛПР, начиная с 48 ч после ВСК. Однако их точность была низкой, поскольку она основана на нескольких исследованиях (таблицы 8, 9).

Отсутствие реакции или двигательная реакция разгибателей описана в 18 исследованиях. Отсутствующий (M=1) или отсутствующий или разгибающий (M=1-2) моторный ответ на боль имел высокую чувствительность, но низкую специфичность для неблагоприятного исхода. ЛПР составлял 5% или более даже через 7 дней после ВСК (таблицы 10, 11).



Клинический миоклонус был описан в шести исследованиях [26,32,96,104,109,111]. Только в одном из этих исследований было дано определение миоклонуса [109]. Время оценки варьировалось от ≤ 24 ч до 96 ч после ВСК. ЛПР варьировала от 0 до 22,2% (таблица 12). В двух исследованиях [27,35] статус миоклонуса ≤ 24 ч или в течение 7 дней после прогнозируемого ВСК предвещал неблагоприятный исход при выписке из больницы или через 6 месяцев с ЛПР 0–0,2% (Таблица 13).

Биомаркеры (таблицы 14, 15, 16)

Нейронспецифическая энолаза (НСЭ) оценивалась в 16 исследованиях. Высокие значения НСЭ в крови предсказывали плохой исход с 0% ЛПР через 24, 48 и 72 часа после ВСК почти во всех исследованиях. Соответствующие пороговые значения варьировались от 39,8 и 172 мкг/л, от 34 и 120 мкг/л и от 33 до 79 мкг/л соответственно. Чувствительность варьировалась от 7,6% и 56%, от 24,6% и 60,2% и от 39,3% и 52,6% соответственно. В двух исследованиях зарегистрировано 0% ЛПР для НСЭ через 4 дня [42,47], 2 через 5 дней [42,105] и 1 через 7 дней после ВСК [105] (Таблица 14).

В четырех исследованиях [37,39,42,44] высокие значения белка S-100В в крови предсказывали плохой результат с 0% ЛПР от момента сразу после ВСК до 72 часов после ВСК. Соответствующие пороговые значения широко варьировались (Таблица 15).

Высокие значения глиального фибриллярного кислого белка (ГФКБ) в крови через 48 часов [38] и сывороточного тау-белка [40] или легкой цепи нейрофиламентов через 24, 48 и 72 часа после ВСК [41, 43] предсказывали плохой результат с 0% ЛПР (Таблица 16). Чувствительность нейрофиламентов была выше, чем у других биомаркеров, и превышала 50% во все сроки.

Электрофизиология

Вызванные потенциалы (таблицы 17, 18, 19, 20, 21)



Двустороннее отсутствие волны N20 коротколатентных соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) было описано в 18 исследованиях. Двустороннее отсутствие ССВП со дня остановки до 6 дней после ВСК почти всегда было связано с плохим неврологическим исходом (таблица 17 и ESM рис. 2). Однако в двух небольших исследованиях ЛПР этого признака составляла 50% [62] через 24–48 ч и 25% через 24–72 часа [94]. В многоцентровом исследовании с участием 201 пациента [95] наблюдался один ложноположительный результат (ЛПР 2,6%).

В двух исследованиях, проведенных на многоцентровой когорте [69, 110], низковольтная волна ССВПN20 на одной стороне, связанная с отсутствующей волной N20 на противоположной стороне, использовалась для прогнозирования плохого неврологического исхода через 12, 24 и 72 часа после ВСК. ЛПР по этому признаку составила 0%. Чувствительность варьировала от 3,8 до 8,4% (таблица 18).

Двустороннее отсутствие стволовых слуховых вызванных потенциалов [99,104] через 72 часа или более после остановки, или двустороннее отсутствие связанных с болью средне-латентных СВП в течение 72 часов от ВСК [74], или визуально-вызванных потенциалов через 48–96 ч от ВСК [91] также предсказал плохой результат с 0% ЛПР. Однако исследований было немного (таблицы 19, 20, 21).

Электроэнцефалография (ЭЭГ) (таблицы 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48 и ESM рис.3)

В нескольких исследованиях изучались индексы на основе ЭЭГ. Для наглядности мы разделили их на четыре группы: (1) показатели по фону ЭЭГ; (2) показатели, основанные на патологических наложенных действиях (разряд или судороги); (3) индексы, основанные на комбинации этих критериев; (4) показатели, основанные на компьютерном анализе сигнала ЭЭГ. Мы также разделили исследования на предмет того, придерживаются ли они стандартной терминологии для ЭЭГ интенсивной терапии Американского Общества Клинической Нейрофизиологии [116] или нет. Краткое изложение терминологии АСНСЭЕГ приведено в таблице E4 ESM.



Фон ЭЭГ (таблицы 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36)

В одном исследовании [69] изоэлектрическая ЭЭГ, определяемая как вся активность ниже 2 мкВ, предсказывала неблагоприятный исход через 12 и 72 часа после ВСК с 0% ЛПР и высокой точностью (95% ДИ 0–4%) (Таблица 22). В шести исследованиях подавленный фон ЭЭГ, определенный в соответствии с терминологией Американского Общества Клинической Нейрофизиологии (т.е. вся активность записи <10 мкВ; см. Таблицу E4 ESM), почти всегда предсказывал плохой неврологический исход [52,53,61,68,69,72], особенно через 16–24 ч от ВСК. В исследованиях с использованием непрерывной записи ЭЭГ чувствительность подавленного фона ЭЭГ постепенно снижалась в течение первых 48 ч после ВСК [61,68] и между ≤ 24 ч и 36–72 ч после ВСК (таблицы 23, 24). В двух исследованиях, проведенных в двух субпопуляциях одной и той же когорты [52,72], подавленный фон на рутинной ЭЭГ при медиане 76–77 ч от ВСК имел 0% ЛПР для плохого результата (чувствительность 14,2% [52] и 25% [72]).

В трех крупных исследованиях [52,68,72] наличие подавленного фона ЭЭГ с наложенными периодическими разрядами неизменно предсказывало плохой неврологический исход во временном диапазоне от ≤ 24 ч до 120 ч от ВСК. Чувствительность этого признака была низкой, в большинстве случаев ниже 10% (таблица 25).

Низковольтная ЭЭГ, определенная согласно Американскому Обществу Клинической Нейрофизиологии [116] как вся активность ниже 20 мкВ, оценивалась в четырех исследованиях и в одном исследовании предсказывала неблагоприятный исход с 0–9% ЛПР от 6 до 72 часов от ВСК [68]. Однако в другом исследовании [53] ЛПР для этого признака составила 78%. В двух других исследованиях [52,72] низковольтная ЭЭГ в среднем 76–77 часов от ВСК предсказывала неблагоприятный исход с 11–12% ЛПР (Таблица 26).

В трех исследованиях подавление всплесков, определяемое в соответствии с терминологией Американского Общества Клинической Нейрофизиологии как более 50% записи, состоящей из подавления ЭЭГ фона, чередующегося со всплесками [116],



в одном исследовании предсказывало неблагоприятный исход с 0% ЛПР в пределах 8–48 часов от ВСК [61] и с $\leq 1,5\%$ ЛПР при медиане 76–77 ч от ВСК в двух других исследованиях [52,72] (Таблица 27). В исследовании с использованием непрерывной ЭЭГ [68] подавление всплеска предсказывало плохой результат с 0% ЛПР от 6 до 96 часов после ВСК, но только если оно было ограничено подтипом всплесков с высокой эпилептиформностью (определение Американского Общества Клинической Нейрофизиологии) или идентичные пакеты («синхронное» подавление пакетов). И наоборот, гетерогенный (т.е. «несинхронный») подтип подавления всплесков предсказывал плохой результат с ЛПР 0–1% только через 24 часа или более после ВСК. Чувствительность обоих этих подтипов подавления комплексов со временем постепенно снижалась (таблицы 28, 29). В других исследованиях [50,62,109,114] подавление всплеска (неопределенное или не определенное Американским Обществом Клинической Нейрофизиологии) предсказывало плохой результат с непостоянной точностью как в течение 24 часов, так и через 24–72 часа после ВСК (Таблица 30). В одном исследовании [65] с участием 130 пациентов подавление всплеска, обнаруженное на интегрированной по амплитуде ЭЭГ (аЭЭГ) в среднем 4,3 (1,9–7,4) ч после ВСК, имело 1,8 [0–9,7]% ЛПР и 74,7 [63,3–84] % чувствительности при неблагоприятном неврологическом исходе (таблица 31).

Наличие затухания или подавления всплеска в течение 72 часов от ВСК [51,53,69] и прерывистого или непостоянного фона в течение 120 часов от ВСК [53,68,69] (таблицы 32, 33, 34) было гораздо менее специфичным, чем подавление всплесков для прогнозирования неблагоприятного исхода. Мы определили «не непрерывный» как паттерн ЭЭГ, в котором подавление присутствовало более чем на 10% записи. Это отличается от «прерывистого», определяемого в соответствии с терминологией Американского Общества Клинической Нейрофизиологии, где подавление присутствует более чем на 10%, но менее чем на 50% записи.

В двух исследованиях [65,73] отсутствие восстановления непрерывного нормального фона напряжения в течение 36 часов от ВСК на амплитудно-интегрированной ЭЭГ



[65] или в течение 60 часов на непрерывной ЭЭГ [73] предсказывало плохой результат с 0 [0–5]% ЛПР (Таблица 35).

Отсутствие фоновой реактивности ЭЭГ, оцененное от 6 ч до медианы 77 (53-102) ч после ВСК, показало 0% ЛПР в одном небольшом исследовании [50]. Во всех других девяти исследованиях [51,53,57,59,63,72,90,96,111] ЛПР варьировал от 58,3 [27,7–84,8]% через 6–12 ч после ВСК [59] до 11,1 [0,3–48,2] % через 48–72 ч после ВСК [53]. Определения и стимулы, использованные для выявления фоновой реактивности ЭЭГ, не согласовывались в разных исследованиях (Таблица 36).

Таблица 3 Точность клинического обследования. Отсутствие стандартного зрачкового светового рефлекса (s-PLR)									
Автор, год	Размер выборки	Время исследования	Время оценки исхода	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность % [95% CI]	ЛПР % [95% CI]
≤ 24 ч									
Choi, 2017 [91]	115	В момент ВСК	После выписки	55	8	29	23	65.5 [54.3–75.5]	25.8 [11.9–44.6]
Javaudin, 2018 [25]	10,151	При поступлении	1 мес	5894	621	2267	1369	72.2 [71.2–73.2]	31.2 [29.2–33.3]
Ryoo, 2015 [108]	172	В момент ВСК	После выписки	91	13	27	41	77.1 [68.5–84.3]	24.1 [13.5–37.6]
Scarpino, 2019 [110]	336	< 24 ч	6 мес	130	17	121	68	51.8 [45.4–58.1]	20 [12.1–30.1]
Dhakal, 2016 [94]	99	< 24 ч	После выписки	27	2	46	24	37.0 [26–49.1]	7.7 [0.9–25.1]
24 ч									
Matthews, 2018 [29]	137	24 ч	12 мес	27	5	75	30	26.5 [18.2–36.1]	14.3 [4.8–30.3]
Oddo, 2018 [106]	392	24 ч	3 мес	79	17	146	150	35.1 [28.9–41.7]	10.2 [6–15.8]
48 ч									
Hofmeijer, 2015 [98]	272	48 ч	6 мес	25	0	119	128	17.4 [11.6–24.6]	0 [0–2.3]
Oddo, 2018 [106]	279	48 ч	3 мес	47	12	116	104	28.8 [22–36.4]	10.3 [5.5–17.4]
36–72 ч									
Fatuzzo, 2018 [96]	490	36–48 ч	3 мес	96	7	167	220	36.5 [30.7–42.6]	3.1 [1.2–6.3]
Dragancea, 2015 [95]	36	36–72 ч	6 мес	15	0	16	5	48.4 [30.2–66.9]	0 [0–45.1]
48–72 ч									
Dhakal, 2016 [94]	98	48–72 ч	После выписки	21	0	51	26	29.2 [19–41.1]	0 [0–10.9]
Kongpolprom, 2018 [26]	51	48–72 ч	После выписки	9	0	33	9	21.4 [10.3–36.8]	0 [0–28.3]
Roger, 2015 [34]	61	48–72 ч	6 мес	18	0	17	26	51.4 [34–68.6]	0 [0–10.9]
≤ 72 ч									
Maia, 2013 [104] ^a	26	< 72 ч	6 мес	8	0	10	8	44.4 [21.5–69.2]	0 [0–31.2]
72 ч									
Chung-Esaki, 2018 [92]	90	72 ч	6 мес	13	0	51	26	20.3 [11.3–32.2]	0 [0–10.9]
Greer, 2013 [22]	104	72 ч	6 мес	20	0	64	20	23.8 [15.2–34.3]	0 [0–13.9]



Таблица 3 Точность клинического обследования. Отсутствие стандартного зрачкового светового рефлекса (s-PLR)

Автор, год	Размер выборки	Время исследования	Время оценки исхода	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность % [95% CI]	ЛПР % [95% CI]
Matthews, 2018 [29]	137	72 ч	12 мес	21	0	81	35	20.6 [13.2–29.7]	0 [0–8.2]
Oddo, 2018 [106]	206	72 ч	3 мес	23	5	105	73	18 [11.7–25.7]	6.4 [2.1–14.3]
Zhou, 2019 [114]	206	72 ч	6 мес	49	2	124	31	28.3 [21.7–35.7]	6.1 [0.7–20.2]
72–107 h									
Dragancea, 2015 [95]	78	72-107 h	6 мес	19	1	46	12	29.2 [18.6–41.8]	7.7 [0.2–36]
72 ч-Day 7									
Kim, 2018 [101]	192	72 ч-Day 7	1 мес	65	2	38	87	63.1 [53–72.4]	2.2 [0.3–7.9]
Lee, 2017 [103]	53	72 ч-Day 7	1 мес	17	0	18	18	48.6 [31.4–66]	0 [0–15.3]
Day 4									
Zhou, 2019 [114]	189	Day 4	6 мес	42	1	114	32	26.9 [20.1–34.6]	3 [0.1–15.8]
Day 5–6									
Dragancea, 2015 [95]	130	Day 5–6	6 мес	25	0	83	22	23.1 [15.6–32.2]	0 [0–12.7]
Matthews, 2018 [29]	137	Day 5	12 мес	20	0	82	35	19.6 [12.4–28.6]	0 [0–8.2]
Nakstad, 2020 [105]	158	Day 5.2 (4.2–6.3)	6 мес	10	0	34	114	22.7 [11.5–37.8]	0 [0–2.6]
Day 7									
Greer, 2013 [22]	59	Day 7	6 мес	7	0	32	20	17.9 [7.5–33.5]	0 [0–13.9]
Kongpolprom, 2018 [26]	51	Day 7	После выписки	15	0	27	9	35.7 [21.6–52]	0 [0–28.3]
Matthews, 2018 [29]	137	Day 7	12 мес	24	0	78	35	23.5 [15.7–33]	0 [0–8.2]

Разряды и судороги (таблицы 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43)

Наличие ритмических или периодических разрядов на ЭЭГ оценивалось в десяти исследованиях и в большинстве исследований предсказывало неблагоприятный неврологический исход с низким ЛПР. ЛПР был самым низким, когда разряды регистрировались раньше, особенно в пределах 24 часов от ВСК (диапазон 0–2,8%), в то время как в целом она была выше, начиная с 48 часов и далее (Таблица 37). В исследованиях 8/10 определения ритмических / периодических разрядов были основаны на терминологии Американского Общества Клинической Нейрофизиологии. Однако превалирование разрядов не было включено в большинство определений. Четыре исследования [53,61,69,110] оценивали точность спорадических, неритмических/периодических разрядов на ЭЭГ от 0-8 до 72 часов от ВСК. Их специфичность была ниже, чем у ритмических / периодических разрядов (Таблица 38). В четырех исследованиях [53, 61, 68, 72] наличие приступов, определенных в соответствии с Американским Обществом Клинической Нейрофизиологии



(однозначные приступы, см. Таблицу E4 ESM), в период от 0-8 часов до 96 часов после ВСК неизменно ассоциировалось с неблагоприятным неврологическим исходом, за исключением одного [68], где ЛПР составил 2,6 [0,1–13,5]% через 96 ч от ВСК (таблица 39). В двух других исследованиях, не использующих определения Американского Общества Клинической Нейрофизиологии [51,109], наличие припадков предсказывало неблагоприятный исход с 0% ЛПР. Однако эти определения были противоречивыми (Таблица 40).

Наличие только эпилептического статуса (ЭС) [51,54,56,62,65] или в сочетании с припадками [52,112] от медианы 16,6 (11,3–16,4) ч до 5 дней после ВСК было часто, но не всегда, связаны с неблагоприятным исходом (диапазон ЛПР 0–17,4%; таблицы 41, 42). Определение ЭС было противоречивым в разных исследованиях и отсутствовало в одном исследовании [62]. В одном из этих исследований [56] ЭС предсказал неблагоприятный исход с 0% ЛПР только тогда, когда он был вызван прерывистым или импульсным подавлением, а не непрерывным или почти непрерывным фоном.

Стимул-индуцированные, ритмические, периодические или иктальные разряды (SIRPID) предсказывали неблагоприятный исход с 0 [0–6,1]% ЛПР в течение 24 часов и с 2,1 [0,1–11,1]% ЛПР между 24 и 72 часами от ВСК в одном исследовании [49] (Таблица 43).

Таблица 4 Точность клинического обследования. Автоматическая пупиллометрия: qPLR										
Автор, год	Пороговое значение, %	Размер выборки	Время иссл-я	Время оценки исхода	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность % [95% CI]	ЛПР % [95% CI]
24 ч										
Oddo, 2018 [106]	= 0	434	24 ч	3 мес	43	2	210	179	17 [12.6–22.2]	1.1 [0.1–3.9]
Heimburger, 2016 [23]	< 9	82	24 ч	3 мес	35	6	20	21	63.6 [49.6–76.2]	22.2 [8.6–42.3]
Solari, 2017 [36]	< 13	101	24 ч	12 мес	35	9	18	39	66.0 [51.7–78.5]	18.7 [8.9–32.6]
48 ч										
Oddo, 2018 [106]	= 0	356	48 ч	3 мес	39	6	177	134	18.1 [13.2–23.8]	4.3 [1.6–9.1]
Heimburger, 2016 [23]	< 7	82	48 ч	3 мес	23	0	32	27	41.8 [28.7–55.9]	0 [0–10.5]
Solari, 2017 [36]	< 13	101	48 ч	12 мес	31	0	22	48	58.5 [44.1–71.9]	0 [0–6.1]
72 ч										
Oddo, 2018 [106]	= 0	234	72 ч	3 мес	7	0	135	92	4.9 [2–9.9]	0 [0–3.2]



Таблица 5 Точность клинического обследования. Автоматическая пуриллометрия: неврологический зрачковый индекс (NPi)

Автор, год	Пороговое значение	Размер выборки	Время иссл-я	Время оценки исхода	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность % [95% CI]	ЛПР % [95% CI]
< 24 ч										
Obling, 2019 [31]	<2.40	127	<24 ч	После выписки	25	0	32	70	43.9 [30.7–57.6]	0 [0–4.2]
Riker, 2020 [33]	0	52	6 ч	После выписки	9	0	27	16	25.0 [12.1–42.2]	0 [0–17.1]
24 ч										
Oddo, 2018 [106]	≤2	450	24 ч	3 мес	58	0	206	186	22.0 [17.1–27.5]	0 [0–1.6]
48 ч										
Oddo, 2018 [106]	≤2	361	48 ч	3 мес	40	0	173	148	18.8 [13.8–24.7]	0 [0–2]
72 ч										
Oddo, 2018 [106]	≤2	271	72 ч	3 мес	28	0	138	105	16.9 [11.5–23.4]	0 [0–2.8]

Таблица 6 Точность клинического обследования. Отсутствие роговичного рефлекса (CR)

Автор, год	Размер выборки	Время иссл-я	Время оценки исхода	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность % [95% CI]	ЛПР % [95% CI]	
В момент ВСК										
Choi, 2017 [91]	115	В момент ВСК	После выписки	81	23	3	8	96.4 [89.9–99.3]	74.2 [55.4–88.1]	
Ryoo, 2015 [108]	172	В момент ВСК	После выписки	110	27	8	27	93.2 [87.1–97.0]	50 [36.1–63.9]	
≤ 24 ч										
Matthews, 2018 [29]	137	≤ 24 ч	12 мес	52	12	50	23	51.0 [40.9–61]	34.3 [19.1–52.2]	
Sivaraju, 2015 [111]	97	≤ 24 ч	После выписки	54	12	14	17	79.4 [67.9–88.3]	41.4 [23.5–61.1]	
36–72 ч										
Maia, 2013 [104] ^a	26	< 72 ч	6 мес	8	0	10	8	44.4 [21.5–69.2]	0 [0–31.2]	
Dragancea, 2015 [95]	33	< 72 ч	6 мес	18	0	11	4	62.1 [42.3–79.3]	0 [0–52.7]	
Fatuzzo, 2018 [96]	490	36–48 ч	3 мес	117	14	146	213	44.5 [38.4–50.7]	6.2 [3.4–10.1]	
Kongpolprom, 2018 [26]	51	48–72 ч	После выписки	14	1	28	8	33.3 [19.6–49.5]	11.1 [0.3–48.2]	
Sivaraju, 2015 [111]	83	48–72 ч	После выписки	37	0	18	28	67.3 [53.3–79.3]	0 [0–10.1]	
72 ч										
Chung-Esaki, 2018 [92]	85	72 ч	6 мес	22	0	39	24	36.1 [24.2–49.4]	0 [0–11.7]	
Greer, 2013 [22]	104	72 ч	6 мес	41	0	43	20	48.8 [37.7–60]	0 [0–13.9]	
Matthews, 2018 [29]	137	72 ч	12 мес	33	2	69	33	32.4 [23.4–42.3]	5.7 [0.7–19.2]	
72–107 ч										
Dragancea, 2015 [95]	77	72–107 ч	6 мес	26	1	38	12	40.6 [28.5–53.6]	7.7 [0.2–36]	
72 ч-День 7										
Kim, 2018 [101]	173	≥ 72 ч	1 мес	59	1	33	80	64.1 [53.5–73.9]	1.2 [0–6.7]	
День 4–6										
Dragancea, 2015 [95]	127	День 5–6	6 мес	32	0	73	22	30.5 [21.9–40.2]	0 [0–12.7]	
Matthews, 2018 [29]	137	День 5	12 мес	28	0	74	35	27.5 [19.1–37.2]	0 [0–8.2]	



Таблица 6 Точность клинического обследования. Отсутствие роговичного рефлекса (CR)

Автор, год	Размер выборки	Время иссл-я	Время оценки исхода	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность % [95% CI]	ЛПР % [95% CI]
<i>День 7</i>									
Greer, 2013 [22]	59	День 7	6 мес	9	0	30	20	23.1 [11.1–39.3]	0 [0–13.9]
Kongpolprom, 2018 [26]	51	День 7	После выписки	17	0	25	9	40.5 [25.6–56.7]	0 [0–28.3]
Matthews, 2018 [29]	137	День 7	12 мес	26	0	76	35	25.5 [17.4–35.1]	0 [0–8.2]

Таблица 7 Точность клинического обследования. Отсутствие зрачкового и роговичного рефлексов

Автор, год	Размер выборки	Время иссл-я	Время оценки исхода	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность % [95% CI]	ЛПР % [95% CI]
<i>При госпитализации</i>									
Martinell, 2017 [28]	889	При поступлении	6 мес	130	40	327	392	28.4 [24.4–32.8]	9.3 [6.7–12.4]
<i>≤ 72 ч</i>									
Admiraal, 2019 [90]	149	< 72 ч	6 мес	19	0	51	79	27.1 [17.2–39.1]	0 [0–3.7]

Таблица 8 Точность клинического обследования. Отсутствие окулоцефального рефлекса (OCR)

Автор, год	Размер выборки	Время иссл-я	Время оценки исхода	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность % [95% CI]	ЛПР % [95% CI]
<i>< 24 ч</i>									
Sivaraju, 2015 [111]	83	< 24 ч	После выписки	43	12	14	14	75.4 [62.2–85.9]	46.2 [26.6–66.6]
<i>48–72 ч</i>									
Maia, 2013 [104] ^a	26	< 72 ч	6 мес	9	0	9	8	50 [26.0–74]	0 [0–31.2]
Sivaraju, 2015 [111]	74	48–72 ч	После выписки	28	0	18	28	60.9 [45.4–74.9]	0 [0–10.1]

Таблица 9 Точность клинического обследования. Отсутствие рвотного и кашлевого рефлексов

Автор, год	Размер выборки	Время иссл-я	Время оценки исхода	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность % [95% CI]	ЛПР % [95% CI]
<i>On admission</i>									
Martinell, 2017 [28]	829	При поступлении	6 мес	223	118	211	277	51.4 [46.6–56.2]	29.9 [25.4–34.7]
<i>< 24 ч</i>									
Sivaraju, 2015 [111]	96	< 24 ч	После выписки	50	10	18	18	73.5 [61.4–83.5]	35.7 [18.6–55.9]
<i>48–72 ч</i>									
Kongpolprom, 2018 [26]	51	48–72 ч	После выписки	12	0	30	9	28.6 [15.7–44.6]	0 [0–28.3]
Sivaraju, 2015 [111]	83	48–72 ч	После выписки	37	0	18	28	67.3 [53.3–79.3]	0 [0–10.1]
<i>День 7</i>									
Kongpolprom, 2018 [26]	51	День 7	После выписки	23	0	19	9	54.8 [38.7–70.2]	0 [0–28.3]

Таблица 10 Точность клинического обследования. Двигательная активность (M=1)



Автор, год	Размер выборки	Время иссл-я	Время оценки исхода	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность % [95% CI]	ЛПР % [95% CI]
≤ 24 ч									
Hifumi, 2015 [24]	302	При поступлении	3 мес	119	130	10	43	92.2 [86.2–96.2]	75.1 [68–81.4]
Kim, 2013 [100]	51	При поступлении	После выписки	30	13	0	8	100 [90.5–100]	61.9 [38.4–81.9]
Martinell, 2017 [28]	926	При поступлении	6 мес	171	266	316	173	35.1 [30.9–39.5]	60.6 [55.8–65.2]
Nishikimi, 2017 [30]	77	В момент ВСК	1 мес	30	5	13	29	69.8 [53.9–82.8]	14.7 [5–31.1]
Dhakai, 2016 [94]	99	≤ 24 ч	После выписки	54	14	19	12	74 [62.4–83.5]	53.8 [33.4–73.4]
72 ч									
Dhakai, 2016 [94]	97	72 ч	После выписки	44	1	27	25	62 [49.7–73.2]	3.8 [0.1–19.6]
Zellner, 2013 [113]	103	72 ч	6 мес	44	6	3	50	93.6 [82.5–98.7]	10.7 [4–21.9]
Huntgeburth, 2014 [99] ^a	73	72 ч	2 мес	30	10	13	20	69.8 [53.9–82.8]	33.3 [17.3–52.8]
72 ч-День 7									
Lee, 2017 [103]	53	72 ч-День 7	1 мес	32	4	3	14	91.4 [76.9–98.2]	22.2 [6.4–47.6]

Таблица 11 Точность клинического обследования. Двигательная активность (M ≤ 2)

Автор, год	Размер выборки	Время иссл-я	Время оценки исхода	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность % [95% CI]	ЛПР % [95% CI]
24 ч									
Matthews, 2018 [29]	137	24 ч	12 мес	66	19	36	16	64.7 [54.6–73.9]	54.3 [36.6–71.2]
36–96 h									
Rossetti, 2017 [107]	357	≤ 96 ч	3 мес	135	29	42	151	76.3 [69.3–82.3]	16.1 [11.1–22.3]
48–72 ч									
Sivaraju, 2015 [111]	96	48-72 ч	После выписки	58	4	10	24	85.3 [74.6–92.7]	14.3 [4–32.7]
< 72 ч									
De Santis, 2017 [93]	65	< 72 ч	3 мес	36	6	12	11	75 [60.4–86.4]	35.3 [14.2–61.7]
Dragancea, 2015 [95]	38	< 72 ч	6 мес	31	2	2	3	93.9 [79.8–99.3]	40 [5.3–85.3]
Maia, 2013 [104] ^a	26	< 72 ч	6 мес	15	2	3	6	83.3 [58.6–96.4]	25 [3.2–65.1]
72 ч									
Chung-Esaki, 2018 [92]	91	72 ч	6 мес	41	1	23	26	64.1 [51.1–75.7]	3.7 [0.1–19]
Greer, 2013 [22]	104	72 ч	6 мес	68	6	16	14	81 [70.9–88.7]	30 [11.9–54.3]
Hofmeijer, 2015 [98]	222	72 ч	6 мес	53	9	41	119	56.4 [45.8–66.6]	7 [3.3–12.9]
Matthews, 2018 [29]	137	72 ч	12 мес	62	8	40	27	60.8 [50.6–70.3]	22.9 [10.4–40.1]
Ruknudeen, 2015 [35]	121	72 ч	После выписки	101	0	5	15	95.3 [89.3–98.5]	0 [0–18.1]
72–107 ч									
Dragancea, 2015 [95]	79	72-107 ч	6 мес	59	3	7	10	89.4 [79.4–95.6]	23.1 [5–53.8]
День 4–6									
Matthews, 2018 [29]	137	День 5	12 мес	58	2	44	33	56.9 [46.7–66.6]	5.7 [0.7–19.2]
Dragancea, 2015 [95]	130	День 5–6	6 мес	88	3	20	19	81.5 [72.9–88.3]	13.6 [2.9–34.9]
День 7									
Greer, 2013 [22]	59	День 7	6 мес	29	1	10	19	74.4 [57.9–87]	5 [0.1–24.9]
Matthews, 2018 [29]	137	День 7	12 мес	54	2	48	33	52.9 [42.8–62.9]	5.7 [0.7–19.2]



Сочетания неблагоприятных признаков ЭЭГ (таблицы 44, 45)

Тринадцать исследований [52,55,57,59,68,70,72,90,93,98,104,110,111] объединили характеристики ЭЭГ для оценки ЛПР плохого неврологического исхода и поместили их как сильно злокачественные паттерны. Эти паттерны включали изоэлектрическую или низковольтную ЭЭГ, подавление, подавление всплесков (общее или ограниченное одним и тем же подтипом всплесков) и обобщенные или непрерывные периодические разряды в сочетании с подавлением. Несколько исследований также включали затухание вспышки через 12 часов [90], нереактивный фон ЭЭГ [104] или ЭС [104]. Большинство этих функций были определены в соответствии с терминологией Американского Общества Клинической Нейрофизиологии.

Для ясности, где это возможно, мы разбили эти «крайне злокачественные» паттерны на соответствующие компоненты ЭЭГ, точность которых уже сообщалась в предыдущих абзацах и таблицах. В таблице 44 описаны результаты исследований, по которым были доступны только совокупные данные, а в таблице E5 ESM сравниваются различные комбинации неблагоприятных компонентов ЭЭГ, соответствующих всем «высокозлокачественным» паттернам ЭЭГ, включенным в этот обзор.

ЛПР для «очень злокачественных» паттернов всегда был ниже 10% и достигал 0% в большинстве исследований. Сроки варьировались от 6–12 часов [59] до 72 часов [98] после ВСК. Чувствительность широко варьировала, и в целом она была выше в более ранние сроки после ВСК (Таблица 44).

В шести исследованиях представлены комбинации признаков ЭЭГ, определяемых как злокачественные или промежуточные, что указывает на то, что эти комбинации были более благоприятными, чем паттерны с высоким уровнем злокачественности (таблица E6 ESM). Соответствующие особенности включали прерывистый или инертный фон, обратный переднезадний градиент, альфа-кому, периодические или ритмические паттерны или разряды, не связанные с подавленным фоном, и судороги. Однако некоторые исследования включали признаки, описанные в других исследованиях как



крайне злокачественные, такие как супрессия [61,101], низкое напряжение [52,57,72,90] и подавление вспышек [57,61,101]. Точность этих паттернов представлена в Таблице 45. ЛПР злокачественных паттернов, как правило, был выше и менее согласован, чем таковой высокозлокачественных паттернов, в диапазоне от 0% [54,72] до 51,8% [57].

Таблица 12 Точность клинического обследования. Миоклония										
Автор, год	Definition	Размер выборки	Время иссл-я	Время оценки исхода	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность % [95% CI]	ЛПР % [95% CI]
≤ 24 ч										
Sadaka, 2015 [109]	(¹)	58	≤ 24 ч	После выписки	9	1	24	24	27.3 [13.3–45.5]	4 [0.1–20.4]
≤ 48 h										
Fatuzzo, 2018 [96]	N/A	493	≤ 48 ч	3 мес	82	6	184	221	30.8 [25.3–36.8]	2.6 [1–5.7]
≤ 72 ч										
Kongpolprom, 2018 [26]	N/A	51	48-72 ч	После выписки	15	2	27	7	35.7 [21.6–52]	22.2 [2.8–60]
Sivaraju, 2015 [111]	N/A	100	≤ 72 ч	После выписки	23	4	48	25	32.4 [21.8–44.5]	13.8 [3.9–31.7]
Maia, 2013 [104] (²)	N/A	26	≤ 72 ч	6 мес	8	0	10	8	44.4 [21.5–69.2]	0 [0–31.2]
≤ 96 h										
Reynolds, 2018 [32]	N/A	583	≤ 96 ч	После выписки	87	3	390	103	18.2 [14.9–22]	2.8 [0.6–8]

(1) Кратковременное непроизвольное подергивание мышцы или группы мышц

(2) Определение неблагоприятного исхода как СРС 4–5

Таблица 13 Точность клинического обследования. Миоклонический статус										
Автор, год	Определение	Размер выборки	Время иссл-я	Время оценки исхода	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность % [95% CI]	ЛПР % [95% CI]
≤ 24 ч										
Ruknudeen, 2015 [35]	(¹)	121	≤ 24 ч	После выписки	52	0	54	15	49.1 [39.2–59]	0 [0–18.1]
Lybeck, 2017 [27]	(²)	933	≤ 24 ч	6 мес	28	1	465	439	5.7 [3.8–8.1]	0.2 [0–1.3]
≤ День 7										
Lybeck, 2017 [27]	(²)	933	≤ День 7	6 мес	60	1	433	439	12.2 [9.4–15.4]	0.2 [0–1.3]

(1) Спонтанные или чувствительные к звуку, повторяющиеся, нерегулярные короткие подергивания как лица, так и конечностей, наблюдаются большую часть дня в течение 24 часов после остановки сердца

(2) Генерализованные (лицо и конечности) миоклонические судороги продолжительностью >30 мин

Индексы на основе ЭЭГ (таблицы 46, 47, 48)



В трех исследованиях [58,66,71] биспектральный индекс (BIS) оценивался для прогнозирования неблагоприятного исхода в интервале времени от 6 до 48 часов после ВСК. Пороги BIS варьировались от 0 до 23, а ЛПП от 0 до 15,8% (Таблица 46).

В одном исследовании [67] оценивались два производных индекса ЭЭГ: отношение амплитуд подавления вспышек (BSAR), определяемое как среднее отношение амплитуд между неподавленными и подавленными сегментами ЭЭГ, и индекс непрерывности фона (BCI), определяемый как доля ЭЭГ не проводилась в подавлениях (амплитуда < 10 мВ в течение $\geq 0,5$ с). Для обоих индексов был выявлен порог 0% ЛПП через 12, 24, 48 и 72 часа после восстановления спонтанного восстановления кровеносных сосудов со снижением чувствительности со временем (таблицы 47, 48).

Визуализация (таблицы 49, 50, 51, 52, 53, 54)

Отношение серого вещества/белого вещества (GWR) на КТ головного мозга (таблица 49)

Пятнадцать исследований оценивали точность соотношения между плотностями (в единицах Хаунсфилда) серого и белого вещества (GWR – grey-white ratio) на КТ головного мозга [27,75,78,80–83,86,87,100–103,110,112,115]. Плотность отбиралась в различных компонентах базальных ганглиев (хвостатые, базальные ядра и таламус) для серого вещества, в мозолистом теле и в задней ножке внутренней капсулы для белого вещества, а также в головном мозге для обоих (полуовальный центр, область верхней выпуклости). В 10 из 15 исследований большинству пациентов была проведена КТ головного мозга в течение 2 часов после ВСК [75,78,80–82,100–103,115], а во всех исследованиях, кроме одного [103], сообщалось о 0% ЛПП для плохого результата. Однако соответствующие пороговые значения GWR широко варьировались, даже в рамках исследований с использованием одного и того же метода. В двух исследованиях из той же группы исследователи отдельно оценивали точность GWR для остановок сердца по кардиальной причине [81] от таковых по некардиальной причине [82]. Результаты показали, что при остановке по кардиальной



причине соответствующая чувствительность для 0% ЛПР была значительно ниже, чем при остановке по некардиальной причине.

Другие показатели на основе КТ головного мозга (таблица 50)

В двух исследованиях [85, 103] отек головного мозга на КТ головного мозга оценивался качественно с помощью визуальной оценки [85] или полуколичественно с использованием шкалы ранней КТ программы Альберты по инсульту (ASPECTS) с двух сторон [103]. Оба метода показали низкий ЛПР для плохого результата. В одном из этих исследований [85] визуальная оценка отека была более точной как с точки зрения чувствительности, так и с точки зрения ЛПР, когда КТ головного мозга выполнялась между 24 часами и 7 днями после ВСК, чем в пределах 24 часов.

В другом исследовании КТ головного мозга [88] был вычислен градиент между плотностью серого и белого вещества (разница между корой головного мозга и белым веществом: DCW) в трех корковых и подкорковых областях. Градиент ниже 5,5 единиц Хаунсфилда между средними значениями серого и белого вещества предсказал неблагоприятный исход с чувствительностью 61,9% и 0% ЛПР.

MPT головного мозга (таблицы 51, 52, 53)

Прогностическая ценность изменений диффузно-взвешенной визуализации (DWI) на МРТ головного мозга была оценена качественно в шести исследованиях [76–78,101,108,115]. Во всех этих исследованиях как чувствительность, так и специфичность диффузных изменений DWI широко варьировались (Таблица 51).

Точность измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) на МРТ головного мозга оценивалась в четырех исследованиях [79,84,97,115] с использованием трех различных методов (таблица 52). В одном исследовании [84] оценивалось среднее (глобальное)

Таблица 14 Биомаркеры. Нейроспецифическая энзолаза (NSE)										
Автор, год	Размер выборки	Пороговое значение, µg/L	Время иссл-я	Время оценки исхода	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность % [95% CI]	ЛПР % [95% CI]
≤ 24 ч										
Dhaka, 2016 [93]	78	38	≤ 24 ч	HD	23	1	37	17	38.3 [26.1–51.8]	5.6 [0.1–27.3]
Son, 2020 [115]	57	54.8	< 6 h	3 мес	15	0	16	26	48.4 [30.2–66.9]	0 [0–10.9]



Таблица 14 Биомаркеры. Нейронспецифическая энолаза (NSE)

Автор, год	Размер выборки	Пороговое значение, $\mu\text{g/L}$	Время иссл-я	Время оценки исхода	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность % [95% CI]	ЛПР % [95% CI]
Lee, 2013 [102]	224	62	При поступлении	HD	10	0	119	95	7.8 [3.8–13.8]	0 [0–3.1]
Nakstad, 2020 [105]	236	67	< 6 h	6 мес	3	0	119	114	2.5 [0.5–7]	0 [0–2.6]
24 ч										
Vondrakova, 2017 [47]	153	39.8	24 ч	1 мес	24	0	33	96	42.1 [29.1–55.9]	0 [0–3.1]
Duez, 2018 [37]	115	40.55	24 ч	6 мес	8	0	28	79	22.2 [10.1–39.2]	0 [0–3.7]
You, 2019 [48]	34	48.1	24 ч	6 мес	9	1	7	17	56.3 [29.9–80.2]	5.6 [0.1–27.3]
Pfeifer, 2014 [42]	189	56.2	24 ч	1 мес	15	0	110	64	12.0 [6.9–19.0]	0 [0–4.6]
Kim, 2018 [101]	125	67.4	24 ч	1 мес	44	0	34	47	56.4 [44.7–67.6]	0 [0–6.2]
Lee, 2013 [102]	224	80.8	24 ч	HD	30	0	80	114	27.3 [19.2–36.6]	0 [0–2.6]
Stammet, 2015 [44]	686	107	24 ч	6 мес	30	0	308	348	8.9 [6.1–12.4]	0 [0–0.9]
Nakstad, 2020 [105]	237	172	24 ч	6 мес	9	0	110	118	7.6 [3.5–13.9]	0 [0–2.5]
24–48 ч										
Zellner, 2013 [113]	110	33	24–48 ч	6 мес	46	13	9	42	83.6 [71.2–92.2]	23.6 [13.2–37]
Tsetsou, 2018 [46]	61	75	24–48 ч	3 мес	16	0	24	21	40.0 [24.9–56.7]	0 [0–13.3]
48 ч										
Chung-Esaki, 2018 [92]	68	33	48 ч	6 мес	23	1	27	17	46 [31.8–60.7]	5.6 [0.1–27.3]
Helwig, 2017 [38]	100	34	48 ± 12 h	1 мес	27	0	34	39	44.3 [31.5–57.6]	0 [0–7.4]
Duez, 2018 [37]	115	45.12	48 ч	6 мес	11	0	25	79	30.6 [16.3–48.1]	0 [0–3.7]
Vondrakova, 2017 [47]	153	51.1	48 ч	1 мес	14	0	43	96	24.6 [14.1–37.8]	0 [0–3.1]
Lee, 2013 [102]	224	52.7	48 ч	HD	50	0	33	141	60.2 [48.9–70.8]	0 [0–2.1]
You, 2019 [48]	34	54.6	48 ч	6 мес	13	0	3	18	81.3 [54.4–96]	0 [0–15.3]
Pfeifer, 2014 [42]	139	66.1	48 ч	1 мес	46	0	87	6	34.6 [26.6–43.3]	0 [0–39.3]
Nakstad, 2020 [105]	229	87	48 ч	6 мес	39	0	69	121	36.1 [27.1–45.9]	0 [0–2.4]
Stammet, 2015 [44]	686	120	48 ч	6 мес	91	0	247	348	26.9 [22.3–32]	0 [0–0.9]
24–72 ч										
Zhou, 2019 [114]	34	78.9	24–72 ч	6 мес	15	0	15	4	50 [31.3–68.7]	0 [0–52.7]
≤ 72 ч										
Rossetti, 2017 [107]	329	75	≤ 72 ч	3 мес	61	0	99	169	38.1 [30.6–46.1]	0 [0–1.8]
72 ч										
Chung-Esaki, 2018 [92]	64	33	72 ч	6 мес	19	0	29	16	39.6 [25.8–54.7]	0 [0–17.1]
Duez, 2018 [37]	115	47.17	72 ч	6 мес	15	0	21	79	41.7 [25.5–59.2]	0 [0–3.7]
Vondrakova, 2017 [47]	153	49.2	72 ч	1 мес	30	0	27	96	52.6 [39–66]	0 [0–3.1]
Stammet, 2015 [44]	686	50	72 ч	6 мес	176	0	162	348	52.1 [46.6–57.5]	0 [0–0.9]
You, 2019 [48]	34	51.6	72 ч	6 мес	12	0	4	18	75 [47.6–92.7]	0 [0–15.3]
Pfeifer, 2014 [42]	193	61	72 ч	1 мес	66	0	63	64	51.2 [42.2–60.1]	0 [0–4.6]
Nakstad, 2020 [105]	196	79	72 ч	6 мес	35	0	54	107	39.3 [29.1–50.3]	0 [0–2.8]
96 ч										
Pfeifer, 2014 [42]	169	44.2	96 ч	1 мес	62	0	47	60	56.9 [47–66.3]	0 [0–4.9]
Vondrakova, 2017 [47]	153	50.2	96 ч	1 мес	24	0	33	96	42.1 [29.1–55.9]	0 [0–3.1]



Таблица 14 Биомаркеры. Нейронспецифическая энолаза (NSE)										
Автор, год	Размер выборки	Пороговое значение, $\mu\text{g/L}$	Время иссл-я	Время оценки исхода	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность % [95% CI]	ЛПР % [95% CI]
<i>День 5</i>										
Pfeifer, 2014 [42]	139	30.3	День 5	1 мес	56	0	35	48	61.5 [50.8–71.6]	0 [0–6.1]
Nakstad, 2020 [105]	159	44	День 5	6 мес	25	0	45	89	35.7 [24.6–48.1]	0 [0–3.3]
<i>День 7</i>										
Nakstad, 2020 [105]	145	48	День 7	6 мес	8	0	47	90	14.5 [6.5–26.7]	0 [0–3.3]

значение ИКД. Его пороговые значения для 0% ЛПР для неблагоприятного исхода составляли $\leq 726 \times 10^{-6}$ мм²/с в течение 48 часов от ВСК и $\leq 627 \times 10^{-6}$ мм²/с между 48 часами и 7 днями от ВСК, соответственно. В этом и другом исследовании [115] процент объема мозга с низким ИКД (определяемым как значение ИКД $\leq 400 \times 10^{-6}$ мм²/с) оценивался в среднем через 3 часа от ВСК [115] или в пределах 48 часов и между 48 часами и 7 днями от ВСК [84]. Пороговые значения для 0% ЛПР проценты объема мозга с низким ИКД составляли 4,3%, 2,5% и 1,66% соответственно. Результаты были подтверждены в аналогичном исследовании [97] с использованием более высоких порогов низких значений ИКД (от 500 до 650×10^{-6} мм²/с) в дни 1–7 от ВСК. Наконец, четвертое исследование [79] оценило снижение ИКД в различных областях мозга, как с точки зрения самого низкого глобального среднего или минимального ИКД, так и с точки зрения максимального размера кластера с низким ИКД. Для каждого метода пороговые значения для 0% ЛПР варьировались в зависимости от исследуемой области мозга (см. Таблицу 52).

В предварительном исследовании 39 пациентов [77] оценивалась прогностическая ценность МРТ с двумерным T2-взвешенным градиентным эхо (GRE), суррогатного маркера церебральной венозной оксигенации. Значение 3 для оценки GRE соответствует 0% ЛПР и 81,5% чувствительности к неблагоприятному неврологическому исходу (таблица 53).

Диаметр оболочки зрительного нерва (ONSD) (Таблица 54)

В трех исследованиях [75, 80, 89] оценивался диаметр оболочки зрительного нерва для прогноза после остановки сердца. В одном исследовании [89] ONSD 5,11 мм,



измеренный с помощью ультразвука перед таргетной регуляцией температуры, имел 56,4% чувствительности и 21,4% ЛПР для прогнозирования неблагоприятного неврологического исхода. В двух других исследованиях ONSD, составлявшие 6,21 мм [80] и 7 мм [75], измеренные с помощью КТ головного мозга примерно через 1 час после ВСК, имели 0% ЛПР для неблагоприятного исхода.

Таблица 15 Биомаркеры. Белок S-100B										
Автор, год	Размер выборки	Пороговое значение, $\mu\text{g/L}$	Время иссл-я	Время оценки исхода	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность % [95% CI]	ЛПР % [95% CI]
<i>At ROSC</i>										
Jang, 2019 [39]	97	3.58	При поступлении	3 мес	18	0	49	30	26.9 [16.8–39.1]	0 [0–9.5]
Duez, 2018 [37]	115	16.6	При поступлении	6 мес	1	0	35	79	2.8 [0.1–14.5]	0 [0–3.7]
<i>24 ч</i>										
Jang, 2019 [39]	97	0.193	24 ч	3 мес	52	0	15	30	77.6 [65.8–86.9]	0 [0–9.5]
Duez, 2018 [37]	115	1.05	24 ч	6 мес	8	0	28	79	22.2 [10.1–39.2]	0 [0–3.7]
Stammet, 2017 [45]	687	2.59	24 ч	6 мес	34	0	304	349	10.1 [7.1–13.8]	0 [0–0.9]
Pfeifer, 2014 [42]	142	10.1	24 ч	1 мес	10	0	79	53	11.2 [5.5–19.7]	0 [0–5.5]
<i>48 ч</i>										
Jang, 2019 [39]	97	0.159	48 ч	3 мес	52	0	15	30	77.6 [65.8–86.9]	0 [0–9.5]
Duez, 2018 [37]	115	0.95	48 ч	6 мес	6	0	30	79	16.7 [6.4–32.8]	0 [0–3.7]
Pfeifer, 2014 [42]	145	2.7	48 ч	1 мес	26	0	67	52	28 [19.1–38.2]	0 [0–5.6]
Stammet, 2017 [45]	687	3.67	48 ч	6 мес	17	0	321	349	5 [3–7.9]	0 [0–0.9]
<i>72 ч</i>										
Jang, 2019 [39]	97	0.202	72 ч	3 мес	41	0	26	30	61.2 [48.5–72.9]	0 [0–9.5]
Duez, 2018 [37]	115	0.72	72 ч	6 мес	4	0	32	79	11.1 [3.1–26.1]	0 [0–3.7]
Pfeifer, 2014 [42]	142	1.8	72 ч	1 мес	34	0	56	52	37.8 [27.8–48.6]	0 [0–5.6]
Stammet, 2017 [45]	687	1.83	72 ч	6 мес	17	0	321	349	5 [3–7.9]	0 [0–0.9]
<i>96 ч</i>										
Pfeifer, 2014 [42]	111	0.97	96 ч	1 мес	31	0	41	39	43.1 [31.4–55.3]	0 [0–7.4]
<i>День 5</i>										
Pfeifer, 2014 [42]	93	0.6	День 5	1 мес	37	0	24	32	60.7 [47.3–72.9]	0 [0–8.9]



Обсуждение

Наш систематический обзор показывает, что у лиц, переживших остановку сердца в коме, клинические, биохимические, нейрофизиологические и визуализирующие тесты, используемые в течение первой недели после ВСК, предсказывают плохой неврологический исход с очень низким процентом ложно-пессимистических прогнозов. Однако большинство предикторов имеют низкую чувствительность и значительный риск систематической ошибки. Чтобы облегчить сравнение между основными выводами предыдущих обзоров и выводами текущего обзора, данные представлены в виде таблицы E7 ESM.

Клиническое обследование

Глазные рефлексы

В нашем обзоре ЛПР для прогнозирования неблагоприятного неврологического исхода как s-PLR, так и роговичный рефлекс постепенно снижался со временем и почти постоянно составлял 0% с 5 по 6 день после ВСК. Наличие ложноположительных результатов (т.е. отсутствие глазных рефлексов у пациентов, которые впоследствии достигают хорошего неврологического результата) в первые 4 дня после ВСК могло быть вызвано временной дисфункцией ствола мозга, отражающей естественное восстановление после НИБИ [117,118]. Однако другой причиной такого результата могло быть вмешательство седативных средств, опиоидов или нервно-мышечных блокирующих препаратов (для рефлексов, основанных на реакции полосатых мышц, таких как роговица), используемых во время целевой регуляции температуры. Хотя в стандартных протоколах целевой регуляции температуры пациенты согреваются в течение 36 часов после ВСК [119], седативные препараты или опиоиды часто не отменяют после согревания по разным причинам (например, для облегчения ИВЛ или для лечения судорог) [120]. Даже когда клиническое обследование проводится без седации и опиоидов, нельзя исключить остаточное влияние седативного действия из-за снижения клиренса лекарства из-за гипотермии [121–124] или сопутствующей дисфункции органов.



Другой причиной ложноположительных результатов, наблюдаемых при обычных глазных рефлексах, могло быть отсутствие стандартизации в их оценке. В отличие от автоматической пупиллометрии, характеристики источника стимулирующего света (т.е. интенсивность, расстояние от глаза и продолжительность) s-PLR не стандартизированы. Кроме того, оценка реакции зрачков основана на визуальном наблюдении, которое склонно к субъективности. В исследовании [125], посвященном изменчивости s-PLR между экспертами, согласие по реактивности (реактивность по сравнению с фиксированными зрачками) было лишь умеренным ($k = 0,64$; 95% ДИ 0,58–0,71). В этом исследовании из 189 наблюдений за фиксированным зрачком, сделанных двумя практикующими специалистами, только 94 (49,7%) были оценены как фиксированные обоими практикующими, и только 58 (33,3%) были подтверждены автоматической пупиллометрией. В одном исследовании, включенном в наш обзор [106], зрачки 5/79 коматозных пациентов, которые в конечном итоге выздоровели, оказались неактивными через 72 часа после ВСК с помощью s-PLR (ЛПР 6%), но не с помощью автоматической пупиллометрии. У всех этих пациентов размер зрачка был небольшим, а его уменьшение после светового раздражителя составляло в среднем 0,25 мм, что может объяснить, почему он не был обнаружен при визуальном осмотре. В упомянутом выше исследовании межэкспертной изменчивости s-PLR [125] согласие по реактивности было ниже, когда размер зрачка был менее 6,0 мм. Остаточные эффекты опиоидов могут уменьшить размер зрачка и потенциально затруднить оценку s-PLR, в то время как это не наблюдалось при автоматической пупиллометрии [126].

В настоящий обзор мы включили недавние данные об автоматической пупиллометрии, которые не были доступны в обзоре 2013 года. В три исследования мы включили [31,33,106] отсутствие PLR, измеренное с помощью NP_i с использованием автоматического пупиллометра, предсказывало плохой неврологический исход с 0% ЛПР уже через 24 часа после ВСК, чего не наблюдалось ни в одном из включенных исследований, оценивающих s-PLR. Однако пороговые значения NP_i для 0% ЛПР в этих трех исследованиях были несовместимыми и варьировались от 0 до 2,4. NP_i - это оценка реактивности зрачка, основанная не только на процентном сужении, но и на



ряде динамических переменных зрачка, таких как сужение зрачка, скорость его расширения и латентность. Расчет NPi выполняется с использованием запатентованного алгоритма, и его связь с процентным сужением (qPLR) - также оцениваемая с помощью пупиллометрии - неясна. В исследованиях, включенных в наш обзор, qPLR не достиг 0% ЛПР через 24 часа после ВСК, даже при qPLR = 0%.

Как и зрачковый рефлекс, рефлекс роговицы подвержен влиянию седативных препаратов и может быть затронут нервно-мышечными блокаторами, поскольку его эффектором является полосатая мышца (*orbicularisoculi*). Также были задокументированы вариации в методах оценки роговичного рефлекса. Недавний опрос [127] 959 респондентов выразил обеспокоенность по поводу техники, используемой для выявления роговичного рефлекса: 148 (26%) врачей сообщили о применении стимула на височной конъюнктиве, а не на роговице.

Текущие рекомендации [128], основанные на нашем предыдущем обзоре, рекомендуют оценивать s-PLR и роговичные рефлексы не ранее, чем через 72 часа от ВСК. Результаты настоящего обзора показывают, что 0% ЛПР достигается позже, через 96–120 ч (дни 4–5) после ВСК. Для зрачкового рефлекса более раннее предсказание может быть достигнуто с помощью автоматической пупиллометрии. Использование пупиллометрии желательно для стандартизации оценки PLR и получения сопоставимых результатов. Однако необходимы дальнейшие исследования для определения последовательного порога qPLR или NPi для 0% ЛПР.

Таблица 16 Биомаркеры. Другие тесты										
Автор, год	Размер выборки	Пороговое значение	Время иссл-я	Время оценки исхода	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность % [95% CI]	ЛПР % [95% CI]
<i>GFAP (µg/L)</i>										
Helwig, 2017 [38]	100	0.08	48 ± 12 h	1 мес	13	0	48	39	21.3 [11.9–33.7]	0 [0–7.4]
<i>Serum tau protein (ng/L)</i>										
Mattsson, 2017 [40]	667	874.5	24 ч	6 мес	13	0	311	343	4 [2.2–6.8]	0 [0–0.9]
Mattsson, 2017 [40]	638	148.8	48 ч	6 мес	102	0	206	330	33.1 [27.9–38.7]	0 [0–0.9]
Mattsson, 2017 [40]	590	72.7	72 ч	6 мес	115	0	158	317	42.1 [36.2–48.2]	0 [0–0.9]
<i>NFL (pg/mL)</i>										
Mecseby-Knappe, 2019 [41]	717	12,317	24 ч	6 мес	191	0	169	357	53.1 [47.8–58.3]	0 [0–0.8]
Mecseby-Knappe,	717	1539	48 ч	6 мес	234	0	126	357	65 [59.8–69.9]	0 [0–0.8]



Автор, год	Размер выборки	Пороговое значение	Время иссл-я	Время оценки исхода	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность % [95% CI]	ЛПР % [95% CI]
2019 [41]										
Mecseby-Knappe, 2019 [41]	717	1756	72 ч	6 мес	230	0	130	357	63.9 [58.7–68.9]	0 [0–0.8]
Rana, 2013 [43] (1)	61	323	24 ч	6 мес	14	0	4	43	77.8 [52.4–93.6]	0 [0–6.7]
Rana, 2013 [43] (1)	61	405	48 ч	6 мес	10	0	8	43	55.6 [30.8–78.5]	0 [0–6.7]
Rana, 2013 [43] (1)	61	309	72 ч	6 мес	13	0	5	43	72.2 [46.5–90.3]	0 [0–6.7]
Rana, 2013 [43] (1)	61	383	День 5	6 мес	16	0	2	43	88.9 [65.3–98.6]	0 [0–6.7]
Rana, 2013 [43] (1)	61	252	День 7	6 мес	17	0	1	43	94.4 [72.7–99.9]	0 [0–6.7]

Оценка моторики

В соответствии с нашими предыдущими обзорами, отсутствующий или разгибательный моторный ответ ($M \leq 2$) не был на 100% специфичным для неблагоприятного неврологического исхода, даже при оценке через 7 дней после ВСК. Однако его чувствительность была высокой (более 60% через 72 ч или позже почти во всех исследованиях). Присутствие $M \leq 2$ у пациента, находящегося в коме через 72 часа или позже после ВСК, и отсутствие факторов, влияющих на это (например, седативный эффект), является текущей точкой входа в алгоритм прогнозирования, рекомендованный в рекомендациях ERC-ESICM [128]. Подобно роговичному рефлексу, двигательная реакция подвержена влиянию седативных средств и нервно-мышечных блокаторов. Ни одно из включенных нами исследований не исключило остаточного эффекта нервно-мышечных блокирующих препаратов с использованием объективных критериев, таких как стимуляция срединного нерва.

Миоклонус и миклонический статус

Миоклонус - это клиническое явление, состоящее из внезапных, коротких, произвольных подергиваний, вызванных сокращением или торможением мышц. По своему распределению миоклонические толчки могут быть очаговыми, многоочаговыми или генерализованными; они также могут быть спонтанными или стимулированными [129]. Возникновение клинического миоклонуса сразу после остановки сердца является неблагоприятным прогностическим признаком, но не



исключает неврологического восстановления. В ретроспективном исследовании реестра 2015 г. [130] среди 471 пациента с клиническим миоклонусом (независимо от его определения) после ареста у 44 (9%) был хороший неврологический исход при выписке, что соответствует проценту, наблюдаемому в нашем предыдущем обзоре [131]. В шести исследованиях, включенных в настоящий обзор, частота ложноположительных прогнозов варьировалась от 0 до 22% (Таблица 12). Среди этих исследований только одно [109] дало определение миоклонуса, описываемого как «кратковременное непроизвольное подергивание мышцы или группы мышц».

Продолжительный период генерализованных миоклонических подергиваний обычно называют миоклоническим статусом. Однако нет единого мнения о распределении или продолжительности миоклонических толчков, которые можно квалифицировать как миоклонический статус. В консультативном заявлении ERC-ESICM 2014 г. по неврологическому прогнозированию после остановки сердца [9] мы предложили, чтобы у выживших в коме после остановки сердца миоклонус определялся как непрерывный и генерализованный миоклонус, сохраняющийся в течение 30 минут или более. Среди двух исследований, описывающих «миоклонический статус» в настоящем обзоре, одно [27] использовало аналогичное определение.

Таблица 17 Вызванные потенциалы. Билатерально отсутствующая волна ССВП №20									
Автор, год	Размер выборки	Время иссл-я	Время оценки исхода	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность % [95% ДИ]	ЛПР % [95% ДИ]
< 24 ч									
Grippo, 2017 [59]	46	6-12 ч	6 мес	16	0	17	13	48.5 [30.8–66.5]	0 [0–20.6]
Scarpino, 2020 [69]	218	12 ч	6 мес	68	0	64	86	51.5 [42.7–60.3]	0 [0–3.4]
Grippo, 2017 [59]	78	18-24 ч	6 мес	31	0	23	24	57.4 [43.2–70.8]	0 [0–11.7]
Choi, 2017 [91]	80	< 24 ч	После выписки	30	0	22	28	57.7 [43.2–71.3]	0 [0–10.1]
Maciel, 2017 [64]	41	< 24 ч	После выписки	12	0	24	5	33.3 [18.6–51]	0 [0–45.1]
Scarpino, 2019 [110]	346	< 24 ч	6 мес	112	0	146	88	43.4 [37.3–49.7]	0 [0–3.3]
24–48 ч									
Fatuzzo, 2018 [96]	457	36-48 ч	3 мес	115	1	129	212	47.1 [40.7–53.6]	0.5 [0–2.6]
Leao, 2015 [62]	67	24-48 ч	6 мес	10	6	45	6	18.2 [9.1–30.9]	50 [21.1–78.9]
0–72 ч									
Maia, 2013 [104] (1)	17	0–72 ч	6 мес	7	0	5	5	58.3 [27.7–84.8]	0 [0–45.1]



Таблица 17 Вызванные потенциалы. Билатерально отсутствующая волна ССВП №20									
Автор, год	Размер выборки	Время иссл-я	Время оценки исхода	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность % [95% ДИ]	ЛПР % [95% ДИ]
Dhakal, 2016 [94]	35	24-72 ч	После выписки	15	2	12	6	55.6 [35.3–74.5]	25 [3.2–65.1]
48–72 ч									
De Santis, 2017 [93]	65	48-72 ч	3 мес	7	0	11	47	38.9 [17.3–64.3]	0 [0–6.2]
Grippo, 2017 [59]	76	48-72 ч	6 мес	25	0	36	15	41 [28.6–54.3]	0 [0–18.1]
Kim, 2018 [101]	127	48-72 ч	1 мес	50	0	25	52	66.7 [54.8–77.1]	0 [0–5.6]
Oddo, 2018 [106]	188	48-72 ч	3 мес	64	0	69	55	48.1 [39.4–56.9]	0 [0–5.3]
Ruijter, 2019 [68]	850	48-72 ч	6 мес	123	0	332	395	27 [23–31.4]	0 [0–0.8]
48–96 ч									
Choi, 2017 [91]	81	48-96 ч	После выписки	32	0	22	27	59.3 [45–72.4]	0 [0–10.5]
72 ч									
Hirsch, 2020 [97]	24	72 ч	6 мес	12	0	11	1	52.2 [30.6–73.2]	0 [0–95]
Scarpino, 2020 [69]	240	72 ч	6 мес	87	0	79	74	52.4 [44.5–60.2]	0 [0–4]
> 72 ч									
Dragancea, 2015 [95]	201	> 72 ч	6 мес	74	1	88	38	45.7 [37.8–53.7]	2.6 [0.1–13.5]
Huntgeburth, 2014 [99] (1)	40	> 72 h	2 мес	9	0	21	10	30 [14.7–49.4]	0 [0–25.9]
Day 4–6									
Kim, 2018 [60]	116	4 день	После выписки	56	0	25	35	69.1 [57.9–78.9]	0 [0–8.2]
Nakstad, 2020 [105]	40	5 день (3.6–6.5)	6 мес	8	0	15	17	34.8 [16.4–57.3]	0 [0–16.2]

Table 18 Вызванные потенциалы. Односторонне отсутствующая + односторонне низковольтная N20 SSEP волна									
Автор, год	Размер выборки	Время иссл-я	Время оценки исхода	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность % [95% CI]	ЛПР % [95% CI]
Scarpino, 2020 [69]	218	12 ч	6 мес	5	0	127	86	3.8 [1.2–8.6]	0 [0–3.4]
Scarpino, 2019 [110]	346	< 24 ч	6 мес	16	0	242	88	6.2 [3.6–9.9]	0 [0–3.3]
Scarpino, 2020 [69]	240	72 ч	6 мес	14	0	152	74	8.4 [4.7–13.7]	0 [0–4]

Table 19 Вызванные потенциалы. Отсутствие связанных с болю SEP со средней задержкой									
Автор, год	Размер выборки	Время иссл-я	Время оценки исхода	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность % [95% CI]	ЛПР % [95% CI]
Zanatta, 2015 [74]	46	≤ 72 ч	6 мес	27	0	7	12	79.4 [62.1–91]	0 [0–22.1]

Table 20 Вызванные потенциалы. Отсутствие слуховых вызванных потенциалов ствола мозга									
Автор, год	Размер выборки	Время иссл-я	Время оценки исхода	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность % [95% CI]	ЛПР % [95% CI]
Maia, 2013 [104] (1)	17	≤ 72 ч	6 мес	3	0	9	5	25 [5.5–57.2]	0 [0–45.1]
Huntgeburth, 2014 [99] (1)	40	День 4	2 мес	8	0	22	10	26.7 [12.3–45.9]	0 [0–25.9]



Table 21 Вызванные потенциалы. Визуально-вызванные потенциалы									
Автор, год	Размер выборки	Время иссл-я	Время оценки исхода	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность % [95% CI]	ЛПР % [95% CI]
<i>Absent VEPs</i> ⁽¹⁾									
Choi, 2017 [91]	85	< 24 ч	После выписки	25	1	32	27	43.9 [30.7–57.6]	3.6 [0.1–18.3]
Choi, 2017 [91]	65	48-96 ч	После выписки	23	0	26	16	46.9 [32.5–61.7]	0 [0–17.1]
<i>Absent VEPs</i> ⁽¹⁾ + <i>SSEPs</i> ⁽²⁾									
Choi, 2017 [91]	80	< 24 ч	После выписки	37	1	15	27	71.2 [56.9–82.9]	3.6 [0.1–18.3]
Choi, 2017 [91]	57	48-96 ч	После выписки	26	0	15	16	63.4 [46.9–77.9]	0 [0–17.1]

Table 22 Электроэнцефалограмма (ЭЭГ). Задний план. Изоэлектрический									
Автор, год	Размер выборки	Время иссл-я	Время оценки исхода	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность % [95% CI]	ЛПР % [95% CI]
Scarpino, 2020 [69]	218	12 ч	6 мес	17	0	115	86	12.9 [7.7–19.8]	0 [0–3.4]
Scarpino, 2020 [69]	240	72 ч	6 мес	12	0	154	74	7.2 [3.8–12.3]	0 [0–4]

Таблица 23 Электроэнцефалограмма (ЭЭГ). Фон. Супрессия - определено ACNS									
Автор, год	Размер выборки	Время иссл-я	Время оценки исхода	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность % [95% CI]	ЛПР % [95% CI]
<i>≤ 24 ч</i>									
Lamartine, 2016 [61]	29	0-8 ч	3 мес	6	1	16	6	27.3 [10.7–50.2]	14.3 [0.4–57.9]
Ruijter, 2019 [68]	340	6 ч	6 мес	30	0	155	155	16.2 [11.6–22.2]	0 [0–1.7]
Ruijter, 2019 [68]	469	12 ч	6 мес	35	0	208	226	14.4 [10.5–19.4]	0 [0–1.2]
Scarpino, 2020 [69]	218	12 ч	6 мес	84	9	48	77	63.6 [54.8–71.8]	10.5 [4.9–18.9]
Lamartine, 2016 [61]	55	8-16 ч	3 мес	9	0	33	13	21.4 [10.3–36.8]	0 [0–20.6]
Lamartine, 2016 [61]	89	16-24 ч	3 мес	9	0	54	26	14.3 [6.7–25.4]	0 [0–10.9]
Ruijter, 2019 [68]	742	24 ч	6 мес	16	0	357	369	4.3 [2.7–6.9]	0 [0–0.7]
<i>24–72 ч</i>									
Lamartine, 2016 [61]	80	24-48 ч	3 мес	13	0	43	24	23.2 [13–36.4]	0 [0–11.7]
Ruijter, 2019 [68]	673	36 ч	6 мес	11	0	336	326	3.2 [1.8–5.6]	0 [0–0.8]
Ruijter, 2019 [68]	517	48 ч	6 мес	6	0	278	233	2.1 [1–4.5]	0 [0–1.1]
Benarous, 2019 [53]	48	48-72 ч	1 мес	13	2	26	7	33.3 [19.1–50.2]	22.2 [2.8–60]
Ruijter, 2019 [68]	298	72 ч	6 мес	5	0	170	123	2.9 [1.2–6.5]	0 [0–2.2]
Scarpino, 2020 [69]	240	72 ч	6 мес	89	0	77	74	53.6 [45.7–61.4]	0 [0–4]
<i>76–77 ч</i>									
Backman, 2018 [52]	207	76 (62–104) ч	6 мес	20	0	121	66	14.2 [9.4–20.9]	0 [0–4.4]
Westhall, 2016 [72]	103	77 (53–102) ч	6 мес	19	0	57	27	25 [15.8–36.3]	0 [0–10.5]

Таблица 24 Электроэнцефалограмма (ЭЭГ). Фон. Супрессия - не определено (сЕЭГ)									
Автор, год	Размер выборки	Время иссл-я	Время оценки исхода	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность % [95% CI]	ЛПР % [95% CI]
<i>≤ 24 ч</i>									
Alvarez, 2015 [50]	18	≤ 24 ч	После выписки	4	0	6	8	40 [12.2–73.8]	0 [0–31.2]



Автор, год	Размер выборки	Время иссл-я	Время оценки исхода	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность % [95% CI]	ЛПР % [95% CI]
36–72 ч									
Alvarez, 2015 [50]	17	36–72 ч	После выписки	1	0	8	8	11.1 [0.3–48.2]	0 [0–31.2]

В наших предыдущих обзорах [5,6] миоклонический статус имел худший прогноз, чем миоклонус. То же самое наблюдалось в настоящем обзоре, где наличие мииоклонического статуса было связано только с одним ложноположительным результатом.

Однако в одно из двух исследований мы включили возникновение раннего (≤ 24 ч) миоклонического статуса в сочетании с двусторонним отсутствием волны ССВПН20, что было критерием для отмены терапии жизнеподдержания. В рекомендациях ERC-ESICM по постреанимационной помощи от 2015 г. [128] предлагается использовать миоклонический статус, возникший в течение 48 часов после ВСК, для прогнозирования неблагоприятного исхода после остановки сердца, но включить его в число менее надежных предикторов из-за непоследовательных определений. По результатам настоящего обзора это предложение сохраняется.

В исследованиях с использованием схемы «случай – контроль», не включенных в настоящий обзор [129, 130, 132], были выявлены некоторые благоприятные прогностические признаки, связанные с клиническим выздоровлением после постреанимационного миоклонуса. Благоприятные клинические признаки включали распределение миоклонуса: очаговое / мультифокальное (три конечности или меньше) по сравнению с генерализованным (все четыре конечности плюс аксиальная мускулатура) [129] или асинхронным (асимметричным) по сравнению с синхронным (симметричным и двусторонним), переменным (разные части тела в разное время) против стереотипных и дистальных против осевых [133]. Электроэнцефалографические особенности, предполагающие потенциально благоприятный исход, включали реактивный [130,134] и / или непрерывный фон ЭЭГ по сравнению с фоном ЭЭГ с подавлением вспышек [130,132]. Более конкретно, непрерывный фон ЭЭГ с узкими вершинными спайк-волновыми разрядами,



синхронизированными с мультифокальными миоклоническими толчками [132, 134], был описан в связи с синдромом Ланса-Адамса (LAS), относительно доброкачественной формой постаноксического миоклонуса, которая может развиваться в сторону медленного неврологического восстановления примерно в 50% случаев. Однако прогностическое значение электрографических коррелятов миоклонуса остается неопределенным [32]. В консультативном заявлении ERC-ESICM по прогнозированию предлагается записывать ЭЭГ у пациентов с миоклонусом в состоянии после ареста, как для выявления связанной эпилептиформной активности, так и для выявления признаков, связанных с возможным выздоровлением.

Таблица 25 Электроэнцефалограмма (ЭЭГ). Фон. Подавленный фон (определяется ANCS) с периодическими разрядами									
Автор, год	Размер выборки	Время иссл-я	Время оценки исхода	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность % [95% CI]	ЛПР % [95% CI]
≤ 24 ч									
Ruijter, 2019 [68]	469	12 ч	6 мес	1	0	242	226	0.4 [0.1–2.3]	0 [0–1.2]
Ruijter, 2019 [68]	742	24 ч	6 мес	15	0	358	369	4.0 [2.5–6.5]	0 [0–0.7]
36–72 ч									
Ruijter, 2019 [68]	673	36 ч	6 мес	24	0	323	326	6.9 [4.7–10.1]	0 [0–0.8]
Ruijter, 2019 [68]	497	48 ч	6 мес	23	0	241	233	8.7 [5.9–12.7]	0 [0–1.1]
Ruijter, 2019 [68]	298	72 ч	6 мес	7	0	168	123	4.0 [2–8]	0 [0–2.2]
76–77 ч									
Backman, 2018 [52]	207	76 (62–104) ч	6 мес	4	0	137	66	2.8 [0.8–7.1]	0 [0–4.4]
Westhall, 2016 [72]	103	77 (53–102) ч	6 мес	4	0	72	27	5.3 [1.5–12.9]	0 [0–10.5]
96–120 ч									
Ruijter, 2019 [68]	133	96 ч	6 мес	8	0	86	39	8.5 [4.4–15.9]	0 [0–6.5]
Ruijter, 2019 [68]	60	120 ч	6 мес	6	0	45	9	11.8 [5.5–23.4]	0 [0–23.1]

Биомаркеры

В соответствии с выводами наших предыдущих обзоров [5,6], результаты исследований, включенных в настоящий обзор, показали высокую вариабельность пороговых значений для 0% ЛПР для биомаркеров. Основные причины такой вариабельности включают использование различных методов измерения [135] и наличие внецеребральных источников биомаркеров (гемолиз и нейроэндокринные опухоли для НСЭ [136,137] мышечной и жировой ткани для S-100B [138]).



НСЭ

В некоторых исследованиях, включенных в наш обзор [44,105], пороги НСЭ для 0% ЛПР были очень высокими с одновременной низкой чувствительностью, особенно через 24 и 48 часов после ВСК (см. Таблицу 14). Это произошло из-за наличия исключений в группе пациентов с хорошим неврологическим исходом. Например, в крупнейшее исследование НСЭ мы включили [44], что максимальное значение НСЭ, наблюдаемое через 24 и 48 часов у пациента с хорошим неврологическим исходом (порог для 0% ЛПР), составило 107 нг/мл и 120 нг/мл, соответственно. Однако 99% значений в этой группе пациентов были ниже 77 нг/мл и 69 нг/мл соответственно, а 95% были ниже 50 нг/мл и 43 нг/мл соответственно. Выбор порога НСЭ для использования в клинической практике для целей прогнозирования зависит от компромисса между достижением максимального ЛПР и необходимостью избегать чрезмерного снижения чувствительности.

При визуальном анализе диаграммы рассеяния и ROC-кривые НСЭ, измеренные в последовательные моменты времени в исследованиях, которые мы включили [42,44,47,48], показали, что точность НСЭ была выше через 48–72 часа, чем через 24 часа, что подтверждает результаты более ранних исследований [102,139]. Это произошло потому, что медианные значения НСЭ были выше через 48-72 часа, чем через 24 часа от ВСК у пациентов с неблагоприятным неврологическим исходом, в то время как они оставались стабильными или уменьшались у пациентов с благоприятным неврологическим исходом. Это позволяет предположить, что отдельные тенденции НСЭ с течением времени могут иметь дополнительную прогностическую ценность (таблица E8 ESM). Действительно, в одном исследовании [92] соотношение 1,7 между значениями НСЭ через 48 и 24 часа и соотношение 1,3 между значениями через 72 часа и 24 часа имели 0% ЛПР для прогнозирования неблагоприятного неврологического исхода. В двух исследованиях увеличение индивидуальных значений между 24 и 72 часами [44] или между 24 и 96 часами [47] предсказывало неблагоприятный исход с ЛПР менее 10%. Однако в частичном



исследовании одного из этих исследований [140] ни в 24–48 часов, ни увеличение НСЭ в 48–72 часов значительно не улучшили прогноз по сравнению с одним измерением через 48 часов у тех же пациентов (площадь под кривой ROC 0,83 и 0,58 против 0,83 соответственно).

В отличие от наших предыдущих обзоров [5,6], мы могли оценить прогностическую ценность НСЭ через 72 часа, даже если это было основано на ограниченном количестве исследований (два в 4 и 5 дней; одно в 7 дней). Результаты этих исследований показали, что НСЭ может достичь 0% ЛПР даже при оценке в более поздние сроки. Пороги для 0% ЛПР были ниже, чем те, о которых сообщалось через 24–72 часа, что, возможно, связано с кинетикой НСЭ, период полураспада которой составляет около 24–30 часов [141]. В одном исследовании [47] увеличение значений НСЭ более чем на 3,8 нг/мл между 3 и 4 днями предсказывало плохой результат с чувствительностью 66,7% и ЛПР 3,6%, предполагая, что значения НСЭ могут продолжать расти после 3 дней у пациентов с плохой неврологический исход.

S-100B

В нашем обзоре S-100B оценивался в меньшем количестве исследований, чем НСЭ. Результаты четырех включенных нами исследований показали, что возможно прогнозирование неблагоприятного неврологического исхода с 0% ЛПР на основе значений S-100B в крови в течение первых 72 часов после ВСК. Однако соответствующие пороги сильно различались. Соотношение между самым высоким и самым низким порогом для 0% ЛПР, зарегистрированным в каждый момент времени, составляло 52 через 24 часа, 23 через 48 часов и 9 через 72 часа.

Интересно, что в два исследования, которые мы включили [37,42], точность S-100B и НСЭ измерялась у одной и той же группы пациентов. При 0% ЛПР чувствительность S-100B была ниже, чем у НСЭ. Учитывая отсутствие доказанных преимуществ перед НСЭ, его ограниченную доступность и в значительной степени несовместимые пороговые значения, широкое клиническое применение S-100B для



нейропрогнозирования после остановки сердца в настоящее время представляется маловероятным.

Другие биомаркеры

В настоящий обзор мы включили ограниченные доказательства в отношении трех биомаркеров, не включенных в наши предыдущие обзоры. К ним относятся глиальный фибриллярный кислый белок (ГФКБ), сывороточный тау-белок и нейрофиламент легкой цепи (NFL). NFL был оценен в двух исследованиях [41, 43], одно из которых включало измерения на 5-й и 7-й дни после ВСК [43]. В обоих этих исследованиях чувствительность NFL в каждый момент времени всегда была выше, чем сообщалось для ГФКБ и сывороточного тау-белка (см. Таблицу 16). Пороги NFL для 0% ЛПП сильно различались в этих двух исследованиях, возможно, отражая разные методы измерения или определения результатов. Его низкие концентрации, измеряемые в диапазоне пг/мл, делают измерение NFL технически сложным.

В заключение, результаты нашего обзора показывают, что значения нескольких биомаркеров в крови могут быть оценены для точного прогнозирования неблагоприятного исхода после остановки сердца. Среди включенных нами биомаркеров НСЭ является наиболее широко задокументированным. По сравнению с другими предикторами после остановки сердца, биомаркеры имеют важные преимущества: на них не влияет седативный эффект или паралич, их можно оценивать вслепую, что ограничивает риск самоисполняющегося пророчества, они могут дать количественный результат. Ограничения включают потенциальные помехи от экстрацеребральных источников, использование различных методов измерения и меньшую доступность по сравнению с другими индексными тестами [142]. Более того, поскольку их концентрации выражены как непрерывные переменные, достижение постоянного порога для 0% ЛПП затруднено.

Электрофизиология

Коротко-латентные соматосенсорные вызванные потенциалы (ССВП)



В соответствии с нашими предыдущими обзорами [5–7], почти во все исследования мы включили двустороннюю отсутствующую волну ССВПN20, предсказывающую плохой неврологический исход с 0% ЛПР. Это было задокументировано с очень ранней фазы (6–12 ч) до медианы 5 дней после ВСК (Таблица 17). Однако в двух исследованиях сообщалось о 50% [62] и 75% [94] ложноположительных результатах для ССВП. В обоих этих исследованиях только несколько пациентов были оценены с помощью ССВП, что, возможно, увеличило наблюдаемую частоту ложноположительных результатов. Тем не менее, о ложноположительных прогнозах иногда сообщалось в других исследованиях, включенных как в этот [95,96], так и в предыдущие обзоры [5,143]. В некоторых случаях причиной ложноположительного результата было некорректное чтение записи ССВП [143]. Исследования, оценивающие согласие между наблюдателями в показаниях ССВП у пациентов, реанимированных после остановки сердца, показали, что риск ошибочной классификации выше при наличии артефактов или низкой амплитуды волны N20 [144–146]. Согласие между экспертами среди читателей ССВП значительно увеличивается после нервно-мышечной блокады [145].

Наряду с двусторонним отсутствием s-PLR, двусторонне отсутствующая волна ССВПN20 считается наиболее надежным предиктором плохого неврологического исхода у пациентов, переживших остановку сердца в коме [9,128], а также является наиболее изученной. Более того, по сравнению с s-PLR, ССВП имеют более высокую чувствительность [5] и не подвержены седативному эффекту. Однако на них может повлиять предвзятость самоисполняющегося пророчества. Действительно, в нескольких исследованиях, которые мы включили в наш обзор [68, 93, 95, 96, 99, 106], ССВП были частью критериев для отмены терапии жизнеподдержания. В двух из этих исследований частота отмены терапии жизнеподдержания, основанная на двустороннем отсутствии ССВП, составила 50% [64] и 82% [95]. Интересно, однако, что в отличие от предыдущих обзоров, мы включили недавние исследования, проведенные в сообществах, где по юридическим и / или культурным причинам формальная отмена терапии жизнеподдержания не проводилась.



Ложноположительный прогноз на основе ССВП не наблюдался ни в одном из этих исследований [59, 69, 91, 101, 110]. Тем не менее, исследование ССВП, проводимое бригадой, не было слепым, поэтому нельзя полностью исключить риск самоисполняющегося пророчества.

Отсутствие волны ССВПN20 с одной стороны в сочетании с волной ССВП низкого напряжения N20, с другой стороны, имело 0% ЛПР для прогнозирования неблагоприятного неврологического исхода в двух исследованиях из той же группы, проведенных на многоцентровой когорте [69, 110], и его комбинация с двусторонне отсутствующим ССВПN20 увеличивала общую чувствительность на 9-10%. Однако это открытие требует внешнего подтверждения в ходе дальнейших исследований.

Таблица 26 Электроэнцефалограмма (ЭЭГ). Фон. Низкое напряжение - определено ACNS									
Автор, год	Размер выборки	Время иссл-я	Время оценки исхода	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность % [95% CI]	ЛПР % [95% CI]
≤ 24 ч									
Ruijter, 2019 [68]	340	6 ч	6 мес	60	14	125	141	32.4 [26.1–39.5]	9 [5.5–14.6]
Ruijter, 2019 [68]	469	12 ч	6 мес	31	6	212	220	12.8 [9.1–17.5]	2.7 [1.2–5.7]
Ruijter, 2019 [68]	742	24 ч	6 мес	17	0	356	369	4.6 [2.9–7.2]	0 [0–0.7]
36–72 ч									
Ruijter, 2019 [68]	673	36 ч	6 мес	18	2	329	324	5.2 [3.3–8]	0.6 [0.2–2.2]
Ruijter, 2019 [68]	517	48 ч	6 мес	14	0	270	233	4.9 [3–8.1]	0 [0–1.01]
Benarous, 2019 [53]	48	48–72 ч	1 мес	29	7	10	2	74.4 [57.9–87]	77.8 [40–97.2]
Ruijter, 2019 [68]	298	72 ч	6 мес	9	0	166	123	5.1 [2.7–9.5]	0 [0–2.2]
Median 76–77 ч									
Backman, 2018 [52]	207	76 (62–104) ч	6 мес	68	8	73	58	48.2 [39.7–56.8]	12.1 [5.4–22.5]
Westhall, 2016 [72]	103	77 (53–102) ч	6 мес	49	3	27	24	64.5 [52.7–75.1]	11.1 [2.4–29.2]
96–120 ч									
Ruijter, 2019 [68]	133	96 ч	6 мес	4	0	90	39	4.3 [1.7–10.4]	0 [0–6.5]
Ruijter, 2019 [68]	60	120 ч	6 мес	3	0	48	9	5.9 [2–15.9]	0 [0–23.1]

Таблица 27 Электроэнцефалограмма (ЭЭГ). Фон. Подавление вспешек - определяется ACNS



Автор, год	Размер выборки	Время иссл-я	Время оценки исхода	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность % [95% CI]	ЛПР % [95% CI]
≤ 24 ч									
Lamartine, 2016 [61]	29	0-8 ч	3 мес	8	0	14	7	36.4 [17.2–59.3]	0 [0–34.8]
Lamartine, 2016 [61]	55	8-16 ч	3 мес	14	0	28	13	33.3 [19.6–49.5]	0 [0–20.6]
Lamartine, 2016 [61]	89	16-24 ч	3 мес	26	0	37	26	41.3 [29–54.4]	0 [0–10.9]
24–48 ч									
Lamartine, 2016 [61]	80	24-48 ч	3 мес	17	0	39	24	30.4 [18.8–44.1]	0 [0–11.7]
Median 76–77 ч									
Westhall, 2016 [72]	103	77 (53–102) ч	6 мес	15	0	61	27	19.7 [11.5–30.5]	0 [0–10.5]
Backman, 2018 [52]	207	76 (62–104) ч	6 мес	20	1	121	65	14.2 [8.9–21.1]	1.5 [0–8.2]

Таблица 28 Электроэнцефалограмма (ЭЭГ). Фон. Подавление вспышек - синхронное									
Автор, год	Размер выборки	Время иссл-я	Время оценки исхода	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность % [95% CI]	ЛПР % [95% CI]
Ruijter, 2019 [68]	340	6 ч	6 мес	32	0	153	155	17.3 [12.5–23.4]	0 [0–1.7]
Ruijter, 2019 [68]	469	12 ч	6 мес	77	0	166	226	31.7 [26.2–37.8]	0 [0–1.2]
Ruijter, 2019 [68]	742	24 ч	6 мес	79	0	294	369	21.2 [17.3–25.6]	0 [0–0.7]
Ruijter, 2019 [68]	673	36 ч	6 мес	40	0	307	326	11.5 [8.6–15.3]	0 [0–0.8]
Ruijter, 2019 [68]	517	48 ч	6 мес	18	0	266	233	6.3 [4–9.8]	0 [0–1.1]
Ruijter, 2019 [68]	298	72 ч	6 мес	7	0	168	123	4 [2–8]	0 [0–2.2]
Ruijter, 2019 [68]	133	96 ч	6 мес	1	0	93	39	1.1 [0.2–5.8]	0 [0–6.5]

Другие возможности

В нашем обзоре мы нашли ограниченные доказательства относительно других типов вызванных потенциалов. Два исследования показали, что двустороннее отсутствие слухового вызванного потенциала ствола мозга на раннем этапе (≤ 72 ч) [104] или через 72 часа после ВСК [99] было очень специфическим, но не чувствительным предиктором плохого неврологического исхода после остановки сердца. Такая низкая чувствительность, вероятно, объясняется тем, что слуховые вызванные потенциалы ствола мозга оценивают функцию ствола мозга, который относительно устойчив к пост-аноксическим повреждениям мозга. За исключением небольшой выборки исследований, доказательства этих двух исследований ограничены косвенностью, поскольку оба определили плохой неврологический исход как CPC 4 или 5.



Другие вызванные потенциалы в нашем обзоре показали замечательные особенности. Например, связанные с болью СВП со средней задержкой имели очень высокую чувствительность (79,4 [62,1–91,3]%) вместе с 0% ЛПР для прогнозирования неблагоприятного исхода. Однако эти результаты были представлены только в одном исследовании [74].

Автор, год	Размер выборки	Время иссл-я	Время оценки исхода	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность % [95% CI]	ЛПР % [95% CI]
Ruijter, 2019 [68]	340	6 ч	6 мес	30	13	155	142	16.2 [11.6–22.2]	8.4 [5–13.8]
Ruijter, 2019 [68]	469	12 ч	6 мес	36	21	207	205	14.8 [10.9–19.8]	9.3 [6.2–13.8]
Ruijter, 2019 [68]	742	24 ч	6 мес	35	5	338	364	9.4 [6.8–12.8]	1.4 [0.6–3.1]
Ruijter, 2019 [68]	673	36 ч	6 мес	9	3	338	323	2.6 [1.4–4.9]	0.9 [0.3–2.7]
Ruijter, 2019 [68]	517	48 ч	6 мес	4	1	280	232	1.4 [0.5–3.6]	0.4 [0.1–2.4]
Ruijter, 2019 [68]	298	72 ч	6 мес	2	0	173	123	1.1 [0.3–4.1]	0 [0–2.2]
Ruijter, 2019 [68]	133	96 ч	6 мес	3	0	91	39	3.2 [1.1–9]	0 [0–6.5]
Ruijter, 2019 [68]	60	120 ч	6 мес	1	0	50	9	2 [0.3–10.3]	0 [0–23.1]

Автор, год	Размер выборки	Время иссл-я	Время оценки исхода	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность % [95% CI]	ЛПР % [95% CI]
< 24 ч									
Alvarez, 2015 [50]	18	< 24 ч	После выписки	5	4	5	4	50 [18.7–81.3]	50 [15.7–84.3]
Sadaka, 2015 [109]	58	< 24 ч	После выписки	17	0	16	25	51.5 [33.5–69.2]	0 [0–11.3]
24–72 ч									
Leao, 2015 [62]	67	24–48 ч	6 мес	12	1	43	11	21.8 [11.8–35]	8.3 [0.2–38.5]
Alvarez, 2015 [50]	17	36–72 ч	После выписки	5	0	4	8	55.6 [21.2–86.3]	0 [0–31.2]
Zhou, 2019 [114]	197	36–72 ч	6 мес	24	0	149	24	13.9 [9.1–19.9]	50 [15.7–84.3]

Автор, год	Размер выборки	Время иссл-я	Время оценки исхода	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность % [95% CI]	ЛПР % [95% CI]
Oh, 2015 [65]	130	4.3 (1.9–7.4) ч	6 мес	56	1	19	54	74.7 [63.3–84]	1.8 [0–9.7]

Автор, год	Размер выборки	Время иссл-я	Время оценки исхода	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность % [95% CI]	ЛПР % [95% CI]
Scarpino, 2020 [69]	218	12 ч	6 мес	30	4	102	82	22.7 [15.9–30.8]	4.7 [1.3–11.5]



Автор, год	Размер выборки	Время иссл-я	Время оценки исхода	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность % [95% CI]	ЛПР % [95% CI]
Amesgrim, 2016 [51] (2)	373	< 72 ч	После выписки	78	9	256	30	23.4 [18.9–28.3]	23.1 [11.1–39.3]
Benarous, 2019 [53]	48	48-72 ч	1 мес	9	0	30	9	23.1 [11.1–39.3]	0 [0–28.3]
Scarpino, 2020 [69]	240	72 ч	6 мес	8	0	158	74	4.8 [2.1–9.3]	0 [0–4]

Автор, год	Размер выборки	Время иссл-я	Время оценки исхода	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность % [95% CI]	ЛПР % [95% CI]
≤ 24 ч									
Ruijter, 2019 [68]	440	6 ч	6 мес	20	82	165	173	10.8 [7.1–16.1]	32.2 [26.7–38.1]
Ruijter, 2019 [68]	469	12 ч	6 мес	37	85	206	141	15.2 [11.3–20.3]	37.6 [31.6–44.1]
Scarpino, 2020 [69]	218	12 ч	6 мес	5	7	127	79	3.8 [1.2–8.6]	8.1 [3.3–16.1]
Ruijter, 2019 [68]	742	24 ч	6 мес	124	105	249	264	33.2 [28.7–38.2]	28.5 [24.1–33.3]
36–72 ч									
Ruijter, 2019 [68]	673	36 ч	6 мес	76	33	271	293	21.9 [17.9–26.5]	10.1 [7.3–13.9]
Ruijter, 2019 [68]	517	48 ч	6 мес	45	15	239	218	15.8 [12.1–20.5]	6.4 [3.9–10.3]
Benarous, 2019 [53]	48	48-72 ч	1 мес	10	1	29	8	25.6 [14.6–41.1]	11.1 [0.3–48.2]
Ruijter, 2019 [68]	298	72 ч	6 мес	31	17	144	106	17.7 [12.8–24.0]	13.8 [8.8–21]
Scarpino, 2020 [69]	240	72 ч	6 мес	11	3	155	71	6.6 [3.3–11.5]	4.1 [0.8–11.4]
96–120 ч									
Ruijter, 2019 [68]	133	96 ч	6 мес	25	4	69	35	26.6 [18.7–36.3]	10.3 [4.1–23.6]
Ruijter, 2019 [68]	60	120 ч	6 мес	14	0	37	9	27.5 [17.1–40.9]	0 [0–23.1]

Автор, год	Размер выборки	Время иссл-я	Время оценки исхода	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность % [95% CI]	ЛПР % [95% CI]
≤ 24 ч									
Rossetti, 2017 [107]	357	≤ 24 ч	3 мес	135	36	42	144	76.3 [69.3–82.3]	20 [14.4–26.6]
36–120 ч									
Rossetti, 2017 [107]	357	48-72 ч	3 мес	94	12	83	168	53.1 [45.5–60.6]	6.7 [3.5–11.4]
Backman, 2018 [52]	207	76 (62–104) ч	6 мес	81	7	60	59	57.4 [48.8–65.7]	10.6 [4.4–20.6]
Westhall, 2016 [72]	103	77 (53–102) ч	6 мес	43	0	33	27	56.6 [44.7–67.9]	0 [0–10.5]

Автор, год	Размер выборки	Время иссл-я	Время оценки исхода	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность % [95% CI]	ЛПР % [95% CI]
< 24 ч									
Oh, 2015 [65] (1)	130	≤ 24 ч	6 мес	68	3	7	52	90.7 [81.7–96.2]	5.5 [1.1–15.1]
< 36 ч									
Oh, 2015 [65] (1)	130	≤ 36 ч	6 мес	59	0	16	55	78.7 [67.7–87.3]	0 [0–5.3]
≤ 60 ч									



Таблица 34 Электронцефалограмма (ЭЭГ). Фон. Непродолжительный

Автор, год	Размер выборки	Время иссл-я	Время оценки исхода	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность % [95% CI]	ЛПР % [95% CI]
Westhall, 2018 [73] (2)	134	≤ 60 ч	6 мес	31	0	38	65	44.9 [32.9–57.4]	0 [0–4.5]

Таблица 36 Электронцефалограмма (ЭЭГ). Задний план. Нерактивный фон ЭЭГ

Автор, год	Definition of reactivity	Размер выборки	Время иссл-я	Время оценки исхода	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность % [95% CI]	ЛПР % [95% CI]
≤ 24 ч										
Grippo, 2017 [59]	(1)	46	6-12 ч	6 мес	33	7	1	5	97.1 [84.7–99.9]	58.3 [27.7–84.8]
Grippo, 2017 [59]	(1)	78	18-24 ч	6 мес	50	12	6	10	89.3 [78.1–96]	54.5 [32.2–75.6]
Admiraal, 2019 [90]	(2)	149	12-24 ч	6 мес	51	14	19	65	72.9 [60.9–82.8]	17.7 [10–27.9]
Alvarez, 2015 [50]	(3)	18	≤ 24 ч	После выписки	8	1	2	7	80 [44.4–97.5]	12.5 [0.3–52.7]
Duez, 2019 [57]	(4)	120	24 ч	6 мес	33	38	2	47	94.3 [80.8–99.3]	44.7 [33.9–55.9]
≤ 36 ч										
Fatuzzo, 2018 [96]	(5)	434	12-36 ч	3 мес	153	7	78	196	66.2 [59.7–72.3]	3.4 [1.4–7]
Liu, 2016 [63]	(6)	12	24-36 ч	3 мес	4	1	4	3	50 [15.7–84.3]	25 [0.6–80.6]
Alvarez, 2015 [50]	(3)	17	24-36 ч	После выписки	7	0	2	8	77.8 [40–97.2]	0 [0–31.2]
48 ч										
Duez, 2019 [57]	(4)	44	48 ч	6 мес	16	12	4	12	80 [56.3–94.3]	50 [29.1–70.9]
48–72 ч										
Grippo, 2017 [59]	(1)	76	48-72 ч	6 мес	52	3	8	13	86.7 [75.4–94.1]	18.7 [4–45.6]
Benarous, 2019 [53]	(7)	48	48-72 ч	1 мес	29	1	10	8	74.4 [57.9–87]	11.1 [0.3–48.2]
≤ 72 ч										
Amorim, 2016 [51]	(8)	373	≤ 72 ч	После выписки	257	9	77	30	76.9 [72.1–81.4]	23.1 [11.1–29.3]
Sivaraju, 2015 [111]	(9)	89	≤ 72 ч	После выписки	48	4	13	24	78.7 [66.3–88.1]	14.3 [4–32.7]
Median 77 ч										
Westhall, 2016 [72]	(10)	87	77 (53–102) ч	6 мес	59	6	8	14	88.1 [77.8–94.7]	30 [11.9–54.3]

Definitions of unreactive EEG

- (1) A clear reproducible change in background frequency and/or amplitude following auditory and/or noxious stimulation (nail bed and supraorbital notch pressure)
- (2) Change in EEG amplitude or frequency at least twice after auditory (clapping hands and calling the patient's name), visual (passive eye opening), tactile (intranasal tickling of the nasal septum with a cotton swap), and noxious stimuli (sternal rub)
- (3) Any background change in amplitude or frequencies following stimulation other than stimulus induced rhythmic, periodic, or ictal discharges (SIRPIDS) and myogenic artifacts
- (4) N/A
- (5) A change in EEG after auditory and noxious stimulation
- (6) A clear change in frequency and/or amplitude following application of an external stimulus (auditory, somatosensory and visual)
- (7) Change in amplitude or frequency (including attenuation) to intense auditory (loud noises, clapping, calling the patient's name) and/or noxious stimuli (pressure)



over the styloid process, the roots of the fingernails or the periosteal surfaces of bones). If the only form of reactivity is stimuli induced rhythmic or periodic discharges

or appearance of only muscle activity or eye blink artifacts, does not qualify as reactive

(8) A change in EEG background frequency or amplitude after a noxious (unilateral or bilateral fingernail compression) or auditory stimulus

(9) Any clear change in amplitude or frequency following auditory, gentle tactile stimulation, noxious stimulation (nail bed pressure)

(10) Background reactivity excluding stimulus-induced discharges

ЭЭГ

По сравнению с нашим обзором 2013 г. [5] количество доступных доказательств, касающихся ЭЭГ, значительно увеличилось. Непрерывный мониторинг ЭЭГ стал более обычным явлением для мониторинга восстановления функции мозга у пациентов с остановкой сердца, которые находятся под сильным седативным действием и часто невосприимчивы к целевой регуляции температуры. Помимо возможности раннего прогнозирования, ЭЭГ играет важную роль в диагностике судорог и мониторинге эффективности противозепилептического лечения.

Важным шагом на пути к стандартизации оценки ЭЭГ в последние годы стало введение терминологии Американского Общества Клинической Нейрофизиологии [116], обеспечивающей единообразное определение паттернов ЭЭГ в отделениях интенсивной терапии, многие из которых обычно наблюдаются в пост-аноксической коме. В большинстве исследований, включенных в этот обзор, использовалась терминология Американского Общества Клинической Нейрофизиологии, которая не использовалась ни в одном из исследований, включенных в наш предыдущий обзор. Основные характеристики ЭЭГ, оцениваемые в этих исследованиях, включали непрерывность фона, а также напряжение, реактивность и наложенные разряды.

Таблица 37 Электроэнцефалограмма (ЭЭГ). Разряды и судороги. ЭЭГ - ритмические / периодические разряды

Автор, год	Definition	Размер выборки	Время иссл-я	Время оценки исхода	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность % [95% CI]	ЛПР % [95% CI]
0–8 ч										
Lamartine, 2016 [61]	(¹)	29	0-8 ч	3 мес	1	0	21	7	4.5 [0.1–22.8]	0 [0–34.8]
Ruijter, 2019 [68]	(²)	340	6 ч	6 мес	1	0	184	155	0.5 [0–3]	0 [0–1.9]
8–24 ч										
Scarpino, 2019 [110]	(³)	218	12 ч	6 мес	7	0	125	86	5.3 [2.2–10.6]	0 [0–3.4]
Lamartine, 2016 [61]	(¹)	55	8-16 ч	3 мес	1	0	41	13	2.4 [0.1–12.6]	0 [0–20.6]
Lamartine, 2016 [61]	(¹)	89	16-24 ч	3 мес	5	0	58	26	7.9 [2.6–17.6]	0 [0–10.9]
≤ 24 ч										



Таблица 37 Электроэнцефалограмма (ЭЭГ). Разряды и судороги. ЭЭГ - ритмические / периодические разряды

Автор, год	Definition	Размер выборки	Время иссл-я	Время оценки исхода	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность % [95% CI]	ЛПР % [95% CI]
Ruijter, 2019 [68]	(2)	742	24 ч	6 мес	12	0	361	369	3.2 [1.7–5.6]	0 [0–0.8]
Scarpino, 2020 [69]	(3)	346	24 ч	6 мес	21	1	237	87	8.1 [5.1–12.2]	1.1 [0–6.2]
Rossetti, 2017 [107]	(4)	357	≤ 24 ч	3 мес	76	5	101	175	42.9 [35.5–50.6]	2.8 [0.9–6.4]
6–48 ч										
Fatuzzo, 2018 [96]	(4)	434	12-36 ч	3 мес	75	3	156	200	32.5 [26.5–38.9]	1.5 [0.3–4.3]
Ruijter, 2019 [68]	(2)	673	36 ч	6 мес	35	7	312	319	10.1 [7.1–13.7]	2.1 [0.9–4.4]
Lamartine, 2016 [61]	(1)	80	24-48 ч	3 мес	14	0	42	24	25 [14.4–38.4]	0 [0–11.7]
48–72 ч										
Ruijter, 2019 [68]	(2)	517	48 ч	6 мес	42	6	242	227	14.8 [10.9–19.5]	2.6 [1–5.5]
Benarous, 2019 [53]	(5)	48	48-72 ч	1 мес	16	3	23	6	41 [25.7–57.9]	33.3 [7.5–70.1]
Rossetti, 2017 [107]	(4)	357	48-72 ч	3 мес	90	7	87	173	50.8 [43.2–58.4]	3.9 [1.6–7.8]
Ruijter, 2019 [68]	(2)	298	72 ч	6 мес	37	9	138	114	21.1 [15.3–27.9]	7.3 [3.4–13.4]
Scarpino, 2020 [69]	(3)	240	72 ч	6 мес	19	4	147	70	11.4 [7–17.3]	5.4 [1.5–13.3]
Median 76–77 ч										
Westhall, 2016 [72]	(6)	103	77 (53–102) ч	6 мес	4	0	72	27	5.3 [1.5–12.9]	0 [0–10.5]
Backman, 2018 [52]	(6)	207	76 (62–104) ч	6 мес	7	2	134	64	5 [2.0–10]	3 [0.4–10.5]
Westhall, 2016 [72]	(7)	103	77 (53–102) ч	6 мес	30	0	46	27	39.5 [28.4–51.4]	0 [0–10.5]
Backman, 2018 [52]	(7)	207	76 (62–104) ч	6 мес	53	1	88	65	37.6 [29.6–46.1]	1.5 [0–8.2]
≤ День 5										
Beretta, 2019 [54]	(8)	166	≤ День 5	6 мес	13	0	70	83	15.7 [8.6–25.3]	0 [0–3.5]
96–120 ч										
Ruijter, 2019 [68]	(2)	133	96 ч	6 мес	13	4	81	35	13.8 [7.6–22.5]	10.3 [2.9–24.2]
Ruijter, 2019 [68]	(2)	60	120 ч	6 мес	7	3	44	6	13.7 [5.7–26.3]	33.3 [7.5–70.1]

(1) Periodic discharges (lateralized or generalized), defined as repetition of high amplitude theta or delta waves, sharp or not, occurring repeatedly, generally anteriorly

predominant, with a regular frequency and morphology

(2) Periodic discharges (ACNS) on a non-suppressed background

(3) Periodic discharges, spike-and-wave, sharp-and-wave (ACNS), occurring at least 10% of the record

(4) Periodic or rhythmic spikes, sharp-and-waves, or spike-and-waves (ACNS) occurring at least 10% of the record

(5) Periodic discharges or rhythmic activity (ACNS)

(6) Abundant rhythmic spike-and-wave (ACNS)

(7) Abundant periodic discharges (ACNS)

(8) Defined as one or more episodes of sharply contoured, sharp, or spiky discharges showing a periodic pattern with a frequency < 2.5 Hz and duration ≥ 30 min, independently of EEG background activity

Непрерывность фона ЭЭГ и напряжение



Согласно Американскому Обществу Клинической Нейрофизиологии, фоновое напряжение ЭЭГ подразделяется на нормальное, низковольтное (большая часть или вся активность <20 мкВ) или подавленное (вся активность <10 мкВ). С точки зрения непрерывности, фон классифицируется как непрерывный, почти непрерывный, прерывистый, с ослаблением/подавлением комплексов или подавленный (см. ESMTableE4).

В нашем обзоре подавленный фон ЭЭГ, определенный в соответствии с терминологией Американского Общества Клинической Нейрофизиологии, показал тенденцию к более высокому ЛПР и / или более низкой чувствительности с течением времени, особенно при сравнении результатов исследований, которые включали непрерывный мониторинг ЭЭГ [61,68]. Это говорит о том, что подавление ЭЭГ преходяще на очень ранней стадии (12–24 ч) после остановки сердца. Тем не менее, его чувствительность по-прежнему составляла 14% [52] и 25% [72] при медиане 76–77 часов после ВСК в двух исследованиях, проведенных в отдельных субпопуляциях исследования по таргетной регуляции температуры.

Наиболее важным изменением непрерывности фона ЭЭГ, наблюдаемым в нашем обзоре, было подавление всплесков. В трех исследованиях [52, 61, 72] наличие этого паттерна в любое время от 0 до 8 часов до медианы 76–77 часов после ВСК почти всегда предсказывало неблагоприятный исход. Однако в другом исследовании [68] подавление всплесков от 6 до 96 ч после ВСК имело 0% ЛПР только тогда, когда всплески были сильно эпилептиформными или идентичными («синхронное» подавление всплесков); если эти характеристики отсутствовали («гетерогенное» подавление всплесков), ЛПР была выше на ранней стадии (8–9% в течение 12 часов от ВСК), заметно снизилась через 24 часа (1,4%) и достигла 0% только через 72 часа от ВСК. «Вспышки с высокой степенью эпилептиформности» - это стандартный термин Американского Общества Клинической Нейрофизиологии (таблица E4 ESM), в то время как «идентичные всплески» и «гетерогенные» или «синхронные» характеристики подавления всплесков не являются. Подавление всплеска идентичными всплесками оценивалось как часть комбинированных, «очень



злокачественных» паттернов ЭЭГ после остановки сердца как той же группой исследователей, которые первоначально определили его [90,98], так и другими [57], всегда показывает 0% ЛПР от 24 до 72 часов после ВСК.

Последовательное снижение распространенности подавления всплеска со временем после ВСК наблюдалось как для синхронного, так и для гетерогенного подавления всплеска [68] у пациентов с плохим неврологическим исходом (таблицы 27, 28, 29; см. также ESM, рис. 3), в то время как уменьшение ЛПР с течением времени не наблюдалось. Эти данные предполагают, что, как и подавление, - подавление всплесков является временным паттерном как у пациентов с хорошим неврологическим исходом (с последующим риском ложноположительных прогнозов при использовании очень рано после ареста), так и у пациентов с плохим неврологическим исходом (с последующим снижением чувствительности с течением времени).

Прогрессирование фона ЭЭГ в сторону непрерывности и нормального напряжения на ранней стадии после остановки было продемонстрировано у большинства пациентов с окончательным хорошим результатом [73, 147, 148]. Вероятно, это связано с общим процессом восстановления мозга после НВВ. Дополнительным фактором для этого может быть действие седативных препаратов, используемых для облегчения целевой регуляции температуры в первые 24–36 ч после остановки. В недавнем исследовании пациентов, находящихся в ОРИТ в коме [149], прекращение седации пропофолом и / или мидазоламом (максимальные дозы 3–3,5 мг/кг/час и 63–68 мкг/кг/час соответственно) после целевой регуляции температуры было связано со значительным повышением непрерывности фона на количественной ЭЭГ как у пациентов с благоприятным, так и у пациентов с неблагоприятным исходом. У взрослых, подвергающихся общей анестезии, пропофол может вызывать подавление всплесков в дозе 14–29 мг/кг/ч [150]. Эта доза намного выше, чем доза, используемая для постоянной седации в отделении интенсивной терапии. Однако дозы пропофола выше 10 мг/кг/ч часто используются у пациентов в ОИТ с лекарственно-устойчивыми припадками [151], что является обычным явлением в пост-аноксической коме.



Таблица 38 Электроэнцефалограмма (ЭЭГ). Разряды и припадки. Спорадические, неритмичные / периодические разряды - согласно определению ACNS.

Автор, год	Размер выборки	Время иссл-я	Время оценки исхода	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность % [95% CI]	ЛПР % [95% CI]
0–12 ч									
Lamartine, 2016 [61]	29	0-8 ч	3 мес	1	0	21	7	4.5 [0.1–22.8]	0 [0–41]
Scarpino, 2019 [110]	218	12 ч	6 мес	1	1	191	25	0.5 [0–2.9]	3.8 [0.1–19.6]
8–24 ч									
Lamartine, 2016 [61]	55	8-16 ч	3 мес	3	1	39	12	7.1 [1.5–19.5]	7.7 [0.2–36]
Lamartine, 2016 [61]	89	16-24 ч	3 мес	5	4	58	22	7.9 [2.6–17.6]	15.4 [4.4–34.9]
24 ч									
Scarpino, 2020 [69]	346	24 ч	6 мес	1	1	257	87	0.4 [0–2.1]	1.1 [0–6.2]
24–48 ч									
Lamartine, 2016 [61]	80	24-48 ч	3 мес	5	1	51	23	8.9 [3–19.6]	4.2 [0.01–21.1]
48–72 ч									
Benarous, 2019 [53]	48	48-72 ч	1 мес	15	1	24	8	38.5 [23.4–55.4]	11.1 [0.3–48.2]
Scarpino, 2020 [69]	240	72 ч	6 мес	1	2	165	72	0.6 [0–3.3]	2.7 [0.3–9.4]

Таблица 39 Электроэнцефалограмма (ЭЭГ). Разряды и судороги. Однозначные судороги - определение по ACNS

Автор, год	Размер выборки	Время иссл-я	Время оценки исхода	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность % [95% CI]	ЛПР % [95% CI]
≤24 ч									
Lamartine, 2016 [61]	29	0-8 ч	3 мес	3	0	19	7	13.6 [2.9–34.9]	0 [0–34.8]
Ruijter, 2019 [68]	340	6 ч	6 мес	1	0	184	155	0.5 [0–3]	0 [0–1.9]
Ruijter, 2019 [68]	469	12 ч	6 мес	4	0	239	226	1.6 [0.5–4.2]	0 [0–1.3]
Lamartine, 2016 [61]	55	8-16 ч	3 мес	6	0	36	13	14.3 [5.4–28.5]	0 [0–20.6]
Lamartine, 2016 [61]	89	16-24 ч	3 мес	12	0	51	26	19 [10.2–30.9]	0 [0–10.9]
Ruijter, 2019 [68]	742	24 ч	6 мес	1	0	372	369	0.3 [0–1.5]	0 [0–0.8]
24–48 ч									
Lamartine, 2016 [61]	80	24-48 ч	3 мес	15	0	41	24	26.8 [15.8–40.3]	0 [0–11.7]
Ruijter, 2019 [68]	673	36 ч	6 мес	3	0	344	326	0.9 [0.2–2.5]	0 [0–0.9]
Ruijter, 2019 [68]	517	48 ч	6 мес	6	0	278	233	2.1 [0.8–4.5]	0 [0–1.3]
48–72 ч									
Benarous, 2019 [53]	48	48-72 ч	1 мес	8	0	31	9	20.5 [9.3–36.5]	0 [0–28.3]
Ruijter, 2019 [68]	298	72 ч	6 мес	4	0	171	123	2.3 [0.6–5.7]	0 [0–2.4]
Median 77 ч									
Westhall, 2016 [72]	103	77 (53–102) ч	6 мес	5	0	71	27	6.6 [2.2–14.7]	0 [0–10.5]
96 ч									
Ruijter, 2019 [68]	133	96 ч	6 мес	2	1	92	38	2.1 [0.3–7.5]	2.6 [0.1–13.5]



Таблица 40 Электроэнцефалограмма (ЭЭГ). Разряды и судороги. Приступы - не определенные ACNS

Автор, год	Definition	Размер выборки	Время иссл-я	Время оценки исхода	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность % [95% CI]	ЛПР % [95% CI]
≤ 24 ч										
Sadaka, 2015 [109]	(¹)	58	< 24 ч	После выписки	3	0	30	25	9.1 [1.9–24.3]	0 [0–11.3]
< 72 ч										
Amorim, 2016 [51]	(²)	373	< 72 ч	После выписки	2	0	332	39	0.6 [0.1–2.1]	0 [0–7.4]

Таблица 41 Электроэнцефалограмма (ЭЭГ). Разряды и судороги. Судороги или эпилептический статус

Автор, год	Definition	Размер выборки	Время иссл-я	Время оценки исхода	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность % [95% CI]	ЛПР % [95% CI]
Youn, 2017 [112]	(¹)	240	48 ч	После выписки	74	1	144	21	33.9 [27.7–40.6]	4.5 [0.1–22.8]
Backman, 2018 [52]	(²)	207	76 (62–104) ч	6 мес	5	1	136	65	7.1 [2.4–15.9]	0.7 [0–4]

Фоновая реактивность ЭЭГ

Согласно терминологии Американского Общества Клинической Нейрофизиологии, реактивность ЭЭГ - это изменение амплитуды или частоты, включая ослабление, после стимуляции. Появление SIRPIDS не считается стандартной реактивностью, а артефакты моргания мышц или глаз не квалифицируются как реактивность (таблица E4 ESM). Американское Общество Клинической Нейрофизиологии не указывает никаких количественных критериев для изменения амплитуды или частоты для определения реактивности, а также стандартных стимулов для оценки реактивности. В нашем обзоре почти все исследования включали как амплитудные, так и частотные критерии, но только в двух из них явно исключались миогенные артефакты или SIRPIDS. Использовались самые разные стимулы (слуховые, токсические, соматосенсорные, тактические и визуальные), чтобы вызвать реактивность (таблица 36).

Специфичность неблагоприятного исхода нереактивного фона ЭЭГ была намного ниже, чем у подавления или подавления вспышек. Этому результату, возможно, способствовали различия в методах стимуляции или оценки реактивности. Однако в



одном исследовании [63], где для выявления реактивности ЭЭГ использовался стандартизованный соматосенсорный стимул, ЛПР этого признака составляла 25%. Недавний консенсус экспертов по реактивности ЭЭГ предложил стандартизацию как типа стимула (хлопанье, выкрикивание имени пациента и приложение давления на ногтевое ложе), так и продолжительности (не менее 5 с), и рекомендовал повторить тестирование три раза для обеспечения продуктивности. [152]. Оценка реактивности подвержена изменчивости. В одном исследовании, которое мы включили, каппа для реактивности среди исследователей составляла 0,74 [55] (таблица ESME9), но в другом исследовании она составляла только 0,26 [153].

Автор, год	Размер выборки	Время иссл-я	Время оценки исхода	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность % [95% CI]	ЛПР % [95% CI]
Oh, 2015 [65]	130	16.6 (11.3–36.4) ч	6 мес	27	1	48	54	36 [25.2–47.9]	1.8 [0–9.7]
Leao, 2015 [62]	67	24-48 ч	6 мес	1	0	54	12	1.8 [0–9.7]	0 [0–22.1]
Dragancea, 2015 [56]	122	28 (18–40) ч	6 мес	25	0	51	46	32.9 [23–45]	0 [0–6]
Dragancea, 2015 [56]	122	47 (42–79) ч	6 мес	16	3	60	43	21.1 [13–32]	7 [1.4–17.9]
Amorim, 2016 [51]	373	< 72 ч	После выписки	116	0	218	39	34.7 [29.6–40.1]	0 [0–7.4]
Beretta, 2019 [54]	166	≤ День 5	6 мес	20	16	54	76	27 [17.4–38.6]	17.4 [10.3–26.7]

Наложенные разряды

В текущий обзор мы включили в общей сложности десять исследований ритмических или периодических разрядов, которые не были задокументированы в наших предыдущих обзорах. Согласно терминологии Американского Общества Клинической Нейрофизиологии, периодические и ритмические разряды представляют собой повторение формы волны относительно однородной морфологии и продолжительности с (периодическим) или без (ритмичным) измеряемым интервалом между разрядами между последовательными формами волны (ESM Таблица E4). Большинство включенных нами исследований принимали определение Американского Общества Клинической Нейрофизиологии и включали только периодические выделения или как периодические, так и ритмические выделения.



Чувствительность ритмических разрядов в самой ранней фазе после ВСК была ниже 10% [52,72], но позже повысилась [61,68]. Напротив, ЛПР была очень низкой в первые 24 часа после ВСК, но увеличилась позже. В исследовании с использованием непрерывной ЭЭГ [73] время до появления эпилептиформной активности обратно коррелировало с вероятностью неблагоприятного исхода, тогда как противоположное наблюдалось со временем до восстановления непрерывного нормального фона напряжения. Это может повлиять на время регистрации и оценки этих предикторов в клинических условиях.

В трех крупных исследованиях [52,68,72], использующих терминологию Американского Общества Клинической Нейрофизиологии, непрерывные или генерализованные периодические разряды на подавленном фоне ЭЭГ на 100% предсказывали плохой неврологический исход в течение 12–120 часов от ВСК. Этот паттерн представлял собой комбинацию двух важных неблагоприятных характеристик ЭЭГ, и он был включен в «очень злокачественные» паттерны (см. Ниже).

В нашем предыдущем обзоре наличие приступов предсказывало неблагоприятный неврологический исход с 0% ЛПР. Однако доказательства были ограничены тремя исследованиями, и определения были противоречивыми. В настоящем обзоре судороги были зарегистрированы в шести исследованиях, в четырех из которых использовалось стандартизованное определение (Американского Общества Клинической Нейрофизиологии). Приступы были на 100% специфичными для неблагоприятного неврологического исхода во всех включенных нами исследованиях, за исключением одного [68], где один пациент с приступами, произошедшими через 96 часов, выздоровел. Чувствительность в целом была низкой, почти во всех случаях ниже 20% (Таблица 39).

Таблица 43 Электроэнцефалограмма (ЭЭГ). Разряды и судороги. Стимул-индуцированные, ритмические, периодические или икctalные разряды (SIRPID)

Автор, год	Размер выборки	Время иссл-я	Время оценки исхода	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность [95% CI]	ЛПР % [95% CI]
< 24 ч									
Alvarez, 2013 [49]	105	< 24 ч	3 мес	6	0	51	48	10.5 [4–21.5]	0 [0–6.1]



Таблица 43 Электрэнцефалограмма (ЭЭГ). Разряды и судороги. Стимул-индуцированные, ритмические, периодические или икталные разряды (SIRPID)

Автор, год	Размер выборки	Время иссл-я	Время оценки исхода	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность [95% CI]	ЛПР % [95% CI]
<i>24–72 ч</i>									
Alvarez, 2013 [49]	105	24–72 ч	3 мес	7	1	50	47	12.3 [5.1–23.7]	2.1 [0.1–11.1]

Таблица 44 Электрэнцефалограмма (ЭЭГ). Сочетание неблагоприятных паттернов ЭЭГ. Очень злокачественные паттерны ЭЭГ

Автор, год	Definition	Размер выборки	Время иссл-я	Время оценки исхода	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность % [95% CI]	ЛПР % [95% CI]
<i>≤ 12 ч</i>										
Grippo, 2017 [59]	(¹)	46	6–12 ч	6 мес	32	0	1	13	97 [84.2–99.9]	0 [0–20.6]
Hofmeijer, 2015 [98]	(²)	160	12 ч	6 мес	52	3	24	81	68.4 [56.7–78.6]	3.6 [0.7–10.1]
Admiraal, 2019 [90]	(³)	66	12 ч	6 мес	20	0	8	38	71.4 [51.3–86.8]	0 [0–7.6]
<i>12–24 ч</i>										
Scarpino, 2019 [110]	(⁴)	346	12–24 ч	6 мес	77	0	181	88	29.8 [24.3–35.8]	0 [0–3.3]
Grippo, 2017 [59]	(¹)	78	18–24 ч	6 мес	40	0	14	24	74.1 [60.3–85]	0 [0–11.7]
<i>24 ч</i>										
Sivaraju, 2015 [111]	(⁵)	89	24 ч	После выписки	54	0	10	25	84.4 [73.1–92.2]	0 [0–11.3]
Duez, 2019 [57]	(⁶)	120	24 ч	6 мес	19	8	16	77	54.3 [36.6–71.2]	9.4 [4.2–17.7]
Duez, 2019 [57]	(⁷)	120	24 ч	6 мес	3	0	32	85	9 [2–23]	0 [0–4]
Sondag, 2017	(⁸)	357	24 ч	6 мес	52	0	127	178	29.1 [22.5–36.3]	0 [0–1.7]
Admiraal, 2019 [90]	(³)	141	24 ч	6 мес	30	2	36	73	45.5 [33.1–58.2]	2.7 [0.3–9.3]
Caporro, 2019 [55]	(⁶)	184	21 ± 7 ч	3 мес	50	6	44	84	53.2 [42.6–63.6]	6.7 [2.5–13.9]
<i>48 ч</i>										
Duez, 2019 [57]	(⁶)	44	48 ч	6 мес	5	1	15	23	25 [8.7–49.1]	4.2 [0.1–21.1]
Duez, 2019 [57]	(⁷)	44	48 ч	6 мес	2	0	18	24	10 [1–32]	0 [0–14]
Hofmeijer, 2015 [98]	(²)	187	48 ч	6 мес	7	0	86	94	7.5 [3.1–14.9]	0 [0–3.1]
<i>0–72 ч</i>										
De Santis, 2017 [93]	(⁹)	65	0–48 ч	3 мес	26	2	9	28	74.3 [56.7–87.5]	6.7 [0.8–22.1]
Maia, 2013 [104](¹¹)	(¹⁰)	15	0–72 ч	6 мес	8	0	3	4	72.7 [39–94]	0 [0–52.7]
<i>48–72 ч</i>										
Grippo, 2017 [59]	(¹)	76	48–72 ч	6 мес	28	0	30	18	48.3 [35–61.8]	0 [0–15.3]
<i>72 ч</i>										
Hofmeijer, 2015 [98]	(²)	97	72 ч	6 мес	3	0	46	48	6.1 [1.3–16.9]	0 [0–6.1]

(1) “Grade 2”: Isoelectric; suppression, burst suppression, discontinuous (ACNS)

(2) “Unfavourable”: Isoelectric, low voltage, burst suppression with identical bursts. Low voltage defined as < 20 μ V (no further details provided). Burst suppression

defined as clear increases in amplitude (bursts) with interburst intervals of at least 1 s, with low voltage or absent activity (suppressions, < 10 mV)

(3) “A”: Suppression without discharges or with continuous periodical discharges (CPD); burst suppression or burst attenuation (ACNS)

(4) “Malignant”: Isoelectric or burst suppression (ACNS)



- (5) “Malignant”: Suppression, low voltage, burst suppression or burst attenuation (ACNS). Low voltage defined as all activity < 20 μ V
 (6) “Highly malignant”: Suppression without discharges or with periodical discharges, burst suppression as in Westhall 2016
 (7) “Unfavourable”: Isoelectric, low-voltage, burst-suppression with identical bursts, as in Hofmeijer 2015
 (8) “Unfavourable”: Isoelectric, low-voltage, burst-suppression with identical bursts, as in Hofmeijer 2015. Low voltage defined as < 20 μ V (no further details provided).

Burst-suppression is defined according to ACNS

- (9) Suppression without or with GPEDs, burst suppression
 (10) Unreactive background, burst suppression, generalized suppression, non-responsive status epilepticus
 (11) Poor outcome defines as CPC 4–5

Таблица 45 Электроэнцефалограмма (ЭЭГ). Сочетание неблагоприятных паттернов ЭЭГ. Злокачественные паттерны ЭЭГ										
Автор, год	Definition	Размер выборки	Время иссл-я	Время оценки исхода	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность % [95% CI]	ЛПР % [95% CI]
≤ 8 ч										
Lamartine, 2016 [61]	(¹)	29	0-8 ч	3 мес	17	1	5	6	13.6 [2.9–34.9]	0 [0–34.8]
≤ 12 ч										
Admiraal, 2019 [90]	(²)	66	12 ч	6 мес	3	14	25	24	10.7 [2.3–28.2]	36.8 [21.8–54]
8–16 ч										
Lamartine, 2016 [61]	(¹)	55	8-16 ч	3 мес	27	1	15	12	9.5 [2.7–22.6]	7.7 [0.2–36]
< 24 ч										
Lamartine, 2016 [61]	(¹)	89	16-24 ч	3 мес	43	2	20	24	12.7 [5.6–23.5]	7.7 [0.9–25.1]
24 ч										
Admiraal, 2019 [90]	(²)	141	24 ч	6 мес	14	10	52	65	21.2 [12.1–33]	13.3 [6.6–23.2]
Duez, 2019 [57]	(³)	120	24 ч	6 мес	16	44	19	41	45.7 [28.8–63.4]	51.8 [40.7–62.7]
Duez, 2019 [57]	(⁴)	120	24 ч	6 мес	31	37	4	48	89 [73–97]	44 [33–55]
24–48 ч										
Lamartine, 2016 [61]	(¹)	80	24-48 ч	3 мес	38	1	18	23	14.3 [6.4–26.2]	4.2 [0.1–21.1]
48 ч										
Duez, 2019 [57]	(³)	44	48 ч	6 мес	13	12	7	12	65 [40.8–84.6]	50 [29.1–70.9]
Duez, 2019 [57]	(⁴)	44	48 ч	6 мес	14	9	6	15	70 [46–88]	37 [19–59]
24–72 ч										
Kim, 2018 [101]	(⁵)	180	24-72 ч	1 мес	80	9	18	73	81.6 [72.5–88.7]	11 [5.1–19.8]
≤ День 5										
Beretta, 2019 [54]	(⁶)	166	≤ 5 days	6 мес	41	0	70	55	36.9 [28–46.6]	0 [0–5.3]
День 4–6										
Nakstad, 2020 [105]	(⁷)	107	4–6 дней	6 мес	28	3	57	19	32.9 [23.1–44]	13.6 [2.9–34.9]

(1) Severe encephalopathy = discontinuous, or monotonous slow and/or attenuated activity with no reactivity or variability

(2) “Type B”: Abundant periodic discharges (> 50% of recording); Abundant rhythmic SW (polyspike/spike/sharp and wave; > 50% of recording); Unequivocal electrographic seizure (≥ 1); Discontinuous background with suppression periods (< 10 μ V) constituting > 10% of the recording; Low-voltage (most activity < 20 μ V)

(3) Malignant: periodic or rhythmic patterns, discontinuous background activity, low-voltage background, reversed anterior–posterior gradient or nonreactive background. Malignant periodic or rhythmic patterns and malignant background as in Westhall 2016



- (4) Intermediate: evolving seizures, GPDs, or burst suppression without identical bursts. “Intermediate” as in Hofmeijer 2015
- (5) Malignant: alpha coma, burst suppression, generalised suppression, post-anoxic status epilepticus, unreactive
- (6) Malignant nonreactive EEG pattern = consistently discontinuous and unreactive EEG background activity, with no episodes of SE or GPDs at any time
- (7) Grade 4: Burst suppression, generalized epileptic activity (including status myoclonus), non-reactive activity with low amplitude, alpha-coma and theta-coma.
- Grade 5: no visible EEG activity during high-sensitivity registration

Автор, год	Threshold value	Размер выборки	Время иссл-я	Время оценки исхода	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность % [95% CI]	ЛПР % [95% CI]
Stammet, 2014 [71]	< 2.4	96	6 ч	6 мес	13	0	37	46	26 [14.6–40.3]	0 [0–6.3]
Stammet, 2014 [71]	< 23	96	12–24 ч	6 мес	43	5	7	41	86 [73.3–94.2]	10.9 [3.6–23.6]
Park, 2018 [66]	< 10.5	65	36 ч	6 мес	43	0	6	16	87.8 [75.2–95.4]	0 [0–17.1]
Eertmans, 2017 [58]	= 0	77	< 48 ч	6 мес	24	6	15	32	61.5 [44.6–76.6]	15.8 [6–31.3]

Наличие продолжительных приступов обычно определяется как «эпилептический статус» (ЭС). Тем не менее, терминология Американского Общества Клинической Нейрофизиологии не включает этот термин, и нет единого мнения относительно продолжительности и непрерывности разрядов, чтобы квалифицировать случай как ЭС, а также по поводу того, должен ли ЭС включать только однозначные приступы или может также включать периодические разряды. ЭС был описан в нескольких исследованиях, включенных в наш обзор. Однако его определения были непоследовательными или даже отсутствовали (Таблица 42). Чувствительность широко варьировалась, вероятно, из-за различий в классификации или различий во времени и продолжительности записи ЭЭГ. Хотя ЭС (как бы он ни определялся) обычно ассоциировался с плохим неврологическим исходом, эта связь не была последовательной. Некоторые специфические особенности ЭЭГ ЭС, описанные в исследованиях, которые мы включили, предполагают возможность восстановления. К ним относятся сохраненная реактивность, позднее появление (после таргетной регуляции температуры) [154] или наличие непрерывного или почти непрерывного фона [56]. Эти результаты подтвердили доказательства [155,156], включенные в наш предыдущий обзор.

Во всех исследованиях судорог или ЭС на распространенность этого индекса могли повлиять седативные препараты и / или противоэпилептическое лечение. Более того, неясно, является ли судорожная активность результатом тяжелой НВІ или может, в



свою очередь, вызвать дальнейшее повреждение головного мозга из-за массивной эксайтотоксичности, и в этом случае агрессивное лечение будет оправдано. В исследовании TELSTAR [157] (ClinicalTrials.govNCT02056236) пациенты с ЭС рандомизируются для получения либо лечения для подавления всей электрографической судорожной активности, либо отсутствия лечения, и могут дать некоторые ответы на этот вопрос.

Таблица 47 Электроэнцефалограмма (ЭЭГ). Индексы на основе ЭЭГ. Соотношение амплитуд подавления вспышек (BSAR)

Автор, год	Пороговое значение	Размер выборки	Время иссл-я	Время оценки исхода	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность % [95% CI]	ЛПР % [95% CI]
Ruijter, 2018 [67]	BSAR \geq 5.38	559	12 ч	6 мес	93	0	207	259	31 [25.8–36.6]	0 [0–1.1]
Ruijter, 2018 [67]	BSAR \geq 4.74	559	24 ч	6 мес	114	0	186	259	38 [32.5–43.8]	0 [0–1.1]
Ruijter, 2018 [67]	BSAR \geq 3.60	559	48 ч	6 мес	60	0	240	259	20 [15.6–25]	0 [0–1.1]
Ruijter, 2018 [67]	BSAR \geq 3.73	559	72 ч	6 мес	12	0	288	259	4 [2.1–6.9]	0 [0–1.1]

Таблица 48 Электроэнцефалограмма (ЭЭГ). Индексы на основе ЭЭГ. Индекс непрерывности фона (BCI)

Автор, год	Пороговое значение	Размер выборки	Время иссл-я	Время оценки исхода	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность % [95% CI]	ЛПР % [95% CI]
Ruijter, 2018 [67]	<0.014	559	12 ч	6 мес	63	0	237	259	21 [16.5–26.1]	0 [0–1.1]
Ruijter, 2018 [67]	<0.088	559	24 ч	6 мес	39	0	261	259	13 [9.4–17.3]	0 [0–1.1]
Ruijter, 2018 [67]	<0.51	559	48 ч	6 мес	42	0	258	259	14 [10.3–18.4]	0 [0–1.1]
Ruijter, 2018 [67]	<0.27	559	72 ч	6 мес	21	0	279	259	7 [4.4–10.5]	0 [0–1.1]

«Высоко злокачественные» и «злокачественные» паттерны ЭЭГ

Большинство «очень злокачественных» паттернов включали особенности, которые уже были описаны и обсуждались отдельно в этом обзоре, а именно подавление с наложенными периодическими разрядами или без них и подавление всплесков. Другие особенности включали изоэлектрический или низковольтный фон ЭЭГ и, иногда, затухание вспышек или ЭС. ЛПР для этих комбинированных паттернов была низкой. В одном из этих исследований [57] в одной и той же популяции сравнивались два наиболее часто описываемых «высокозлокачественных» паттерна. Результаты показали, что образец, включающий изоэлектрический или низковольтный фон или подавление всплесков с идентичными всплесками, имел 0% ЛПР для плохого



результата через 24 и 48 часов после ВСК, в то время как образец, включающий подавление с или без периодических разрядов или подавление всплесков [72], имел ЛПР 9,4% и 4,2% в эти два соответствующих временных момента. Поскольку данные в этом исследовании были представлены только как совокупность, мы не смогли определить, какой компонент (то есть подавление или подавление пакетов) был связан с ложными срабатываниями. Мы предлагаем, чтобы в будущих исследованиях, оценивающих комбинированные паттерны ЭЭГ для прогнозирования, точность отдельных характеристик ЭЭГ должна сообщаться отдельно, где это возможно.

«Злокачественные» паттерны имели более высокие показатели ЛПР, чем «очень злокачественные» паттерны. Их межэкспертная надежность также была ниже. В одном исследовании [153] это было $k = 0,42$ против $k = 0,71$. Широкое разнообразие определений и классификаций этих шаблонов препятствует дальнейшему анализу.

В заключение следует отметить, что конкретные паттерны ЭЭГ обладают значительным потенциалом для раннего неврологического прогноза после остановки сердца. Данные нашего обзора показывают, что как подавление (с или без наложенных разрядов), так и подавление всплесков являются точными предикторами плохого неврологического исхода, особенно через 24 часа после ВСК. Приступы, определенные Американским Обществом Клинической Нейрофизиологии, предсказывают неблагоприятный исход с очень низким ЛПР, начиная с первых 12–24 часов после ВСК. Оба этих времени раньше, чем те, которые в настоящее время рекомендуются для прогнозирования с помощью ЭЭГ [9,128]. С другой стороны, рекомендуемые в настоящее время предикторы на основе ЭЭГ, такие как неактивный фон ЭЭГ или эпилептический статус, не имеют стандартизации, что может частично объяснять их непоследовательную точность. Это говорит о том, что критерии использования ЭЭГ для прогнозирования в текущих рекомендациях ERC-ESICM потребуют пересмотра.

Согласно опросу, проведенному в 2015 г. [142], ЭЭГ является наиболее широко используемым инструментом неврологического прогнозирования в европейских странах. Доступность у постели больного и его дополнительная ценность для



интерпретации миоклонуса, выявления и лечения постаноксических припадков являются важными преимуществами. Хотя нельзя исключить влияние седативных препаратов, его влияние на точность прогноза ЭЭГ, вероятно, ограничено [149]. Более важным вопросом при реализации ЭЭГ в качестве прогностического теста является межэкспертная надежность. Это было умеренным (к от 0,64 до 0,71) для сильно злокачественных паттернов ЭЭГ, как при определении как изоэлектрическое, низковольтное, подавление всплесков с идентичными всплесками [70,98], так и при определении как подавление или подавление всплесков в соответствии с терминологией Американского Общества Клинической Нейрофизиологии [153]. Согласие между экспертами в отношении непрерывности фона было умеренным (к в диапазоне от 0,54 до 0,80) в двух недавних исследованиях [53,68]. Однако на согласие может повлиять опыт оператора. В одно исследование, которое мы включили [53], межэкспертная надежность реактивности ЭЭГ, измеренная с помощью каппа Коэна, составила 0,87 среди опытных нейрофизиологов, но только 0,35 между старшим нейрофизиологом и младшим нейрофизиологом (таблица ESME9).

Таблица 49 Визуализация. КТ головного мозга: соотношение серого и белого вещества (GWR)										
Автор, год	Размер выборки	Threshold value	Время иссл-я	Время оценки исхода	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность % [95% CI]	ЛПР % [95% CI]
<i>GWR thalamus/corpus callosum</i>										
Jeon, 2017 [78]	39	1.13	90 (52–150) мин	6 мес	16	0	16	7	50 [31.9–68.1]	0 [0–34.8]
<i>GWR putamen/corpus callosum</i>										
<i>Median 50–90 ч</i>										
Jeon, 2017 [78]	39	1.1	90 (52–150) мин	6 мес	10	0	22	7	31.3 [16.1–50]	0 [0–34.8]
Lee, 2015 [81] ⁽¹⁾	283	1.107	50 (26–107) мин	После выписки	8	0	135	140	5.6 [2.4–10.7]	0 [0–2.1]
Lee, 2013 [102]	186	1.17	69.5 (35–123.5) мин	После выписки	64	0	57	65	52.9 [43.6–62]	0 [0–4.5]
Lee, 2016 [82] ⁽²⁾	164	1.2	67 (29–115) мин	После выписки	63	0	82	19	43.4 [35.2–51.9]	0 [0–14.6]
<i>< 24 ч</i>										
Lee, 2018 [83]	258	0.91	< 24 ч	6 мес	3	0	173	82	1.7 [0.4–4.9]	0 [0–3.6]
<i>GWR caudate nucleus/corpus callosum</i>										
Jeon, 2017 [78]	39	1.15	90 (52–150) мин	6 мес	15	0	17	7	46.9 [29.1–65.3]	0 [0–34.8]
<i>GWR caudate nucleus/posterior limb of the internal capsule</i>										



Таблица 49 Визуализация. КТ головного мозга: соотношение серого и белого вещества (GWR)

Автор, год	Размер выборки	Threshold value	Время иссл-я	Время оценки исхода	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность % [95% CI]	ЛПР % [95% CI]
≤ 6 ч										
Lee, 2015 [81] (1)	283	1.094	50 (26–107) мин	После выписки	5	0	138	140	3.5 [1.1–8]	0 [0–2.1]
Lee, 2013 [102]	186	1.1	69.5 (35–123.5) мин	После выписки	24	0	97	65	19.8 [13.1–28.1]	0 [0–4.5]
Lee, 2016 [82] (2)	164	1.138	67 (29–115) мин	После выписки	29	0	116	19	20 [13.8–27.4]	0 [0–14.6]
Jeon, 2017 [78]	39	1.15	90 (52–150) мин	6 мес	13	0	19	7	40.6 [23.7–59.4]	0 [0–34.8]
GWR-simplified = putamen/posterior limb of the internal capsule										
Lee, 2015 [81] (1)	283	1.06	50 (26–107) мин	После выписки	5	0	138	140	3.5 [1.1–8]	0 [0–2.1]
Wang, 2018 [87]	58	1.1	≤ 72 ч	После выписки	12	0	30	16	28.6 [15.7–44.6]	0 [0–17.1]
Lee, 2016 [82] (2)	164	1.12	67 (29–115) мин	После выписки	14	0	131	19	9.7 [5.4–15.7]	0 [0–14.6]
GWR basal ganglia = (caudate nucleus + putamen)/(corpus callosum + posterior limb of the internal capsule)										
≤ 6 ч										
Lee, 2015 [81] (1)	283	1.1	50 (26–107) мин	После выписки	5	0	138	140	3.5 [1.1–8]	0 [0–2.1]
Kim, 2013 [100]	51	1.12	≤ 1 ч	После выписки	1	0	29	21	3.3 [0.1–17.2]	0 [0–13.3]
Lee, 2016 [82] (2)	164	1.17	67 (29–115) мин	После выписки	38	0	107	19	26.2 [19.3–34.2]	0 [0–14.6]
≤ 24 ч										
Scarpino, 2018 [86]	183	1.21	≤ 24 ч	6 мес	61	0	85	37	41.8 [33.7–50.2]	0 [0–7.8]
Scarpino, 2019 [110]	346	1.21	≤ 24 ч	6 мес	94	0	129	123	42.1 [35.6–48.9]	0 [0–2.4]
≤ 72 ч										
Wang, 2018 [87]	58	1.12	≤ 72 ч	После выписки	12	0	30	16	28.6 [15.7–44.6]	0 [0–17.1]
GWR cerebrum = (MC1 + MC2)/(MWM1 + MWM2) (3)										
≤ 6 ч										
Kim, 2013 [100]	51	1.12	≤ 1 ч	После выписки	6	0	24	21	20 [7.7–38.6]	0 [0–13.3]
Lee, 2015 [81] (1)	283	1.15	50 (26–107) мин	После выписки	6	0	137	140	4.2 [1.6–8.9]	0 [0–2.1]
Lee, 2016 [82] (2)	164	1.2	67 (29–115) мин	После выписки	16	0	129	19	11 [6.4–17.3]	0 [0–14.6]
≤ 72 ч										
Wang, 2018 [87]	58	1.09	≤ 72 ч	После выписки	12	0	30	16	28.6 [15.7–44.6]	0 [0–17.1]



Таблица 49 Визуализация. КТ головного мозга: соотношение серого и белого вещества (GWR)										
Автор, год	Размер выборки	Threshold value	Время иссл-я	Время оценки исхода	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность % [95% CI]	ЛПР % [95% CI]
<i>GWR-average = (GWR basal ganglia + GWR cerebrum)/2</i>										
<i>Median ≤ 2 ч</i>										
Son, 2020 [115]	58	1.07	79 (43–129) мин	3 мес	6	0	26	26	18.8 [7.2–36.4]	0 [0–10.9]
Kim, 2018 [101]	174	1.1	≤ 2 ч	1 мес	18	0	84	72	17.6 [10.8–26.4]	0 [0–4.01]
Lee, 2015 [81] (1)	283	1.13	50 (26–107) мин	После выписки	5	0	138	140	3.5 [1.1–8]	0 [0–2.1]
Chae, 2016 [75]	119	1.13	73.8 [63.2] мин	1 мес	15	0	59	45	20.3 [11.8–31.2]	0 [0–6.4]
Lee, 2017 [103]	67	1.13	124.5 [59.9] мин	1 мес	14	3	33	17	29.8 [17.3–44.9]	15 [3.2–37.9]
Kim, 2013 [100]	51	1.14	≤ 1 ч	После выписки	4	0	26	21	13.3 [3.8–30.7]	0 [0–13.3]
Jeon, 2017 [78]	39	1.21	90 (52–150) мин	6 мес	24	0	8	7	75 [56.6–88.5]	0 [0–34.8]
Lee, 2016 [82] (2)	164	1.22	67 (29–115) мин	После выписки	41	0	104	19	28.3 [21.1–36.3]	0 [0–14.6]
Kim, 2014 [80]	91	1.23	55 (30–120) мин	После выписки	57	0	11	23	83.8 [72.9–91.6]	0 [0–12.2]
<i>≤ 24 ч</i>										
Youn, 2017 [112]	240	1.077	≤ 24 ч	После выписки	34	0	184	22	15.6 [11–21.1]	0 [0–12.7]
<i>≤ 72 ч</i>										
Wang, 2018 [87]	58	1.14	≤ 72 ч	После выписки	16	0	26	16	38.1 [23.6–54.4]	0 [0–17.1]

Индексы на основе ЭЭГ

ЭЭГ - это сложный сигнал, и для обеспечения объективного стандартизированного анализа были разработаны некоторые автоматизированные методы. Специально для postanoxic комы в одном исследовании, включенном в наш обзор [67], оценивались два количественных показателя непрерывности фона ЭЭГ. Это индекс непрерывности фона (BCI), который измеряет долю ЭЭГ, не потраченную на подавление, и отношение амплитуд подавления всплеска (BSAR), то есть среднее отношение амплитуд между неподавленными и подавленными сегментами ЭЭГ. Для обоих индексов пороговые значения для 0% ЛПР были определены через 12–72 ч после ВСК. Однако эти пороговые значения сильно различались в разные моменты времени. И BCI, и BSAR были рассчитаны офлайн в 5-минутные эпохи ЭЭГ после



тщательного удаления артефактов. Хотя эти показатели многообещающие, они ожидают дальнейшего подтверждения.

Биспектральный индекс (BIS) - это коммерчески доступное устройство для количественного анализа ЭЭГ, используемое в основном для контроля глубины анестезии. Однако он также использовался для оценки степени тяжести пост-аноксического повреждения мозга. BIS основан на собственном алгоритме и рассчитывается как взвешенная сумма нескольких параметров ЭЭГ (среди них временная и частотная области). Его результаты выражаются безразмерным числом. В нашем предыдущем обзоре значение BIS, равное 6 или меньше во время целевой регуляции температуры, в двух исследованиях [158, 159] давало 0% ЛПР для плохого результата, но в другом исследовании [160] его ЛПР составляла 17%. В настоящем обзоре BIS оценивалась в трех исследованиях с интервалом от 6 до 48 часов. Пороговые значения для 0% ЛПР варьировались от <2,4 через 6 часов до <10,5 через 36 часов. Клиническая ценность мониторинга BIS у реанимированных пациентов в коме в настоящее время неясна.

Таблица 50 Визуализация. КТ головного мозга: другие показатели										
Автор, год	Размер выборки	Пороговое значение	Время исследования	Время оценки исхода	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность % [95% CI]	ЛПР % [95% CI]
<i>Generalised oedema on CT</i>										
Mosbey-Кнаппе, 2017 [85]	217	–	≤ 24 ч	6 мес	19	2	113	83	14.4 [8.9–21.6]	2.4 [0.3–8.2]
Mosbey-Кнаппе, 2017 [85]	143	–	24 ч – День 7	6 мес	65	0	50	28	56.5 [47–65.7]	0 [0–10.1]
<i>ASPECTS-b</i> ⁽¹⁾										
Lee, 2017 [103]	67	≥ 9	124.5 [59.9] мин	1 мес	19	0	28	20	40.4 [26.4–55.7]	0 [0–13.9]
<i>DCW</i> ⁽²⁾										
Yamamura, 2013 [88] ⁽³⁾	58	< 5.5HUs	≤ 2 ч	После выписки	26	0	16	16	61.9 [45.6–76.4]	0 [0–17.1]

Таблица 51 Визуализация. МРТ головного мозга: изменения в диффузионно-взвешенной визуализации (DWI)										
Автор, год	Размер выборки	Критерий	Время исследования	Время оценки исхода	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность % [95% CI]	ЛПР % [95% CI]
Jeon, 2017 [78]	39	High-signal Intensity ⁽¹⁾	175 (117.5–240) мин	6 мес	26	0	6	7	81.3 [63.6–92.8]	0 [0–34.8]



Таблица 51 Визуализация. МРТ головного мозга: изменения в диффузионно-взвешенной визуализации (DWI)

Автор, год	Размер выборки	Критерий	Время иссл-я	Время оценки исхода	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность % [95% CI]	ЛПР % [95% CI]
Son, 2020 [115]	57	High-signal Intensity	180.5 (128–240.8) мин	3 мес	22	0	11	24	66.7 [48.2–82]	0 [0–11.7]
Kim, 2018 [101]	133	High-signal finding in ≥ 1 areas	72 ч	1 мес	57	31	6	39	90.5 [80.4–96.4]	44.3 [32.4–56.7]
Greer, 2013 [76]	80	Bilateral hippocampal hyperintensity	2 (1–4) дня	6 мес	18	0	49	13	26.9 [16.8–39.1]	0 [0–20.6]
Jang, 2019 [77]	39	Diffuse DWI lesions	74.5 [16.1] ч	6 мес	25	1	2	11	92.6 [75.7–99.1]	8.3 [0.2–38.5]
Ryoo, 2015 [108]	172	Positive findings (²)	2 (1–3) дня	После выписки	102	4	16	50	86.4 [78.9–92]	7.4 [2.1–17.9]

Визуализация

Результаты исследований изображений головного мозга, проведенных после остановки сердца, которые связаны с тяжелым НВБ, включают цитотоксический отек и, что менее заметно, вазогенный отек [161]. Цитотоксический отек - это набухание клеток из-за нарушения метаболизма, которое возникает рано и более выражено в сером веществе из-за его более высокой метаболической активности. Это проявляется на КТ головного мозга как пониженная плотность с потерей границы серое вещество / белое вещество (GM/WM).

В большинстве включенных нами исследований основное внимание уделялось измерению соотношения плотностей GM и WM (GWR) в определенных областях интереса (ROI) с целью стандартизации оценки отека мозга как ослабления границы GM/WM трудно обнаружить при визуальном осмотре. Как и в нашем предыдущем обзоре [5], низкий GWR на КТ головного мозга был ранним и точным предиктором плохого неврологического исхода после остановки сердца. Во всех исследованиях, кроме одного, сообщалось о пороге GWR, выше которого не наблюдалось неврологического восстановления, и в большинстве из них этот прогноз был сделан в течение 2 часов ВСК.

Нет единого мнения о нормальных диапазонах GWR в человеческом мозге. В исследованиях, включенных в наш обзор, пороговые значения GWR для 0% ЛПР



широко варьировались (Таблица 49). Первое объяснение этого открытия - вариативность методов, используемых для расчета GWR. В большинстве исследований GWR рассчитывалась между областями GM и WM в области базальных ганглиев (например, между хвостатым ядром, скорлупой или таламусом для GM и мозолистым телом или задней конечностью внутренней капсулы для WM). В других случаях измерения проводились в головном мозге, обычно между медиальной корой и медиальным белым веществом на уровне как полуовального центра, так и высокой выпуклости. В большинстве исследований [75, 78, 80–82, 100, 101, 103, 115] эти два измерения были объединены путем расчета среднего GWR (GWR базальных ганглиев + GWR головного мозга) / 2). Соответствующие пороги для 0% ЛПР среднего GWR варьировались от 1,07 до 1,23.

Другие возможные объяснения наблюдаемой изменчивости пороговых значений GWR включают различия в протоколах сканирования, дозе облучения, пространственном разрешении и методах реконструкции между сканерами и программным обеспечением [162]. Наконец, что касается других предикторов, дополнительный источник изменчивости может быть представлен вариациями в комбинации случаев, в частности, в этиологии остановки. Результаты двух исследований, включенных в наш обзор, показывают, что чувствительность GWR была ниже у пациентов с остановкой кардиальной этиологии [81] по сравнению с пациентами с остановкой некардиальной этиологии [82].

Интрацеребральный постаноксический цитотоксический отек снижает диффузию воды и обнаруживается на МРТ головного мозга как гиперинтенсивность на диффузионно-взвешенных изображениях (DWI) с соответствующими низкими значениями измеряемого коэффициента диффузии (ИКД). В двух небольших исследованиях, включенных в наш предыдущий обзор [163, 164], ограниченная диффузия как в коре, так и в базальных ганглиях имела 0% ЛПР для плохого неврологического исхода. В шести исследованиях, включенных в этот обзор [76–78, 101, 108, 115], чувствительность и специфичность DWI широко варьировались в разных исследованиях (от 26,9 до 92,6% и от 0 до 44,3% соответственно). Наиболее



вероятная причина заключается в том, что определения изменений DWI в разных исследованиях не согласовывались.

ИКД позволяет количественно измерить диффузные изменения на МРТ головного мозга. Более низкие значения ИКД указывают на ограниченную диффузию. Тем не менее, не существует единого мнения относительно наилучшего метода оценки снижения ИКД в мозгу после НИВИ. В четырех исследованиях, оценивающих ИКД, включенных в наш обзор [79,84,97,115], были описаны три метода измерения ИКД: среднее глобальное или региональное значение ИКД мозга [79,84], доля вокселей с низким ИКД [84, 97, 115], и максимальный размер кластеров МРТ с минимальным ИКД [79]. Во всех этих исследованиях были определены пороги ИКД для 0% ЛПР, часто с чувствительностью выше 50%. Однако эти пороговые значения были несовместимы в разных областях мозга в рамках одного исследования и одной и той же методики [79]. В двух исследованиях, оценивающих глобальный ИКД, процент вокселей с низким ИКД (независимо от определения), выше которого ЛПР составляет 0%, варьировался от 1,66 до 10%. Соответствующие пороги для определения низкого АЦП варьировались от $400 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$ до $650 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$. Что касается GWR, результаты измерений АЦП могут различаться в зависимости от используемого оборудования и протокола [161]. Одно из включенных нами исследований [97] было направлено на проспективную валидацию порогового значения 10% ткани мозга ниже ИКД $650 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$, обнаруженного в одноцентровом исследовании [165] той же группы исследователей и включенном в наш предыдущий обзор [5]. Исследование подтвердило 0% ЛПР для этого порога. В двух исследованиях [84,115] одно и то же определение с низким ИКД использовалось в три разных периода времени от 3 часов до 7 дней после ВСК. Их результаты показывают, что пороговый процент вокселей с низким ИКД для 0% ЛПР со временем уменьшается.

Помимо цитотоксического отека, НИВИ также вызывает вазогенный отек из-за нарушения гематоэнцефалического барьера, что приводит к накоплению воды и осмотически активных веществ во внеклеточном пространстве. Вазогенный отек обычно появляется позже цитотоксического отека. На компьютерной томографии это



может визуализироваться как сглаживание борозд коры и уменьшение размера желудочка. Это также может вызвать нагрубание венозных синусов головного мозга, которое можно ошибочно принять за субарахноидальное кровоотечение, псевдосубарахноидальный признак [161]. В одном из исследований, включенных в наш обзор [85], генерализованный отек мозга на КТ головного мозга, обнаруженный при визуальном осмотре опытным рентгенологом, был очень специфическим признаком плохого прогноза после остановки сердца, хотя и с ограниченной чувствительностью. Эта оценка, очевидно, зависит от опыта радиолога.

Вазогенный отек может потенциально привести к повышению внутричерепного давления (ВЧД) после остановки сердца. Увеличение диаметра оболочки зрительного нерва (ONSD) является неинвазивным индикатором повышения ВЧД [166]. Три исследования, включенные в наш обзор, оценивали ONSD (см. Таблицу 54), все в течение нескольких часов после ВСК. В одном из этих исследований использовалось ультразвуковое исследование глаз [89], в двух других - КТ головного мозга [75, 80]. В исследованиях с использованием КТ головного мозга увеличенный OSND был на 100% точным для прогнозирования плохого результата, с умеренным коэффициентом внутриклассовой корреляции (ICC) для межэкспертной надежности (от 0,80 до 0,83) (таблица ESME10). Однако в другом исследовании, не включенном в наш обзор [167], увеличение ONSD, измеренное с помощью МРТ, не предсказывало плохой неврологический исход. В настоящее время результаты оценки OSND после остановки сердца следует рассматривать как предварительное, основанное на гипотезе исследование.

Таблица 52 Визуализация. МРТ головного мозга: кажущийся коэффициент диффузии (ADC)											
Автор, год	Brain region	Размер выборки	Пороговое значение	Время иссл-я	Время оценки исхода	И П	ЛП	Л О	ИО	Чувствительность % [95% CI]	ЛПР % [95% CI]
<i>Mean ADC, $\times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$</i>											
Моcon, 2018 [84]	Global ADC	44	≤ 726	< 48 ч	6 мес	11	0	14	19	44 [24.4–65.1]	0 [0–14.6]
Моcon, 2018 [84]	Global ADC	66	≤ 627	48 ч-День 7	6 мес	10	0	38	18	20.8 [10.5–35]	0 [0–15.3]
<i>% of brain voxels with ADC < $400 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$</i>											
Son, 2020 [115]	Global ADC	57	> 4.3	3 (2–4) ч	3 мес	15	0	18	24	45.5 [28.1–63.6]	0 [0–11.7]



Таблица 52 Визуализация. МРТ головного мозга: кажущийся коэффициент диффузии (ADC)

Автор, год	Brain region	Размер выборки	Пороговое значение	Время иссл-я	Время оценки исхода	И П	ЛП	Л О	ИО	Чувствительность % [95% CI]	ЛПР % [95% CI]
Мошон, 2018 [84]	Global ADC	44	>2.5	<48 ч	6 мес	16	0	9	19	64 [42.5–82]	0 [0–14.6]
Мошон, 2018 [84]	Global ADC	66	>1.66	48 ч-День 7	6 мес	38	0	10	18	79.2 [65–89.5]	0 [0–15.3]
<i>% of brain voxels with ADC < 500 × 10⁻⁶ mm²/s</i>											
Hirsch, 2020 [97]	Global ADC	51	≥2.4	73 (53–101) ч	6 мес	16	0	19	16	45.7 [28.8–63.4]	0 [0–17.1]
<i>% of brain voxels with ADC < 550 × 10⁻⁶ mm²/s</i>											
Hirsch, 2020 [97]	Global ADC	51	≥6	73 (53–101) ч	6 мес	14	0	21	16	40 [23.9–57.9]	0 [0–17.1]
Hirsch, 2020 [97]	Global ADC	51	≥4	73 (53–101) ч	6 мес	17	0	18	16	48.6 [31.4–66]	0 [0–17.1]
<i>% of brain voxels with ADC < 650 × 10⁻⁶ mm²/s</i>											
Hirsch, 2020 [97]	Global ADC	51	≥10	73 (53–101) ч	6 мес	18	0	17	16	51.4 [34–68.6]	0 [0–17.1]
Hirsch, 2020 [97]	Global ADC	51	≥9	73 (53–101) ч	6 мес	19	0	16	16	54.3 [36.6–71.2]	0 [0–17.1]
<i>Lowest mean regional ADC, × 10⁻⁶ mm²/s</i>											
Kim, 2013 [79]	Frontal region	51	≤555.5	46 (37–52) ч	6 мес	26	0	14	11	65 [48.3–79.4]	0 [0–23.8]
Kim, 2013 [79]	Occipital region	51	≤524.8	46 (37–52) ч	6 мес	25	0	15	11	62.5 [45.8–77.3]	0 [0–23.8]
Kim, 2013 [79]	Parietal region	51	≤531.3	46 (37–52) ч	6 мес	25	0	15	11	62.5 [45.8–77.3]	0 [0–23.8]
Kim, 2013 [79]	Rolandic region	51	≤494.6	46 (37–52) ч	6 мес	29	0	11	11	72.5 [56.1–85.4]	0 [0–23.8]
Kim, 2013 [79]	Temporal region	51	≤555.7	46 (37–52) ч	6 мес	22	0	18	11	55 [38.5–70.7]	0 [0–23.8]
Kim, 2013 [79]	Basal ganglia region	51	≤513.2	46 (37–52) ч	6 мес	20	0	20	11	50 [33.8–66.2]	0 [0–23.8]
<i>Lowest minimum regional ADC, × 10⁻⁶ mm²/s</i>											
Kim, 2013 [79]	Frontal region	51	≤443.6	46 (37–52) ч	6 мес	29	0	11	11	72.5 [56.1–85.4]	0 [0–23.8]
Kim, 2013 [79]	Occipital region	51	≤319.2	46 (37–52) ч	6 мес	30	0	10	11	75 [58.8–87.3]	0 [0–23.8]
Kim, 2013 [79]	Parietal region	51	≤347.4	46 (37–52) ч	6 мес	33	0	7	11	82.5 [67.2–92.7]	0 [0–23.8]
Kim, 2013 [79]	Rolandic region	51	≤201.6	46 (37–52) ч	6 мес	27	0	13	11	67.5 [50.9–81.4]	0 [0–23.8]
Kim, 2013 [79]	Temporal region	51	≤466.8	46 (37–52) ч	6 мес	25	0	15	11	62.5 [45.8–77.3]	0 [0–23.8]
Kim, 2013 [79]	Basal ganglia region	51	≤222	46 (37–52) ч	6 мес	17	0	23	11	42.5 [27–59.1]	0 [0–23.8]
<i>Maximum cluster size with minimal ADC, mm</i>											
Kim, 2013 [79]	Frontal region	51	≤28	46 (37–52) ч	6 мес	28	0	12	11	70 [53.5–83.4]	0 [0–23.8]
Kim, 2013 [79]	Occipital region	51	≤21.8	46 (37–52) ч	6 мес	36	0	4	11	90 [76.3–97.2]	0 [0–23.8]
Kim, 2013 [79]	Parietal region	51	≤83.4	46 (37–52) ч	6 мес	33	0	7	11	82.5 [67.2–92.7]	0 [0–23.8]
Kim, 2013 [79]	Rolandic region	51	≤133.8	46 (37–52) ч	6 мес	32	0	8	11	80 [64.4–90.9]	0 [0–23.8]



Автор, год	Brain region	Размер выборки	Пороговое значение	Время иссл-я	Время оценки исхода	И П	ЛП	Л О	ИО	Чувствительность % [95% CI]	ЛПР % [95% CI]
Kim, 2013 [79]	Temporal region	51	≤ 15.2	46 (37–52) ч	6 мес	25	0	15	11	62.5 [45.8–77.3]	0 [0–23.8]
Kim, 2013 [79]	Basal ganglia region	51	≤ 151.7	46 (37–52) ч	6 мес	30	0	10	11	75 [58.8–87.3]	0 [0–23.8]

Оптимальное время для выполнения визуализации после остановки сердца еще не определено. В большинстве исследований, включенных в наш обзор, цитотоксический отек был обнаружен в течение 1-2 часов после восстановления кровообращения при КТ головного мозга и в течение 2–3 дней после восстановления кровообращения при помощи DWI / ИКД. Однако в других исследованиях [78,115] МРТ проводилась в среднем через 3 часа после ВСК. В исследовании, не вошедшем в наш обзор [168], изменения на DWI-МРТ предсказывали плохой неврологический исход в течение 6 часов после ВСК. Время проведения КТ и МРТ головного мозга может зависеть от клинических и организационных вопросов, а не от их точности. КТ головного мозга часто выполняется вскоре после госпитализации пациентам с остановкой сердца, чтобы можно было исключить неврологические причины остановки сердца, такие как внутричерепное кровоотечение [169, 170], особенно когда может быть показано раннее ЧКВ. Напротив, МРТ может быть менее целесообразным на ранней стадии после остановки сердца, когда наблюдается максимальная гемодинамическая нестабильность [3]. Исследования, включенные в наш обзор, показали, что прогноз с помощью GWR на КТ головного мозга можно получить в течение 72 часов [87] после ВСК. В одном исследовании, упомянутом выше [85], оценка генерализованного отека при КТ головного мозга предсказала плохой результат с чувствительностью 56,5 [47–65,7]% и 0 [0–10,1]% ЛПР в период от 24 до 7 дней после ВСК. Несколько исследований, в которых оценка повторялась с течением времени, предполагают, что чувствительность как КТ головного мозга [85], так и МРТ [84] может повыситься, когда эти исследования будут выполнены через 24 и 48 часов соответственно.



Прогностические индексы на основе изображений имеют значительные преимущества. В отличие от клинического обследования и ЭЭГ, они не подвержены влиянию седативных препаратов; их также можно оценить вслепую. Кроме того, исследования изображений предоставляют дополнительную информацию о пространственном распределении и динамике НВІ. Однако у них также есть важные ограничения. Во-первых, все еще отсутствует стандартизация методов их регистрации и оценки. Во-вторых, хотя количество доступных исследований увеличилось по сравнению с нашим обзором 2013 года, большинство этих исследований являются одноцентровыми и имеют ретроспективный дизайн, и в большинстве из них визуализация проводилась по усмотрению лечащего врача, что потенциально могло предвзятость выбора. В-третьих, из-за более длительного времени сбора данных по сравнению с КТ головного мозга и возможного вмешательства в работу устройств для мониторинга МРТ может оказаться невозможной у наиболее нестабильных пациентов, что потенциально может создать дополнительную ошибку отбора. В-четвертых, несмотря на количественный характер, и GWR, и DWI зависят от ручного выбора ROI в мозгу, что может привести субъективности в оценку. Некоторые из включенных нами исследований документально подтвердили отличную или хорошую межэкспертную надежность для GWR (внутриклассовая корреляция до 0,95 [0,94–0,96]; см. Таблицу E10 ESM). Однако эта информация отсутствовала в исследованиях по МРТ, за исключением одного исследования по шкале GRE, где внутриклассовая корреляция составила 0,95 (0,91–0,97). Важно отметить, что только одно из включенных нами исследований [97] было валидационным исследованием ранее определенного индексного теста. Хотя прогностические индексы, основанные на визуализации, были очень точными в центрах, где имеется конкретный опыт, будущие многоцентровые валидационные исследования с использованием сопоставимых методов измерения оправданы для обеспечения их воспроизводимости. Анализ с помощью алгоритмов искусственного интеллекта, таких как анализ векторной поддержки / машинное обучение, является потенциалом для дальнейшего



исследования и стандартизации количественных данных исследований изображений в ближайшем будущем [161].

Таблица 53 Визуализация. МРТ головного мозга: шкала эхо-сигнала с градиентным вызовом (оценка GRE)										
Автор, год	Размер выборки	Threshold value	Время иссл-я	Время оценки исхода	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность % [95% CI]	ЛПР % [95% CI]
Jang, 2019 [77]	39	3	74.5 [16.1] ч	6 мес	22	0	5	12	81.5 [61.9–93.7]	0 [0–22.1]

Таблица 54 Визуализация. Диаметр оболочки зрительного нерва (ONSD)										
Автор, год	Размер выборки	Threshold value, mm	Время иссл-я	Время оценки исхода	ИП	ЛП	ЛО	ИО	Чувствительность % [95% CI]	ЛПР % [95% CI]
<i>ONSD on US</i>										
You, 2018 [89]	83	> 5.11	Prior to TTM	3 мес	31	6	24	22	56.4 [42.3–69.7]	21.4 [8.3–41]
<i>ONSD on CT</i>										
Kim, 2014 [80]	91	6.21	55 (30–120) min	После выписки	38	0	30	23	55.9 [43.3–67.9]	0 [0–12.2]
Chae, 2016 [75]	119	7	73.8 [63.2] min	1 мес	4	0	70	45	5.4 [1.5–13.3]	0 [0–6.4]

Ограничения исследования

Следует отметить некоторые ограничения нашего обзора. Во-первых, наш обзор был сосредоточен только на прогнозировании плохого неврологического исхода. Это связано с тем, что подавляющее большинство доступных в настоящее время индексов оценивают тяжесть НВН и, как таковые, нацелены на прогнозирование неблагоприятного исхода. Однако в исследованиях, включенных в наш обзор, были выявлены некоторые показатели неврологического восстановления. К ним относятся, например, восстановление непрерывной и реактивной ЭЭГ сразу после остановки болезни [65, 69, 107]. Мы оценим точность этих предикторов в следующем обзоре.

Во-вторых, мы оценивали только предикторы, результаты которых можно было представить в виде бинарной переменной, чтобы можно было рассчитать чувствительность и ЛПР. Следовательно, предикторы, результаты которых не были дихотомизированы, не были включены в наш анализ. Сюда входили предикторы, эффективность которых была представлена только как площадь под кривой рабочей



характеристики приемника (ROC) или как разница в среднем значении предиктора между подгруппами хороших и плохих результатов. Однако эти небинарные показатели прогностической эффективности, хотя и информативны, имеют ограниченное применение для принятия клинических решений.

В-третьих, в нашем обзоре предикторы результатов оценивались индивидуально, а не в комбинации. Это произошло потому, что количество рассматриваемых предикторов было большим, и анализ их комбинаций был бы невозможен в одном обзоре. Кроме того, мы думаем, что оценка надежности отдельных предикторов - это первый необходимый шаг перед разработкой мультимодального подхода.

В-четвертых, как мы упоминали в Обсуждении, использование таргетной регуляции температуры, седативных средств или нервно-мышечных блокаторов могло повлиять на точность некоторых индексных тестов, особенно тех, которые основаны на клиническом обследовании или ЭЭГ. Однако в нашем обзоре эти факторы не могли быть оценены отдельно. Одна из причин заключалась в том, что в несколько исследований были включены пациенты, получавшие и не получавшие терапию по целевой регуляции температуры. Более того, использование нервно-мышечных блокаторов и седативных средств было недостаточно задокументировано в исследованиях, которые мы включили. Для оценки влияния факторов, связанных с таргетной регуляцией температуры, потребуется доступ к данным отдельных пациентов из исследований и более полная информация об этих переменных. Международное многоцентровое исследование целевой гипотермии и целевой нормотермии после внебольничной остановки сердца (идентификатор [ClinicalTrials.gov:NCT02908308](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02908308)), вероятно, предоставит достаточно информации по этому поводу.

В-пятых, исходя из текущих рекомендаций [14, 15], мы ограничили наш обзор исследованиями, оценивающими неврологический исход после выписки из больницы / через 1 месяц. Однако есть данные, показывающие, что небольшая часть пациентов с изначально неблагоприятным неврологическим статусом может прогрессировать в направлении клинического выздоровления в течение первых нескольких месяцев



после выписки из больницы [171–173]. По этой причине оценка исхода через 6 месяцев или позже может считаться более подходящей для неврологического прогноза. К сожалению, среди включенных нами исследований только одно [114] оценивало прогностическую ценность индивидуальных индексных тестов в нескольких временных точках результатов, поэтому мы не смогли проверить эту гипотезу в нашем обзоре.

В-шестых, хотя наш протокол оценки качества выявил несколько потенциальных источников систематической ошибки во включенных исследованиях, систематическая ошибка публикации и выборочное сообщение результатов не были частью этой оценки. Этот риск для диагностических и прогностических исследований является значительным, особенно потому, что, в отличие от РКИ, регистрация для такого рода исследований не является обязательной [174]. Однако нет единого мнения о том, как следует оценивать предвзятость публикации или отчетности в этих исследованиях. Такие тесты, как асимметрия графика воронки, разработанные в первую очередь для рандомизированных контрольных испытаний, не подходят [21].

Наконец, наш обзор ограничивается неврологическим прогнозом. Хотя НИВІ является основной причиной смерти реанимированных пациентов в коме, другие причины включают нестабильность сердечно-сосудистой системы [3] и полиорганную недостаточность [4,175]. Это важно, учитывая, что в большинстве исследований плохой результат обусловлен в первую очередь СРС 5 (смерть), которую можно легко спутать с не неврологическими факторами. В недавнем консенсусном заявлении [14] рекомендуется тщательно описывать причины смерти в исследованиях неврологического прогнозирования после остановки сердца. Комплексный прогностический подход после остановки сердца должен учитывать роль экстрацеребральных факторов, а также характеристики пациента, такие как возраст, сопутствующие заболевания и функциональный статус, с использованием многовариантного подхода.



Выводы

В соответствии с нашими предыдущими обзорами, накопленные в последнее время данные подтвердили, что двустороннее отсутствие зрачковых рефлексов, роговичных рефлексов и волны N20 соматосенсорных вызванных потенциалов являются надежными показателями неблагоприятного прогноза после остановки сердца. Появились новые доказательства, подтверждающие использование паттернов ЭЭГ на основе стандартной терминологии Американского Общества Клинической Нейрофизиологии. Пороговые значения для надежного прогнозирования неблагоприятного исхода с использованием порогового значения GWR на КТ головного мозга или сывороточных значений биомаркеров сильно различались в исследованиях, что указывает на неудовлетворенную потребность в стандартизации этих методологий. Большинство исследований, включенных в этот обзор, были смещены из-за отсутствия слепоты и - для предикторов, основанных на клиническом обследовании и ЭЭГ - из-за возможного искажения из-за седации. Ни один из оцениваемых нами индексов не позволял с абсолютной уверенностью предсказать неблагоприятный неврологический исход, и мультимодальный подход по-прежнему является наиболее разумной стратегией прогнозирования.

Электронный дополнительный материал (ESM)

Онлайн-версия этой статьи (<https://doi.org/10.1007/s00134-020-06198-w>) содержит дополнительные материалы, доступные авторизованным пользователям.