

УДК 612.821.6

## ХРОНИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ СОЗНАНИЯ: ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОЗ

© 2021 г. Л. А. Майорова<sup>1,2,\*</sup>, М. В. Петрова<sup>2,3</sup>, И. В. Пряников<sup>2</sup>, А. В. Гречко<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реабилитологии и реаниматологии», Москва, Россия

<sup>3</sup> Медицинский институт Российского университета дружбы народов, Москва, Россия

\*e-mail: larimayor@gmail.com

Поступила в редакцию 21.10.2020 г.

После доработки 05.12.2020 г.

Принята к публикации 22.12.2020 г.

Обзор посвящен анализу литературы по исследованию состояний патологического нарушения (угнетения) сознания на основе применения нейровизуализационных, электрофизиологических и других неинвазивных методик оценки активности нервной системы. Освещены проблемы постановки диагноза и прогнозирования восстановления пациентов с хроническими нарушениями сознания. Рассматриваются нейровизуализационные, электрофизиологические, физиологические и другие корреляты хронических нарушений сознания, таких как состояние минимального сознания и синдром ареактивного бодрствования. Обсуждаются пути решения проблем диагностики и прогноза при хронических нарушениях сознания.

*Ключевые слова:* хронические нарушения сознания, вегетативное состояние/синдром ареактивного бодрствования, состояние минимального сознания, нейровизуализация, ЭЭГ, ТМС, ИМК, ФБИКСС, вариабельность сердечного ритма, реабилитационный потенциал

DOI: 10.31857/S0044467721020076

### ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в медицинской практике стали доступными различные, в том числе высокотехнологичные, методы нейрореабилитации. При этом персонифицированный подход является наиболее перспективным в нейрореабилитации пациентов с нарушениями функций мозга, в том числе с хроническими нарушениями сознания (ХНС). Такой подход включает, в первую очередь, точность постановки диагноза, а также основанное на многолетнем клиническом опыте определение реабилитационного прогноза у конкретного пациента.

Однако используемые в клинике шкалы оценки состояния пациентов с угнетением сознания, обусловленного как церебральными повреждениями (черепно-мозговая травма (ЧМТ), острые нарушения мозгового кровообращения, внутричерепные новообразования и т.д.), так и немозговыми причинами (экзогенные интоксикации, метаболические, инфекционные заболевания и др.), основанные на данных визуального наблюдения за

поведением, и выявление, по возможности, характера и степени неврологических нарушений (шкала комы Глазго, FOUR (the Full Outline of Unresponsiveness score), пересмотренная версия шкалы восстановления после комы (coma recovery scale – revised, CRS-R), шкала исходов Глазго и т.д.), не позволяют все же сделать исчерпывающее диагностическое и прогностическое заключение. На сегодняшний день признается, что у пациентов с длительными нарушениями сознания зачастую имеет место гипердиагностика (Andrews et al., 1996; Childs et al., 1993; Schnakers et al., 2009; van Erp et al., 2015), что порождает проблемы, в том числе, этического характера, когда пациент может недополучать реабилитационное лечение в течение длительного времени по причине ошибочного присвоения его состоянию низкого реабилитационного потенциала.

Диагностическая и прогностическая точность в клинике ХНС (вегетативное состояние длительностью более 3 мес в случае нетравматического генеза нарушения сознания

и более 12 мес – в случае травматического, а также состояние минимального сознания (СМС) “плюс” и “минус” (более подробно см. ниже) (Александрова и др., 2015)) может быть повышена на основе информации, полученной с использованием инструментальных методик, включающих нейровизуализационные, электрофизиологические и другие данные.

Использование объективных/инструментальных диагностических методов в рутинной практике нейрореаниматологии имеет большой потенциал для решения указанной клинической проблемы (Stevens, Sutter, 2013; Gosseries et al., 2014). При этом, исходя из представлений о структурно-функциональном субстрате сознания как высшей психической функции, нейровизуализационные данные, включая диффузно-тензорную МРТ и функциональную МРТ высокого разрешения, и другие методы исследования мозговой активности рассматриваются в качестве наиболее перспективных в плане создания более мощных, чем имеющиеся, диагностических и прогностических алгоритмов для группы пациентов с ХНС. При этом, несомненно, стоит отметить, что существует целый ряд объективных и субъективных ограничений при проведении нейровизуализационных исследований у данной категории пациентов, а также недостаточная степень доступности этих технологий в рутинной практике соответствующих медицинских учреждений.

Целью обзора является систематизация имеющихся данных о современных методах повышения точности диагностики и прогноза у пациентов в вегетативном состоянии (ВС) и СМС.

## 1. ПРОБЛЕМА ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗА ХРОНИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ СОЗНАНИЯ

К числу форм длительных нарушений сознания относятся вегетативный статус (синдром ареактивного бодрствования/апатлический синдром), состояние минимального сознания “плюс” и “минус”, а также выход из состояния минимального сознания. При сохранении ВС более 3 мес (для нетравматического генеза) и более 12 мес (для травматического) диагностируется “перманентное” ВС. До этого срока, начиная с первого месяца от начала заболевания, ХНС классифицируется как “персистирующее”. СМС “минус” диагностируется, если пациент выходит из ВС,

при этом отмечаются стойкая фиксация и слежение взора, могут присутствовать эмоциональные реакции, но признаки понимания речи (выполнение инструкций) отсутствуют. СМС “плюс”, помимо вышеперечисленного, характеризуется появлением выполнения простых вербальных инструкций, но отсутствием продукции речи. Выход из СМС сопровождается появлением собственной речи, ответов жестами или использованием предметов по их функциональному назначению (Зайцев, 2014; Александрова и др., 2015; Потапов и др., 2020).

В клинической практике определение формы хронического нарушения сознания представляет значительные трудности вследствие, в первую очередь, минимальной и/или непостоянной доступности пациентов контакту. По данным зарубежных исследований, гипердиагностика при постановке диагноза “синдром ареактивного бодрствования”/вегетативное состояние достигает ~40% случаев, причем эта цифра остается практически неизменной на протяжении последних 30 лет (Andrews et al., 1996; Childs et al., 1993; Schnakers et al., 2009; van Erp et al., 2015). То есть почти у каждого второго пациента с диагнозом ВС, не проявляющего поведенческих ответов, при более детальном и комплексном исследовании могут выявляться разные формы “скрытого” сознания (Schiff, 2015; Gosseries et al., 2014; Formisano et al., 2013; Shea, Bayne, 2010).

Возможны несколько причин ошибочного диагноза при использовании только поведенческих методик, например, шкалы исходов Глазго (Jennett, Bond, 1975) или пересмотренной шкалы восстановления после комы/CRS-R (Giacino et al., 2004) (несмотря на эффективность последней в целом по сравнению с другими клиническими шкалами (Lucca et al., 2019)). Во-первых, подобные методики являются зависимыми от опыта врача и четкости соблюдения протокола обследования (Giacino et al., 2009; Løvstad et al., 2010; Seel et al., 2010). Во-вторых, имеет место совпадение диагностических критериев при дифференциальной диагностике хронических нарушений сознания (ХНС) и других состояний (например, среднее время установления корректного диагноза при синдроме запертого человека (locked-in syndrome) у пациентов с ранее поставленным диагнозом ВС составляет, по некоторым данным, 79 дней (León-Carrión et al., 2002)), а различие ре-

флекторных и направленных реакций пациента не является, как можно подумать, тривиальной задачей (Giacino et al., 2009; Smith, Delargy, 2005). В-третьих, реакции пациентов в состоянии минимального сознания не всегда согласованы с раздражителем, а могут быть отставленными во времени, и если пациенту не предоставлены достаточные возможности для реализации ответа, велика вероятность эти реакции упустить (Coleman et al., 2009). На клиническую оценку уровня сознания к тому же влияют колеблющийся уровень бодрствования и внимания, состояние двигательной и чувствительной сферы, функции восприятия и продукции речи, наличие болевого синдрома, а также иммобилизация пациента (Schnakers et al., 2010; Marjers et al., 2009).

Остается также открытым вопрос, являются ли ВС и СМС состояниями, принципиально отличными по признаку наличия сознания по типу “да/нет” или мы имеем дело с градуальным изменением уровня сознания (Kotchoubey et al., 2014). В этой связи уместно упомянуть об имеющемся отечественном опыте клинического описания подобных состояний в процессе восстановления сознания и психической деятельности пациентов после тяжелой ЧМТ — с числовым ранжированием, а также более дискретной и детальной (по сравнению с указанными выше шкалами) характеристикой функциональных возможностей и учетом манифестации отдельных функций, присущих каждой стадии восстановления (Доброхотова и др., 1985; 1996; Зайцев, 2014). Использование этой системы оценки состояния при ХНС позволяет получать ответы на сформулированные выше вопросы как минимум при анализе индивидуальных наблюдений.

В целом же есть основания считать балльные поведенческие методики оценки текущего уровня сознания не до конца надежными без проведения дополнительных диагностических процедур. Полагается, что усиление стандартных неврологических протоколов инструментальными методиками исследования активности мозга может существенно повысить точность постановки диагноза у пациентов с длительными нарушениями сознания (Laureys, Schiff, 2012; Giacino et al., 2009; Coleman et al., 2009).

С точки зрения составления прогноза поведенческие обследования, если они проводятся многократно и тщательно, являются

базовой составляющей формирования врачебного суждения (Wannez et al., 2017). Однако, как уже отмечалось, поведенческие оценки, будучи субъективным методом исследования, имеют ряд слабых сторон (Giacino et al., 2009), поэтому на сегодняшний день продолжается поиск более точных и объективных прогностических маркеров при ХНС.

Как в ранних, так и в относительно недавних работах этиология, возраст, длительность ХНС описаны как наиболее важные факторы прогноза исхода заболевания (Jennett, 2005; Celesia, 2016). В частности, нетравматическое повреждение ухудшает прогноз функционального восстановления, а молодой возраст улучшает.

Во многих исследованиях прогнозирование исхода ХНС, основанное на клинических данных, дополняется данными инструментальных исследований: электроэнцефалографии (ЭЭГ) и вызванных потенциалов (ВП) (Kang et al., 2014; Hofmeijer, Chennu et al., 2017); компьютерной томографии (КТ), позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), МРТ (Stender et al., 2014; Wu et al., 2015), и другими физиологическими и биохимическими показателями (Rundgren et al., 2009).

Клинико-инструментальный подход позволяет повысить точность прогноза восстановления уровня сознания у пациентов с ХНС, однако поиск информативных маркеров для предсказания исходов заболевания остается по-прежнему актуальной задачей. Так, показано, что использование лишь одного инструментального метода для составления клинического прогноза при ХНС является неэффективным (Rossetti et al., 2016; Vernat, 2016). В этой связи исследователи видят большой потенциал для решения проблемы предсказания исходов ХНС, как отмечено выше, в объединении клинических данных с данными нейровизуализационных, электрофизиологических и других методик (Rossetti et al., 2016; Stevens, Sutter, 2013; Gosseries et al., 2014).

Возможно, наиболее эффективным является объединение данных нескольких инструментальных методик в одной модели. В пользу такого представления свидетельствует опыт ведущих клиник, который показывает, что для корректной диагностики уровня сознания у пациентов с ХНС необходимо одновременное проведение целого комплекса нейробиологических и других обследований.

## 2. НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ НАЛИЧИЯ СОЗНАТЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ И РЕАБИЛИТАЦИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА У ПАЦИЕНТОВ С ХНС

### 2.1. Функциональная МРТ

Исследования с применением фМРТ в рамках данной клинической проблемы до недавнего времени были преимущественно направлены на выявление “скрытого” сознания у пациентов путем оценки специфических церебральных паттернов активации в ответ на команды или при пассивном восприятии стимулов (Demertzi et al., 2014b). В работах (Owen et al., 2006; Vardin et al., 2011; Vardin et al., 2012) было установлено, что у пациентов с диагностированным ВС может наблюдаться вызванная активность коры больших полушарий головного мозга (связанная с восприятием и пониманием речи, обработкой зрительных стимулов, работой воображения и т.д.), не отличимая от таковой у здоровых испытуемых в аналогичных условиях.

Несмотря на очевидные достоинства, фМРТ с заданием имеет свои методологические особенности и затратна с точки зрения временного и трудового ресурсов. В том числе и по этой причине в последнее время имеет место смещение фокуса исследовательского внимания в сторону использования *фМРТ покоя* (регистрация спонтанной активности мозга в отсутствие задания или какой-либо стимуляции (Курганский, 2018)) (Sinitsyn et al., 2018; Wu et al., 2015; Demertzi et al., 2015; Fischer et al., 2016; P. et al., 2015 и др.)

С помощью фМРТ покоя были получены данные о наиболее типичных паттернах функциональной нейросетевой реорганизации мозга при ХНС. Так, были выявлены изменения в работе *сети по умолчанию/сети пассивного режима работы мозга* (DMN-default mode network) (Silva et al., 2015), *сети управляющих функций* (Wu et al., 2015; Demertzi et al., 2014b), *сети салиентности* (считается ответственной за выделение значимого стимула из окружающей среды) (Qin et al., 2015; Fischer et al., 2016), *сенсомоторной сети* (Yao et al., 2015), *слуховой сети* (Yao et al., 2015), *зрительной сети* (Demertzi et al., 2014a) и в подкорковых сетях (He et al., 2015).

С точки зрения разделения группы здоровых и группы пациентов с нарушением сознания наиболее информативной оказались *сеть по умолчанию* и *слуховая сеть*. Согласно данным литературы, область *медиальной пре-*

*фронтальной коры*, являясь частью *сети по умолчанию*, отвечает за процессы “внутренней осведомленности” и за так называемое “расфокусированное сознание” (Vanhaudenhuyse et al., 2011). Наличие и сила функциональной коннективности между этой областью и задней поясной корой могут быть прогностическими признаками выхода из комы (Silva et al., 2015). Согласно мнению Schiff (2010), основанному на наблюдении пациентов с ЧМТ, именно в этой области мозга наблюдаются наибольшие изменения при восстановлении сознания (Schiff, 2010).

Отмечается перспективность применения анализа межсетевой коннективности для уточнения диагноза нарушения сознания (Demertzi et al., 2014b).

Внутри- и межсетевая *функциональная коннективность*, по мнению исследователей, также является перспективным индикатором функционального повреждения мозга и вероятности восстановления сознания (Silva et al., 2015; Di Perri et al., 2016). Так, функциональная коннективность *сети по умолчанию* (Fernández-Espejo et al., 2012; Cauda et al., 2009) на уровне коннектома снижена у пациентов с ХНС до различной степени в зависимости от клинической тяжести заболевания.

В исследовании коллектива авторов НИИ неврологии РАН были получены данные о специфических/аномальных паттернах функциональной коннективности, отличающихся у пациентов в ВС и СМС на фоне общего снижения интегрированности коннектома у пациентов с ХНС относительно нормы (Sinitsyn et al., 2018).

Имеет значение и общее число регистрируемых *сетей покоя*. По данным литературы, у пациентов в коме, при ВС и других формах ХНС общее число компонент (нейронных сетей) меньше, чем у здоровых испытуемых (Demertzi et al., 2014b; Sharova et al., 2020).

Подробнее с вопросом можно также ознакомиться в обзорах отечественных и зарубежных авторов (Е.А. Кондратьева и др., 2016; Пирадов и др., 2018; Song et al., 2018b).

В качестве паттернов активности мозга, наиболее значимых для составления прогноза восстановления сознательной деятельности у пациентов с нарушениями сознания, выделяют: функциональную коннективность между передней медиальной префронтальной корой и задней поясной корой (внутрисетевая коннективность, *сеть по умолчанию*)

(Song et al., 2018b; Silva et al., 2015), а также латеральной теменной областью (Wu et al., 2015); функциональную коннективность между передней медиальной и дорсомедиальной префронтальной корой (межсетевая коннективность, *сеть по умолчанию* – *сеть управляющих функций*) (Song et al., 2018b; Di Perri et al., 2016); кросс-модальную функциональную коннективность слуховой и зрительной систем (Demertzi et al., 2015).

В исследовании Song и соавт. (2018) была построена модель, которая с точностью до 88% предсказывала, у кого из пациентов в дальнейшем восстановится сознание. В этом же исследовании было установлено, что использование одновременно и клинических, и нейровизуализационных данных о работе мозга увеличивает точность предсказания (Song et al., 2018a).

В другом исследовании анализ функциональной коннективности лобно-теменных областей и задней поясной коры методом опорных векторов позволил предсказать восстановление сознания у пациентов в коме и в ВС в 81.25% случаев (Wu et al., 2015).

Стоит отметить, что практикуемый на сегодняшний день подход к обработке нейровизуализационных данных на уровне групповых сравнений или применения различных классификаторов является лишь предварительным этапом разработки алгоритмов идентификации состояния на индивидуальном уровне (у конкретного пациента). При этом большинство приведенных исследований базируются на анализе небольшого числа пациентов, что бывает недостаточным для построения надежных систем предсказания. Вместе с тем даже при относительно крупных размерах выборки (например, 100–150 случаев) выявляется относительно небольшой процент пациентов с верифицированным через год от начала заболевания благоприятным исходом. Это накладывает дополнительные методологические ограничения при создании прогностических алгоритмов. К числу подобных ограничений можно отнести также ряд возможных особенностей состояния пациентов с ХНС, которые обуславливают либо отказ от фМРТ-исследования, либо проведение его на фоне предварительного седирования, что существенно затрудняет интерпретацию полученных результатов.

## 2.2. Диффузионно-взвешенная МРТ

Будучи единственной неинвазивной методикой изучения состояния белого вещества

головного мозга и структурной/анатомической коннективности *in vivo*, диффузионно-взвешенная МРТ позволила выделить подкорковые анатомические корреляты функционального дефицита у пациентов с ХНС.

По данным мета-анализа Zhang et al. (2017), состояние мозолистого тела достоверно отражает уровень сознания у пациентов с ЧМТ, что согласуется с полученными ранее данными Н.Е. Захаровой и соавт. (2010) (Zhang et al., 2017; Захарова и др., 2010). По результатам обобщения ряда исследований пациентов с ХНС (вследствие ЧМТ), гистопатологические корреляты глубины нарушений сознания *post mortem* определяются не локализацией повреждения (диффузного аксонального повреждения (ДАП) и повреждения таламуса), а его степенью (Graham et al., 2005), что соответствует также данным прижизненных МРТ-исследований (Zakharova et al., 2014; Потапов и др., 2020).

У пациентов с анокическим повреждением головного мозга (Van Der Eerden et al., 2014) и после ЧМТ (Александрова и др., 2015; Потапов и др., 2020) обнаруживаются повреждения белого вещества в области ножек мозга, мозолистого тела, таламуса и ствола мозга.

Установлено также, что уровень структурной корково-корковой и корково-таламической связности (на фоне общего снижения относительно нормы) коррелирует с уровнем сознания при ХНС: выше у пациентов, *выходящих из СМС* по сравнению с СМС, и ниже у пациентов в ВС (Fernández-Espejo et al., 2012). Причем сохранность корково-таламических связей, по-видимому, имеет большее значение. Так, по данным фМРТ, интактные таламо-кортикальные функциональные связи у пациентов в состоянии ареактивного бодрствования и минимального сознания ассоциированы с наличием у них волевого контроля слухового внимания по механизму *top-down* (Monti et al., 2015), а также, как описано в случае выхода пациента из ВС, с благоприятным прогнозом течения заболевания (Laureys et al., 2000). И напротив, также в рамках частного случая было показано, что нарушение таламо-кортикальных связей определяет наличие вегетативного состояния, несмотря на сохранность корково-корковых связей (Boly et al., 2009).

Следует отметить ряд работ, где используется машинное обучение для обработки данных

диффузионно-взвешенной МРТ и автоматического разделения пациентов с различным уровнем сознания. Такой анализ подкоркового белого вещества мозга и таламических областей позволил с 95%-й точностью разделить группу пациентов на ВС и СМС (Fernández-Espejo et al., 2011), а на основе данных о состоянии таламокортикальных путей удалось построить модель, с 81–84%-й точностью относящей пациентов к группе ВС, СМС “плюс” или СМС “минус” (Zheng et al., 2017).

По данным диффузионно-взвешенной МРТ с использованием алгоритмов машинного обучения также удается построить прогностические модели восстановления пациентов с ХНС. Так, в исследовании Galanaud и соавт. (2012) на основании анализа 20 трактов белого вещества у 105 пациентов с ХНС с точностью до 84% удалось выделить пациентов с благоприятным исходом при последующем наблюдении в течение 1 года (Galanaud et al., 2012). В ходе другого исследования было установлено, что неблагоприятным является специфичное снижение показателей степени интеграции белого вещества в задней части мозолистого тела и внутренней капсулы, нижнем продольном пучке и ножке головного мозга (Galanaud et al., 2012). Для раннего прогноза (3 мес) у пациентов с ХНС вследствие как ЧМТ, так и других причин поражения головного мозга наиболее информативными оказались данные коэффициента радиальной диффузии (один из показателей диффузионно-взвешенной МРТ) левой верхней ножки мозжечка. Точность предсказания составила 87.5% (Wu, 2016).

### 2.3. Радиоизотопная диагностика

Еще в конце 1980-х годов с применением методов ПЭТ и ОФЭКТ было показано снижение по сравнению с нормой церебрального кровотока и обмена в коре и ВС, по некоторым данным, до 40–50% (De Volder et al., 1990; Monti et al., 2010). При этом процесс восстановления сознательной деятельности, как было установлено, необязательно сопровождается ростом общего метаболизма мозга (Laureys et al., 1999b). Соответственно, этот показатель не является достаточно чувствительным маркером для оценки наличия сознания у пациентов или составления прогноза.

Применение ПЭТ с повоксельной оценкой полученных изображений позволило выделить области мозга, отражающие уровень

сознания с большей надежностью. Было установлено, что у пациентов с нарушениями сознания снижается метаболизм глюкозы в лобно-теменно-височной области преимущественно слева и в зонах, связывающих эту область с ядрами таламуса (Laureys et al., 1999a). При пассивной слуховой, а также при болевой стимуляции выделяют значимую активацию в области среднего мозга, контралатерального таламуса и первичной сенсорной коры, однако регистрируемая активность у пациентов в ВС, в отличие от нормы, не обрабатывается далее на более высоких уровнях (в ассоциативной коре) (Laureys et al., 2002).

С применением меченой воды ( $H_2^{15}O$ ) также получены данные о временной связи процесса восстановления сознания с возобновлением функциональных взаимодействий таламуса с ассоциативной корой у пациентов в ВС (Laureys et al., 2000).

У пациентов в СМС фронтально-париетальные области являются метаболически сохранными по данным ПЭТ. Например, эмоционально значимые слуховые стимулы по механизму bottom-up (например, имя пациента) вызывали у пациента в СМС распространенную активацию, паттерн которой сопоставим с таковым у здоровых людей (Laureys et al., 2004). Сопоставимую с группой нормы активность мозга (в областях, связанных с обработкой болевого сигнала) вызывают также болевые раздражители (Voly et al., 2008). В целом эти исследования свидетельствуют о роли ассоциативной коры, а не первичной сенсорной, в феномене появления сознания у пациентов с ХНС. При этом сохранность уровня метаболизма во фронтально-париетальной нейронной сети и ее связей с таламусом является наиболее важным для восстановления сознательной деятельности.

Сниженный метаболизм, по данным ПЭТ, обнаружен также в левых корковых областях речевой сети и левых сенсомоторных областях коры больших полушарий у пациентов в СМС “минус” по сравнению с пациентами в СМС “плюс” (Bruno et al., 2012).

В исследованиях с применением алгоритмов машинного обучения для анализа данных ПЭТ преследуется цель вычисления вероятности принадлежности пациента к группе ВС или СМС, а также вероятности благоприятного прогноза. В одном из таких исследований было показано, что данные ПЭТ, по сравнению с *фМРТ с заданием* (как,

например, в работе Owen и соавт. (2006)), позволяют достичь большей точности при прогнозировании исхода заболевания у пациентов с ХНС (Stender et al., 2014).

Однако метод ПЭТ ввиду ограниченного разрешения, ионизирующего излучения, сложности проведения и отсутствия по большей части специфичности не привлек достаточного внимания в плане его клинического применения.

#### *2.4. Функциональная ближняя инфракрасная спектроскопия (фБИКСС)*

фБИКСС (fNIRS – functional near infrared spectroscopy) – метод неинвазивной оценки мозговой активности путем измерения поглощения ближнего инфракрасного света тканями мозга (Villringer, Dirnagl, 1995). Благодаря различиям спектров поглощения в диапазоне длин волн 650–950 нм, метод фБИКСС позволяет определять относительные изменения концентрации оксигемоглобина и дезоксигемоглобина в мозговом кровотоке и на основе этих данных, как и для фМРТ, строить карты активности мозга (Obrig, Villringer, 2003; Jddotobsis, 1977). Данный метод имеет более высокое пространственное разрешение (порядка 1–2 см) по сравнению с ЭЭГ/МЭГ (Irani et al., 2007) и относительно более высокое временное разрешение (порядка миллисекунд) по сравнению с фМРТ (Agbangla et al., 2017). Кроме того, метод прост в обращении, бесшумен, относительно недорог, устойчив к артефактам движения и факторам среды, толерантен к наличию металлических имплантов, таких как, например, системы стимуляции мозга или сердца. Все это обеспечивает возможность длительных непрерывных и/или повторяющихся исследований у постели больного (Irani et al., 2007), в том числе при нейромодуляционной терапии в режиме “онлайн”.

В литературе есть работы по регистрации активности моторной коры при воображении движений у пациентов с НС с применением методики фБИКСС (Kempny et al., 2016). Несмотря на то что в указанной публикации не было найдено различий активации между группой ВС и СМС, авторы выразили оптимизм относительно клинического применения метода. В этом исследовании впервые была показана возможность применения данной технологии при ХНС. Другие описанные случаи использования методики фБИКСС

у недоступных контакту пациентов показали ее применимость в случае синдрома “запертого человека” (Abdalmalak et al., 2017; Gallegos-Ayala et al., 2014; Naito et al., 2007).

Интересное, на наш взгляд, исследование было проведено в 2018 г. Zhang и соавт. В этом исследовании с помощью методики фБИКСС были зарегистрированы корковые ответы (в префронтальной и затылочной области) во время спинномозговой стимуляции в режиме реального времени. Было показано, что короткая (30 с) спинномозговая стимуляция вызывает значимые изменения активности коры полушарий ГМ, причем чем короче интервал между стимуляциями, тем более значительны такие изменения. Важно отметить, что наблюдаемый феномен более выражен у пациентов с последующим благоприятным исходом (Zhang et al., 2018; Si et al., 2015).

Таким образом, методика фБИКСС обладает рядом уникальных характеристик, обеспечивающих ее перспективность для применения в клинике ХНС.

### **3. ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ НАЛИЧИЯ СОЗНАТЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ И РЕАБИЛИТАЦИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА У ПАЦИЕНТОВ С ХНС**

#### *3.1. Электроэнцефалография*

Спонтанные колебания активности мозга, регистрируемые при помощи ЭЭГ, позволяют получить значимую информацию о работе мозга на основе данных о локальной и глобальной синхронизации, функциональной и эффективной коннективности, топографических характеристиках нейрональных сетей. Накопленные данные свидетельствуют в пользу того, что данные характеристики электрической активности мозга у пациентов достоверно связаны с наличием сознательной деятельности (Chennu et al., 2017; Sitt et al., 2014; Chennu et al., 2014; Fellingner et al., 2011), уровнем метаболических потребностей мозга (S. Chennu et al., 2014), а также с исходом заболевания (Schorr et al., 2016; Chennu et al., 2017; Sitt et al., 2014).

Показано, что диагностическую и прогностическую значимость при ХНС имеет ряд специфических особенностей паттерна спонтанной ЭЭГ. Для ЭЭГ пациентов с необратимым угнетением сознания более характерны доминирование полиморфной или пароксизмальной дельта-активности, а также тета-

ритма частотой около 5/с; высокая нестабильность паттерна ЭЭГ или, напротив, его монотонность; устойчивое во времени доминирование в передних корковых зонах ритмической заостренной высокоамплитудной медленной активности в сочетании с эпилептиформными комплексами — при угнетении амплитуды по задним областям (Гриндель, 1988; Добронравова, 1995; Шарова и др., 2008; Шарова, Романова, 2019). В последние годы значительное внимание уделяется характеру проявления эпилептиформной активности в качестве значимого фактора исхода ХНС (Александров и др., 2018).

Установлено также, что состояние минимального сознания по сравнению с ВС характеризуется более сохранной ЭЭГ-картиной сна, тогда как у пациентов в ВС, при наличии поведенческих паттернов сна, соответствующие изменения электроэнцефалографических знаков цикла сон-бодрствование отсутствуют (Landsness et al., 2011).

Наряду с этим важное значение для диагностики и прогнозирования ХНС имеет количественная оценка показателей ЭЭГ.

Так, по сравнению с нормой, у пациентов с ХНС наблюдается повышение мощности дельта- (0.1–3 Hz) (Chennu et al., 2017; Chennu et al., 2014; Varotto et al., 2014), но снижение мощности тета- (4–7 Hz) и альфа- (8–15 Hz) ритма (Naro et al., 2016a; Sitt et al., 2014). Более того, у пациентов в ВС такие изменения более выражены, чем у пациентов в СМС.

Наряду с информативностью мощностных параметров ЭЭГ показана также значимость ее частотных характеристик, включая интегральные (средняя частота спектра мощности, эффективная частотная полоса) в диагностике и прогнозировании ХНС (Шарова et al., 2014; Шарова, Романова, 2019).

Функциональная коннективность считается одним из важнейших показателей ЭЭГ, связанных с наличием сознательной деятельности.

В диапазоне альфа-частот у пациентов с ХНС по сравнению с нормой снижается функциональная связность во всех областях мозга, а также локальная и крупномасштабная нейросетевая эффективная коннективность, наряду с общим снижением количества узлов в нейронных сетях (Chennu et al., 2014; Naro et al., 2016a). У пациентов в ВС показатель коннективности в альфа-частотном диапазоне значимо ниже, чем у пациентов в

СМС (особенно между удаленными областями мозга) (Chennu et al., 2017; King et al., 2013). В целом наблюдается положительная корреляция между уровнем сознания у пациентов с ХНС и показателями нейросетевой связности на уровне альфа-частот (Chennu et al., 2017). В значительной степени это относится к регионарным характеристикам межполушарной коннективности альфа-активности (Гриндель и др., 2006), в первую очередь — между симметричными лобными областями (Шарова, Романова, 2019; Шарова и др., 2008), что согласуется с приведенными выше данными трактографии мозолистого тела при ХНС. И наоборот, нейросетевая интеграция (на уровне дельта-частот) дельта-активности и уровень сознания, по данным исследований, отрицательно коррелируют друг с другом (Chennu et al., 2017; Chennu et al., 2014; Varotto et al., 2014).

Объединение нескольких параметров ЭЭГ представляется актуальным направлением ЭЭГ-исследований при ХНС. Предложена автоматическая классификация состояния сознания пациентов, основанная на сочетании параметров ЭЭГ: мощности низких частот, сложности ЭЭГ и функциональной связности областей мозга (Sitt et al., 2014).

В другом исследовании обработка ЭЭГ, записанной у пациентов в состоянии покоя, с применением метода опорных векторов позволила дифференцировать группы пациентов с ВС и МС, исходя из чего был сделан вывод о том, что концепция коннективности (мозга) является ключевой для определения уровня сознания (Höller et al., 2014).

Кроме того, сама по себе сложность ЭЭГ и глобального ответа на внешние стимулы может отражать уровень процессов сознательного восприятия (Faugeras et al., 2011; Bekinshtein et al., 2009b).

В качестве электроэнцефалографических ориентиров восстановления пациентов с ХНС, согласно данным литературы, можно выделить:

— общую сложность функциональных нейросетевых взаимодействий (Schartner et al., 2015; Chennu et al., 2017);

— лобно-теменную функциональную коннективность в альфа-диапазоне (Koch et al., 2016; Siclari et al., 2014; Chennu et al., 2017);

— межполушарную функциональную коннективность лобных областей в альфа-диапазоне, а также в широкой частотной полосе



(0.5–20 Гц) (Гриндель и др., 2006; Шарова и др., 2008; Шарова, Романова, 2019);

– функциональную коннективность в дельта-диапазоне (Chennu et al., 2017);

– ЭЭГ-энтропию (Sarà et al., 2011);

– амплитуду, частоту, реактивность и индекс, включающий все три показателя (Baginato et al., 2015).

*Функциональная и эффективная коннективность*, как и соответствующая топография нейронных сетей, – это тот показатель, с помощью которого можно диагностировать и прогнозировать ХНС. Имеет место отрицательная связь между функциональной коннективностью в дельта-диапазоне и клиническим исходом у отдельных пациентов (Chennu et al., 2017).

Спектр мощности ЭЭГ в состоянии покоя, полученный в первый месяц после тяжелой ЧМТ, может в определенной степени предсказать шансы на выживание или смерть через шесть месяцев у пациентов с ВС и СМС (Fingelkurts et al., 2011).

В работе Golkowski и соавт. (2017) было установлено, что выход из комы связан с переходом от низкоамплитудных паттернов ЭЭГ к высокоамплитудной дельта-активности. Авторы предложили использовать мощность дельта-диапазона в качестве маркера благоприятного исхода у пациентов с ХНС (Golkowski et al., 2017).

Особо следует подчеркнуть значимость для диагностики и прогнозирования ХНС *анализ реактивных изменений ЭЭГ* при предъявлении внешних стимулов – афферентных индифферентных (ритмический свет, звуковой тон), а также биологически или социально значимых для человека: голоса близких людей, обращение по имени, прослушивание музыки или песен, а также звуков живой природы. Описаны варианты реактивных изменений паттерна ЭЭГ и различных количественных показателей (включая топографию эквивалентных дипольных источников отдельных биоэлектрических феноменов), характерных для обратимого и необратимого угнетения сознания (Шарова, 2005; Sharova et al., 2018; Zigmantovich et al., 2019). Такой подход способствует пониманию механизмов формирования разных форм угнетенного сознания и представляется сопоставимым по эффективности, но менее физически и материально затратным для выявления элементов скрытого сознания у пациентов с ХНС.

В целом, по мнению Hauger и соавт. (2017), о разработке точных рекомендаций по стандартизированным электрофизиологическим диагностическим процедурам в клинике ХНС говорить еще рано, но электрофизиологические методы могут внести важную дополнительную диагностическую информацию о наличии скрытого сознания у некоторых пациентов с ХНС (Hauger et al., 2017).

### 3.2. Вызванные потенциалы

Современные теории сознания предполагают, что более ранние компоненты вызванных потенциалов (ВП) мозга соответствуют бессознательным стадиям обработки информации, тогда как поздние компоненты с латентностью от 300 мс (с более обширной топографией корковых представительства) – сознательной обработке (Faugeras et al., 2011). Длиннолатентные, или когнитивные вызванные потенциалы, такие как P300, N400, P600, а также поздний положительный комплекс, включающие в качестве нейроанатомического субстрата лобно-височно-теменные области, относят к ЭЭГ-маркерам сознательной перцепции (Vanhaudenhuyse et al., 2008; Boly et al., 2011).

В литературе имеются работы по использованию методики регистрации вызванных потенциалов у пациентов с ХНС как с активными (Fellinger et al., 2011), так и с пассивными заданиями (Окнина и др., 2011; Faugeras et al., 2011; King et al., 2013; Sitt et al., 2014). Несмотря на то что поздние компоненты ВП чувствительны к наличию элементов или компонентов сознания (поскольку эти компоненты сопряжены прежде всего с разными формами внимания; например, характеристики некоторых когнитивных ВП достоверно отличаются между группами здоровых и пациентов с ХНС (Wijnen et al., 2007), а также само наличие когнитивных ВП у некоторых пациентов в ВС может свидетельствовать о той или иной степени сохранности сознания (Joh et al., 2012)), диагностической мощности этих показателей как таковых для дифференцировки пациентов в ВС и СМС оказалось недостаточно (Ragazzoni et al., 2017).

В исследовании пациентов с длительным бессознательным состоянием (более 30 дней) после ЧМТ (наряду с показателями возраста, пола, баллами по ШКГ и этиологии) информативным является анализ соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) (Трошина и

др., 2019; Гнездицкий, Пирадов, 2015; Щекутьев и др., 1998). Оценка исходов через год после травмы показала наличие достоверной связи между данными ШКГ, значениями ССВП и исходом заболевания. Модель с использованием этих данных позволяет предсказывать 12-месячный исход заболевания (Xu et al., 2012).

В работе Steppacher и соавт. (2020) было показано, что алгоритм, опирающийся на данные ВП (N100, MMN, P300, N400), предсказывает исход ХНС точнее, чем при использовании данных истории болезни (возраст, пол, этиология, диагноз) (Steppacher et al., 2020). Когнитивный вызванный потенциал N400, связанный с семантической обработкой (Kutas, Hillyard, 1980), несмотря на то, что до сих пор нет ясности, с какой стадией обработки – ранней (Hagoort, Brown, 1993) или поздней (Deacon et al., 2004), предлагается в качестве маркера для оценки возможностей обработки речевой информации, который может предсказать вероятность выздоровления пациентов в ВС или СМС (Steppacher et al., 2013). Наконец, согласно данным Л.Б. Окниной (2018), амплитуда и латентность вызванных потенциалов N100, N200, P300, а также топография потенциала P300, выделенных в условиях как с инструкцией, так и без нее, могут служить предикторами восстановления сознания у пациентов в вегетативном состоянии и с мутизмом после тяжелой ЧМТ (Oknina et al., 2018).

### 3.3. Интерфейсы “мозг-компьютер”

Когнитивные интерфейсы мозг-компьютер (ИМК) детектируют изменения на ЭЭГ в ответ на команды или вследствие формирования намерения, обеспечивая возможность коммуникации без включения двигательной функции, что особенно актуально для работы с обездвиженными пациентами (Wolpaw, Birbaumer, 2012). Совершенствование алгоритмов предъявления стимулов и обработки ЭЭГ-сигнала приводит к упрощению работы с технологией и расширению сфер ее применения. В последние годы появляются работы с применением ИМК в клинике ХНС. Имеются исследования по применению ИМК у пациентов с ХНС и синдромом запятого человека.

Так, Lule и соавт. (2013) оценили способность работать в среде ИМК на волне P300 у 16 здоровых испытуемых, 13 пациентов в со-

стоянии минимального сознания, 3 пациентов в вегетативном состоянии и 2 с синдромом запятого человека. По данным этого исследования, 13 здоровых, 1 пациент в состоянии минимального сознания и 1 пациент с синдромом запятого человека смогли успешно наладить коммуникацию, используя ИМК (Lulé et al., 2013). Coyle и соавт. (2012) описали клинический случай пациента в состоянии минимального сознания, успешно работавшего в среде ИМК, основанной на воображении движения, с точностью до 80% (Coyle et al., 2012). Pan и соавт. (2014) разработали гибридный ИМК на потенциале P300 и зрительных вызванных потенциалах устойчивого состояния (англ. steady state visually evoked potentials) для определения наличия сознательной деятельности у пациентов с ХНС. В исследовании участвовали 8 пациентов с ХНС: по клинической оценке, четверо в ВС, трое в состоянии минимального сознания и один с синдромом запятого человека. Из них трое продемонстрировали ассоциированную с сознательной деятельностью способность работать в среде ИМК (1 в ВС, 1 в состоянии минимального сознания, 1 с синдромом запятого человека) (Pan et al., 2014).

Wang и соавт. (2015) объединили две стиммуляльные модальности: слуховую и зрительную, – и добились увеличения эффективности распознавания сигналов мозга за счет эффекта аудио-визуальной интеграции и связанного с этим более выраженного ответа ассоциативных областей коры больших полушарий головного мозга. В работе принимали участие 7 пациентов с ХНС (3 пациента с ВС и 4 в состоянии минимального сознания), из них 1 пациент в ВС и 4 пациента в состоянии МС показали результаты реакции на стимулы, отличные от случайных (Wang et al., 2015).

В целом в подобных исследованиях признаки сознательной деятельности у пациентов с ХНС с большей или меньшей эффективностью регистрируются (Pokorny et al., 2013), однако следует отметить малое (менее 10) количество пациентов практически во всех подобных исследованиях.

Авторы подчеркивают, что именно когнитивные ИМК (например, на волне P300) наиболее перспективны для работы с пациентами с персистирующими нарушениями сознания, поскольку двигательные ИМК (на мюритме) предполагают более сложную/емкую с точки зрения задействованных когнитив-

ных ресурсов подготовительную работу с пациентом.

Диагностика наличия сознания на основе ИМК у пациентов с ХНС находится в стадии разработки — исследований небольшое количество, и все они проведены на малых выборках.

#### 3.4. ЭЭГ в сочетании с методами инвазивной и неинвазивной стимуляции мозга

При совмещении энцефалографии с методами инвазивной и неинвазивной стимуляции, так называемый подход “ТМС+” (например, ЭЭГ с транскраниальной магнитной стимуляцией (ТМС)), стало возможным изучать, в числе прочего, причинно-следственную связь в сетях мозга, в том числе в режиме реального времени (Ilmoniemi, Kičić, 2010; Komssi et al., 2004).

В ряде исследований данные ЭЭГ регистрировались синхронно как с неинвазивной (ТМС (Casali et al., 2013), транскраниальная стимуляция постоянным током и переменным током (Naro et al., 2016b) , так и с инвазивной глубинной стимуляцией головного мозга (Yamamoto et al., 2010) и стимуляцией спинного мозга (Bai et al., 2017a; Bai et al., 2017b).

Совмещение ЭЭГ с ТМС имеет ряд преимуществ (Ilmoniemi, Kičić, 2010; Komssi et al., 2004). В частности, при ТМС-ЭЭГ стимулируют определенную область мозга одним импульсом ТМС и отслеживают локальную реактивность коры, а также быстрые причинные взаимодействия между несколькими группами нейронов после этого (Rosanova et al., 2012; Ragazzoni et al., 2013). Каждый импульс возбуждает корковые нейроны непосредственно, а также транссинаптически (Di Lazzaro et al., 2004) сразу под стимулирующей катушкой, формируя *вызванный ТМС потенциал* (ТЕР — TMS evoked potential), который может быть зарегистрирован с помощью ЭЭГ. *Вызванный ТМС потенциал* позволяет оценить удаленное воздействие ТМС на нейронную обработку в дистальных областях мозга. Важно отметить, что локальная активация, вызванная магнитным импульсом (т.е. ТЕР), распространяется на связанные области транссинаптически в течение последующих десятков миллисекунд (и может быть отслежена путем одновременной записи ЭЭГ), что, следовательно, отражает быстрые причинные взаимодействия между несколькими

группами нейронов (эффективная коннективность (Friston, 2002)), а не просто временные корреляции. Кортиковая возбудимость и эффективная коннективность зависят от физиологического состояния нейронов в стимулируемой области. Например, было установлено, что эти показатели значительно модулируются во время цикла “сон-бодрствование” и при анестезии (Ferrarelli et al., 2010). ТЕР устойчив во времени и воспроизводим (Casarotto et al., 2010), и благодаря этому рассматривается как поддающийся количественной оценке маркер реактивности коры и эффективной коннективности (Veniero et al., 2010).

Индекс, называемый *индексом пертурбационной сложности* (РСІ), был предложен для количественной оценки сложности локальных и удаленных ответов мозга на импульс ТМС (Casali et al., 2013). Было продемонстрировано, что с помощью оценки значений РСІ возможно различать уровень сознания у отдельных лиц во время бодрствования, сна и анестезии, а также у пациентов с ХНС (от ВС до СМС и до выхода из СМС) (Casarotto et al., 2016). В частности, подгруппа пациентов в ВС с высокими значениями индекса может сохранять способность к сознательной деятельности, которая не определяется поведенчески (Casarotto et al., 2016). Его чувствительность при выявлении пациентов в СМС высокая, до 94.7%. У 9 из 43 пациентов в ВС с высокими значениями РСІ через шесть месяцев был благоприятный клинический исход (Naro et al., 2016b).

Таким образом, сложность ответов ТМС-ЭЭГ является важной составляющей для диагностики и прогноза пациентов с ХНС.

В дополнение к ТМС-ЭЭГ начали использоваться синхронные записи ЭЭГ с другими методами стимуляции. Предварительные исследования в основном нацелены на оценку осуществимости этих протоколов нейромодуляции. Например, исследователи обнаружили, что применение транскраниальной стимуляции постоянным током пациентов с ХНС вызывает изменения в лобно-теменных сетях головного мозга (Naro et al., 2016b). При этом только у пациентов в СМС эти изменения положительно коррелировали с временным улучшением по данным модифицированной шкалы выхода из комы после стимуляции.

В целом ЭЭГ является на сегодняшний день наиболее прямой методикой неинвазив-

ной регистрации активности нейронов головного мозга. Такие ее составляющие, как спектр мощности, функциональная и эффективная коннективность, вызванные потенциалы, имеют диагностическую и прогностическую значимость в клинике ХНС. Так же как и сочетание ЭЭГ с ТМС, транскраниальной стимуляцией постоянным током (tDCS) и другими методами стимуляции мозга.

#### 4. АКТИГРАФИЯ

Актиграфия (запись движений тела) используется в клинических условиях для оценки циклов отдыха-активности/паттернов “сон-бодрствование” (например, при бессоннице, нарушениях циркадного ритма или клинического мониторинга в процессе реабилитации пациентов с ЧМТ). Основным преимуществом метода является его простота, экономичность, применимость для длительного мониторинга (вплоть до нескольких месяцев) без ограничения мобильности пациента.

Исследования, посвященные изучению циклов отдыха-активности у пациентов с ХНС с использованием актиграфии, показали, что цикл сна-бодрствования дезорганизуется при снижении уровня сознания (Bekinschtein et al., 2009a). При этом значительные различия между дневной и ночной активностью (т.е. больше в дневное [7:00–11:00], чем в ночное [23:00–7:00] время) наблюдаются только у пациентов с травматическим (а не с аноксическим) повреждением головного мозга (De Weer et al., 2011).

Аналогичная тенденция прослеживается при длительной актиграфии (в течение нескольких дней). Так, было показано, что дерегуляция цикла “отдых-активность” в большей степени наблюдается у пациентов в ВС и с нетравматическим повреждением головного мозга, чем у пациентов в СМС и после ЧМТ (Cruse et al., 2013). Это наблюдение в совокупности с простотой реализации метода позволило авторам сделать предположение о потенциальной прогностической значимости метода.

К ограничениям метода относятся факторы, прямо или косвенно влияющие на двигательную активность пациентов с ХНС: тяжелые двигательные нарушения, спастичность и использование миорелаксантов (Kamper et al., 2016), пассивные движения при уходе за пациентом и связанная с ними систематиче-

ская ошибка при обработке данных (Angerer et al., 2020).

#### 5. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ ДОППЛЕРОГРАФИЯ И ПЕРИПЕРСОНАЛЬНОЕ ПРОСТРАНСТВО

Транскраниальная доплерография имеет низкое пространственное разрешение и является простым инструментом по сравнению с более сложными методами (такими как фМРТ и ЭЭГ). Метод неинвазивен, легко доступен, легко воспроизводится и имеет отличные временные характеристики (разрешение 5 мс) для оценки гемодинамических изменений (Rosengarten et al., 2012). Он основан на оценке изменения частоты ультразвуковой волны при отражении от движущихся форменных элементов крови.

Когнитивная и двигательная активность усиливают локальный корковый метаболизм, что через последовательность реакций приводит к увеличению скорости мозгового кровотока (CBFV) (Lassen et al., 1978; Aaslid et al., 1989; Moody et al., 2005). Измеряя CBFV, можно оценить функциональную связность, обеспечивающую выполнение двигательной задачи, учитывая, что церебральный кровоток косвенно оценивает функциональную связь между узлами, составляющими сети мозга (Liang et al., 2013).

Для двигательной задачи был выбран эффект так называемого периперсонального пространства; исследователи наблюдали интересный феномен: стимулы, приближающиеся к границам ближнего к телу пространства (периперсонального пространства), вызывают намного более интенсивную защитную реакцию, чем такие же стимулы, но вдали от этих границ (Vignemont, Iannetti, 2015; Sambo et al., 2012b; Graziano, Cooke, 2006). Этот эффект обеспечивается корково-таламо-стволовыми структурами, обеспечивающими сложные взаимодействия между системами top-down и bottom-up регуляции (Sambo et al., 2012a). Таким образом, любые поведенческие изменения должны быть обусловлены важностью стимулов, присваиваемой им через процессы произвольного (нисходящего) контроля по типу top-down регуляции (Sussman et al., 2016). Оценка гемодинамических ответов мозга на описанное изменение важности стимулов может предоставить информацию, хотя и косвенную, о степени ухудшения кортико-таламокортикальной связности у па-

циентов с ХНС и, таким образом, об уровне осознания.

С помощью функциональной транскраниальной доплерографии оценивали также модуляцию церебральной гемодинамики во время активации мозга с использованием различных парадигм, например, выполнения двигательных задач, воображения движения (MI) или при сенсорной стимуляции (Salinet et al., 2013; Salinet et al., 2012).

## 6. ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

### 6.1. *Вариабельность сердечного ритма*

Вариабельность сердечного ритма (BCP) – физиологический феномен, отражающий комплексные взаимодействия между структурами мозга и сердечно-сосудистой системой (Ernst, 2017). Установлена связь BCP с наличием направленного внимания (Cobos et al., 2019) и эмоциональным состоянием (Shi et al., 2017) в норме.

У пациентов с ХНС также отмечалось наличие подобного взаимодействия. Пациенты в ВС и СМС с большей вероятностью реагируют на звуковые и зрительные стимулы, когда мощность низкочастотного звена общего спектра BCP в нормализованных единицах составляет 10–70 с пиком около 0.1 Гц (Riganello et al., 2013). Аналогичная тенденция просматривается и для ноцицептивной стимуляции: у пациентов в СМС выше стандартное отклонение средних NN-интервалов (Cabalabrò et al., 2017) и энтропия BCP по сравнению с пациентами в ВС (Devalle et al., 2018; Riganello et al., 2019).

Энтропия сердечного ритма в отсутствие стимуляции также коррелирует со статусом вегетативной нервной системы и достоверно отличается у пациентов в ВС и СМС (Riganello et al., 2018).

Более благоприятный исход у пациентов в ВС наблюдается, по данным литературы, при более высоких значениях мощности сигнала в диапазоне низких частот в нормализованных единицах (Wijnen et al., 2006).

### 6.2. *Суточные изменения температуры, артериального давления, гормональной секреции*

В норме большинство биологических и психофизиологических процессов подчиняются циркадному ритму, т.е. ритмическим

изменениям с периодом около 24 ч. Рассинхронизация режима сна и бодрствования с циклом свет-темнота вызывает стресс, снижение иммунитета, когнитивных способностей, в том числе функции внимания и обучения (Wright et al., 1983; Santhi et al., 2007). Известно, что суточные колебания физиологических показателей у людей значимо влияют на когнитивные функции (Chellappa et al., 2018).

С практической точки зрения исследование циркадных ритмов у пациентов с нарушениями сознания, в первую очередь, дает информацию о временных точках, когда остаточные когнитивные функции находятся на пике. Оценка клинического состояния пациентов (например, с использованием шкалы CRS-R) в этих временных точках позволит свести к минимуму риск гипердиагностики у пациентов с ХНС. Установлено, что значения оценки состояния пациента по системе CRS-R варьируют в течение дня (Cortese et al., 2015).

У пациентов в ВС имеют место значимые циркадные изменения температуры тела (Fukudome et al., 1996; Bekinschtein et al., 2009c; Blume et al., 2017), артериального давления (Pattoneri et al., 2005), гормональной секреции (мелатонин) (Guaraldi et al., 2014) и т.д.

Мелатонин, действующий как эндогенный синхронизатор, считается самым точным маркером циркадности ритмов у людей. Однако до настоящего времени исследований суточных колебаний уровня мелатонина у пациентов с тяжелыми повреждениями мозга крайне мало.

На сегодняшний день установлено, что у пациентов с тяжелыми повреждениями головного мозга вследствие ЧМТ уровень секреции мелатонина значительно снижен (Parrigoropoulos et al., 2006; Shekleton et al., 2010) относительно нормы, а в остром периоде (2–5 дней после травмы) отсутствует (Moskała et al., 2004). В исследовании Guaraldi и соавт. (2014) было также показано, что у пациентов в ВС вследствие ЧМТ ночной синтез мелатонина снижен относительно нормы (Guaraldi et al., 2014).

Проведение суточной термометрии может быть предложено в качестве наиболее простого в осуществлении способа мониторинга циркадианных колебаний физиологических показателей у пациента, однако и таких работ

недостаточно и проведены они, как правило, на малых выборках.

В исследовании Matsumoto и соавт. (2013), проведенном на выборке из 10 человек, у 7 пациентов пожилого возраста с ХНС наблюдались колебания температуры тела с периодичностью в 24 ч (Matsumoto et al., 2013).

Степень сохранности циркадианной ритмичности, по-видимому, связана с более высоким уровнем сознания при ХНС. Так, большая сохранность мелатонинового и меньшее отклонение температурного ритма от “здоровой” периодичности (24, 18 ч) соответствует более высоким показателям по CRS-R (Blume et al., 2019).

В пользу этого косвенно свидетельствует найденная зависимость циркадности колебаний температуры тела у пациентов в ВС от этиологии поражения головного мозга: в случае возникновения ВС вследствие ЧМТ показатели температуры тела совершают циркадные колебания, тогда как у пациентов с аноксическим повреждением мозга подобной цикличности не наблюдается (Bekinschtein et al., 2009c).

Также в исследовании Blume и соавт. (2017) была установлена связь между суточными колебаниями температуры тела и показателями активности пациентов с ХНС, однако в этом исследовании связи циркадности ритмов с этиологией повреждения головного мозга найдено не было (Blume et al., 2017). Проведение подобных исследований существенно затрудняется тем, что у пациентов с нарушениями сознания зачастую выявляются соматические и инфекционные заболевания, сопровождающиеся затяжным, колеблющимся повышением температуры.

Суточная вариабельность кровяного давления у пациентов в ВС также снижена по сравнению с нормой, на фоне увеличения абсолютных показателей АД и ЧСС (Pattoneri et al., 2005). В более раннем исследовании подобная вариабельность суточного ритма АД у пациентов в ВС на групповом уровне найдена не была (Fukudome et al., 1996).

Что касается составления прогноза, то показатели функции вегетативной нервной системы рассматриваются в качестве маркеров восстановления пациентов в ВС (Wijnen et al., 2006). По некоторым данным, ВСР, температура тела, циркадный ритм коррелируют с исходом ХНС (Schabus et al., 2018; Blume et al., 2017). В целом сохранность циркадианных

ритмов у пациентов с ХНС имеет благоприятное прогностическое значение (Bekinschtein et al., 2009a). Однако вопрос находится в стадии разработки и накопления данных.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день диагностика и прогнозирование восстановления пациентов с ХНС базируются на результатах экспертного наблюдения за пациентом в течение длительного времени. Однако поведенческие оценки неизбежно субъективны и зависят от различных факторов. Пациенты с ХНС даже при наличии минимального сознания не всегда доступны контакту, эта и другие сложности почти в половине случаев могут приводить к ошибочной постановке диагноза ВС.

Ситуация осложняется также комплексностью данной нозологии как таковой. Например, некоторые авторы считают, что процесс патологического снижения уровня сознания (или выхода из бессознательного состояния) является поступательным, а не скачкообразным (по типу “все или ничего”).

Более точное обнаружение наличия сознания у пациентов с ХНС теоретически возможно при использовании дополнительных методов диагностики, таких как нейровизуализационные, электрофизиологические, психофизиологические и т.д. Наиболее распространенными из них являются методы ЭЭГ и фМРТ. При этом указанные методы имеют различную чувствительность и специфичность.

Анализ литературы показал некоторое повышение точности диагностики и прогноза при использовании дополнительных методов в клинике ХНС. В таких работах используются или одна дополнительная инструментальная методика, или комбинация методов. При использовании комбинации методов точность диагностической или прогностической модели увеличивается.

Исследование циркадных ритмов у пациентов с нарушениями сознания, в первую очередь, дает информацию о временных точках, когда остаточные когнитивные функции находятся на пике. Проведение поведенческих (с использованием клинических шкал, например, CRS-R) и инструментальных исследований в этих временных точках позволит свести к минимуму риск гипердиагностики у пациентов с ХНС.

**Таблица 1.** Методы и параметры, используемые в диагностике и прогнозировании ХНС  
**Table 1.** Methods and parameters used in the diagnosis and prognostication of DoC

Методика	Исследуемый параметр	Применение в диагностике формы ХНС*	Применение в прогнозировании исходов ХНС*
Функциональная МРТ	— локальное изменение кровотока в ткани мозга	++	+
Диффузионно-взвешенная МРТ	— целостность трактов белого вещества головного мозга	++	+
Позитронно-эмиссионная томография/ однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ/ОФЭКТ)	— локальный метаболизм в ткани мозга	++	+
Функциональная ближняя инфракрасная спектроскопия (ФБИКСС)	— локальное изменение кровотока в ткани мозга	—	—
Электроэнцефалография (ЭЭГ)	— спонтанная электрическая активность мозга	++	++
Вызванные потенциалы (ВП)	— вызванная электрическая активность мозга	++	++
Интерфейсы “мозг-компьютер” (ИМК)	— электроэнцефалографические признаки сознательной деятельности	—	—
Транскраниальная магнитная стимуляция	— спонтанная и вызванная электрическая активность мозга	+	+
Актиграфия	— двигательная активность пациента	—	—
Функциональная транскраниальная доплерография	— локальное изменение кровотока в ткани мозга (низкое пространственное разрешение)	—	—
Электрокардиография	— вариабельность сердечного ритма	+	+
Суточная термометрия	— колебания температуры тела	—	—
Суточные измерения артериального давления	— колебания показателей артериального давления	—	—
Суточные измерения гормональной секреции	— колебания показателей гормональной секреции (мелатонин)	—	—

\* “—” — недостаточно данных,

“+” — применяется в экспериментально-клинической практике, имеются теоретические наработки, отсутствует в практических рекомендациях ведения пациентов с нарушениями сознания,

“++” — применяется в рутинной клинической практике, рекомендовано к применению в практических рекомендациях ведения пациентов с нарушениями сознания (Practice Guideline Update: Disorders of Consciousness, 2018; Потапов и др., 2015).

Стоит отметить, что абсолютное большинство работ проведено на недостаточном для построения эффективной модели числе пациентов. Поэтому универсального и достаточно мощного метода на сегодняшний день пока не разработано. В табл. 1 в обобщенном виде приведены методы, используемые в диагностике и прогнозировании ХНС, в соответствии с практическими рекомендациями, разработанными Американской академией

неврологии (AAN), американским Конгрессом реабилитационной медицины (ACRM) и Национальным институтом по проблемам инвалидности, независимого проживания и исследований в области реабилитации (NIDILRR).

Таким образом, исследование диагностических и прогностических маркеров восстановления сознания у пациентов с ХНС требует дополнительных исследований и осмысления накопленного материала.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Александров М.В., Александрова Т.В., Пovalaхина Е.С.* Электроэнцефалографический мониторинг в отделении реанимации и интенсивной терапии. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2018. 10 (3): 81–90.
- Александрова Е.В., Тенедиева В.Д., Потапов А.А.* Посттравматические бессознательные состояния. Москва: “ГЭОТАР-Медиа”. 2015. 392 с.
- Гнездицкий В.В., Пирадов М.А.* Нейрофизиология комы и нарушения сознания (анализ и интерпретация клинических наблюдений). Иваново: ПресСто. 2015. 528 с.
- Гриндель О.М.* Электроэнцефалография человека при черепно-мозговой травме. Москва: Наука. 1988. 200 с.
- Гриндель О.М., Романова Н.В., Зайцев О.С., Воронцов В.Г., Скорятин И.Г.* Математический анализ электроэнцефалограмм в процессе восстановления сознания после тяжелой черепно-мозговой травмы. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006. 12: 47–51.
- Добронравова И.С.* Реорганизация электрической деятельности мозга человека при угнетении и восстановлении сознания (церебральная кома): Дис. д-ра биол. наук: 03.00.13. Ирина Сергеевна Добронравова. М., 1996. 76 с.
- Доброхотова Т.А., Гриндель О.М., Брагина Н.Н., Потапов А.А., Шарова Е.В., Князева Н.А.* Восстановление сознания после длительной комы у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой. Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1985. 85 (5): 720–726.
- Доброхотова Т.А., Потапов А.А., Зайцев О.С., Лихтерман Л.Б.* Обратимые посткоматозные бессознательные состояния. Ж. Социальная и клиническая психиатрия. 1996. 2: 26–36.
- Зайцев О.С.* Психопатология тяжелой черепно-мозговой травмы. Москва: Медпресс-Информ. 2014. 334 с.
- Захарова Н.Е., Потапов А.А., Корниенко В.Н., Пронин И.Н., Зайцев О.С., Гаврилов А.Г., Фадеева Л.М., Ошоров А.В., Сычев А.А., Такуш С.В.* Динамические исследования структуры мозолистого тела и кортикоспинальных трактов с помощью диффузионно-тензорной МРТ при диффузных аксональных повреждениях. 2010. 3: 3–10.
- Кондратьева Е.А., Авдюнина И.А., Кондратьев А.Н., Улитин А.Ю., Иванова Н.Е., Петрова М.В., Лугинина Е.В., Гречко А.В.* Определение признаков сознания и прогнозирование исхода у пациентов в вегетативном состоянии. Актуальные вопросы анестезиологии и реаниматологии. 2016. 71 (4): 273–280.
- Курганский А.В.* Функциональная организация мозга человека в состоянии покоя. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2018. 68 (5): 567–580.
- Пирадов М.А., Супонева Н.А., Сергеев Д.В., Червяков А.В., Рябинкина Ю.В., Сеницын Д.О., Пойдашева А.Г., Кремнева Е.И., Морозова С.Н., Язева Е.Г., Легостаева Л.А.* Структурно-функциональные основы хронических нарушений сознания. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2018. 12: 6–15.
- Потапов А.А., Данилов Г.В., Сычев А.А., Захарова Н.Е., Пронин И.Н., Савин И.А., Ошоров А.В., Полулан А.А., Александрова Е.В., Струнина Ю.В., Лихтерман Л.Б., Охлопков В.А., Латышев Я.А., Челушкин Д.М., Баранич А.И., Кравчук А.Д.* Клинические и магнитно-резонансные томографические предикторы длительности комы, объема интенсивной терапии и исходов при черепно-мозговой травме. Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. 2020. 84 (4): 5–16.
- Потапов А.А., Крылов В.В., Гаврилов А.Г., Кравчук А.Д., Лихтерман Л.Б., Петриков С.С., Талыпов А.Э., Захарова Н.Е., Ошоров А.В., Солодов А.А.* Рекомендации по диагностике и лечению тяжелой черепно-мозговой травмы. Часть 1. Организация медицинской помощи и диагностика. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2015. 79 (6): 100–106.
- Трошина Е.М., Окнина Л.Б., Копачка М.М.* Применение ВП в клинической практике. Нейрофизиологические исследования в клинике. (Издание второе, переработанное и дополненное). Москва: ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко. 2019. 209–223.
- Шарова Е.В.* Электрографические корреляты реакций мозга на афферентные стимулы при посткоматозных бессознательных состояниях у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой реакции. Физиология человека. 2005. 31 (3): 5–15.
- Шарова Е.В., Романова Н.В.* ЭЭГ при черепно-мозговой травме. Нейрофизиологические исследования в клинике. (Издание второе, переработанное и дополненное). Москва: ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко. 2019. 87–101 с.
- Шарова Е.В., Челябинина М.В., Коробкова Е.В., Куликов М.А., Зайцев О.С.* ЭЭГ-корреляты восстановления сознания после тяжелой черепно-мозговой травмы. Журнал “Вопросы нейрохирургии” имени Н.Н. Бурденко. 2014. 78 (1): 14–25.
- Шарова Е.В., Щекутьев Г.А., Окнина Л.Б., Зайцев О.С., Трошина Е.М.* Прогностическая значимость электрической активности мозга (ЭЭГ и ВП) при затяжных посттравматических бессознательных состояниях. Доктор Ру (Научно-практический журнал). 2008. 4: 30–37.
- Щекутьев Г.А., Потапов А.А., Брагина Н.Н., Маневич А.З.* Вызванные потенциалы. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме (под ред. Коновалова А.Н., Лихтермана Л.Б.,



- Потапова А.А.). Москва: Антидор. 1998. 387–394.
- Aaslid R., Lindegaard K.F., Sorteberg W., Nornes H. Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke*. 1989. 20 (1): 45–52.
- Abdalmalak A., Milej D., Norton L., Debicki D.B., Gof-ton T., Diop M., Owen A.M., St Lawrence K. Single-session communication with a locked-in patient by functional near-infrared spectroscopy. *Neurophotonics*. 2017. 4 (04): 040501.
- Agbangla N.F., Audiffren M., Albinet C.T. Use of near-infrared spectroscopy in the investigation of brain activation during cognitive aging: A systematic review of an emerging area of research. *Ageing Res Rev*. 2017. 38: 52–66.
- Andrews K., Murphy L., Munday R., Littlewood C. Misdiagnosis of the vegetative state: Retrospective study in a rehabilitation unit. *Br Med J*. 1996. 313 (7048): 13–16.
- Angerer M., Schabus M., Raml M., Pichler G., Kunz A.B., Scarpatetti M., Trinka E., Blume C. Actigraphy in brain-injured patients – A valid measurement for assessing circadian rhythms? *BMC Med*. 2020. 18 (106).
- Bagnato S., Boccagni C., Sant'Angelo A., Prestandrea C., Mazzilli R., Galardi G. EEG predictors of outcome in patients with disorders of consciousness admitted for intensive rehabilitation. *Clin Neurophysiol*. 2015. 126 (5): 959–966.
- Bai Y., Xia X., Li X., Wang Y., Yang Y., Liu Y., Liang Z., He J. Spinal cord stimulation modulates frontal delta and gamma in patients of minimally consciousness state. *Neuroscience*. 2017a. 346: 247–254.
- Bai Y., Xia X., Liang Z., Wang Y., Yang Y., He J., Li X. Frontal connectivity in EEG gamma (30–45Hz) respond to spinal cord stimulation in minimally conscious state patients. *Front Cell Neurosci*. 2017b. 11: 177.
- Bardin J.C., Fins J.J., Katz D.I., Hersh J., Heier L.A., Tabelow K., Dyke J.P., Ballon D.J., Schiff N.D., Voss H.U. Dissociations between behavioural and functional magnetic resonance imaging-based evaluations of cognitive function after brain injury. *Brain*. 2011. 134 (3): 769–782.
- Bardin J.C., Schiff N.D., Voss H.U. Pattern classification of volitional functional magnetic resonance imaging responses in patients with severe brain injury. *Arch Neurol*. 2012. 69 (2): 176–181.
- Bekinschtein T., Cologan V., Dahmen B., Golombek D. You are only coming through in waves: wakefulness variability and assessment in patients with impaired consciousness. *Prog Brain Res*. 2009a. 177 (C): 171–189.
- Bekinschtein T.A., Dehaene S., Rohaut B., Tadel F., Cohen L., Naccache L. Neural signature of the conscious processing of auditory regularities. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009b. 106 (5): 1672–7.
- Bekinschtein T.A., Golombek D.A., Simonetta S.H., Coleman M.R., Manes F.F. Circadian rhythms in the vegetative state. *Brain Inj*. 2009c. 23 (11): 915–919.
- Bernat J.L. Prognostic Limitations of Syndromic Diagnosis in Disorders of Consciousness. *AJOB Neurosci*. 2016. 7 (1): 46–48.
- Blume C., Angerer M., Raml M., Del Giudice R., Santhi N., Pichler G., Kunz A.B., Scarpatetti M., Trinka E., Schabus M. Healthier rhythm, healthier brain? Integrity of circadian melatonin and temperature rhythms relates to the clinical state of brain-injured patients. *Eur J Neurol*. 2019. 26 (8): 1051–1059.
- Blume C., Lechinger J., Santhi N., del Giudice R., Gnjezda M.T., Pichler G., Scarpatetti M., Donis J., Michitsch G., Schabus M. Significance of circadian rhythms in severely brain-injured patients. *Neurology*. 2017. 88 (20): 1933–1941.
- Boly M., Faymonville M.E., Schnakers C., Peigneux P., Lambermont B., Phillips C., Lancellotti P., Luxen A., Lamy M., Moonen G., Maquet P., Laureys S. Perception of pain in the minimally conscious state with PET activation: an observational study. *Lancet Neurol*. 2008. 7 (11): 1013–1020.
- Boly M., Garrido M.I., Gosseries O., Bruno M.A., Boveroux P., Schnakers C., Massimini M., Litvak V., Laureys S., Friston K. Preserved feedforward but impaired top-down processes in the vegetative state. *Science* (80-). 2011. 332 (6031): 858–862.
- Boly M., Tshibanda L., Vanhaudenhuyse A., Noirhomme Q., Schnakers C., Ledoux D., Boveroux P., Garweg C., Lambermont B., Phillips C., Luxen A., Moonen G., Bassetti C., Maquet P., Laureys S. Functional connectivity in the default network during resting state is preserved in a vegetative but not in a brain dead patient. *Hum Brain Mapp*. 2009. 30 (8): 2393–2400.
- Bruno M.A., Majerus S., Boly M., Vanhaudenhuyse A., Schnakers C., Gosseries O., Boveroux P., Kirsch M., Demertzi A., Bernard C., Hustinx R., Moonen G., Laureys S. Functional neuroanatomy underlying the clinical subcategorization of minimally conscious state patients. *J Neurol*. 2012. 259 (6): 1087–1098.
- Calabrò R.S., Naro A., Manuli A., Leo A., De Luca R., Lo Buono V., Russo M., Bramanti A., Bramanti P. Pain perception in patients with chronic disorders of consciousness: What can limbic system tell us? *Clin Neurophysiol*. 2017. 128 (3): 454–462.
- Casali A.G., Gosseries O., Rosanova M., Boly M., Sarasso S., Casali K.R., Casarotto S., Bruno M.A., Laureys S., Tononi G., Massimini M. A theoretically based index of consciousness independent of sensory processing and behavior. *Sci Transl Med*. 2013. 5 (198): 198ra105.
- Casarotto S., Comanducci A., Rosanova M., Sarasso S., Fecchio M., Napolitani M., Pigorini A., G Casali A., Trimarchi P.D., Boly M., Gosseries O., Bodart O., Curto F., Landi C., Mariotti M., Devalle G., Laureys S., Tononi G., Massimini M. Stratification of unresponsive patients by an independently validated

- ed index of brain complexity. *Ann Neurol*. 2016. 80 (5): 718–729.
- Casarotto S., Romero Lauro L.J., Bellina V., Casali A.G., Rosanova M., Pigorini A., Defendi S., Mariotti M., Massimini M. EEG responses to TMS are sensitive to changes in the perturbation parameters and repeatable over time. *PLoS One*. 2010. 5 (4): e10281.
- Cauda F., Micon B.M., Sacco K., Duca S., D'Agata F., Geminiani G., Canavero S. Disrupted intrinsic functional connectivity in the vegetative state. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009. 80 (4): 429–431.
- Celesia G.G. Vegetative state two decades after the multi-society task force (MSTF) report. *Brain Funct Responsiveness Disord Conscious*. 2016. 171–184.
- Chellappa S.L., Morris C.J., Scheer F.A.J.L. Daily circadian misalignment impairs human cognitive performance task-dependently. *Sci Rep*. 2018. 8 (1).
- Chennu S., Anen J., Wannez S., Thibaut A., Chatelle C., Cassol H., Martens G., Schnakers C., Gosseries O., Menon D., Laureys S. Brain networks predict metabolism, diagnosis and prognosis at the bedside in disorders of consciousness. *Brain*. 2017. 140 (8): 2120–2132.
- Chennu S., Finoia P., Kamau E., Allanson J., Williams G.B., Monti M.M., Noreika V., Arnatkeviciute A., Canales-Johnson A., Olivares F., Cabezas-Soto D., Menon D.K., Pickard J.D., Owen A.M., Bekinschtein T.A. Spectral Signatures of Reorganised Brain Networks in Disorders of Consciousness. *PLoS Comput Biol*. 2014. 10 (10): e1003887.
- Childs N.L., Mercer W.N., Childs H.W. Accuracy of diagnosis of persistent vegetative state. *Neurology*. 1993. 43: 1465–1467.
- Cobos M.I., Guerra P.M., Vila J., Chica A.B. Heart-rate modulations reveal attention and consciousness interactions. *Psychophysiology*. 2019. 56 (3).
- Coleman M.R., Davis M.H., Rodd J.M., Robson T., Ali A., Owen A.M., Pickard J.D. Towards the routine use of brain imaging to aid the clinical diagnosis of disorders of consciousness. *Brain*. 2009. 132 (9): 2541–2452.
- Cortese M.D., Riganello F., Arcuri F., Pugliese M.E., Lucca L.F., Dolce G., Sannita W.G. Coma recovery scale-r: Variability in the disorder of consciousness. *BMC Neurol*. 2015. 15: 186.
- Coyle D., Carroll A., Stow J., McCann A., Ally A., McElligott J. Enabling Control in the Minimally Conscious State in a Single Session with a Three Channel BCI. 1st Int Decod Work. 2012. (April): 1–4.
- Cruse D., Thibaut A., Demertzi A., Nantes J.C., Bruno M.A., Gosseries O., Vanhaudenhuyse A., Bekinschtein T.A., Owen A.M., Laureys S. Actigraphy assessments of circadian sleep-wake cycles in the Vegetative and Minimally Conscious States. *BMC Med*. 2013. 16 (1): 134.
- De Vignemont F., Iannetti G.D. How many peripersonal spaces? *Neuropsychologia*. 2015. 70: 327–334.
- De Volder A.G., Goffinet A.M., Bol A., Michel C., Barsey T., Laterre C. Brain Glucose Metabolism in Postanoxic Syndrome: Positron Emission Tomographic Study. *Arch Neurol*. 1990. 47 (2): 197–204.
- De Weer A.S., Da Ros M., Berré J., Mélot C., Goldman S., Peigneux P. Environmental influences on activity patterns in altered states of consciousness. *Eur J Neurol*. 2011. 18 (12): 1432–1434.
- Deacon D., Grose-Fifer J., Hewitt S., Nagata M., Shelley-Tremblay J., Yang C.M. Physiological evidence that a masked unrelated intervening item disrupts semantic priming: Implications for theories of semantic representation and retrieval models of semantic priming. *Brain Lang*. 2004. 89 (1): 38–46.
- Demertzi A., Antonopoulos G., Heine L., Voss H.U., Crone J.S., de Los Angeles C., Bahri M.A., Di Perri C., Vanhaudenhuyse A., Charland-Verville V., Kronbichler M., Trinka E., Phillips C., Gomez F., Tshibanda L., Soddu A., Schiff N.D., Whitfield-Gabrieli S., Laureys S. Intrinsic functional connectivity differentiates minimally conscious from unresponsive patients. *Brain*. 2015. 138 (9): 2619–2631.
- Demertzi A., Antonopoulos G., Voss H.U., Crone J.S., Schiff N.D., Kronbichler M., Trinka E., De Los Angeles C., Gomez F., Bahri M.A., Heine L., Tshibanda L., Charland-Verville V., Whitfield-Gabrieli S., Laureys S. Audio-visual crossmodal fMRI connectivity differentiates single patients with disorders of consciousness. *Front Hum Neurosci*. 2014a. Conference Abstract: Belgian Brain Council 2014 MODULATING THE BRAIN: FACTS, FICTION, FUTURE.
- Demertzi A., Gómez F., Crone J.S., Vanhaudenhuyse A., Tshibanda L., Noirhomme Q., Thonnard M., Charland-Verville V., Kirsch M., Laureys S., Soddu A. Multiple fMRI system-level baseline connectivity is disrupted in patients with consciousness alterations. *Cortex*. 2014b. 52 (1): 35–46.
- Devalle G., Castiglioni P., Arienti C., Abbate C., Mazzucchi A., Agnello L., Merati G. Cardio-respiratory autonomic responses to nociceptive stimuli in patients with disorders of consciousness. *PLoS One*. 2018. 13 (9): 1083–1089.
- Di Lazzaro V., Oliviero A., Pilato F., Saturno E., Dileone M., Mazzone P., Insola A., Tonali P., Rothwell J. The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans. *Clin Neurophysiol*. 2004. 115 (2): 255–266.
- Di Perri C., Bahri M.A., Amico E., Thibaut A., Heine L., Antonopoulos G., Charland-Verville V., Wannez S., Gomez F., Hustinx R., Tshibanda L., Demertzi A., Soddu A., Laureys S. Neural correlates of consciousness in patients who have emerged from a minimally conscious state: A cross-sectional multimodal imaging study. *Lancet Neurol*. 2016. 15 (8): 830–842.
- Ernst G. Heart-Rate Variability—More than Heart Beats? *Front Public Heal*. 2017. 5.

- Faugeras F., Rohaut B., Weiss N., Bekinschtein T.A., Galanaud D., Puybasset L., Bolgert F., Sergent C., Cohen L., Dehaene S., Naccache L. Probing consciousness with event-related potentials in the vegetative state. *Neurology*. 2011. 77 (3): 264–268.
- Fellinger R., Klimesch W., Schnakers C., Perrin F., Freunberger R., Gruber W., Laureys S., Schabus M. Cognitive processes in disorders of consciousness as revealed by EEG time-frequency analyses. *Clin Neurophysiol*. 2011. 122 (11): 2177–2184.
- Fernández-Espejo D., Bekinschtein T., Monti M.M., Pickard J.D., Junque C., Coleman M.R., Owen A.M. Diffusion weighted imaging distinguishes the vegetative state from the minimally conscious state. *Neuroimage*. 2011. 54 (1): 103–112.
- Fernández-Espejo D., Soddu A., Cruse D., Palacios E.M., Junque C., Vanhauzenhuysse A., Rivas E., Newcombe V., Menon D.K., Pickard J.D., Laureys S., Owen A.M. A role for the default mode network in the bases of disorders of consciousness. *Ann Neurol*. 2012. 72 (3): 335–343.
- Ferrarelli F., Massimini M., Sarasso S., Casali A., Riedner B.A., Angelini G., Tononi G., Pearce R.A. Breakdown in cortical effective connectivity during midazolam-induced loss of consciousness. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010. 107 (6): 2681–2686.
- Fingelkurts A.A., Fingelkurts A.A., Bagnato S., Boccagni C., Galardi G. Life or death: Prognostic value of a resting EEG with regards to survival in patients in vegetative and minimally conscious states. *PLoS One*. 2011. 6 (10): e25967.
- Fischer D.B., Boes A.D., Demertzi A., Evrard H.C., Laureys S., Edlow B.L., Liu H., Saper C.B., Pascual-Leone A., Fox M.D., Geerling J.C. A human brain network derived from coma-causing brainstem lesions. *Neurology*. 2016. 87 (23): 2427–2434.
- Formisano R., D'Ippolito M., Catani S. Functional locked-in syndrome as recovery phase of vegetative state. *Brain Inj*. 2013. 27 (11): 1332.
- Friston K. Beyond phrenology: What can neuroimaging tell us about distributed circuitry? *Annu Rev Neurosci*. 2002. 25: 221–250.
- Fukudome Y., Abe I., Saku Y., Matsumura K., Sadoshima S., Utunomiya H., Fujishima M. Circadian blood pressure in patients in a persistent vegetative state. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol*. 1996. 270 (5 Pt 2): R1109–1114.
- Galanaud D., Perlberg V., Gupta R., Stevens R.D., Sanchez P., Tollard E., de Champfleury N.M., Dinkel J., Faivre S., Soto-Ares G., Veber B., Cottenceau V., Masson F., Tourdias T., André E., Audibert G., Schmitt E., Ibarrola D., Dailier F., Vanhauzenhuysse A., Tshibanda L., Payen J.F., Le Bas J.F., Krainik A., Bruder N., Girard N., Laureys S., Benali H., Puybasset L. Assessment of white matter injury and outcome in severe brain trauma: A prospective multicenter cohort. *Anesthesiology*. 2012. 117 (6): 1300–1310.
- Gallegos-Ayala G., Furdea A., Takano K., Ruf C.A., Flor H., Birbaumer N. Brain communication in a completely locked-in patient using bedside near-infrared spectroscopy. *Neurology*. 2014. 82 (21): 1930–1932.
- Giacino J.T., Kalmar K., Whyte J. The JFK Coma Recovery Scale-Revised: Measurement characteristics and diagnostic utility. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004. 85 (12): 2020–2029.
- Giacino J.T., Schnakers C., Rodríguez-Moreno D., Kalmar K., Schiff N., Hirsch J. Behavioral assessment in patients with disorders of consciousness: gold standard or fool's gold? *Prog Brain Res*. 2009. 177 (C): 33–48.
- Golkowski D., Merz K., Mlynarcik C., Kiel T., Schorr B., Lopez-Rolon A., Lukas M., Jordan D., Bender A., Ilg R. Simultaneous EEG–PET–fMRI measurements in disorders of consciousness: an exploratory study on diagnosis and prognosis. *J Neurol*. 2017. 264 (9): 1986–1995.
- Gosseries O., Zasler N.D., Laureys S. Recent advances in disorders of consciousness: Focus on the diagnosis. *Brain Inj*. 2014. 28 (9): 1141–1150.
- Graham D.I., Adams J.H., Murray L.S., Jennett B. Neuropathology of the vegetative state after head injury. *Neuropsychol Rehabil*. 2005. 15 (3–4): 198–213.
- Graziano M.S.A., Cooke D.F. Parieto-frontal interactions, personal space, and defensive behavior. *Neuropsychologia*. 2006. 44 (13): 2621–2635.
- Guaraldi P., Sancisi E., La Morgia C., Calandra-Buonaura G., Carelli V., Cameli O., Battistini A., Cortelli P., Piperno R. Nocturnal melatonin regulation in post-traumatic vegetative state: A possible role for melatonin supplementation? *Chronobiol Int*. 2014. 31 (5): 741–745.
- Hagoort P., Brown C. The Processing Nature of the N400: Evidence from Masked Priming. *J Cogn Neurosci*. 1993. 5 (1): 34–44.
- Hauger S.L., Schanke A.K., Andersson S., Chatelle C., Schnakers C., Løvstad M. The Clinical Diagnostic Utility of Electrophysiological Techniques in Assessment of Patients with Disorders of Consciousness Following Acquired Brain Injury: A Systematic Review. *J Head Trauma Rehabil*. 2017. 32 (3): 185–196.
- He J.H., Cui Y., Song M., Yang Y., Dang Y.Y., Jiang T.Z., Xu R.X. Decreased functional connectivity between the mediodorsal thalamus and default mode network in patients with disorders of consciousness. *Acta Neurol Scand*. 2015. 131 (3): 145–151.
- Hofmeijer J., van Putten M. EEG in postanoxic coma: Prognostic and diagnostic value. *Clin Neurophysiol*. 2016. 127 (4): 2047–2055.
- Höller Y., Thomschewski A., Bergmann J., Kronbichler M., Crone J.S., Schmid E.V., Butz K., Höller P., Nardone R., Trinka E. Connectivity biomarkers can differentiate patients with different levels of consciousness. *Clin Neurophysiol*. 2014. 125 (8): 1545–1555.

- Ilmoniemi R.J., Kičić D.* Methodology for combined TMS and EEG. *Brain Topogr.* 2010. 22 (4): 233–248.
- Irani F., Platek S.M., Bunce S., Ruocco A.C., Chute D.* Functional near infrared spectroscopy (fNIRS): An emerging neuroimaging technology with important applications for the study of brain disorders. *Clin Neuropsychol.* 2007. 21 (1): 9–37.
- Jddotobsis F.F.* Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science (80-)*. 1977. 198: 1264–1267.
- Jennett B.* Thirty years of the vegetative state: Clinical, ethical and legal problems. *Prog Brain Res.* 2005. 150: 537–543.
- Jennett B., Bond M.* Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet (London, England)*. 1975. 1 (7905): 480–484.
- Jox R.J., Bernat J.L., Laureys S., Racine E.* Disorders of consciousness: Responding to requests for novel diagnostic and therapeutic interventions. *Lancet Neurol.* 2012. 11 (8): 732–8.
- Kamper J.E., Garofano J., Schwartz D.J., Silva M.A., Zeitzer J., Modarres M., Barnett S.D., Nakase-Richardson R.* Concordance of actigraphy with polysomnography in traumatic brain injury neurorehabilitation admissions. *J Head Trauma Rehabil.* 2016. 31 (2): 117–125.
- Kang X.G., Li L., Wei D., Xu X.X., Zhao R., Jing Y.Y., Su Y.Y., Xiong L.Z., Zhao G., Jiang W.* Development of a simple score to predict outcome for unresponsive wakefulness syndrome. *Crit Care.* 2014. 18 (1): R37.
- Kempny A.M., James L., Yelden K., Dupont S., Farmer S., Playford E.D., Leff A.P.* Functional near infrared spectroscopy as a probe of brain function in people with prolonged disorders of consciousness. *NeuroImage Clin.* 2016. 12: 312–319.
- King J.R., Sitt J.D., Faugeras F., Rohaut B., El Karoui I., Cohen L., Naccache L., Dehaene S.* Information sharing in the brain indexes consciousness in non-communicative patients. *Curr Biol.* 2013. 23 (19): 1914–1919.
- Koch C., Massimini M., Boly M., Tononi G.* Neural correlates of consciousness: Progress and problems. *Nat Rev Neurosci.* 2016. 17 (5): 307–321.
- Komssi S., Kähkönen S., Ilmoniemi R.J.* The Effect of Stimulus Intensity on Brain Responses Evoked by Transcranial Magnetic Stimulation. *Hum Brain Mapp.* 2004. 21 (3): 154–164.
- Kotchoubey B., Vogel D., Lang S., Müller F.* What kind of consciousness is minimal? *Brain Inj.* 2014. 28 (9): 1156–1163.
- Kutas M., Hillyard S.A.* Reading senseless sentences: Brain potentials reflect semantic incongruity. *Science (80-)*. 1980. 207 (4427): 203–205.
- Landsness E., Bruno M.A., Noirhomme Q., Riedner B., Gosseries O., Schnakers C., Massimini M., Laureys S., Tononi G., Boly M.* Electrophysiological correlates of behavioural changes in vigilance in vegetative state and minimally conscious state. *Brain.* 2011. 134 (8): 2222–2232.
- Lassen N.A., Ingvar D.H., Skinhoj E.* Brain function and blood flow. *Sci Am.* 1978. 239 (4): 62–71.
- Laureys S., Faymonville M.E., Luxen A., Lamy M., Franck G., Maquet P.* Restoration of thalamocortical connectivity after recovery from persistent vegetative state. *Lancet.* 2000. 355 (9217): 1790–1791.
- Laureys S., Faymonville M.E., Peigneux P., Damas P., Lambermont B., Del Fiore G., Degueldre C., Aerts J., Luxen A., Franck G., Lamy M., Moonen G., Maquet P.* Cortical Processing of Noxious Somatosensory Stimuli in the Persistent Vegetative State. *Neuroimage.* 2002. 17 (2): 732–741.
- Laureys S., Goldman S., Phillips C., Van Bogaert P., Aerts J., Luxen A., Franck G., Maquet P.* Impaired effective cortical connectivity in vegetative state: Preliminary investigation using PET. *Neuroimage.* 1999a. 9 (4): 377–382.
- Laureys S., Lemaire C., Maquet P., Phillips C., Franck G.* Cerebral metabolism during vegetative state and after recovery to consciousness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999b. 67 (1): 121.
- Laureys S., Perrin F., Faymonville M.E., Schnakers C., Boly M., Bartsch V., Majerus S., Moonen G., Maquet P.* Cerebral processing in the minimally conscious state. *Neurology.* 2004. 63 (5): 916–918.
- Laureys S., Schiff N.D.* Coma and consciousness: Paradigms (re)framed by neuroimaging. *Neuroimage.* 2012. 61 (2): 478–491.
- León-Carrión J., Eeckhout P. van, Domínguez-Morales M. del R., Pérez-Santamaría F.J.* Survey: The locked-in syndrome: a syndrome looking for a therapy. *Brain Inj.* 2002. 16 (7): 571–582.
- Liang X., Zou Q., He Y., Yang Y.* Coupling of functional connectivity and regional cerebral blood flow reveals a physiological basis for network hubs of the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013. 110 (5): 1929–1934.
- Løvstad M., Frøslie K.F., Giacino J.T., Skandsen T., Anke A., Schanke A.K.* Reliability and diagnostic characteristics of the JFK Coma Recovery Scale-Revised: Exploring the influence of raters level of experience. *J Head Trauma Rehabil.* 2010. 25 (5): 349–356.
- Lucca L.F., Lofaro D., Pignolo L., Leto E., Ursino M., Cortese M.D., Conforti D., Tonin P., Cerasa A.* Outcome prediction in disorders of consciousness: the role of coma recovery scale revised. *BMC Neurol.* 2019. 19 (1): 68.
- Lulé D., Noirhomme Q., Kleih S.C., Chatelle C., Halder S., Demertzi A., Bruno M.A., Gosseries O., Vanhauzenhuysse A., Schnakers C., Thonnard M., Soddu A., Kübler A., Laureys S.* Probing command following in patients with disorders of consciousness using a brain-computer interface. *Clin Neurophysiol.* 2013. 124 (1): 101–106.
- Majerus S., Bruno M.A., Schnakers C., Giacino J.T., Laureys S.* The problem of aphasia in the assess-

- ment of consciousness in brain-damaged patients. *Prog Brain Res.* 2009. 177 (C): 49–61.
- Matsumoto M., Sugama J., Okuwa M., Dai M., Matsuo J., Sanada H. Non-invasive monitoring of core body temperature rhythms over 72h in 10 bedridden elderly patients with disorders of consciousness in a Japanese hospital: A pilot study. *Arch Gerontol Geriatr.* 2013. 57 (3): 428–432.
- Monti M.M., Rosenberg M., Finoia P., Kamau E., Pickard J.D., Owen A.M. Thalamo-frontal connectivity mediates top-down cognitive functions in disorders of consciousness. *Neurology.* 2015. 84 (2): 167–173.
- Monti M.M., Vanhaudenhuyse A., Coleman M.R., Boly M., Pickard J.D., Tshibanda L., Owen A.M., Laureys S. Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness. *N Engl J Med.* 2010. 362 (7): 579–589.
- Moody M., Panerai R.B., Eames P.J., Potter J.F. Cerebral and systemic hemodynamic changes during cognitive and motor activation paradigms. *Am J Physiol – Regul Integr Comp Physiol.* 2005. 288 (657-6): R1581–1588.
- Moskała M., Krupa M., Gościński I., Traczewski W. Circadian rhythms of melatonin of patients with severe traumatic brain injury. *Neurol Neurochir Pol.* 2004. 38 (5): 401–404.
- Naito M., Michioka Y., Ozawa K., Ito Y.I., Kiguchi M., Kanazawa T. A communication means for totally locked-in ALS patients based on changes in cerebral blood volume measured with near-infrared light. *IEICE Trans Inf Syst.* 2007. E90-D (7): 1028–1037.
- Naro A., Bramanti P., Leo A., Russo M., Calabrò R.S. Transcranial Alternating Current Stimulation in Patients with Chronic Disorder of Consciousness: A Possible Way to Cut the Diagnostic Gordian Knot? *Brain Topogr.* 2016a. 29 (4): 623–644.
- Naro A., Russo M., Leo A., Cannavò A., Manuli A., Bramanti A., Bramanti P., Calabrò R.S. Cortical connectivity modulation induced by cerebellar oscillatory transcranial direct current stimulation in patients with chronic disorders of consciousness: A marker of covert cognition? *Clin Neurophysiol.* 2016b. 127 (3): 1845–1854.
- Obrig H., Villringer A. Beyond the Visible Imaging the Human Brain With Light. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2003. 1–18.
- Oknina L., Zaitsev O., Masherov E., Kopachka M., Sharova E. The Use of Event-Related Potentials for Predicting the Degree of Mental Recovery in Patients with Severe Brain Injury – A Prospective Study. *J Adv Med Med Res.* 2018. 27 (4): 1–13.
- Owen A.M., Coleman M.R., Boly M., Davis M.H., Laureys S., Pickard J.D. Detecting awareness in the vegetative state. *Science (80-)*. 2006. 313 (5792): 1402.
- Pan J., Xie Q., He Y., Wang F., Di H., Laureys S., Yu R., Li Y. Detecting awareness in patients with disorders of consciousness using a hybrid brain-computer interface. *J Neural Eng [Internet].* 2014. 11 (5): 56007.
- Paparrigopoulos T., Melissaki A., Tsekou H., Efthymiou A., Kribeni G., Baziotis N., Geronikola X. Melatonin secretion after head injury: A pilot study. *Brain Inj.* 2006. 20 (8): 873–8.
- Pattoneri P., Tirabassi G., Pelá G., Astorri E., Mazzucchi A., Borghetti A. Circadian blood pressure and heart rate changes in patients in a persistent vegetative state after traumatic brain injury. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2005. 7 (12): 734–739.
- Pokorny C., Klobassa D.S., Pichler G., Erlbeck H., Real R.G., Kübler A., Lesenfant D., Habbal D., Noirhomme Q., Risetti M., Mattia D., Müller-Putz G.R. The auditory P300-based single-switch brain-computer interface: Paradigm transition from healthy subjects to minimally conscious patients. *Artif Intell Med.* 2013. 59 (2): 81–90.
- Practice Guideline Update: Disorders of Consciousness. 2018. [Электронный ресурс] URL: <https://www.aan.com/Guidelines/home/GuidelineDetail/926> (дата обращения: 15.12.2020).
- Qin P., Wu X., Huang Z., Duncan N.W., Tang W., Wolff A., Hu J., Gao L., Jin Y., Wu X., Zhang J., Lu L., Wu C., Qu X., Mao Y., Weng X., Zhang J., Northoff G. How are different neural networks related to consciousness? *Ann Neurol [Internet].* 2015. 78 (4): 594–605.
- Ragazzoni A., Cincotta M., Giovannelli F., Cruse D., Young G.B., Miniussi C., Rossi S. Clinical neurophysiology of prolonged disorders of consciousness: From diagnostic stimulation to therapeutic neuromodulation. *Clin Neurophysiol.* 2017. 128 (9): 1629–1646.
- Ragazzoni A., Pirulli C., Veniero D., Feurra M., Cincotta M., Giovannelli F., Chiaramonti R., Lino M., Rossi S., Miniussi C. Vegetative versus Minimally Conscious States: A Study Using TMS-EEG, Sensory and Event-Related Potentials. *PLoS One.* 2013. 8 (2): e57069.
- Riganello F., Chatelle C., Schnakers C., Laureys S. Heart Rate Variability as an Indicator of Nociceptive Pain in Disorders of Consciousness? *J Pain Symptom Manage.* 2019. 57 (1): 47–56.
- Riganello F., Cortese M., Dolce G., Sannita W. Visual pursuit response in the severe disorder of consciousness: Modulation by the central autonomic system and a predictive model. *BMC Neurol.* 2013. 13.
- Riganello F., Larroque S.K., Bahri M.A., Heine L., Martial C., Carrière M., Charland-Verville V., Aubinet C., Vanhaudenhuyse A., Chatelle C., Laureys S., Di Perri C. A heartbeat away from consciousness: Heart rate variability entropy can discriminate disorders of consciousness and is correlated with resting-state fMRI brain connectivity of the central autonomic network. *Front Neurol.* 2018. 9.
- Rosanova M., Gosseries O., Casarotto S., Boly M., Casali A.G., Bruno M.A., Mariotti M., Boveroux P., Tononi G., Laureys S., Massimini M. Recovery of

- cortical effective connectivity and recovery of consciousness in vegetative patients. *Brain*. 2012. 135 (4): 1308–1320.
- Rosengarten B., Deppe M., Kaps M., Klingelhöfer J. Methodological Aspects of Functional Transcranial Doppler Sonography and Recommendations for Simultaneous EEG Recording. *Ultrasound Med Biol*. 2012. 38 (6): 989–996.
- Rossetti A.O., Rabinstein A.A., Oddo M. Neurological prognostication of outcome in patients in coma after cardiac arrest. *Lancet Neurol*. 2016. 15 (6): 597–609.
- Rundgren M., Karlsson T., Nielsen N., Cronberg T., Johnsson P., Friberg H. Neuron specific enolase and S-100B as predictors of outcome after cardiac arrest and induced hypothermia. *Resuscitation*. 2009. 80 (7): 784–789.
- Salinet A.S.M., Panerai R.B., Robinson T.G. Effects of Active, Passive and Motor Imagery Paradigms on Cerebral and Peripheral Hemodynamics in Older Volunteers: A Functional TCD Study. *Ultrasound Med Biol*. 2012. 38 (6): 997–1003.
- Salinet A.S.M., Robinson T.G., Panerai R.B. Active, passive, and motor imagery paradigms: Component analysis to assess neurovascular coupling. *J Appl Physiol*. 2013. 114 (10): 1406–1412.
- Sambo C.F., Forster B., Williams S.C., Iannetti G.D. To blink or not to blink: Fine cognitive tuning of the defensive peripersonal space. *J Neurosci*. 2012a. 32 (37): 12921–12927.
- Sambo C.F., Liang M., Cruccu G., Iannetti G.D. Defensive peripersonal space: The blink reflex evoked by hand stimulation is increased when the hand is near the face. *J Neurophysiol*. 2012b. 107 (3): 880–889.
- Santhi N., Horowitz T.S., Duffy J.F., Czeisler C.A. Acute sleep deprivation and circadian misalignment associated with transition onto the first night of work impairs visual selective attention. *PLoS One*. 2007. 2 (11).
- Sarà M., Pistoia F., Pasqualetti P., Sebastiano F., Onorati P., Rossini P.M. Functional isolation within the cerebral cortex in the vegetative state: A non-linear method to predict clinical outcomes. *Neurorehabil Neural Repair*. 2011. 25 (1): 35–42.
- Schabus M., Wislowska M., Angerer M., Blume C. Sleep and circadian rhythms in severely brain-injured patients – A comment. *Clin Neurophysiol*. 2018. 129 (8): 1780–1784.
- Schartner M., Seth A., Noirhomme Q., Boly M., Bruno M.A., Laureys S., Barrett A. Complexity of multi-dimensional spontaneous EEG decreases during propofol induced general anaesthesia. *PLoS One*. 2015. 10 (8).
- Schiff N.D. Cognitive motor dissociation following severe brain injuries. *JAMA Neurol*. 2015. 72 (12): 1413–1415.
- Schiff N.D. Recovery of consciousness after brain injury: a mesocircuit hypothesis. *Trends Neurosci*. 2010. 33 (1): 1–9.
- Schnakers C., Chatelle C., Majerus S., Gosseries O., De Val M., Laureys S. Assessment and detection of pain in noncommunicative severely brain-injured patients. *Expert Rev Neurother*. 2010. 10 (11): 1725–1731.
- Schnakers C., Vanhaudenhuyse A., Giacino J., Ventura M., Boly M., Majerus S., Moonen G., Laureys S. Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: Clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment. *BMC Neurol*. 2009. 9.
- Schorr B., Schlee W., Arndt M., Bender A. Coherence in resting-state EEG as a predictor for the recovery from unresponsive wakefulness syndrome. *J Neurol*. 2016. 263 (5): 937–953.
- Seel R.T., Sherer M., Whyte J., Katz D.I., Giacino J.T., Rosenbaum A.M., Hammond F.M., Kalmar K., Pape T.L., Zafonte R., Biester R.C., Kaelin D., Kean J., Zasler N. Assessment scales for disorders of consciousness: Evidence-based recommendations for clinical practice and research. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010. 91 (12): 1795–1813.
- Sharova E., Pogobekyan E., Korobkova E., Zaitsev O., Zakharova N., Chelyapina M., Fadeeva L.M., Oknina L.B., Pronin I.N., Potapov A.A. Inter hemispheric connectivity and attention in patients with disorders of consciousness after severe traumatic brain injury. *J Neurol Stroke*. 2018. 8 (4).
- Sharova E.V., Kotovich J.V., Deza-Araujo Y.I., Smirnov A.S., Gavron A.A., Fadeeva L.M., Chelyapina-Postnikova M.V., Alexandrova E.V., Zhavoronkova L.A., Boldyreva G.N., Verkhlyutov V.M., Kornienko V.N., Pronin I.N. FMRI resting state networks visualization in patients with severe traumatic brain injury. *Med Vis*. 2020. 24 (1): 68–84.
- Shea N., Bayne T. The vegetative state and the science of consciousness. *Br J Philos Sci*. 2010. 61 (3): 459–484.
- Shekleton J.A., Parcell D.L., Redman J.R., Phipps-Nelson J., Ponsford J.L., Rajaratnam S.M.W. Sleep disturbance and melatonin levels following traumatic brain injury. *Neurology*. 2010. 74 (21): 1732–1738.
- Shi H., Yang L., Zhao L., Su Z., Mao X., Zhang L., Liu C. Differences of Heart Rate Variability Between Happiness and Sadness Emotion States: A Pilot Study. *J Med Biol Eng*. 2017. 37 (4): 527–539.
- Si J., Zhao R., Zhang Y., Zuo N., Zhang X., Jiang T. A portable fNIRS system with eight channels. *Opt Tech Neurosurgery, Neurophotonics, Optogenetics II*. 2015. 9305: 93051B.
- Siclari F., Baird B., Perogamvros L., Bernardi G., LaRocque J., Riedner B., Boly M., Postle B., Tononi G. The neural correlates of dreaming. *bioRxiv*. 2014. 012443.
- Silva S., De Pasquale F., Vuillaume C., Riu B., Loubinoux I., Geeraerts T., Seguin T., Bounes V., Fourcade O., Demonet J.F., Péran P. Disruption of posteromedial large-scale neural communication

- predicts recovery from coma. *Neurology*. 2015. 85 (23): 2036–2044.
- Sinityn D.O., Legostaeva L.A., Kremneva E.I., Morozova S.N., Poydasheva A.G., Mochalova E.G., Chervyakova O.G., Ryabinkina J.V., Suponeva N.A., Piradov M.A.* Degrees of functional connectome abnormality in disorders of consciousness. *Hum Brain Mapp*. 2018. 39 (7): 2929–2940.
- Sitt J.D., King J.R., El Karoui I., Rohaut B., Faugeras F., Gramfort A., Cohen L., Sigman M., Dehaene S., Naccache L.* Large scale screening of neural signatures of consciousness in patients in a vegetative or minimally conscious state. *Brain*. 2014. 137 (8): 2258–2270.
- Smith E., Delargy M.* Locked-in syndrome. *Br Med J*. 2005. 330 (7488): 406–409.
- Song M., Yang Y., He J., Yang Z., Yu S., Xie Q., Xia X., Dang Y., Zhang Q., Wu X., Cui Y., Hou B., Yu R., Xu R., Jiang T.* Prognostication of chronic disorders of consciousness using brain functional networks and clinical characteristics. *Elife*. 2018a. 7: e36173.
- Song M., Zhang Y., Cui Y., Yang Y., Jiang T.* Brain Network Studies in Chronic Disorders of Consciousness: Advances and Perspectives. *Neurosci Bull*. 2018b. 34 (4): 592–604.
- Stender J., Gosseries O., Bruno M.A., Charland-Verville V., Vanhauzenhuysse A., Demertzi A., Chatelle C., Thonnard M., Thibaut A., Heine L., Soddu A., Boly M., Schnakers C., Gjedde A., Laureys S.* Diagnostic precision of PET imaging and functional MRI in disorders of consciousness: A clinical validation study. *Lancet*. 2014. 384 (9942): 514–522.
- Stappacher I., Eickhoff S., Jordanov T., Kaps M., Witzke W., Kissler J.* N400 predicts recovery from disorders of consciousness. *Ann Neurol*. 2013. 73 (5): 594–602.
- Stappacher I., Fuchs P., Kaps M., Nussbeck F., Kissler J.* A Tree of Life? Multivariate logistic outcome-prediction in disorders of consciousness. 2020. 34 (3): 399–406.
- Stevens R.D., Sutter R.* Prognosis in severe brain injury. *Crit Care Med*. 2013. 41 (4): 1104–1123.
- Sussman T.J., Jin J., Mohanty A.* Top-down and bottom-up factors in threat-related perception and attention in anxiety. *Biol Psychol*. 2016. 121: 160–172.
- Van Der Eerden A.W., Khalilzadeh O., Perlberg V., Dinkel J., Sanchez P., Vos P.E., Luyt C.E., Stevens R.D., Menjot de Champfleury N., Delmaire C., Tollard E., Gupta R., Dormont D., Laureys S., Benali H., Vanhauzenhuysse A., Galanaud D., Puybasset L.* White matter changes in comatose survivors of anoxic ischemic encephalopathy and traumatic brain injury: Comparative diffusion-tensor imaging study. *Radiology*. 2014. 270 (2): 506–516.
- van Erp W.S., Lavrijsen J.C.M., Vos P.E., Bor H., Laureys S., Koopmans R.T.* The vegetative state: Prevalence, misdiagnosis, and treatment limitations. *J Am Med Dir Assoc*. 2015. 16 (1): 85.e9–85.e14.
- Vanhauzenhuysse A., Demertzi A., Schabus M., Noirhomme Q., Bredart S., Boly M., Phillips C., Soddu A., Luxen A., Moonen G., Laureys S.* Two distinct neuronal networks mediate the awareness of environment and of self. *J Cogn Neurosci*. 2011. 23 (3): 570–578.
- Vanhauzenhuysse A., Laureys S., Perrin F.* Cognitive event-related potentials in comatose and post-comatose states. *Neurocrit Care*. 2008. 8 (2): 262–270.
- Varotto G., Fazio P., Rossi Sebastiano D., Duran D., D'Incerti L., Parati E., Sattin D., Leonardi M., Franceschetti S., Panzica F.* Altered resting state effective connectivity in long-standing vegetative state patients: An EEG study. *Clin Neurophysiol*. 2014. 125 (1): 63–68.
- Veniero D., Maioli C., Miniussi C.* Potentiation of short-latency cortical responses by high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurophysiol*. 2010. 104 (3): 1578–1588.
- Villringer A., Dirnagl U.* Coupling of brain activity and cerebral blood flow: Basis of functional neuroimaging. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*. 1995. 7 (3): 240–276.
- Wang F., He Y., Pan J., Xie Q., Yu R., Zhang R., Li Y.* A Novel Audiovisual Brain-Computer Interface and Its Application in Awareness Detection. *Sci Rep*. 2015. 5.
- Wannez S., Heine L., Thonnard M., Gosseries O., Laureys S.* The repetition of behavioral assessments in diagnosis of disorders of consciousness. *Ann Neurol*. 2017. 81 (6): 883–889.
- Wijnen V., Heutink M., Boxtel Gjm., Eilander H., Gelder B.* Autonomic reactivity to sensory stimulation is related to consciousness level after severe traumatic brain injury. *Clin Neurophysiol*. 2006. 117 (8): 1794–1807.
- Wijnen V., van Boxtel G., Eilander H., de Gelder B.* Mismatch negativity predicts recovery from the vegetative state. *Clin Neurophysiol*. 2007. 118 (3): 597–605.
- Wilson C.* Aetiological differences in neuroanatomy of the vegetative state: Insights from diffusion tensor imaging and functional implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010. 81 (5): 475–476.
- Wolpaw J.R., Birbaumer N.* Brain-computer interfaces for communication and control. *Textb Neural Repair Rehabil*. 2012. 602–614.
- Wright J.E., Vogel J.A., Sampson J.B., Knapik J.J., Patton J.F., Daniels W.L.* Effects of travel across time zones (jet-lag) on exercise capacity and performance. *Aviat Sp Environ Med*. 1983. 54 (2): 132–137.
- Wu X., Zhang J., Cui Z., Tang W., Shao C., Hu J., Zhu J., Zhou L., Zhao Y., Lu, L. Chen G., Northoff G., Gong G., Mao Y., He Y.* White matter deficits underlie the loss of consciousness level and predict recovery outcome in disorders of consciousness. *arXiv preprint arXiv:1611.08310* 2016.

- Wu X., Zou Q., Hu J., Tang W., Mao Y., Gao L., Zhu J., Jin Y., Wu X., Lu L., Zhang Y., Zhang Y., Dai Z., Gao J.H., Weng X., Zhou L., Northoff G., Giacino J.T., He Y., Yang Y. Intrinsic functional connectivity patterns predict consciousness level and recovery outcome in acquired brain injury. *J Neurosci*. 2015. 35 (37): 12932–12946.
- Xu W., Jiang G., Chen Y., Wang X., Jiang X. Prediction of minimally conscious state with somatosensory evoked potentials in long-term unconscious patients after traumatic brain injury. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012. 72 (4): 1024–1030.
- Yamamoto T., Katayama Y., Kobayashi K., Oshima H., Fukaya C., Tsubokawa T. Deep brain stimulation for the treatment of vegetative state. *Eur J Neurosci*. 2010. 32 (7): 1145–1151.
- Yao S., Song J., Gao L., Yan Y., Huang C., Ding H., Huang H., He Y., Sun R., Xu G. Thalamocortical Sensorimotor Circuit Damage Associated with Disorders of Consciousness for Diffuse Axonal Injury Patients. *J Neurol Sci*. 2015. 356 (1–2): 168–174.
- Zakharova N., Kornienko V., Potapov A., Pronin I. Neuroimaging of traumatic brain injury. *Neuroimaging Trauma Brain Inj*. 2014. 9783319043: 1–159.
- Zhang J., Wei R.L., Peng G.P., Zhou J.J., Wu M., He F.P., Pan G., Gao J., Luo, B.Y. Correlations between diffusion tensor imaging and levels of consciousness in patients with traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2017. 7 (1).
- Zhang Y., Yang Y., Si J., Xia X., He J., Jiang T. Influence of inter-stimulus interval of spinal cord stimulation in patients with disorders of consciousness: A preliminary functional near-infrared spectroscopy study. *NeuroImage Clin*. 2018. 17: 1–9.
- Zheng Z.S., Reggente N., Lutkenhoff E., Owen A.M., Monti M.M. Disentangling disorders of consciousness: Insights from diffusion tensor imaging and machine learning. *Hum Brain Mapp*. 2017. 38 (1): 431–443.
- Zigmantovich A., Oknina L., Kopachka M., Masherov E., Alexandrova E. Task-Related Reorganization of Functional Connectivity in Early Detection of Consciousness in Patients With Severe Brain Injury. *Arch Clin Biomed Res*. 2019. 3: 374–385.

## CHRONIC DISORDERS OF CONSCIOUSNESS: DIAGNOSIS AND PROGNOSTICATION

L. A. Mayorova<sup>a, b, #</sup>, M. V. Petrova<sup>b, c</sup>, I. V. Pryanikov<sup>b</sup>, and A. V. Grechko<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

<sup>b</sup> Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia

<sup>c</sup> Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

<sup>#</sup>e-mail: larimayor@gmail.com

We devote the review to the analysis of the literature on the study of states of pathological impairment of consciousness based on the use of neuroimaging, electrophysiological, and other non-invasive methods for assessing the activity of the nervous system. It highlights the problems of diagnosing and predicting the recovery of patients with chronic disorders of consciousness. Neuroimaging, electrophysiological, physiological, and other correlates of chronic disturbances of consciousness, such as the minimally conscious state and the unresponsive wakefulness syndrome, are considered. We discuss the ways of solving the problems of diagnosis and prognosis in chronic disorders of consciousness.

**Keywords:** chronic disorders of consciousness, vegetative state/unresponsive wakefulness syndrome, minimally conscious state, neurovisualization, EEG, TMS, BCI, fNIRS, heart rate variability, rehabilitation potential