ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ»

На правах рукописи

ЛЕГОСТАЕВА ЛЮДМИЛА АЛЕКСАНДРОВНА

ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ СОЗНАНИЯ: КЛИНИКО-НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ И НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

14.01.11 – Нервные болезни

14.03.03 – Патологическая физиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

академик РАН

М.А. Пирадов

доктор медицинских наук

Н.А. Супонева

Москва – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 4
ГЛАВА I. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР 14
1.1. Исторические представления о хронических нарушениях сознания. 14
1.2. Современные представления о классификации хронических нарушений сознания. 15
1.3. Клинический подход к диагностике хронических нарушений сознания..... 17
1.4. Применение шкал в клиническом осмотре пациентов с ХНС. 19
1.5. Эпидемиология хронических нарушений сознания. 19
1.6. Нейрофизиологические исследования хронических нарушений сознания. . 20
1.7. Функциональная нейровизуализация у пациентов с хроническом нарушении сознания. 23
1.7.2. Функциональная МРТ с парадигмой. 24
1.7.3. Функциональная МРТ покоя. 25
1.7.4 . Теория графов в фМРТ покоя..... 28
1.8. Фундаментальный подход к исследованию сознания..... 31
1.8.1. Исторические аспекты фундаментального исследования сознания..... 31
1.8.2. Теория интегрированной информации. 34
1.9. Интегративный индекс сознания (букв. «индекс пертурбационной сложности») – теоретически обоснованный способ определения сознательной деятельности у пациентов с ХНС. 36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 40
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 57
3.1. Клиническая оценка больных с различными формами хронического нарушения сознания 57
3.2. Репликация ТМС-вызванных ЭЭГ ответов с расчетом интегративного индекса сознания у здоровых добровольцев и пациентов с различными формами ХНС 72

3.3. Исследование нейрональной активности: сеть пассивного режима работы мозга у здоровых добровольцев и пациентов с ХНС 83

3.4. Особенности структуры функционального коннектома у пациентов с ХНС 93

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ 101

ГЛАВА 5. РАЗРАБОТКА ОРИГИНАЛЬНОГО АЛГОРИТМА КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ОЦЕНКИ ПАЦИЕНТА С ПРЕДПОЛАГАЕМЫМ ДИАГНОЗОМ ХНС 117

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 123

ВЫВОДЫ 129

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 131

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 132

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 134

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ 162

ВВЕДЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ И СТЕПЕНЬ РАЗРАБОТАННОСТИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Хронические нарушения сознания представляют собой актуальную проблему в медицине критических состояний и стоят на стыке двух направлений: нейрореанимация и реабилитация.

В настоящее время выделяют 2 основные разновидности хронических нарушений сознания: это вегетативное состояние и состояние минимального сознания (СМС +, СМС -).

Вегетативное состояние - это тотальное расстройство функций коры головного мозга, выражающееся отсутствием каких бы то ни было признаков познавательной деятельности, при сохранении чередования бодрствования и сна, функций сердечно-сосудистой системы и дыхания. [22, 40, 56, 71, 77, 87, 106, 111–114, 125, 158, 181, 185, 209, 230, 238] Термин «состояние минимального сознания» описывает тяжело нарушенное сознание, при котором имеются минимальные, но определенные поведенческие доказательства осознания себя и окружающей действительности [15, 88, 89, 106].

Известно, что после острейшего периода в вегетативном состоянии оказывается 40% больных после тяжелой ЧМТ и каждый пятый больной после тяжелого инсульта [3]. Эта категория представляет этически и экономически сложную проблему: уход за такими больными - это непростая, мультидисциплинарная задача, подразумевающая большие материальные расходы со стороны родственников и государства. Однако, эту ситуацию нельзя назвать безнадёжной. Статистика наблюдений восстановления этих тяжелейших больных показывает, что в 50% случаев наблюдается переход

больных из вегетативного состояния в состояние минимального сознания или даже в ясное сознание.

Дифференциальный диагноз между основными формами нарушения сознания во многих случаях представляет собой большую сложность, для их оценки используются разные клинические шкалы, однако только одна из них, Coma Recovery Scale — Revised [90, 116], - считается наиболее полной и всеобъемлющей. Эта шкала позволяет также оценить реабилитационный потенциал сознания непосредственно у постели больного: вегетативное состояние (ВС), состояние минимального сознания «минус» и «плюс» (СМС -, +) [15, 37, 196]. Очевидно, что клиническая оценка хронических нарушений сознания даже с помощью этой шкалы достаточно субъективна, в связи с чем представляется актуальным поиск инструментальных методов диагностики, прежде всего электрофизиологических.

В широкой клинической практике используются такие методы, как электроэнцефалография и когнитивные вызванные потенциалы [63]. Еще в 1996 году в НИИ Неврологии РАМН была проведена пионерская работа, в которой описывалась отчетливая положительная динамика ЭЭГ по мере восстановления сознания у пациентки 22 лет, перенесшей 3-минутную остановку сердца при операции на щитовидной железе, находившейся в ВС в течение 35 суток. В 1997 году М.А. Пирадовым, В.В. Гнездицким и С. А. Плехановой было проведено динамическое клинико-нейрофизиологическое обследование больных с ВС, в ходе которого наблюдались грубые нарушения биоэлектрической активности мозга в виде доминирования диффузной медленной активности на ЭЭГ, изолинией или фрагментов изолиний, уплощения кривой при биполярных отведениях, отсутствием реакции активации [1].

В 2009 году итальянскими исследователями Казали и Массимини был предложен новый нейрофизиологический метод оценки сознания, основанный на комбинации ЭЭГ и ТМС. Эта методика регистрирует ритмические колебания

ЭЭГ и изменение доминирующих ритмов в ответ на стимуляцию головного мозга магнитным полем. Математическая теория «интегральной информации» Джулио Тонони [213, 215] легла в основу способа обработки этих результатов с вычислением специфического индекса PCI (perturbational complexity index — интегративный индекс сознания или букв. Индекса пертурбационной сложности, представляющего собой объективный электрофизиологический показатель сознания [41]. По данным исследования у 20 больных с хроническими нарушениями сознания и 32 здоровых добровольцев в ясном сознании была проведена корреляция значений PCI с клинической шкалой CRS-R [41, 148]. Полученные результаты с высокой степенью доказательности позволили вывести значения данного индекса, соответствующие разным формам хронического нарушения сознания. Таким образом, в настоящее время, в отсутствии объективных критериев для диагностики и дифференциальной диагностики хронических состояний нарушенного сознания данный метод оценки, как никакой другой, привлекает своей новизной и перспективностью. Он может стать «золотым» стандартом в оценке данных нарушений. Но в настоящее время требуется отработка этой методики на большем числе пациентов с последующей валидацией метода [43].

Нейровизуализационные исследования, такие как функциональная МРТ (фМРТ), позволяют косвенно оценить функциональную активность различных участков головного мозга. Применение фМРТп подразумевает анализ спонтанных низкочастотных колебаний (менее 0,1 Гц) BOLD-сигнала в получаемых при обследовании временных последовательностях. Такие низкочастотные колебания в состоянии покоя отражают базовую нейрональную активность и по ряду признаков не являются артефактами (например, вследствие дыхательных движений, биения сердца или тока ликвора). В контексте, что нейроны обладают спонтанной активностью даже при отсутствии участия в выполнении той или иной задачи, можно предполагать, что их сходная активность может служить инструментом поддержания имеющихся функциональных систем, в том числе и сознательной

деятельности. Схожесть частотных характеристик выявляемой при фМРТп активности в анатомически удалённых друг от друга участках головного мозга называется функциональной коннективностью (ФК). Считается, что этот феномен коактивации удалённых друг от друга областей головного мозга в состоянии покоя характеризует функциональные взаимосвязи в рамках центральной нервной системы, играющие ключевую роль в обеспечении и поддержании сложных когнитивных процессов. Наличие СПРРМ, как наиболее стабильной сети, может быть связано с интеграцией когнитивных и эмоциональных процессов, связанных непосредственно с сознательной деятельностью. Более того, возможно, подход теории графов в обработке фМРТ покоя поможет обозначить ключевые системы, участвующие в сознательной деятельности. Определение и характеристика структуры сетей головного мозга может помочь определить группу анатомически и функционально связанных компонент, поврежденных у пациентов в ХНС.

Целью исследования стало совершенствование клинико-инструментальной диагностики хронических нарушений сознания.

ЗАДАЧИ

1. Изучить частоту и основные причины ошибок в установлении диагноза ХНС и/или его форм в рутинной клинической практике.

2. Выполнить репликационное исследование по анализу ТМС-вызванных ЭЭГ ответов с вычислением интегративного индекса сознания PCI у здоровых добровольцев и пациентов с разными формами ХНС.

3. Провести анализ сети пассивного режима работы мозга (СПРРМ) в норме и при ХНС, выполнить клинико-нейрофизиологические сопоставления.

4. Изучить функциональную коннективность с помощью фМРТ покоя в норме и у пациентов с ХНС.

5. Создать клинико-инструментальный алгоритм постановки диагноза ХНС.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Впервые в России проведено комплексное клинико-инструментальное исследование пациентов с различными формами ХНС и здоровых добровольцев с применением современных нейрофизиологических и нейровизуализационных методик. Впервые предложены нейровизуализационный индекс интактности коннектома ICI и нейровизуализационный индекс пороговой интактности биннаризированного коннектома ITCI, которые могут быть использованы в качестве достоверного дифференциально-диагностического теста для выявления наличия ясного сознания и определения формы хронического нарушения сознания у больных. Впервые в России проведено репликационное исследование применения нейрофизиологического интегративного индекса сознания (букв. индекса пертурбационной сложности) PCI, для определения наличия сознания у пациентов с ХНС. Впервые проведен анализ диагностических ошибок, связанных с постановкой диагноза ХНС в отечественной клинической практике.

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Результаты исследования свидетельствуют о важности стандартизированного подхода в клинической оценке пациентов с ХНС.

Разработан алгоритм оценки пациента с подозрением на ХНС, предназначенный для широкого применения врачами неврологами и реаниматологами.

Проведенное исследование позволило оценить диагностическое значение сложной нейрофизиологической ТМС-ЭЭГ с расчетом интегративного индекса сознания в дифференциальной диагностике ВС и СМС.

Применение фМРТ покоя и теории графов с расчетом функционального коннектома позволяет выделить значимые регионы, участвующие в восстановлении уровня сознательной деятельности у пациентов с ХНС.

МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования являлись больные с ХНС, в вегетативном состоянии и в состоянии минимального сознания, которым были проведены клиническое, нейрофизиологическое и нейровизуализационное исследования. Было проведено исследование медицинских документов 91 пациента из 37 регионов России с направительным диагнозом ХНС, которые были представлены на рассмотрение в ФГБНУ НЦН. Из 91 пациента ввиду отсутствия тяжелой соматической патологии, наличия перманентных сроков от начала заболевания (для нивелирования наличия спонтанного восстановления) были отобраны 22 пациента, которые прошли комплексное углубленное обследование и лечение в ФГБНУ НЦН. Согласно клинической оценке и результатам оценки по шкале CRS-R, они, в свою очередь, были разделены на 2 группы: I группа пациентов в вегетативном состоянии (n=12, средний возраст 34,5±14,1, от 21 до 61 года); II группа пациентов в состоянии минимального сознания (СМС) (n=10, средний возраст 39,9±9,97, от 31 до 53 лет). Также была сформирована группа здоровых испытуемых в ясном сознании без заболеваний центральной нервной системы (n=20, средний возраст 36,5±15,16, от 24 до 46 лет) с целью апробации методов, статистической обработки и сопоставления нейрофизиологических и нейровизуализационных данных. Методика клинического обследования заключалась в осмотре пациентов с ХНС с применением специальных тестов для оценки уровня сознательной деятельности. Заключение об уровне сознания пациента осуществлялось на основании: наличия или отсутствия фиксации взора, локализации пациентом боли и других внешних раздражителей (предъявление слуховых, визуальных стимулов), способности выполнять простые команды. Для стандартизированной комплексной оценки уровня сознательной деятельности была использована шкала выхода после комы (CRS - R) (J.T. Giacino, 2004). В рамках комплексного нейровизуализационного и нейрофизиологического обследования всем пациентам проводилась МРТ на аппарате Siemens MAGNETOM Verio (Германия) с величиной магнитной индукции 3 Тесла с

последующим проведением фМРТп и ТМС-ЭЭГ под контролем навигации. Далее проводилось выделение и анализ независимых компонент, участвующих в СПРРМ. Следующим этапом было проведение анализа нарушения функциональной коннективности между зонами интереса групп пациентов и усредненной группой здоровых добровольцев с получением матрицы коннективности. Далее производилось построение коннектома с учетом сохранности сильных функциональных зон (CONN, версия 17b, а также пакета SPM12). Следующим этапом МРТ-данные были использованы во время ТМС-ЭЭГ- исследования на аппарате eXimia Nexstim (Финляндия) Данный метод основан на совмещении ТМС и ЭЭГ высокого разрешения с последующим анализом ТМС-вызванных ответов, регистрируемых с помощью ЭЭГ и последующим расчётом количественной меры сознательного состояния пациента – интегративного уровня сознания (PCI) (A. Casali, 2014). Регистрация ЭЭГ осуществлялась с помощью 60 электродов. Для выявления и анализа ТМС-вызванных ответов запись ЭЭГ была обработана в BioMedical Data Analysis Package (SSP v.2.0e). Статистически значимые ТМС-вызванные ответы были оценены с помощью непараметрической бутстрэп статистики. В основу оценки сложности полученного распределения кортикальных источников лег алгоритм Лемпеля-Зива (A. Lempel, J. Ziv, 1976), где интегративный индекс сознания (PCI) был определен, как нормализованная мера сложности вызванного пространственно-временного паттерна активности коры головного мозга.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

Недостаточная информированность врачей и отсутствие систематизированного подхода к оценке пациентов после выхода из комы в рутинной клинической практике приводит к ошибочной постановке, практически у каждого второго пациента, диагноза хронического нарушения сознания или его формы.

Впервые предложенный метод математического моделирования, основанный на теории графов с определением нейровизуализационного

индекса интактности коннектома (ICI) и нейровизуализационного индекса интактности биннаризованного коннектома (ITCI), позволяет определить сильные связи внутри функционального коннектома, дифференцировать ясное сознание от ХНС и может служить в качестве дифференциально-диагностического критерия для установления формы хронического нарушения сознания у больных.

Нейровизуализационная оценка спонтанной нейрональной активности в пределах сети пассивного режима работы мозга (СПРРМ) у больных с ХНС является вспомогательным методом в диагностике ХНС и не может быть применена для дифференциальной диагностики форм ХНС.

Объективной воспроизводимой мерой оценки сознательной деятельности выступает нейрофизиологический метод ТМС-ЭЭГ с вычислением интегративного индекса сознания PCI, который позволяет достоверно дифференцировать СМС от ВС.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА

Автору принадлежит определяющая роль в постановке целей и задач исследования, а также в обосновании практических рекомендаций. Автором проведен сбор анамнеза, неврологический осмотр пациентов, оценка по клиническим шкалам. С участием автора проведены фМРТ и ТМС-ЭЭГ исследования и анализ их результатов. Разработан оригинальный алгоритм осмотра пациента с ХНС. Самостоятельно проведен статистический анализ полученных данных.

СТЕПЕНЬ ДОСТОВЕРНОСТИ И АПРОБАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ РАБОТЫ

Достоверность полученных результатов определяется достаточным количеством наблюдений, четкой постановкой цели и задач, использованием в работе современных нейровизуализационных, нейрофизиологических и клинических методов исследования, применением актуальных методов статистического анализа.

Диссертация апробирована и рекомендована к защите на расширенном заседании сотрудников 1, 2, 3, 5 неврологических отделений, нейрохирургического отделения, отделения нейрореабилитации и физиотерапии, научно-консультативного отделения с лабораторией нейроурологии, отделения лучевой диагностики, лаборатории клинической нейрофизиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии» (протокол №2 от 01.02.2018г).

Материалы диссертации были представлены и обсуждены на International Congress on Neurorehabilitation and Neural Repair (Нидерланды, 2015), I Московской конференции «Транскраниальная магнитная стимуляция. Диагностические и терапевтические возможности» с международным участием (Москва, 2015), 15th European Congress on Clinical Neurophysiology (ECCN 2015), (Чешская республика, 2015), XIV республиканской научно-практической конференции с международным участием для молодых неврологов и нейрохирургов «Современные аспекты диагностики и лечения неврологических заболеваний» (Минск, 2015), III Национальном конгрессе "Неотложные состояния в неврологии" (Москва, 2015), VII Международном конгрессе «Нейрореабилитация» (Москва,2015),Science Factory TMS-EEG Summer School (Финляндия, 2016), 2nd Congress of the European Academy of Neurology (Дания, 2016), V Международной конференции "Фундаментальные и прикладные аспекты восстановления сознания после травмы мозга: междисциплинарный подход" (Нижний Новгород, 2016), VIII Международном конгрессе "Нейрореабилитация-2016" (Москва, 2016) OHBM (Швейцария, 2016), Международном конгрессе по клинической и трансляционной нейровизуализации (Новосибирск, 2016), 10th FENS Forum of Neuroscience (Дания, 2016), Fifth Biennial Conference on Resting State and Brain Connectivity (Австрия, 2016), конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы нейронаук: функциональная асимметрия, нейропластичность и нейродегенерация» (Москва, 2016), European Congress of Radiology (Австрия, 2017), второй Московской международной конференции 'Неинвазивная стимуляция и функциональное картирование мозга' (Москва, 2017), 3rd Congress of the European Academy of

Neurology (Нидерланды, 2017), XXIII World Congress of Neurology (Japan, 2017), а также на локальных семинарах отделения нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ "Научный центр неврологии" и лаборатории биомедицинских исследований университета г. Милан (Италия).

ПУБЛИКАЦИИ

По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, из них 4 в журналах, рекомендуемых ВАК РФ (2 из них принято в печать).

СТРУКТУРА И ОБЪЕМ ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация изложена на 164 страницах машинописного текста, включает 10 таблиц и 26 рисунков. Работа состоит из введения, обзора литературы, общей характеристики обследованных больных и методов исследования, 4 глав, отражающих собственные результаты, обсуждения полученных, результатов, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, насчитывающего 244 источника (в том числе 8 отечественных и 236 иностранных работ).

ГЛАВА I. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. Исторические представления о хронических нарушениях сознания.

Феноменология хронических нарушений сознания крайне молода – появление подобных состояний на страницах учебников реаниматологии и неврологии связано с резким развитием способов поддержания витальных функций человека с тяжелым повреждением головного мозга при помощи искусственной вентиляции легких и медикаментозной непрерывной поддержке сердечной деятельности. Изучение церебральной активности пациентов, находящихся в вегетативном или состоянии минимального сознания, а также людей с синдромом «запертого человека» стало возможным также благодаря развитию новых методов нейровизуализационных и нейрофизиологических исследований. Интерес к данному феномену носит не только практический характер –дифференциальная диагностика, регистрация динамики восстановления корковых функций, прогнозирование исхода и реабилитационного потенциала; но и также имеет важное теоретическое значение в развитии современных представлений о сознании в нейронауке в целом.

Отправной точкой для исследования хронических нарушений сознания, стал поиск термина, описывающего состояние пациентов, при котором после выхода из комы полностью или частично отсутствовал контакт с окружающим миром при восстановлении цикла «сон-бодрствование».

Kretschmer в 1940 году описывает таких больных и предлагают термин «апаллический синдром», как вид нарушения сознания при диффузном повреждении только коры головного мозга [125]. Согласно автору, данная клиническая картина может возникать вследствие энцефалита или черепно-мозговой травмы.

Cairns et al в 1941 году описали уровень сознания у 14-летней девочки с краниофарингиомой третьего желудочка как «акинетический мутизм» [40]. Этим термином они описали подострые или хронические нарушения сознания, которые проявляются безмолвием и неподвижностью, при видимом бодрствовании, восстановлении циклов смены сна и бодрствования и почти полном отсутствии внешних проявлений психической деятельности. Описываемая пациентка лежала неподвижно, самостоятельно пробуждалась, но не выполняла никаких целенаправленных движений, с отсутствием эмоциональной реакции на болевой раздражитель, без негативизма, однако сохранялась фиксация взора на движущиеся предметы. У больной присутствовало недержание кала и мочи.

В 1970 годах различными авторами были описаны больные, находившиеся в коматозном состоянии в результате ишемического инсульта [33, 60, 110, 141, 142, 179]. Через некоторое время после начала наблюдения у этих больных восстанавливалось бодрствование, однако не появлялось ни единого признака контакта с окружающей средой. У этих больных были полностью сохранены функции ствола головного мозга: об это можно было судить по наличию зрачковых, окулоцефалических рефлексов, наличию жевательных и глотательных движений, отсутствию нарушений дыхания и кровообращения.

1.2 Современные представления о классификации хронических нарушений сознания.

В настоящее время этот термин используется в качестве синонима к «персистирующему вегетативному состоянию» - он был предложен в 1972 году Bryan Jennett и Fred Plum. В своей классической статье в журнале Lancet «персистирующее вегетативное состояние: синдром в поисках имени» они описывают пациентов после тяжелой черепно-мозговой травмы, которые выходят из сноподобной комы (через 2-4 недели) - открывают глаза при полной утрате познавательных функций [113, 174]. У этих пациентов сохраняется цикл «сон-бодрствование», однако они не выполняют никаких простых команд, а реакция на окружающие события полностью отсутствует [22, 40, 72, 77, 106, 112, 113, 125, 158, 181, 185, 192, 230, 238, 239]). Сроки спонтанного восстановления из вегетативного

состояния были определены в переделы трех месяцев в случае гипоксического поражения головного мозга, и года – в случае травматического повреждения головного мозга [106].

Таким образом период выходящий за временные рамки «персистирующего» вегетативного состояния получил название «перманентного», что определяло невозможность спонтанного восстановления функций коры головного мозга.

Сложность употребления термина вегетативного состояния сопровождается не только трудностями в непосредственной постановке диагноза и формировании прогноза, но и в самом названии, которое имеет социально негативную окраску (синдром получил сове название от англ. слова «vegetable» - овощ). Поэтому в 2010 году был введен новый термин, все чаще встречающийся в зарубежной и российской литературе – «синдром ареактивного бодрствования»\ «unresponsive wakefullness syndrome» [71, 133].

Эволюция описания состояний хронического нарушения сознания динамично развивалась на рубеже 20 и 21 века и продолжается в настоящее время.

Важно указать, что существует один из вариантов ХНС, который скорее является исключением или особым видом посткоматозного состояния. Синдром Locked-in syndrome или «синдром запертого человека», описанный в 1966 году Plum & Posner, представляет собой сочетание тетраплегии и анартрии, вызванное двусторонним поражением моста головного мозга [169, 174]окклюзией основной артерии или травмой [34, 83, 92, 119, 128, 178, 192], что приводит к практически полному отсутствию возможности контакта с внешним миром при наличии ясного сознания у пациента. Данное состояние позволяет больному контактировать с помощью моргания или вертикальными движениями глазных яблок [42, 136]. Данное состояние может быть разделено на классическую форму ЛИС, «неполную» форму ЛИС, когда возможны дополнительные произвольные движения, и, самое грозное состояние «тотальный» ЛИС. Редкость этого синдрома

приводит к задержке или ошибочной постановке диагноза ([48, 49, 85, 173, 193, 223]

Представление о стадийности выхода из коматозного состояния, который имел место в период 1970 по 1990 гг. – ясное сознание - персистирующее вегетативное состояние - или смерть, изменилось в связи с введением нового термина «состояние минимального сознания».

Данное нововведение произошло из-за более подробного исследования уровня сознания у пациентов взрослого и детского возраста с диагнозом «вегетативное состояние», а также тщательным анализом и эпидемиологическим сравнением полученных клинических результатов [14, 46, 205]. Были выявлены трудности, связанные с протоколом исследования этих пациентов, объективизацией структурных повреждений головного мозга, а также определения степени двигательного и когнитивного дефицита соответственно различным срокам и этиологии повреждения головного мозга [75, 76]. Данные исследования привели к тому, что диагноз вегетативного состояния оказался неправомочен, в связи с наличием стойко воспроизводимых поведенческих доказательств осознания себя и окружающей действительности, и было предложено ввести новый термин «состояния минимального ответа». Однако это название было изменено на «состояние минимального сознания», чтобы максимально подчеркнуть спонтанное восстановление сознательной деятельности в отличие от комы и вегетативного состояния [86, 87, 132].

1.3 Клинический подход к диагностике хронических нарушений сознания.

В настоящее время в клинической практике термин “сознание” определяется как совокупность двух основных компонент: бодрствование (arousal) и осознание (awareness) [176]. Как было показано ранее, бодрствование зависит от функциональной интеграции систем подкорковой активации.

Уровень бодрствования может быть оценен с помощью простых поведенческих критериев, основанных на стимулах (или открытых/закрытых) глазах. Осознание – это более сложный для определения термин, который отражает

спонтанные поведенческие реакции в совокупности с опытом (qualia [21, 117, 214, 217].

Диссоциация между компонентами осознания и бодрствования и является ключом к определению вегетативного и состояния минимального сознания – в обоих состояниях восстановление бодрствования приводит к невосстановлению или частичному восстановлению функции осознавания, соответственно, препятствуя выходу в ясное сознание [135, 138, 158 174 175, 177] (рисунок 1).

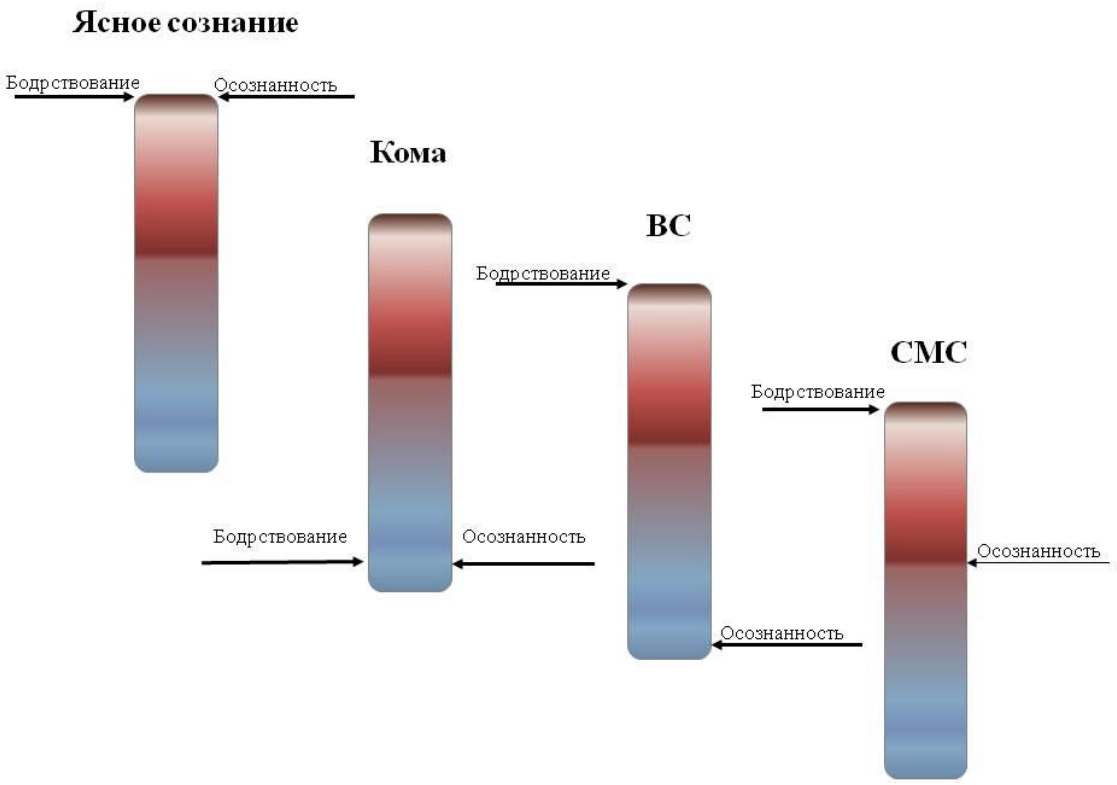


Рисунок 1 - Диссоциация двух компонентов сознательной деятельности: бодрствования и осознанности, при нарушении сознания

Введение нового термина «состояния минимального сознания» потребовало четких критериев постановки диагноза, для описания степени флуктуации сознательной деятельности, которая влияет на индивидуальный реабилитационный прогноз. Ввиду того, что клиническая оценка статуса пациентов, применяемая при постановке диагноза, основана на проверке поведенческих реакций пациента на внешние стимулы, она может быть субъективно интерпретирована. Это сопряжено

с высокой частотой выявления диагностических ошибок у этой категории пациентов, достигающей 15–43% [14, 46, 73, 194, 237].

1.4 Применение шкал в клиническом осмотре пациентов с ХНС. Привычные шкалы, используемые в неврологии и реаниматологии для острых нарушений сознания – такие как FOUR (the Full Outline of Unresponsiveness score, [235]) или Шкала комы Глазго (Glasgow Coma Scale [210, 211]) оценивают стволовую функцию мозга пациента при снижении уровня бодрствования, но, к примеру, не могут описать динамику в состоянии пациента при появлении фиксации взора. Для единого протокола клинической оценки уровня сознания пациентов в ХНС была разработана «шкала восстановления после комы» (Coma Recovery Scal Revised [90, 116]), которая служит «золотым стандартом» клинического осмотра пациента в хроническом нарушении сознания. Эта шкала не только позволяет оценить минимальные, подчас флуктуирующие признаки сознательной деятельности, такие как «воспроизводимое повторение команды», к примеру, но и разделить степень восстановления сознательной деятельности, разделяя состояние минимального сознания на «плюс» и «минус» в зависимости от сложности восстановившихся функций [15, 36, 37]. Четкое разграничение уровня сознания, делает CRS-R наиболее употребляемой и рекомендуемой среди спектра других шкал [196, 236].

1.5 Эпидемиология хронических нарушений сознания.

Информация о распространённости вегетативного состояния среди населения обрывочна. Это связано с тем, что само понятие ХНС отличается новизной в классической неврологии и связано с появлением возможности адекватной поддержки витальных функций в условиях реанимации.

Существует несколько эпидемиологических исследований, данные для которых были собраны путем анкетирования.

Так в 1977г. Higashi получили сведения о 110 пациентах в 189 госпиталях в Японии, находящихся в ВС[100]. Sato приводит статистические данные о 44 пациентах на 1 млн населения Японии[189]. В свою очередь, эпидемиологическое

исследования с помощью анкетирования в Нидерландах выявило 5 пациентов на 1 млн населения [155], во Франции 483 на 1 млн населения [208], в США 60-100 на 1 млн [46], в Австрии 3,6 на 100 000 [59].

В России не было проведено больших эпидемиологических исследований, однако проводился анкетированный опрос в 15 крупных стационаров разных регионов страны за 3 года (2009-2012гг.), где общее число пациентов с диагнозом ВС составило 747 человек. К наибольшей группе по этиологии относилась группа с ЧМТ – 42,57%, далее по убывающей количество пациентов распределилось на ишемический, геморрагический инсульт и постгипоксические состояния [3].

1.6 Нейрофизиологические исследования хронических нарушений сознания.

Даже при наличии четко запрашиваемых клинических критериев, по которым определяется уровень сознания пациента в его хроническом нарушении, существует множество причин, по которым определение реактивности может быть затруднено. Наличие субклинической эпилептиформной активности, недиагностированные метаболические или инфекционные энцефалопатии, болевой синдром, генерализованный гипер\гипотонус, афазия, апраксия, агнозия, состояние сна, быстрая истощаемость – все это может стать причиной неудовлетворительной клинической оценки уровня сознания у пациента [192].

Тем самым, поиски убедительной картины наличия или отсутствия сознательной деятельности у пациентов в ХНС, требуют обращения к инструментальным методам диагностики.

Классическим методом исследования активности и реактивности коры головного мозга является электроэнцефалографическая регистрация биоэлектрической картины в покое и при функциональной стимуляции: реакция активации, фото-\фоностимуляция. Регистрируются различные паттерны биоэлектрической активности, которые могут быть использованы в качестве оценки степени ареактивности состояния пациента (): медленно-волновая активность [60] в тета-и дельта-диапазоне, бета-ритм, устойчивый к фотостимуляции, в редких случаях обнаружен альфа-ритм, но наиболее часто

наблюдается изоэлектрическая ЭЭГ с ареактивностью коркового ритма в ответ на функциональную стимуляцию [25]. Существуют редкие случаи регистрации «плоской» ЭЭГ (<5мкВ), когда электрическая активность практически отсутствует [212]. Регистрация устойчивых изменений в паттернах ЭЭГ коррелирующая с переходом из ВС в СМС не может быть взята за правило, так как в каждом случае нейрофизиологическая картина индивидуальна [63][91]. Так, преимущественные морфологические варианты церебральной дисфункции при ХНС – диффузное аксональное повреждение, повреждение таламуса или коры головного мозга, могут обуславливать и регистрируемую нейрофизилогическую картину ЭЭГ [120].

Некоторые исследования последних лет дают заключение об удовлетворительном опыте использования ЭЭГ в дифференциальной диагностике между формами ХНС [18–20, 79, 143, 200], однако они подразумевают под собой групповой анализ, а не индивидуальную оценку конкретного индивидуума. Однако, некоторое стандартные элементы, описываемые в нативной ЭЭГ покоя – амплитуда, частота, реактивность [102, 118, 147] – являются эффективными в качестве дополнительного метода определения признаков сознательной деятельности у пациентов в ХНС. Кроме всего прочего, ЭЭГ – это быстрый и безопасный способ, который можно применять бесчисленное количество раз даже в условиях реанимационных палат [127]. Определение патофизиологии повреждения головного мозга может быть также опосредовано определено при помощи ЭЭГ исследования. Так в острой фазе у пациентов с ХНС диффузное снижение амплитуды фонового ритма наблюдается, прежде всего, у пациентов, перенесших остановку сердца [47, 103, 184, 206, 207]; преобладание тета- и дельта активности с при отсутствии альфа часто связано с плохими прогнозами [195, 206, 207]; однако, реактивность ЭЭГ на внешние стимулы связано с благоприятными прогнозами [182]. Очевидно, что отсутствие реактивности по ЭЭГ говорит о крайне неблагоприятном прогнозе [231].

Несмотря на все это, существует мнение, что все-таки паттерны ЭЭГ являются слишком гетерогенным и изменчивым показателем для того, чтобы иметь диагностическое значение [126]

Одной из причин, может быть то, что резидуальная церебральная активность все равно обладает большой сложностью, которая не может быть сведена к единому параметру, как например, измерения амплитуды ЭЭГ являются обязательными для определения смерти мозга во многих странах [101, 206, 234, 240].

Более, учитывая пространственно-временное разрешение ЭЭГ, нужно учитывать, что мозг генерирует свою собственную временную функциональную структуру, которая в значительной степени организована несколькими колебаниями [39] под влиянием, как корковых взаимодействий, так и более глубинных структур - синхронизация нейронных колебаний в разных сетях головного мозга. Так должна функционировать система, участвующая в нормальных когнитивных процессах и патологическом ([80, 150, 199, 220].

Использование мультимодальных вызванных потенциалов в исследовании пациентов, находящихся в состоянии хронически нарушенного сознания, в ряде исследований показало возможность выявления положительного прогноза при восстановлении уровня сознания при травматическом повреждении головного мозга. Так было показано, что при исследовании в ответ на имя у пациентов в перманентном вегетативном состоянии не было зарегистрировано когнитивных вызванных потенциалов (P300) в отличие от некоторых пациентов, находящихся в группе состояния минимального сознания [45, 129, 137, 172]. Кроме того, любые событийно-обусловленные потенциалы (ERPs), выявляемые при исследовании пациентов с ХНС, являются прогностически значимыми [82, 144, 200, 237].

Использование ТМС-вызванных ответов также исследовались у ряда авторов. Так при исследовании моторных зон рук и ног у 19 пациентов с ХНС после гипоксии (n=7) и травмы (n=12) через 6-76 месяцев, некоторые из которых

проявляли никаких признаков сознания, а другие были способны отвечать закрытием глаз, были обнаружены ТМС-вызванные ответы. Лишь в 2 случаях из 19 моторного вызванного ответа не было обнаружено вовсе, что свидетельствовало о глобальном повреждении коры головного[94, 123, 168].

1.7 Функциональная нейровизуализация у пациентов с хроническом нарушении сознания.

1.7.1 ПЭТ.

Структурные изменения, как в случаях гипоксического повреждения коры головного мозга, могут быть неочевидны, поэтому нейровизуализационные исследования головного мозга у пациентов с хроническими нарушениями сознания подразумевают под собой исследование его функциональной сохранности. Так исследования пациентов в вегетативном состоянии при помощи позитронно-эмиссионной томографии указывают на снижение коркового метаболизма до 40-50% от нормы [24, 30, 38, 68, 141–143, 147, 156, 166, 180, 183, 227]. Более того, снижение глобального метаболизма коры головного мозга непосредственно зависит от сроков и этиологии повреждения: так, в некоторых исследованиях, у пациентов в вегетативном состоянии травматической этиологии в персистирующих сроках от начала заболевания метаболизм коры головного мозга был схож с нормой [191]. Однако, при исследовании глобального церебрального метаболизма пациентов в перманентных сроках ХНС различной этиологии он снижался на 30-40% [143], что может быть связано, к примеру, с валлеровской дегенерацией. Однако снижение глобального метаболизма не может быть маркером для вегетативного состояния или комы ввиду того, что и в других состояниях – непатологических – как, например, стадия быстрого сна, глобальный метаболизм коры головного также снижается в среднем на 40% и активируется соответственно пробуждению [147]. Также, при анестезии регистрируется схожее снижение глобального метаболизма, как и при вегетативном состоянии [11, 12, 232]. Разница в метаболизме глюкозы у пациентов в ВС, МСС и здоровых добровольцев выявляется в рассинхронизация участков фронтопариетальной сети: теменно-височной, задней теменной областей, медиальной височной корой, задней

частью поясной извилины и предклинья [28, 134, 204]. При сравнении пациентов в ВС и МСС было зарегистрирован усиление метаболизма глюкозы у пациентов с признаками сознательной деятельности в областях прилежащих к задней поясной извилины и предклинью [158, 202, 203]. Исследования пациентов в перманентных стадиях хронических нарушений сознания при травматическом диффузном повреждении головного мозга выявили двустороннее резкое снижение глобального метаболизма в медиальной префронтальной области, области поясной извилины и таламуса у пациентов с синдромом ареактивного бодрствования по сравнению с пациентами в СМС, чей глобальный метаболизм был так же ниже по сравнению с группой контроля и пациентами, чей уровень сознания восстановился до ясного [161].

1.7.2 Функциональная МРТ с парадигмой.

Визуализация резидуальной активности коры головного мозга в ответ на сенсорную стимуляцию или парадигму у пациентов, находящихся согласно клинической оценке по CRS-R в вегетативном состоянии, внезапно открыло новую страницу в исследовании состояний этих пациентов. Так, при прочтении сказки мамой, у пациента находящегося в перманентном вегетативном состоянии было зарегистрировано усиление кровотока от коры передней цингулярной и височных областей [115], в другом случае было зарегистрировано повышение сигнала от кровотока в зрительной коре и веретонообразной извилине у пациента, также клинически находящегося в перманентом вегетативном состоянии, при демонстрации фотографии его семьи [93]. Решающим звеном в цепочке зарождающейся проблематики, стало исследование, проведенное Owen et al., в 2006 году, в ходе которого пациентке в вегетативном состоянии было предложено два задания: в ходе первого, на просьбу представить, что она играет в теннис, при помощи фМРТ было зарегистрировано повышение кровотока от моторной коры, что соответствовало зонам, активирующимся у здоровых добровольцев группы контроля [29]. Более того, при проведении более сложной парадигмы – просьба «представить прогулку по собственному дому» - было зарегистрировано

увеличение BOLD- сигнала от парагиппокампальной извилины, латеральных отделов премоторной коры, задних отделов теменной коры.

Возникшая парадигма стала основой для использования нейровизуализации в общении с пациентом, который в силу катастрофического неврологического дефицита не способен убедительно отвечать на команды. В нескольких исследованиях, основанных на предварительном сборе данных у здоровых добровольцев, было выдвинута и подтверждена теория, что у ряда пациентов клинически, находящихся в вегетативном состоянии, ответ на вопрос да\нет путем представления определенных действий и активацией соответствующих зон по результатам фМРТ может служить ключом к общению, и тем самым опровергать установленный ранее диагноз вегетативного состояния [157, 221].

1.7.3 Функциональная МРТ покоя.

Функциональная активность головного мозга в покое отправляет нас к вопросу о сознании, как процессу в «системе» [26, 70, 241], которая включает как корковые, так и подкорковые структуры, установленные путем изучения нейро-, патофизиологии и анатомии патологических состояний человека [64, 113, 170], так и на животных моделях [62, 159]. Наличие основных гетеромодальных связанных областей коры устанавливают зоны интереса в вопросе участия головного мозга в процессе сознания [26, 152–154]: медиальная, фронтальная, передняя поясные извилины, задняя часть поясной извилины, медиальная часть теменной коры, предклинье, фронтальная кора, островок, латеральные височные области, ассоциативная кора теменных областей. Подкорковые структуры участвуют как в обеспечении сознательной деятельности так и бодрствования: таламус, ограда, миндалины, базальные ганглии, ядра ретикулярной формации [50, 61, 96, 124, 242].

Функциональная нейровизуализация в покое подтверждает динамическую активность головного мозга медленными (<0,1 Гц) колебаниями BOLD-сигнала (от англ. Blood Oxygen Level Dependent), которые топографически организуются в нейронные сети покоя. Исследование нейронных сетей покоя в данный момент является одним из передовых направлений в современной нейронауке. Это

функционально объединенные совокупности нейронов, которые обладают стабильностью в отношении своих структурных составляющих, однако могут изменять покрытие зон, входящих в их состав в зависимости от состояния или повреждения головного мозга. Первая сеть покоя была описана B. Biswal и соавт. она состояла из первичной моторной коры правого и левого полушарий большого мозга и в настоящее время известна как первичная моторная сеть покоя. В дальнейшем были выделены первичная зрительная СП, слуховая СП и др. В настоящее время существует 10 сетей покоя, стабильно выявляемых у здоровых добровольцев, проходящих исследование при помощи фМРТ.

- сеть пассивного режима работы (Default mode network)
- лобно-теменная сеть контроля (Frontoparietal Control Network)
- лобная сеть внимания (Frontal Attention Network)
- левая сеть рабочей памяти и речи (left Working memory or language Network)
- правая сеть рабочей памяти и речи (right Working memory or language Network)
- сомато-моторная сеть (Somato-motor Cortex Network)
- слуховая сеть (Auditory Cortex Network)
- затылочная зрительная сеть (Occipital Visual Network)
- сеть вентрального зрительного пути (Ventral Visual Network)
- сеть дорсального зрительного пути (Dorsal Visual Network)

Однако, в последнее время в исследованиях сетей покоя по данным фМРТп появились новые названия сетей, такие как left/right Frontoparietal Control Network (=left-/right-WMN) [146], Executive Control Network (объединяющая FPCN, FAN, l-WMN, r-WMN), Salience Network (=FAN) [107, 151, 162, 219]. Большая часть из

представленных сетей является либо комбинацией “старых”, либо приобретают новые названия в зависимости от авторства.

Наиболее стабильная сеть, выявляемая у добровольцев, это сеть пассивного режима работы мозга (СПРРМ, DMN), которая объединяет медиальные отделы лобных долей, задние отделы ангулярных извилин, нижние теменные извилины и супрамаргинальные извилины [7, 51, 52, 98, 99, 145, 163, 186, 201]. Лобно-теменную сеть контроля (ЛТСК,FPNs) составляют левая и правая ангулярные извилины, дорсолатеральная префронтальная кора, средние височные извилины, передние лобные извилины [200].

Несмотря на это, практически все сети объединяют стандартный набор зон [57], коррелирующих с процессами внешнего и внутреннего осознания.

Более того, обращаясь к проблеме сознания, A. Demertzi et al. [57] предлагают снизить феноменологическую сложность термина “сознание” посредством еще одного разделения его на 2 компоненты: внешнее осознание (все, что мы получаем при помощи органов чувств) и внутреннее осознание (или ощущения, независимые от внешнего окружения). Переключение между внешним и внутренним состоянием имеют корреляции не только с очевидными поведенческими реакциями, но и с активностью головного мозга. В частности, было показано, что внутреннее осознание (куда относят дорсолатеральную префронтальную кору (DLPFC) и заднюю теменную кору головного мозга (PPC)) связано с активностью срединных передних поясных/медиальных отделов, а также с задней поясной/корой предклинья. В то же время внешнее осознание (задняя часть поясной извилины коры головного мозга (PCC) / предклинье (Pr) и передняя часть поясной извилины (ACC) / медиальная префронтальная кора головного мозга (MPFC)) коррелирует с активностью латеральных фронто- париетальных височных областей.

Определение связанности нейронов между собой является результатом как тщательного структурно-анатомического исследования [27], так и результатом

качественной математической обработки данных, которая позволяет оценить наличие и выраженность функциональных связей между различными участками головного мозга, взятыми за основу как зона интереса (англ., ROI - Region of Interest). Понимание изменений внутри нейронных сетей и качество связи между различными элементами сетей может иметь важное клиническое значение. Так, в процессе построения и анализа сетей используются функциональная и эффективная коннективности, которые в совокупности могут представить полную картину функционирования элементов сознания, а также их влияние друг на друга [13, 31, 225]. ФК – это показатель, который отражает схожесть временных характеристик паттернов нейрональной активности и выражается с помощью коэффициента корреляции между активными зонами головного мозга, таким образом указывая на вовлеченность определенных зон в функционально-значимый процесс. При помощи этого метода обработки данных фМРТ становится возможным также определение структуры функциональных взаимоотношений, например между корой головного мозга и таламусом [55, 99, 148, 224]

Исследования функционального состояния головного мозга в покое у пациентов в вегетативном состоянии в сравнении с пациентами в состоянии минимального сознания приводят к тому, что роль СПРРМ (DMN) становится одной из наиболее значительных. При оценке синхронности сигнала, соответствующего СПРРМ, среди анатомически удаленных друг от друга зон, выявляется его рассинхронизация у пациентов с ХНС по сравнению со здоровыми добровольцами, а также отсутствие сигнала от некоторых удаленных участков как в связи с их анатомическим отсутствием, так и вследствие функциональной дезинтеграции внутри сети [32, 222].

1.7.4 Теория графов в фМРТ покоя

В последнее время, исследователи головного мозга обращаются к математическим алгоритмам для описания взаимодействия определенных зон головного мозга, для кластеризации и дифференцирования определенных паттернов активности. Так, Salvador et al. [186] построили полный коннектом здорового мозга. Основываясь на общепринятом атласе зон Automated Anatomical

Labeling (AAL), был определен 90-вершинный групповой коннектом на 12 здоровых добровольцах. Используя подходы теории графов удалось описать топологию “тесного мира”. Было показано, что коннектом человека характеризуется высокой локальной кластеризацией и короткой длиной маршрута распространения сигнала между регионами мозга. С помощью иерархической кластеризации (hierarchical clustering) и многомерного анализа (multidimensional scaling analysis) было выявлено несколько главных функциональных кластеров: кора четырех долей (лобная, височная, (пре-)моторно-теменная, затылочная), медиальная височная доля, подкорковые ядра.

В похожем исследовании частотно-зависимых спонтанных колебания BOLD-сигнала Achard et al. [9, 10] обнаружили, что топология “тесного мира” больше всего характерна для низкочастотных сетей (0,03-0,06 Гц), а распределение степеней вершины соответствует обрезанному экспоненциальному распределению, которое обеспечивает устойчивость к случайным сбоям сети, по сравнению с безмасштабным или степенным распределением, а также выявили хабы - несколько гетеромодальных регионов ассоциативной коры. В результате исследования Wang et al. [228] топологической организации функциональных сетей головного мозга, построенных по двум атласам - AAL и ANIMAL-Automatic Nonlinear Imaging Matching and Anatomical Labeling, было показано, что функциональные сети спонтанных колебаний головного мозга демонстрируют робастную топологию сети “тесного мира”, а также был подтвержден тот факт, что распределение степеней вершин подчиняется экспоненциальному закону распределения, что говорит о стабильной внутренней архитектуре сетей головного мозга в состоянии покоя. Обнаружены значительные различия в нескольких топологических параметрах (“тесный мир” и эффективность сети) между двумя наборами сетей, например, общая эффективность сети AAL выше, чем в сети ANIMAL. Это важно, так как все современные методики построения сетей основаны на шаблонах атласов. Наибольший интерес представляет работа He et al. [228], которые продемонстрировали модульную структуру сетей покоя. Было определено, что сети покоя головного мозга человека оптимально разделяются на

5 модулей: сомато-сенсорный/моторная + слуховая, зрительная сеть, сеть внимания, сеть пассивного режима, вегетативная (лимбическая/паралимбическая) + подкорковая сети.

При использовании алгоритма обнаружения модулей на полученных модулях определялись подмодули, что говорит о иерархической модульности сетей покоя.

Были продемонстрированы существенные различия между структурой сетей модулей и общей сетью всего мозга, что, предположительно, является паттернами специфической организации модулей. Определенные наборы вершин и ребер, вовлеченные в разные модули оказались важны для поддержания связности и стабильности функциональных сетей. Meunier et al. (2009b) построили сеть из 1808 вершин и используя метод многоуровнего определения модулей, подтвердили иерархическую модульность сетей покоя, выделив пять главных модулей в сети: медиальная затылочная, латеральная (боковая) затылочная, центральная, лобно-теменная, лобно-височная системы. Затылочные модули имеют меньшую субмодульную организацию по сравнению с остальными, значит есть отличия в организации функционально-специализированных субмодулей (подсистем), что согласуется с результатами работы He et al. (2009b). Анализ роли узлов показал, что связывающие узлы и внутримодульные соединения больше сосредоточены в задних модулях, содержащих ассоциативные зоны. Все представленные работы описывают спонтанные колебания головного мозга здоровых людей, однако большой интерес представляют функциональны коннектомы при хронических нарушениях сознания, наличие модулей и их организация.

Возможно, данный подход теории графов поможет обозначить ключевые системы, участвующие в сознательной деятельности.

Определение и характеристика структуры сетей головного мозга может помочь определить группу анатомически и функционально связанных компонент, которые относятся к определенным биологическим функциям. Используя

различные меры из теории графов можно не только найти количество связей в здоровом и поврежденном головном мозге, но и определить пути передачи информации внутри этой сети, выявить наиболее важные вершины сети (хабы) и понять, как распределяется информация.

1.8 Фундаментальный подход к исследованию сознания.

1.8.1. Исторические аспекты фундаментального исследования сознания.

В настоящее время одним из наиболее интересных направлений нейронауки являются фундаментальные исследования процесса сознания. С развитием вычислительной техники в 1940-х гг. стало возможным моделирование нейронных сетей, что определило совершенно новый взгляд на воспроизведение функций нейронов с выделением значимых оперирующих элементов и алгоритмов их действия. Интерес и новизна предложенного математиками подхода состояла в том, что нервная система описывалась как группа взаимосвязанных элементов — нейронов, а нейронная сеть — как способ обобщить получаемую информацию, преобразуя ее в функцию. Таким образом, была предложена процессорная модель функционирования головного мозга. В ней глобальные процессы, в том числе отвечающие за когнитивную работу головного мозга, считаются результатом работы нейронных ансамблей. Наличие связи нейронных ансамблей и информации, полученной от органов чувств, снова привела к вопросу о механизме, по которому осуществляется считывание и декодирование информации, приходящей извне.

Система, в которой предполагается отсутствие статических процессов, но возможно спонтанное изменение соответственно информационной среде, кажется одновременно сложной и простой. Согласно теории Hebb, обучение нейронов происходит благодаря изменению силы синаптических связей в результате частой стимуляции извне и изнутри [97]. Эта идея сочетает в себе классическое представление о физико-химических силах с новыми возможностями сложного многоуровневого изменения системы в результате воздействия (пластичности).

Возникло представление о новых связях, которые могут быть скомбинированы систематически, согласно иерархично выполняемым функциям.

Функциональная и анатомическая иерархичность, по принципу которой построена деятельность головного мозга, предполагает глобальность выполняемой им работы. Однако многокомпонентность и комплексность некоторых функций, подразумевающих под собой пре- и пост-процессинг, не под силу для осуществления единственным нейроном, который классически рассматривается как структурно-функциональная единица нервной системы. Каркасом для сложных когнитивных процессов становится не один или несколько нейронов, а сложная нейронная сеть, работа которой не описывается линейным уравнением. Благодаря селекции и естественному отбору становится возможным объединение нейронов в организованные системы, которые способны распознавать и обрабатывать информацию разного уровня сложности. Такие организованные системы нейронов и формируют нейрональные карты. Более того, абстрактное представление о взаимодействующих системах, объединенных в сети, преобразуется в стройную иерархичную структуру с очерченной локализацией и определенным алгоритмом формирования функционирования процесса сознания. В данном контексте пересматриваются классические представления о структурно-функциональной системе работы головного мозга, дополняясь новыми возможностями и принципами функционирования. Появляется представление о двух уровнях регистрации, обработки, хранения и использования информации с проводимой категоризацией воспринимаемых импульсов, которые распределяются в стабильные информационные узлы (хабы). Эти узлы, в свою очередь, объединяются в устойчивое динамическое ядро, совмещающее информационные потоки извне (через анализаторы) и изнутри. При этом, глобально, если значимая часть динамического ядра утрачивает свою способность к интегрированию, то и вся его деятельность в целом перестает быть возможной. Интегрированность элементов и обрабатываемой информации вписывается в анатомию таламо-кортикальной системы и определяет сложность и динамичность ее работы: сознательное поведение зависит от взаимодействия между активирующими

системами головного мозга. Данная система объединяет кортико-кортикальные, кортико-таламические и таламо-кортикальные связи, которые структурно обеспечивают динамический повторный вход и формирование петель возбуждения (re-entry) [65, 67]. Именно таламо-кортикальные связи способны синхронизировать возбуждение в коре головного мозга. Таламо-кортикальная система едина, однако она включает в себя большое количество функционально-специализированных элементов, которые активируются селективно. В результате подразделения на подсистемы возможна дополнительная специализация элементов и интеграция их функций, что позволяет элементам быстро и эффективно взаимодействовать между собой как внутри большой системы, так и в маленьких элементах нейронных ансамблей. Подобная организация системы подчеркивает сразу как функциональную и динамическую специализацию, так и интеграцию отдельно входящих в нее элементов, при этом система должна обладать высокой степенью сложности и быть высокодифференцированной. Моделирование таламо-кортикальных взаимодействий может заключаться в единой синхронизации ритмических колебаний (в гамма-диапазоне) во временном диапазоне. Возбуждение возникает в ходе согласования работы двух петель таламо-кортикальной системы (базового и специфического уровня), чью работу модулирует ствол головного мозга. С другой стороны, масштабные ритмические колебания коры головного мозга, отражающие активность глобальных процессов, таких как сознание, могут также действовать и согласно конкурентному подходу, когда более значимый процесс возбуждения становится доминирующим [35, 140, 148, 150].

Нейронными коррелятами сознания считаются связи между нейронами, которые достаточны для акта обработки информации. Именно обработка информации считается ключевой характеристикой процесса формирования сознания [13, 131, 171, 220].

Основные подходы к построению количественной теории систем, обладающих сознанием, связаны с понятиями количества информации и

сложности. Теория интегрированной информации в исследовании хронических нарушений сознания [66, 215].

Исследование процесса сознания как системы, элементы которой дифференцированы и интегрированы, потребовало дополнительного теоретического взгляда, позволяющего по новому взглянуть на проблему оценки уровня сознательной деятельности [41, 148].

1.8.2 Теория интегрированной информации.

Новый математический взгляд на понимание процесса сознания, нашедший применение в клиническом и нейрофизиологическом исследовании пациентов с нарушением сознания, отражает теория интегрированной информации Дж. Тонони. Первостепенная аксиома этой теории крайне проста – она утверждает, что сознание существует. В остальном автор постулирует ряд положений, которые становятся теоретической основой для математического подхода к пониманию процесса сознания.

Сознание – это сложный, многокомпонентный, структурированный набор комбинаций состояний системы и ее связей, в условиях беспрерывно получаемого опыта [197]. Получаемый опыт специфичен и эксклюзивен, он принципиально отличается от любого другого возможного приобретаемого опыта. Получаемый опыт – это единое целое, которое нельзя разделить на составляющие независимые компоненты, т.к. они интегрированы. Состояния системы изменяются селективно благодаря работе определенных сложных иерархичных механизмов, которые могут генерировать информацию под воздействием эффективных факторов.

Механизмы внутри состояний генерируют интегрированную информацию, которую нельзя разделить на множество независимых частей, так как для феномена генерации необходимо минимальное информационное пространство.

Более того, генерация сознания эксклюзивна во времени - то есть в единый момент времени доминирует единственное состояние сознания.

Теория интегрированной информации предполагает, что механизмы в состоянии сознания являются непрерывно связанными с определенными концептуально скоординированными структурами, которые максимально

объединены друг с другом и выделяются вне зависимости от качества внешнего воздействия. Каждый специфический механизм работает по принципу «причина и следствие», то есть его работа строится вследствие выбранных альтернатив. Таким образом, образующие пары причинно-следственных элементов уникальны и могут существовать только вследствие интеграции информации внутри определенного состояния. Причина – это корреляция последовательно наблюдаемых событий, которые дают начало передаче взаимной информации от одного элемента к другому внутри системы. В покое обнаружить причинный элемент в системе механизмов, которые образуют интегрированную сеть наблюдаемых событий, невозможно. Однако, если возбудить систему извне, можно построить модель причинно-следственных связей, в которой один из элементов будет неизбежно являться следствием, считая, что система едина и интегрирована [150, 160].

В работе Дж.Тонони [213] была предложена идея определения интеграции информации в системе с помощью поиска метода разделения ее на две части, минимально связанные между собой. Соответствующая величина измеряет, насколько система «несводима» к сумме своих частей, и именно этот аспект был положен в основу теории сознания как интегрированной информации. Важное значение имеет также то, что предлагаемая в теории мера интегрированной информации основана на причинно-следственных связях между элементами системы, а не на статистических корреляциях, как стандартные меры количества информации [41, 214, 215, 218].

Теория интегрированной информации имеет своих оппонентов [44]. Помимо концептуальных возражений, известной технической проблемой является огромная математическая сложность нахождения интегрированной информации, делающая ее точное вычисление практически невозможным даже для модельных систем, содержащих не больше дюжины элементов [167]. Этот факт крайне затрудняет прямую экспериментальную проверку теории.

В то же время были получены экспериментальные свидетельства в пользу общей идеи сочетания интеграции и дифференциации информации в динамике

системы как необходимого условия наличия сознания. Это нашло отражение в работах по определению интегративного индекса сознания [41, 148, 188].

1.9 Интегративный индекс сознания (букв. «индекс пертурбационной сложности») – теоретически обоснованный способ определения сознательной деятельности у пациентов с ХНС.

В конечном счете, чтобы иметь право на существование любая теория должна быть проверена эмпирически. Такие важные вопросы, как нейроанатомия, нейропсихология и нейрофизиология сознания в первую очередь останавливаются на этапе поисков нейронных коррелятов сознания. Причинно-следственный подход теории интегрированной информации может быть полезным в установлении роли кортико-таламической системы и кортико-кортикальных взаимодействий в механизмах сознания, и наличия доминирующих механизмов в сознательном состоянии.

Это стало возможным благодаря сочетанию математического подхода и клинических исследований. Благодаря прогрессу нейрофизиологических и нейровизуализационных методик диагностики, стало возможным обследование как здоровых добровольцев в ясном сознании, так и такой категории пациентов, как пациенты с нарушением сознания.

Casali и соавт. в 2013, разработали количественную меру, основанную на теории интегрированной информации [213], которая может служить показателем сознательного потенциала независимо от входящего сенсорного стимула, возможного моторного ответа, или непосредственного участия пациента в исследовании. Полученный ответ дает представление о том насколько система внутри интегрирована и дифференцирована. Эта мера получила название интегративного индекса сознания, или буквально индекса пертурбационной сложности (pertrubational complexity index, PCI), и вычисляется путем анализа ответов электрической активности, вызванных при помощи транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) и регистрируемых с помощью электроэнцефалограммы (ЭЭГ): этот показатель измеряет комплексность и

пространственно-временную структуру паттерна детерминированного коркового возбуждения, которое вызывается неинвазивной стимуляцией коры головного мозга [41]. Физический смысл индекса заключается в оценке того, насколько распространение электрического сигнала в головном мозге является сложным. Другими словами, измеряя электрофизиологическую активность после стимула ТМС, возможно не только проследить распространение сигнала по поверхности коры головного мозга, но и сказать, насколько это распространение «осмысленно». Высокая степень сжимаемости ТМС-вызванного, пространственно-временного паттерна активности подразумевает упорядоченную и «не очень сложную» систему, в то время как низкая степень сжимаемости говорит о комплексной, высоко информативной системе связей коры головного мозга. Предполагается, что при различных состояниях сознания (например, глубокий сон, наркоз, вегетативное состояние и т.д.) индекс, отражающий сложность обработки поступающего извне сигнала в головном мозге, будет уменьшаться, относительно максимального значения, получаемого при бодрствовании.

Таким образом, в случае нарушения сознательной деятельности стало возможным оценить насколько система дезинтегрирована или недифференцирована (рисунок 2).

Рисунок 2 - Сознательная система в норме и ее нарушения согласно теории интегрированной информации

Результаты, представленные Casali и др., 2013 показывают, что у здоровых людей во время бессознательного состояния – это глубокая стадия сна или во время проведения анестезиологического пособия (исследовались такие препараты как мидазолам, ксенон, и пропофол), - интегративного индекса сознания (PCI) существенно ниже по сравнению с бодрствованием. Более того, PCI при

исследовании пациентов в состоянии минимального сознания выше, чем у пациентов находящихся в вегетативном состоянии, и соотносится с данными, полученными у пациентов с синдромом «запертого человека» (locked-in), которые, как известно, находятся в ясном сознании [41, 148, 187].

Таким образом, изучение сознания требует междисциплинарного подхода. В частности, теория интегрированной информации нашла свое применение в выявлении сознательной деятельности у пациентов с ХНС. Математический расчет интегративного индекса сознания (PCI) позволяет не только описать степень комплексности работы таламо-кортикальной системы, но и дает возможность эмпирически оценить состояние сознания.

Таблица 1. Сравнение нейрофизиологических и нейровизуализационных методик в диагностике ХНС

Метод	Что измеряет?	Сильные стороны	Ограничения	Пространственное разрешение	Информативность	Стоимость	Доступность
ПЭТ	Метаболизм	Оценивает энергопотребление нейронов	Лучевая Нагрузка	+	+	++	-
фМРТ	Кровоток	Наличие синхронизированного сигнала от кровотока анатомических зон в покое и при выполнении заданий	Артефакты от любого движения, Невозможно проведение при наличии металлических предметов	+	+	+	+
ЭЭГ	Спонтанная электрическая активность	Доступные, воспроизводимый, портативный и дешевый способ быстро оценить общее состояния коры головного мозга	Мышечные, акустические, зрительные артефакты	-	+	-	++
ТМС-ЭЭГ	Спонтанная электрическая активность	Навигация	Мышечные артефакты, артефакты от щелчка, надавливания катушкой на электроды	-	++	++	--

Определение минимальных признаков вывело важность точной диагностики как клинической, так и инструментальной на совершенно другой уровень (таблица 1). Утверждения термина состояния минимального сознания, а также разработка шкалы CRS-R для определения флуктуирующих признаков сознательной

деятельности, определило необходимость объединения накопленных результатов нейрофизиологических и нейровизулизационных исследований и расширение диагностического подхода к этой сложной когорте пациентов.

Завершая обзор современной литературы о проблеме ХНС, следует обратить внимание, что, несмотря на значительные достижения в данной проблеме, дискуссии по вопросу о том, какие методы, клинические, нейрофизиологические или нейровизуализационные, являются наиболее объективными в оценке сознания при его хроническом нарушении. Этот факт и определил цель и задачи нашей работы.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объем и методы исследования.

Основой настоящей работы стала оценка диагностической значимости современных клинических и инструментальных методов обследования пациентов с хроническими нарушениями сознания в перманентных сроках от повреждения головного мозга различной этиологии для определения уровня их сознательной деятельности.

Для решения поставленных в диссертационной работе задач были проведены: скрининговый анализ медицинской документации с выявлением основных диагностических сложностей, связанных с клинической постановкой диагноза ХНС; клинический осмотр пациентов с помощью шкалы выхода из комы (CRS-R); нейрофизиологическое исследование головного мозга, включающее рутинную ЭЭГ и методику ТМС-ЭЭГ с последующим расчетом интегративного индекса сознания (PCI); нейровизуализационное исследование головного мозга (фМРТп, с выявлением СПРРМ и построением функционального коннектома).

Согласно поставленным задачам все испытуемые были отнесены к 4 группам анализа:

1) **общая группа пациентов с ХНС,** чьи медицинские документы проходили скрининговый анализ отечественного опыта установления диагноза в различных регионах РФ (n=91, средний возраст 36,8±9,2 лет, от 18 до 76 лет; 57% мужчин, 43% женщин). Сколько травматических и сколько нетравматических. Перечислите причины нетравматических. Данная группа пациентов была собрана для анализа отечественного опыта установления диагноза ХНС, выявления причин ошибок в диагностике и дальнейшего составления алгоритма обследования пациента после выхода из комы.

Из этой группы были выделены две группы больных в зависимости от формы ХНС.

2) группа пациентов с ХНС, находящихся согласно клинической оценке в вегетативном состоянии (n=12, средний возраст 34,5±22, от 21 до 61 года). Из них сколько травматических и сколько нетравматических.

3) группа пациентов с ХНС, находящихся согласно клинической оценке в состоянии минимального сознания (n=10, средний возраст 39,9±31, от 31 до 53 лет). Из них сколько травматических и сколько нетравматических.

4) здоровые испытуемые в ясном сознании (n=20, средний возраст 36,5±15,16, от 24 до 46 лет).

У всех здоровых испытуемых в анамнезе исключались пароксизмальные состояния (эпилептические припадки) на протяжении всей жизни, а также наличие металлических включений в голове. Данная группа была необходима для проведения статистической обработки нейрофизиологических и нейровизуализационных данных.

Группы пациентов клинически находились в стабильном соматическом состоянии, у них отсутствовала эпилептиформная активность на ЭЭГ, не было металлических включений в голове. Все находились в перманентных сроках от начала заболевания: >3 месяцев в случае нетравматического повреждения головного мозга, >12 месяцев в случае травматического повреждения. В 2 группе преобладали пациенты с гипоксическим повреждением головного мозга (9 чел.;75%), как и в группе СМС (3 группа), где 70% (7 чел.) пациентов перенесли нетравматическое повреждение головного мозга. Таким образом, изучаемые группы были однородны.

Краткая характеристика групп представлена в таблице 2. В группе здоровых испытуемых преобладал женский пол.

Таблица 2. Краткая характеристика исследуемых групп

Группа	N (чел.)	Средний возраст ± St. Dev.	Пол	
			Мужчины	Женщины
Пациенты с предположительным диагнозом ХНС	91	36,8±9,2	52 (57,1%)	39 (42,9%)
Пациенты в ВС	12	34,5±22	6 (50%)	6 (50%)
Пациенты в СМС	10	39,9±31	7 (70%)	3 (30%)
Здоровые испытуемые	20	36,5±15,16	5 (25%)	15 (75%)

Для достижения поставленных целей и задач нами применялись следующие методы:

1. Ретроспективный анализ выписных эпикризов. Мы проанализировали медицинские документы пациентов с предположительным диагнозом ХНС, направленные на консультацию в ФГБНУ «Научный центр неврологии» в период с 2014-2016гг., где содержались диагноз, анамнез и течение заболевания. Суждение о наличии у пациента ХНС и его причине также складывалось из сведений о неврологическом и общем статусе больного на момент включения в исследование, а также результатов основных лабораторных и инструментальных методов обследования. На основании полученных данных диагноз ХНС подтверждался или пересматривался. Одновременно проводился анализ причин выявленных неточностей диагностики ХНС (n=91) и включение пациентов в исследование согласно критериям включения.

2. Клинический метод заключался в осмотре пациентов с ХНС с применением специальных текстов для оценки уровня сознательной деятельности, а также в оценке пациентов по шкале CRS-R.

2.1. Применялись следующие клинические тесты: стартл-рефлекс, тест с зеркалом, реакция на имя пациента, болевой раздражитель. При оценке неврологического статуса заключение об уровне сознания пациента формулировалось на основании указания на следующие факты: наличие или отсутствие фиксации взора, реакции пациента на боль и другие внешние

раздражители, способности выполнять простые команды, а также восстановления цикла «сон-бодрствование» (n=22).

2.2. Шкала выхода после комы (Coma Recovery Scale- Revised) (Giacino, 2004) (приложение 1) была использована для стандартизированной комплексной оценки уровня сознательной деятельности у пациентов после тяжелых повреждений головного мозга травматического и нетравматического генеза вышедших из коматозного состояния (n=22). В работе была использована валидизированная русскоязычная версия.

3. Нейрофизиологический метод – включал в себя проведение **ТМС-ЭЭГ с расчетом интегративного индекса сознания (Pertrubational Complexity Index).** Метод основан на совмещении транскраниальной магнитной стимуляции и электроэнцефалографии высокого разрешения с последующим анализом ТМС-вызванных ответов, регистрируемых с помощью ЭЭГ и последующим расчётом количественной меры сознательного состояния пациента – интегративного уровня сознания (PCI).

4. Нейровизуализационный метод включал в себя функциональную МРТ покоя и оценку функциональной коннективности.

4.1. Функциональная МРТ покоя (n=22). Данный нейровизуализационный метод позволяет объективизировать характеристики спонтанной активности нейронных сетей покоя головного мозга за счет определения сети пассивного режима работы мозга (СПРРМ), как признака, выявляемого при повышении уровня сознания у пациентов в ХНС.

4.2. Оценка функциональной коннективности с помощью выявления особенностей структуры коннектома. Имея результаты фМРТп с выявленными зонами, соответствующих спонтанной нейронной активности, была выполнена методика построения коннектома с установлением сохранности сильных функциональных зон, что может быть применено как дифференциальная диагностика ясного сознания и различных форм ХНС.

5. Статистическая обработка данных. Для статистической обработки полученных данных использовался пакет Statistica 7,0, BioMedical Data Analysis Package (SSP v.2.0e), CONN functional connectivity toolbox, version 17b, SPM12 на платформе программного продукта MatLab R2012b. Каждая проводимая методика требовала детальной компьютеризированный статистической обработки, которая представлена отдельно для каждого метода.

Описание методики ТМС-ЭЭГ с вычислением интегративного индекса сознания (PCI).

ТМС-ЭЭГ - это метод, на основе которого с помощью магнитного стимулятора наносится короткий импульс переменного магнитного поля, который вызывает деполяризацию мембраны и генерацию потенциала действия в нейронах [109, 122, 164, 226]. Распространение ответа на стимуляцию во времени и пространстве регистрируется с помощью электродов ЭЭГ. Под каждым каналом ЭЭГ регистрируется ТМС-вызванный потенциал. Необходимость усреднения с целью повышения соотношения сигнал/шум определяет использование для проведения исследования навигационных систем транскраниальной магнитной стимуляции, которые позволяют, во-первых, точно локализовать стимулируемую точку и контролировать удержание катушки стимулятора в заданной позиции, а во-вторых, в случае стимуляции у пациентов с поражением головного мозга, выбирать визуально интактную ткань. Кроме того, навигационные системы и совмещение с МРТ необходимо для последующей пост обработки и вычисления интегративного индекса сознания PCI.

Исследование проводилось на аппарате ТМС-ЭЭГ eXimia Nexstim (Финляндия).

На первом этапе всем пациентам (n=22 чел) и здоровым добровольцам (n = 20 чел) проводилось МРТ для получения анатомических данных в режиме 3D-T1 градиентное эхо (T1-mpr) с получением набора из 176 сагиттальных срезов, покрывающих весь объем вещества мозга.

Производилась загрузка данных МРТ в систему транскраниального магнитного стимулятора NBS eXimia Nexstim. В нашем исследовании применялась система навигационной транскраниальной магнитной стимуляции (нТМС) eXimia Nexstim (Финляндия).

Регистрация ЭЭГ осуществлялась с помощью 60 электродов, кроме того, параллельно осуществлялась запись электроокулограммы. Использовался электроэнцефалограф eXimia Nexstim, частота дискретизации 1450 Гц. Заземляющий и референтный электрод располагались на лбу испытуемого. Импеданс электродов в среднем был более 5 кОм.

Проведение ТМС-ЭЭГ исследования и анализ получаемых результатов сопряжены с рядом сложностей, основной из которых является борьба с многочисленными артефактами. К основным артефактам относятся: артефакт от магнитного стимула, артефакт от мышечного сокращения, индуцированного стимулятором, артефакт от "щелчка" стимулятора, артефакт от моргания и др. Мы использовали методы устранения артефактов как непосредственно во время исследования, так и при пост-обработке:

- Проведение предварительного картирования с определением точки стимуляции с наилучшим вызванным ЭЭГ ответом и наименьшими артефактами. Точка определялась вблизи саггитальной линии, напряженность магнитного поля составляла от 80 до 110 В/м.

- Для каждого пациента и здорового добровольца проводилось минимум две сессии стимуляции с общим количеством усредненных стимулов не менее 100. У здоровых для стимуляции были выбраны медиальные отделы моторной коры и медиальная префронтальная кора доминантного полушария, у пациентов по возможности были выбраны аналогичные зоны (в случае грубого поражения исследовалась гомологичная зона противоположного полушария). Для каждой точки у каждого испытуемого ориентация катушки с магнитного стимулятора была подобрана индивидуально с учетом величины вызываемого мышечного артефакта, однако контролировалось тангенциальное положение относительно головы. Во время нанесения последовательных стимулов положение катушки стимулятора

контролировалось с помощью навигационной системы. Интенсивность стимуляции определялась по величине расчетной напряженности электрического поля в точке стимуляции. У здоровых эта цифра колебалась от 80 до 100 В/м, у пациентов от 100 до 120 В/м. Во время проведения исследования все испытуемые находились в состоянии бодрствования с открытыми глазами. Для маскировки "щелчка" магнитного стимулятора использовались наушники с белым шумом. Стимулы давались с рандомным межстимульным интервалом от 2000-2300 мс и задержкой от перезарядки стимулятора 1000 мс.

Для выявления и анализа ТМС вызванных ответов запись ЭЭГ была обработана в BioMedical Data Analysis Package (SSP v.2.0e). После усреднения, каналы с некачественным сигналом и с артефактами были исключены из дальнейшего анализа. Сигналы были отфильтрованы полосовым фильтром (2-80 Гц), их размерность снижена до 362,5 Гц, изменен монтаж (в качестве референтного использован средний электрод).

Физиологические артефакты (саккады, зрительные, мышечные, сердечный ритм) и ТМС-вызванные артефакты были удалены с помощью метода независимых компонент.

Для решения обратной задачи ЭЭГ, т.е. наложения источников электрической активности на индивидуальную анатомию головного мозга, данные МРТ были сегментированы на скальп, череп и поверхность головного мозга (серое вещество) с помощью разбиения на 3000 источников - трехсферная BERG модель [23]. Координаты электродов ЭЭГ, полученные из системы Nexstim, были сопоставлены с поверхностью головы. Вызванные ответы ЭЭГ были локализованы на поверхность головы с помощью решения обратной задачи с взвешенной минимальной нормой.

Статистически значимые ТМС вызванные ответы были оценены с помощью непараметрической бутстрэп статистики. Каждый источник активности был централизован и нормализован относительно среднего и стандартного отклонения

от его базового уровня (от -400мс до -1мс). Затем была получена замещенная средняя базовая активность путем случайной перестановки предстимульного интервала времени для каждого источника и вычислено абсолютное максимальное значение замещений среди источников. Количество повторов этой процедуры определялось исходя из фиксированного размера распределения, равного 40000 точек. В полученном распределении абсолютных максимумов было выбрано 100 процентов для оценки значимого порога для всех нормализованных источников.

Для кортикальных источников, активирующихся под действие ТМС стимула, на постстимульном интервале (от 1 мс до 300 мс) было построено пространственно-временное распределение с уровнем значимости =0.01. Полученная матрица источников SS(x,t) была бинаризована, то есть:

$$SS(x,t) = \begin{cases} 1, & \textit{для статистически значимых источников} \\ 0, & \textit{для статистически незначимых источников} \end{cases}$$

Источники в матрице SS(x,t) сортированы снизу вверх в соответствии с их общей активностью в течении всего постстимульного периода времени.

В основу оценки сложности полученного распределения кортикальных источников лег алгоритм Лемпеля-Зива [243, 244]. Эта мера cL аппроксимирует количество избыточной информации, содержащееся в строке, путем оценки минимального количества паттернов, необходимых для описания последовательности. Бинарная матрица с высокой мерой сложности требует большего количества различных паттернов, чем бинарная матрица с низкой мерой сложности (которая может быть сжата с помощью нескольких паттернов, используемых для устранения избыточности без потери информации). Алгоритм сканирует каждую строку матрицы и ищет подстроку последовательных элементов. Асимптотическое поведение cL для случайной строки $LH(L)/log_2L$, где $H(L)$ - энтропия источника.

H(L)=-p1log2(p1)-(1-p1)log2(1-p1)

p1- доля единиц, которые содержит бинарная матрица длиной *L*.

PCI определяется как нормализованная мера сложности Лемпеля-Зива cLTMC вызванного пространственно-временного паттерна активности коры головного мозга *SS(x,t)*:

PCI=cL= cLlog2LLH(L)

Описание методики функциональной МРТ покоя.

Функциональная МРТ (фМРТ) представляет собой МРТ-методику, позволяющую косвенно оценить функциональную активность различных участков головного мозга. В основе методики лежит регистрация от вокселов головного мозга BOLD-контраста (blood oxygen level-dependent contrast – сигнал, зависимый от уровня насыщения крови кислородом), который характеризует соотношение оксигемоглобина (диамагнетик – повышает МР-сигнал) к дезоксигемоглобину (парамагнетик – подавляет МР-сигнал) в крови. То есть, регистрация BOLD-контраста, характеризуя метаболические потребности головного мозга, косвенно даёт представление о нейрональной активности. Эта процедура может проводиться без предъявления каких-либо парадигм, то есть в состоянии относительного покоя – фМРТ покоя (фМРТп). Спонтанное повышение активности в той или иной области головного мозга соответствует изменению параметров гемодинамики с целью обеспечения необходимых для энергетических потребностей нервной ткани, что приводит к снижению уровня дезоксигемоглобина и повышению уровня оксигемоглобина. При нейровизуализации это явление характеризуется усилением интенсивности сигнала на серии T2*-изображений, количественная оценка которых позволяет косвенно определить степень нейрональной активности. Применение фМРТп подразумевает анализ спонтанных низкочастотных колебаний (менее 0,1 Гц) BOLD-сигнала в получаемых при обследовании временных последовательностях. Такие низкочастотные колебания в состоянии покоя отражают своего рода базальную нейрональную активность и по ряду признаков не являются

артефактами (например, вследствие дыхательных движений, биения сердца или тока ликвора). В контексте, что нейроны обладают спонтанной активностью даже при отсутствии участия в выполнении той или иной задачи, можно предполагать, что их сходная активность может служить инструментом поддержания имеющихся функциональных систем, в том числе и сознательной деятельности. Схожесть частотных характеристик выявляемой при фМРТп активности в анатомически удалённых друг от друга участках головного мозга называется функциональной коннективностью (ФК). Считается, что этот феномен коактивации удалённых друг от друга областей головного мозга в состоянии покоя характеризует функциональные взаимосвязи в рамках центральной нервной системы, играющие ключевую роль в обеспечении и поддержании сложных когнитивных процессов и своеобразной «дежурной готовности» головного мозга к реакции на поступающую эфферентацию. Различные паттерны (характер распределения и уникальные частотные параметры) спонтанной нейрональной активности, выявляемой при фМРТп, формируют так называемые сети покоя (СП). В настоящее время применяют несколько методов обработки данных фМРТп, позволяющих оценивать ФК и выявлять СП: кластерный анализ, анализ первичных компонент, анализ на основе выбора зоны интереса, анализ независимых компонент. В случае анализа независимых компонент необходимости в выдвижении гипотезы заранее нет. Этот метод относится к модель-независимым, и его применение позволяет оценить ФК в пределах всего головного мозга. Это позволяет выявить широкий спектр СП, которые затем можно подвергнуть вторичному анализу и групповому сравнению. Сеть пассивного режима работы мозга (СПРРМ) является наиболее стабильно выявляемой. К СПРРМ относят такие функционально связанные между собой участки головного мозга, как поясные извилины и задние отделы предклинья (поля Бродмана (ПБ) 29/30, 23/31), средние (ПБ39) и нижние (ПБ21) височные извилины, надкраевые (ПБ40) и ангулярные (ПБ39) извилины и участки лобных долей, включая верхние (ПБ8) и средние (ПБ11) лобные извилины, медиальную префронтальную и фронтальную кору (ПБ24/10, 32). Нередко к СПРРГМ относят

также гиппокампальную формацию, включающую собственно гиппокамп, зубчатую извилину, основание, предоснование, парасубикулюм и энториальную кору. При выполнении парадигм активность в пределах СПРРМ снижается и восстанавливается при возвращении к состоянию относительного покоя. Функциональная роль этой СП, по мнению многих исследователей, заключается в обеспечении, в первую очередь, когнитивных процессов путём перераспределения нагрузки на имеющиеся «нейрональные ресурсы» в пользу наиболее значимых для осуществления предстоящей или текущей задачи. А ее наличие связано с интеграцией когнитивных и эмоциональных процессов, связанных непосредственно с сознательной деятельностью.

Всем субъектам проводилось также фМРТп-исследование на аппарате Siemens MAGNETOM Verio (Германия) с величиной магнитной индукции 3 Тесла. МРТ-сканирование включало в себя получение T2*-взвешенных изображений (последовательность в 190 измерений – по 36 срезов в каждом массиве), TE/TR = 30/2400 мс, угол наклона 90°; FoV 192 x 192 mm2, толщина среза 3 мм, матрица 64 × 64, угол наклона 90°, продолжительность исследования – 6,3 мин.

Для последующей нормализации локализации использовались изображения, полученные в режиме T1 (TE/TR = 2.47/1900 мс, TI = 900 ms, угол наклона 9°, матрица 256 x 256, FoV 250 x 250 мм2, 176 сагиттальных срезов с изотропным воксельным разрешением 1.0 x 1.0 x 1.0 mm3).

Здоровым добровольцам давалась инструкция максимально расслабиться, лежать спокойно в наушниках (для уменьшения стимуляции слухового анализатора) с закрытыми глазами (для исключения стимуляции зрительного анализатора) и не думать ни о чём конкретном.

Пациенты были фиксированы. В некоторых случаях (n=8, 36%), кроме механической фиксации, для того, чтобы избежать двигательных артефактов, пациентам проводилась седация непрерывным введением дексмедетомидина со скоростью 1 мкг\кг\ч. Во время исследования витальные функции

контролировались анестезиологом при помощи мониторирования АД, пульса и сатурации.

После проведения исследования, нами проводилась первичная визуальная проверка фМРТп-данных на наличие грубых артефактов. А затем, выделение и анализ независимых компонент, участвующих в СПРРМ, осуществлялся с использованием программного набора инструментов GIFT v1.3i (Group ICA for fMRI Toolbox), CONN functional connectivity toolbox, version 17b, SPM12 на платформе программного продукта MatLab R2012b. Количество выделяемых независимых компонент определялось автоматически алгоритмом программы на основании размера анализируемой выборки.

Сначала проводилась поправка временных последовательностей для вокселов различных срезов. При осуществлении непосредственно фМРТп-исследования BOLD-сигнал регистрируется от вокселов головного мозга

последовательно от среза к срезу, проходя один и тот же срез несколько раз в течение всего исследования. Этот этап представляет собой искусственное преобразование полученных данных, симулирующее процесс регистрации BOLD-сигнала таким образом, будто это процесс осуществляется синхронно от всех срезов головного мозга сразу. Выравнивание – необходимо для коррекции подготавливаемого для дальнейшего анализа массива данных на движение субъекта – даже небольшое смещение субъекта в аппарате может привести к значимым искажениям результатов. Нормализация – представляет собой крайне важный этап предподготовки фМРТп для дальнейшего анализа, т.к. обеспечивает пространственную стандартизацию полученного от отличающихся по своим анатомическим характеристикам головных мозгов обследованных субъектов массива информации. Суть этого этапа заключается во «вписывании» полученных от каждого субъекта сканов в стандартное пространство (шаблон) при помощи сложных математических алгоритмов. В настоящее время научным сообществом используется стандартное пространство MNI (Montreal Neurological Institute), представляющее собой комбинацию многих (на момент проведения

нашего исследования 152) МРТ-исследований здоровых праворуких субъектов. Затем, в качестве заключительного этапа предобработки, мы проводили сглаживание, которое позволяет ещё больше нивелировать потенциальные искажения от сравнения.

Большой интерес к изучению особенностей резидуального функционирования головного мозга у пациентов с ХНС, наряду с клиническими исследованиями, вызывают нейровизуализационные, так как до настоящего времени не существовало единой точки зрения о характерных паттернах наличия сознательной деятельности.

Функциональная МРТ (фМРТ) представляет собой МРТ-методику, позволяющую косвенно оценить функциональную активность различных участков головного мозга. В основе методики лежит регистрация от вокселов головного мозга BOLD-контраста (blood oxygen level-dependent contrast – сигнал, зависимый от уровня насыщения крови кислородом), который характеризует соотношение оксигемоглобина (диамагнетик – повышает МР-сигнал) к дезоксигемоглобину (парамагнетик – подавляет МР-сигнал) в крови. То есть, регистрация BOLD-контраста, характеризуя метаболические потребности головного мозга, косвенно даёт представление о нейрональной активности. Эта процедура может проводиться без предъявления каких-либо парадигм, то есть в состоянии относительного покоя – фМРТ покоя (фМРТп). Спонтанное повышение активности в той или иной области головного мозга соответствует изменению параметров гемодинамики с целью обеспечения необходимых для энергетических потребностей нервной ткани, что приводит к снижению уровня дезоксигемоглобина и повышению уровня оксигемоглобина. При нейровизуализации это явление характеризуется усилением интенсивности сигнала на серии T2*-изображений, количественная оценка которых позволяет косвенно определить степень нейрональной активности. Применение фМРТп подразумевает анализ спонтанных низкочастотных колебаний (менее 0,1 Гц) BOLD-сигнала в получаемых при обследовании временных последовательностях.

Такие низкочастотные колебания в состоянии покоя отражают своего рода базальную нейрональную активность и по ряду признаков не являются артефактами (например, вследствие дыхательных движений, биения сердца или тока ликвора). В контексте, что нейроны обладают спонтанной активностью даже при отсутствии участия в выполнении той или иной задачи, можно предполагать, что их сходная активность может служить инструментом поддержания имеющихся функциональных систем, в том числе и сознательной деятельности. Схожесть частотных характеристик выявляемой при фМРТп активности в анатомически удалённых друг от друга участках головного мозга называется функциональной коннективностью (ФК). Считается, что этот феномен коактивации удалённых друг от друга областей головного мозга в состоянии покоя характеризует функциональные взаимосвязи в рамках центральной нервной системы, играющие ключевую роль в обеспечении и поддержании сложных когнитивных процессов и своеобразной «дежурной готовности» головного мозга к реакции на поступающую эфферентацию. Различные паттерны(характер распределения и уникальные частотные параметры) спонтанной нейрональной активности, выявляемой при фМРТп, формируют так называемые сети покоя (СП). В настоящее время применяют несколько методов обработки данных фМРТп, позволяющих оценивать ФК и выявлять СП: кластерный анализ, анализ первичных компонент, анализ на основе выбора зоны интереса, анализ независимых компонент. В случае анализа независимых компонент необходимости в выдвижении гипотезы заранее нет. Этот метод относится к модель-независимым, и его применение позволяет оценить ФК в пределах всего головного мозга. Это позволяет выявить широкий спектр СП, которые затем можно подвергнуть вторичному анализу и групповому сравнению. Сеть пассивного режима работы мозга (СПРРМ) является наиболее стабильно выявляемой. К СПРРМ относят такие функционально связанные между собой участки головного мозга, как поясные извилины и задние отделы предклинья (поля Бродмана (ПБ) 29/30, 23/31), средние (ПБ39) и нижние (ПБ21) височные извилины, надкраевые (ПБ40) и ангулярные (ПБ39) извилины и участки лобных

долей, включая верхние (ПБ8) и средние (ПБ11) лобные извилины, медиальную префронтальную и фронтальную кору (ПБ24/10, 32). Нередко к СПРРГМ относят также гиппокампальную формацию, включающую собственно гиппокамп, зубчатую извилину, основание, предоснование, парасубикулюм и энториальную кору. При выполнении парадигм активность в пределах СПРРМ снижается и восстанавливается при возвращении к состоянию относительного покоя. Функциональная роль этой СП, по мнению многих исследователей, заключается в обеспечении, в первую очередь, когнитивных процессов путём перераспределения нагрузки на имеющиеся «нейрональные ресурсы» в пользу наиболее значимых для осуществления предстоящей или текущей задачи. А ее наличие связано с интеграцией когнитивных и эмоциональных процессов, связанных непосредственно с сознательной деятельностью.

Таким образом, нами была поставлена задача проанализировать СПРРМ при ХНС с последующим сопоставлением полученных данных с нейрофизиологическими и клиническими наблюдениями у групп пациентов и здоровых добровольцев.

Всем субъектам проводилось также фМРТп-исследование на аппарате Siemens MAGNETOM Verio (Германия) с величиной магнитной индукции 3 Тесла. МРТ-сканирование включало в себя получение T2*-взвешенных изображений (последовательность в 190 измерений – по 36 срезов в каждом массиве), TE/TR = 30/2400 мс, угол наклона 90°; FoV 192 x 192 mm2, толщина среза 3 мм, матрица 64 × 64, угол наклона 90°, продолжительность исследования – 6,3 мин.

Для последующей нормализации локализации использовались изображения, полученные в режиме T1 (TE/TR = 2.47/1900 мс, TI = 900 ms, угол наклона 9°, матрица 256 x 256, FoV 250 x 250 мм2, 176 сагиттальных срезов с изотропным воксельным разрешением 1.0 x 1.0 x 1.0 mm3).

Здоровым добровольца давалась инструкция максимально расслабиться, лежать спокойно в наушниках (для уменьшения стимуляции слухового

анализатора) с закрытыми глазами (для исключения стимуляции зрительного анализатора) и не думать ни о чём конкретном.

Пациенты были фиксированы. В некоторых случаях (n=8, 36%), кроме механической фиксации, для того, чтобы избежать двигательных артефактов, пациентам проводилась седация непрерывным введением дексмедетомидина со скоростью 1 мкг\кг\ч. Во время исследования витальные функции контролировались анестезиологом при помощи мониторирования АД, пульса и сатурации.

После проведения исследования, нами проводилась первичная визуальная проверка фМРТп-данных на наличие грубых артефактов. А затем, выделение и анализ независимых компонент, участвующих в СПРРМ, осуществлялся с использованием программного набора инструментов GIFT v1.3i (Group ICA for fMRI Toolbox), CONN functional connectivity toolbox, version 17b, SPM12 на платформе программного продукта MatLab R2012b. Количество выделяемых независимых компонент определялось автоматически алгоритмом программы на основании размера анализируемой выборки.

Сначала проводилась поправка временных последовательностей для вокселов различных срезов. При осуществлении непосредственно фМРТп-исследования BOLD-сигнал регистрируется от вокселов головного мозга последовательно от среза к срезу, проходя один и тот же срез несколько раз в течение всего исследования. Этот этап представляет собой искусственное преобразование полученных данных, симулирующее процесс регистрации BOLD-сигнала таким образом, будто это процесс осуществляется синхронно от всех срезов головного мозга сразу. Выравнивание – необходимо для коррекции подготавливаемого для дальнейшего анализа массива данных на движение субъекта – даже небольшое смещение субъекта в аппарате может привести к значимым искажениям результатов. Нормализация – представляет собой крайне важный этап предподготовки фМРТп для дальнейшего анализа, т.к. обеспечивает пространственную стандартизацию полученного от отличающихся

по своим анатомическим характеристикам головных мозгов обследованных субъектов массива информации. Суть этого этапа заключается во «вписывании» полученных от каждого субъекта сканов в стандартное пространство (шаблон) при помощи сложных математических алгоритмов. В настоящее время научным сообществом используется стандартное пространство MNI (Montreal Neurological Institute), представляющее собой комбинацию многих (на момент проведения нашего исследования 152) МРТ-исследований здоровых праворуких субъектов. Затем, в качестве заключительного этапа предобработки, мы проводили сглаживание, которое позволяет ещё больше нивелировать потенциальные искажения от сравнения.

Выделение и анализ независимых компонент осуществлялся с использованием программного набора инструментов GIFT v1.3i (Group ICA for fMRI Toolbox)

Анализ коннективности ROI-ROI производился с использованием подробного атласа, включающем 278 зон мозга, построенных в результате оптимизации функциональной однородности на основе данных полученных у здоровых добровольцев. Были вычислены коэффициенты корреляции Фишера между средними значениями BOLD из каждого ROI в атласе. Затем проводился анализ нарушения функциональной коннективности между зонами интереса с усредненной группой здоровых добровольцев. На базе полученной матрицы коннективности между зонами интереса был построен коннектом, учитывающий сохранность сильных функциональных зон.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Клиническая оценка больных с различными формами хронического нарушения сознания

В основу данной работы положены два этапа исследования пациентов с ХНС. Как было отмечено, в главе Материалы и Методы ***первым этапом*** настоящей работы стало проведение ретроспективного анализа отечественного опыта установления диагноза ХНС в различных регионах России.

Мы исследовали медицинскую документацию (выписные эпикризы, данные неврологических осмотров и их видеозаписи) 91 пациента с ХНС из разных городов России (Москва, Санкт-Петербург, Воронеж, Набережные Челны, Уфа, Якутск, Казань, Смоленск, Севастополь, Симферополь и др.), направленных в ФГБНУ «Научный центр неврологии» в период с 2014-2016 гг.

В исследование были включены пациенты старше 18 лет, диагноз которых был сформулирован как «вегетативное состояние», «апаллический синдром», «минимальное состояние сознания», «акинетический мутизм», «хроническая кома». Также в исследование включались пациенты с диагнозом «кома» и «запредельная кома», которые при рассмотрении медицинских документов в большей степени соответствовали ХНС. Сроки от момента повреждения головного мозга составляли более 3 месяцев для состояний нетравматического и более 1 года – для состояний травматического генеза.

Гендерное распределение в анализируемой группе пациентов было представлено небольшим преобладанием мужского пола (57,4% мужчин, 42,6% женщин). Средний возраст составил 36,8±9,2 лет (от 18 до 76 лет). Этиология хронических нарушений сознания была как травматической (n=36 чел, 39,5%), так и нетравматической (n=55 чел, 60,5%). Среди нетравматических причин встречались последствия обширного инсульта (n=14 чел, 15,4%), острого

рассеянного энцефаломиелита (n=3 чел, 3,3%), однако лидирующую позицию в структуре причин занимала постгипоксическая энцефалопатия (n=38 чел, 41,7%), вызванная остановкой сердца различной этиологии. Сроки от момента повреждения головного мозга в среднем составили 10,5±2,6 месяцев (от 3 до 18 месяцев).

Анализировались выписные эпикризы, где содержались диагноз, анамнез и течение заболевания. Суждение о наличии у пациента ХНС и его причине также складывалось из сведений о неврологическом и общем статусе больного на момент включения в исследование, результатов основных лабораторных и инструментальных методов обследования. Оказалось, что в подавляющем большинстве случаев клиническая оценка пациентов носила описательный характер: лишь у трети больных уровень сознания или бодрствования оценивался по шкалам. Чаще всего применялись шкала комы Глазго (ШКГ) или шкала исходов Глазго. В ряде случаев были представлены данные рутинной электроэнцефалографии (ЭЭГ) (30,8% пациентов). Результаты нейровизуализационного исследования головного мозга (МРТ или КТ) были у 82,4% больных.

По данным медицинской документации, при оценке неврологического статуса заключение об уровне сознания пациента нами делалось на основании указания на следующие факты: наличие или отсутствие фиксации взора, реакции пациента на боль и другие внешние раздражители, способности выполнять простые команды, а также восстановления цикла «сон-бодрствование». Однако в подавляющем большинстве случаев необходимых сведений в выписных эпикризах было недостаточно для суждения о правомерности установленного диагноза ХНС. В связи с этим нами были запрошены дополнительные материалы, такие как видеозапись осмотра пациента, либо проводились телемедицинские консультации. Более половины пациентов (53 из 91, 58,2%) были осмотрены нами очно.

Проведенный анализ всей имеющейся информации по каждому из пациентов позволил поставить под сомнение и изменить установленный ранее диагноз

практически в половине случаев (43,9%; 40 пациентов). Подробно, структура входящих и исходящих диагнозов представлена в таблице 3.

Таблица 3. Структура диагнозов пациентов с подозрением на ХНС, включенных в исследование (n=91 чел.)

Входящий диагноз, количество пациентов (чел.)		Корректный диагноз, количество пациентов (чел.)	
ВС	76	ВС (Диагноз подтвержден)	42
		СМС	27
		Ясное сознание	5
		Кома	1
		Смерть мозга (клинические признаки)	1
СМС	9	СМС (Диагноз подтвержден)	8
		ВС	1
Кома	3	Кома (Диагноз подтвержден)	0
		ВС	1
		СМС	2
Акинетический мутизм	3	СМС (Акинетический мутизм сейчас рассматривается как вариант СМС)	3

ВС – вегетативное состояние; СМС – состояние минимального сознания

Самую многочисленную группу составили пациенты с направительным диагнозом «вегетативное состояние» (в эту группу мы также отнесли случаи с диагнозами «апаллический синдром» и «хроническая кома») – 11 чел, 14,47%. При подробной оценке неврологического статуса и/или анализе видеозаписи осмотра в ряде случаев (27 чел., 35,52 %) нами были выявлены подтверждения сознательной деятельности (фиксация взора, выполнение простых команд), что сразу позволило изменить диагноз «ВС» на «СМС». Также были выявлены два случая ошибочной диагностики ХНС: один пациент с диагнозом «ВС» находился в коме, а у другого были выявлены клинические признаки смерти мозга. Напротив, из трех пациентов с направительным диагнозом «кома» в одном случае было установлено ВС, в двух – СМС.

Анализ медицинской документации показал, что наибольшие сложности у практических врачей вызывает диагностика «персистирующего» или «перманентного» состояния. Точное формулирование диагноза ХНС с использованием терминов «персистирующее» или «перманентное» было зафиксировано только в 7,7% (7 случаев), причем в двух из них они были установлены неверно.

Трудности у практикующих врачей вызывал также диагноз «акинетический мутизм», установленный в 3-х случаях, но подтвержденный только в одном. Ошибки были связаны с тем, что данный диагноз был также использован в качестве «отличного от ВС» состояния.

Анализ этиологии ХНС показал, что в большинстве случаев причина состояния была установлена верно. Однако в трети случаев (29 чел, 31,9%) анализ данных соматического статуса и результатов лабораторных исследований выявил отклонения, не позволившие достоверно судить об истинной (непосредственно связанной с первичным повреждением головного мозга) форме хронического нарушения сознания.

Так, выявлялись следующие состояния, роль которых не была оценена должным образом и которые могли влиять на уровень бодрствования: гиповолемия (9 пациентов, 9,9%); лихорадка, связанная, как правило, с бронхолегочной патологией, инфекцией мочевыводящих путей, пролежнями или воспалением другой локализации (19 пациентов, 20,9%). В одном случае (1,1%) по результатам рутинной ЭЭГ была выявлена выраженная эпилептиформная активность, что могло затруднить адекватную оценку уровня сознания. У 2 пациентов (2,2%) имела место дисфункция вентрикуло-перитонеального шунта, что было заподозрено по данным МРТ головного мозга, подтверждено tap-тестом и улучшением состояния больных (повышением уровня сознания) после восстановления нормального функционирования шунта.

Вторым этапом нашей работы был анализ 22 пациентов (13 мужчин, 9 женщин; средний возраст 36,95 лет) с ХНС в среднем через 13 месяцев после повреждения головного мозга травматической (n=6) и нетравматической (n=16) этиологии, находившихся на обследовании и лечении в отделении анестезиологии и реанимации ФГБНУ «Научный центр неврологии» в период 2014-2016 года. Данные пациенты были отобраны согласно критериям включения в исследование: перманентные сроки от начала заболевания, отсутствие эпилептиформной активности, отсутствие металлических включений, возраст старше 18 лет.

Данные критерии были введены, во-первых, для адекватной оценки уровня сознательной деятельности, во-вторых, для проведения инструментальных методов диагностики, имеющих противопоказания.

Таблица 4. Характеристика пациентов с ХНС, включенных в исследование

Группа	Пол	Возраст	Этиология	Длительность ХНС (мес.)	CRS-R (бал.)	Клиническая форма ХНС
I	М	21	Нетравм	18	4	ВС
	Ж	31	Нетравм	4	7	ВС
	Ж	61	Нетравм	17	5	ВС
	М	22	Нетравм	4	6	ВС
	Ж	23	Травм	13	9	ВС
	М	50	Нетравм	3	6	ВС
	М	55	Нетравм	3	4	ВС
	М	22	Травм	13	6	ВС
	Ж	22	Травм	13	4	ВС
	Ж	28	Нетравм	3	4	ВС
	М	55	Нетравм	3	6	ВС
	Ж	24	Нетравм	4	4	ВС
II	М	23	Травм	13	20	СМС
	М	50	Нетравм	8	12	СМС
	Ж	31	Нетравм	15	20	СМС
	М	41	Нетравм	3	14	СМС
	Ж	24	Травм	12	22	СМС
	М	55	Нетравм	3	15	СМС
	Ж	56	Нетравм	15	20	СМС
	М	33	Травм	14	20	СМС
	М	33	Нетравм	3	13	СМС
	М	53	Нетравм	3	12	СМС

Приведенные в таблице 4 данные свидетельствуют о том, что объекты исследования находились в разных возрастных группах. Больные были распределены на 2 группы в зависимости от наличия признаков сознательной деятельности в клиническом осмотре: фиксация взора, выполнение простых команд и т.д.; с последующей балльной оценкой по шкале выхода из комы (CRS-R).

Первую группу составили пациенты (n=12, 55%, средний возраст 34,5±11, от 21 до 61 года), клинически находящиеся в вегетативном состоянии, счет по шкале выхода из комы составлял от 4 до 10 баллов (mCRS-R=9,1). При этом в 3 наблюдениях (25%) отсутствие признаков сознательной деятельности наблюдалось вследствие тяжелого травматического повреждения головного мозга. В 8 случаях ВС возникло вследствие остановки сердечной деятельности: в 2 случаях на фоне геморрагического шока, в 3 случаях из-за неблагоприятных событий, вызванных введением лекарственного препарата с последующей кардиореспираторной реанимацией, в 2 случаях вследствие острого сосудистого коллапса на фоне коронарной недостаточности. В 1 случае имела место дисфункция вентрикулоперитонеального шунта с развившимися явлениями острой гидроцефалии, которая сопровождалась остановкой дыхания вследствие отека головного мозга.

Во вторую группу вошли пациенты (n=10, средний возраст 39,9±9,6, от 31 до 53 лет). клинически находящиеся в СМС, счет по шкале выхода из комы составлял от 12 до 22 баллов (mCRS-R=16 баллов). Трое включенных больных перенесли тяжелую травму головного мозга, один пациент перенес разрыв аневризмы с развитием субарахноидальных-паренхиматозных кровоизлияний. ХНС у двух больных данной группы было вызвано тяжелым течением острого рассеянного энцефаломиелита. В остальных 4 случаях были вызваны острым нарушением мозгового кровообращения, при этом в одном случае тотальным повреждением таламуса слева.

У всех больных развитию ХНС предшествовала кома, продолжительностью от 2 до 21 суток. Длительность комы у пациентов I группы была в пределах от 2 до 15 (в среднем 6 суток). У больных II группы она составила от 3 до 21 (в среднем 10,4 суток). Главным клиническим признаком перехода пациентов из комы в ХНС являлось восстановление чередования бодрствования и сна при полном или нарушенном контакте с окружающим миром.

Таким образом, длительность ХНС у пациентов I группы от 3 до 18 месяцев (в среднем 8,1 мес.). У больных II группы от 3 до 15 месяцев (в среднем 8,9 мес.).

Исследование пациентов проводилось на фоне адекватного ухода в условиях отделения анестезиологии и реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии, включающего симптоматическое лечение, санацию трахеобронхиального дерева, комплекс лечебной гимнастики и ортопедических мер, тщательных уход (повороты каждые 2 часа, обработка кожных покровов, слизистых оболочек), зондовое питание.

При клиническом обследовании пациентов наблюдался широкий спектр очаговой неврологической симптоматики.

Известно, что основными причинами нарушения сознания являются поражения больших полушарий головного мозга, ствола головного мозга, нарушение таламокортикальных взаимодействий, а также повреждающие или угнетающие ретикулярную активирующую систему. Однако сохранность функции ретикулярной активирующей системы определяет функцию пробуждения и бодрствования, вне зависимости от степени повреждение кортикальных структур.

Классический неврологический осмотр пациентов обеих групп выявлял следующие признаки грубых повреждений ретикулярной формации и прилежащий к ней структур. Например, глазодвигательные расстройства проявлялись отведением глазных яблок вверх, плавающими их движениями, разностоянием и др. как следствие тяжелого повреждения среднего мозга. Складывалось впечатление о не скоординированных движениях глазных яблок , напоминающих «блуждающий взор», у 4 пациентов из I группы и у 6 пациентов из II группы наблюдалось расходящееся косоглазие. Данные наблюдения указывают о преимущественно надъядерном повреждении глазодвигательных путей, преимущественно в лобных долях.

Окулоцефалические рефлексы были выражены, что указывало на сохранность глазодвигательных путей в стволе головного мозга. В 2 случаях

наблюдения (кровоизлияние в правое полушарие головного мозга с прорывом крови в желудочки с последующей СЛР; ОРЭМ) возникали нистагмоидные подергивания. Это свидетельствовало о вовлечении вестибулярных ядер или их проводящих путей. В I группе пациентов отсутствовала фиксация взора, слежение, что было патофизиологически было связано с тяжелым надъядерным повреждением нисходящих путей горизонтальных и вертикальных содружественных движений глаз, начинающихся в лобных и затылочных отделах обоих полушарий.

Характерными для пациентов обеих групп являлось проявление псевдобульбарного синдрома: рефлексы орального автоматизма, тризм разной степени выраженности, жевательно-сосательные движения с причмокиванием и периодическим жеванием.

В 7 случаях ВС и в 6 случаях СМС наблюдалось увеличение зрачков в диаметре до 6 мм, снижение реакции на свет, снижение корнеального рефлекса – что говорила о нарушении в парасимпатической иннервации зрачков и покрышке ножки мозга (ядро Вестфаля – Эдингера).

У одного пациента в СМС наблюдалась флуктуация размеров зрачков, живость их реакции на свет – в связи с установленным вентрикулоперитонелаьным шунтом и подбором адекватного уровня ВЧД. При снижении давления на претектальную область, реакция зрачков улучшалась.

Двигательные расстройства проявлялись нарушением тоногенных функций, наблюдался как гипертонус, так и диффузная мышечная гипотония. Низкий мышечный тонус свидетельствовал о наличии повреждения как покрышки ствола мозга, преимущественно на уровне вестибулярных ядер, так и лобных участков коры.

Повышение тонуса носило характер, как экстрапирамидной ригидности, так и спастичности.

Гипертонус наблюдался у 8 пациентов из 12 пациентов с ВС и у 7 пациентов из 10 в СМС, что происходит при двустороннем поражении внутренней капсулы, белом веществе полушарий, в связи с возможным поражением кортикоспинальных связей.

В одном наблюдении в II группе пациентов, мы наблюдали повышение мышечного тонуса по пластическому типу, сочетающиеся с гиперкинезами нижней челюсти, свидетельствующие о поражении экстрапирамидной системы.

У пациентов, относящихся к группе ВС, имевших постгипоксический характер поражения головного мозга, в 8 случаях наблюдалась декортикационная поза. Декортикация свидетельствовала о подавлении коры, но целостности среднемозговых структур (руброспинальной, ретикулоспинальной и др. систем). Данная поза характеризуется сгибательным положением рук в локтевых и лучезапястных суставах, сжатием пальцев в кулак с аддукцией верхних конечностей, флексорная установка ног с тенденцией к их перекрещиванию и подошвенным сгибанием ног.

В 3 случаях (1 ВС, 2 СМС) наблюдалась децеребрационная ригидность – она характеризуется ригидностью разгибателей туловища, разгибанием , приведением и чрезмерной пронацией рук с разгибанием ног, подошвенным сгибанием стоп. Данное наблюдение говорит о повреждении среднего мозга ниже красных ядер и преобладанию вестибулоспинальных влияний на мышцы-разгибатели.

Сухожильные рефлексы были повышены у 8 пациентов I группы, и 9 пациентов II группы. Это было связано с выключением тормозящего влияния пирамидных путей. Хватательных рефлекс той или иной степени выраженности наблюдался у всех обследованных больных.

У всех пациентов наблюдались трофические расстройства в виде сухости кожных покровов, диффузной гипотрофии мышц конечностей и значительная потеря массы тела вплоть до кахексии. Потребность в энергоемких веществах была резко повышена и компенсировалась приемом высококалорийной пищи, которая

вводилась через назогастральный зонд или гастростому даже в случаях наличия сознательной деятельности – в связи с большим риском развития аспирационных воспалительных бронхолегочных процессов.

У всех наблюдаемых пациентов наблюдалось восстановление собственного дыхания, частота дыхания колебалась от 16 до 26 ЧДД в минуту, периодически возникали непроизвольные глубокие вдохи. Сердечно-сосудистая деятельность характеризовалась преимущественно гипотонией, с нормокардией или брадикардией.

В целом на основании проводимого неврологического осмотра очевидно, что независимо от этиологии и группы пациентов, клиническая картина ХНС практически однотипна. У всех пациентов восстановлен цикл «сон-бодрствование», у всех наблюдаются грубейшие неврологические изменения, доказывающих обширность повреждения головного мозга.

Однако исследование сознательной деятельности является необходимым условием клинического осмотра данной когорты пациентов.

При осмотре использовалась шкала восстановления после комы (пересмотренная версия) (CRS-R). В основе этой шкалы лежит оценка поведенческих ответов на стимулы, которые расположены по иерархическому принципу: от рефлекторных и реакций, которые обеспечиваются стволовыми и подкорковыми структурами, до сложных ответов, требующих осознанного поведения и, соответственно, участия коры головного мозга. Шкала дает возможность провести систематизированный и стандартизированный осмотр пациента с ХНС, оценить минимальные, нередко изменяющиеся признаки сознательной деятельности, такие как «воспроизводимое повторение команды», и разграничить степени восстановления сознательной деятельности, включая состояние минимального сознания «плюс» и «минус». Для получения достоверных результатов требуется понимание принципов, по которым построена шкала, и тщательное соблюдение протокола осмотра. На сегодняшний день шкала CRS-R

является наиболее употребительной шкалой за рубежом, так как ее преимущества по сравнению с неструктурированным клиническим осмотром или осмотром по шкале для оценки пациентов в коме (например, ШКГ) признаны неоспоримым.

Данная шкала имеет 23 балльную систему оценки состояния сознательной деятельности пациента: наивысший балл характеризует состояние пациента, как ясное сознание. Разграничение 2 принципиально разных состояний осуществляется пороговым значением 12. Однако, существуют исключения – при воспроизводимом неоднократном установлении ряда пунктов исследования по протоколу (например, фиксация взора, локализация боли, воспроизводимое движение по команде), даже при балльном счете ниже 12 фиксируется наличие «состояния минимального сознания».

Более того, шкала дает возможность провести систематизированный и стандартизированный осмотр пациента с ХНС, оценить минимальные, нередко изменяющиеся признаки сознательной деятельности, такие как «воспроизводимое повторение команды», и разграничить степени восстановления сознательной деятельности, включая состояние минимального сознания «плюс» и «минус». Пороговым значением для этих двух состояний является 18 баллов в CRS-R.

Все пациенты (n=22) были осмотрены по шкале восстановления после комы (пересмотренная версия) Coma Recovery Scale. Методика осмотра была соблюдена согласно рекомендациям разработчиков.

Т.о. осмотр проводился во время бодрствования пациента и поддерживался нанесением болевых раздражителей. Наблюдались произвольные движения в ответ на ряд предложенных раздражителей и команд.

Результаты проведенного осмотра представлены в таблице 5.

Таблица 5. Определение уровня сознательной деятельности у пациентов с ХНС

Группа	№	Пол	Возраст	Этиология	Форма ХНС	CRS-R, общий балл	Подразделы CRS-R					
							Слух	Зрение	Движение	Вербальная функция	Коммуникация	Бодрствование
I	1	М	21	Нетравм	ВС	4	1	0	0	1	0	2
	2	Ж	31	Нетравм	ВС	7	1	2	1	1	0	2
	3	Ж	61	Нетравм	ВС	5	1	1	0	1	0	2
	4	М	22	Нетравм	ВС	6	1	1	1	1	0	2
	5	Ж	23	Травм	ВС	9	2	1	2	1	0	2
	6	М	50	Нетравм	ВС	6	1	0	2	1	0	2
	7	М	55	Нетравм	ВС	4	1	0	0	1	0	2
	8	М	22	Травм	ВС	6	1	1	1	1	0	2
	9	Ж	22	Травм	ВС	4	0	1	0	1	0	2
	10	Ж	28	Нетравм	ВС	4	0	1	1	0	0	2
	11	М	55	Нетравм	ВС	6	1	0	2	1	0	2
	12	Ж	24	Нетравм	ВС	4	1	0	0	1	0	2
II	13	М	50	Нетравм	СМС	10	2	2	2	1	1	2
	14	М	53	Нетравм	СМС	12	2	2	3	1	1	3
	15	М	33	Нетравм	СМС	13	2	2	3	2	1	3
	16	М	41	Нетравм	СМС	14	2	3	3	2	1	3
	17	М	55	Нетравм	СМС	15	2	3	4	2	1	3
	18	М	23	Травм	СМС	20	4	4	5	2	2	3
	19	Ж	31	Нетравм	СМС	20	4	4	5	2	2	3
	20	Ж	56	Нетравм	СМС	20	4	4	5	2	2	3
	21	М	33	Травм	СМС	20	4	4	5	2	2	3
	22	Ж	24	Травм	СМС	22	4	5	5	2	2	3

Осмотр пациентов I группы.

Так, рассматривая I группу пациентов, счет по шкале составлял от 4 до 9 баллов (Me=5,5, mCRS-R=5,4).

Оценка слуховой функции показала, что в ответ на громкий шум прямо над головой пациента хотя бы в 2 попытках из 4 у 10 пациентов (83%) из первой группы наблюдался стойкий стартл-рефлекс. У двух пациентов наблюдался поворот глаз в сторону исходящего стимула в 2 попытках вне зависимости от продолжительности и степени движения.

В процессе исследования зрительной функции лишь у 7 пациентов из 12 из I группы наблюдался стартл-рефлекс (трепетание век или моргание) в ответ на визуальную опасность, предъявленную на расстоянии 2-3 см от глаза пациента, без касания ресниц.

Для исследования двигательной функции у пациентов 1 группы в первую очередь оценивалась реакция на болевой раздражитель. Для этого болевой раздражитель был нанесен на ногтевое ложе пальцев каждой конечности твердым предметом (напр. карандашом) в течение минимум 5 секунд. Локализация болевого раздражителя свободной конечностью до стимулируемой части тела является признаком наличия сознательной деятельности и не наблюдалась ни у одного пациента из первой группы. Однако, в 3 случаях наблюдался сгибательный ответ на стимуляцию, в 4 случаях имело место медленное стереотипное разгибание верхних и\или нижних конечностей после применения стимула. Это являлось результатом ответов на субкортикальном уровне в чувствительных релейных ядрах задневентрального таламуса. Т.е. эти проявления не являются осознанными. В пяти случаях первой группы различимое движение после болевой стимуляции не наблюдалось вовсе.

Ни у одного пациента из первой группы не наблюдалось различимого вербального и невербального коммуникативного ответа при всех попытках

исследователя. При введении шпателя между губами и\или зубами пациента в 11 из 12 случаев наблюдалось сжимание челюстей и сжимание челюстей. У одного пациента данных движений не наблюдалось вовсе.

У всех пациентов данной группы полностью отсутствовали различимые вербальные и невербальные коммуникативные ответы при всех попытках ответа на предложенный вопрос (6 попыток).

При оценке сохранности цикла «сон-бодрствование» у всех больных исследуемой группы глаза оставались открытыми без необходимости применения тактильной, прессорной и болевой стимуляции.

Осмотр пациентов II группы.

Данная группа (n=10) пациентов представляется более разнородной согласно выявленным признаки сознательной деятельности и сложности реакции на предъявляемые стимулы (таблица 5). Так, в результате проведенного исследования мы получили две подгруппы пациентов, имеющих разную степень благоприятности реабилитационного прогноза.

Так, считающаяся классическим признаком наличия сознательной деятельности, фиксация наблюдалась у всех пациентов данной группы. При предъявлении зеркала на 45 градусов в 2 попытках в любом направлении у двух пациентов наблюдалось слежение без потери фиксации взора, что является более сложным произвольным действием и определяет наличие сознательной деятельности. У данных 5 пациентов также наблюдалась стойкая локализация звука в виде поворота головы или взгляда в сторону громкого звукового раздражителя. В 3 случаях регистрировалась локализация боли свободной конечностью в ответ на болевой раздражитель, однако в одном случае была отмечена лишь сгибательная реакция. В одном случае из 10 при предъявлении мяча на тыльную поверхность кисти, пациент повернул запястье и вытянул пальцы, что свидетельствует о более высоком уровне произвольной реакции. Ясно различимый

коммуникативный ответ (например кивание\качание головой) в ответ на *простые* вопросы наблюдался лишь у двух пациентов.

Таким образом, существующая *простая* реактивность позволяет выделить подгруппу пациентов, предъявляющих признаки сознательной деятельности. Данная группа была определена как больные, находящиеся в «СМС -».

В ответ на предъявление предмета у 4 пациентов из 10 наблюдалось движение в его сторону конечностью с максимальным объемом движений в ответ на просьбу дотронуться до предмета. Более того, в одном случае из 10 ответ на данную команду был выполнен более 4 раз при повторяющихся командах на 2 разных предъявляемых предметах. Уровень сохранности сознательной деятельности данной группы из 5 пациентов впоследствии был определен как СМС «+».

Следует отметить, что в 3 случаях из пяти состояния минимального сознания «плюс», пациенты перенесли травматическое повреждение головного мозга. При этом, исходя из анамнестических данных, спонтанное восстановление наблюдалось в быстрые сроки сразу после выхода из коматозного состояния. Данное наблюдение говорит о благоприятном прогнозе для восстановления у пациентов с травматическими повреждениями головного мозга.

Таким образом, в целом, на основании проведенного клинического обследования, можно судить о том, что стандартизированный подход к осмотру пациентов в ХНС, позволяет выявить признаки сознательной деятельности. Это может быть решающим аспектом в постановке диагноза ХНС и разработке реабилитационного прогноза. Однако, следует обратить внимание на диагностические трудности и недостаточную информированность врачей о тщательности и деликатности подхода в обследовании данной категории пациентов.

Хотя формы ХНС и имеют свои характерные клинические проявления, остаются трудности в подтверждении диагноза у пациентов, находящихся в

состояниях пограничных (высокий балл по CRS- R у пациентов, клинически относящихся к вегетативному состоянию).

Необходимым условием для избегания диагностических ошибок является проведение комплексного нейрофизиологического и нейровизуализационного обследования, чему посвящены следующие главы.

3.2. Репликация ТМС-вызванных ЭЭГ ответов с расчетом интегративного индекса сознания у здоровых добровольцев и пациентов с различными формами ХНС

Выявление трудностей, сопряженных с установлением клинической формы ХНС, стали основой для проведения нами многокомпонентного анализа данных, полученных с помощью современных методов диагностики – нейрофизиологических и нейровизуализационных. Данный анализ способен выявлять паттерны сознательной деятельности у пациентов с ХНС, совершенствуя методики и протоколы обследования этой когорты пациентов.

Настоящим этапом исследования стало проведение репликационного исследования по анализу ТМС-вызванных ЭЭГ ответов с вычислением интегративного индекса сознания или буквально индекса пертурбационной сложности (PCI) у здоровых добровольцев и пациентов с разными формами ХНС.

Использование методики ТМС-ЭЭГ для исследования пациентов в различных состояниях и уровнях сознания в мировой практике в настоящий момент – редкость. Этот индекс, разработанный с учетом теории интегративной информации [213], направлен на преодоление проблемы субъективности оценки сознательного и бессознательного состояния, так как он избегает вовлечения сенсорного и моторного ответа для регистрации возбуждения коры головного мозга в ответ на стимуляцию [41]. Эта методика стала выполнима в связи с появлением навигационных систем ТМС (транскраниальная магнитная стимуляция), которая позволяет генерировать электрический импульс в ткани под воздействием переменного электромагнитного поля, активируя (>1Гц) или индуцируя (<1 Гц) работу нейронов. При совмещении с многоканальной ЭЭГ и

МРТ-навигации (Nexstim) путем воздействия одиночных магнитных стимулов стало возможным регистрировать фокусное возбуждение как в месте стимуляции, так и в более отдаленных участках коры головного мозга. Система навигации позволяет воздействовать на локальный участок с точностью до 3 мм, что в сочетании с новыми возможностями удаления артефактов обеспечивает стабильную и воспроизводимую регистрацию значимых ЭЭГ-ответов. Преобразуя их при помощи математического моделирования и статистического анализа, можно оценить комплексность вызванного ЭЭГ-ответа в пространстве и времени. Применение ТМС в сочетании с регистрацией ЭЭГ способно отразить степень пространственно-временной корковой активации в зависимости от ее способности к комплексному и дифференцированному ответу на стимул. Усреднение спонтанных мозговых сигналов, которые генерируются с помощью индуцируемого извне детерминированного взаимодействия внутри таламокортикальной системы, позволяет получить математическое определение не только степени реактивности коры, но и ее интеграцию и дифференциацию как целой системы. Этот индекс получил название интегративный индекс сознания. Предварительные результаты, представленные Casali др., 2013 показывают, что у здоровых людей во время бессознательного состояния – это глубокая стадия сна [74, 78, 149, 187] или во время проведения анестезиологического пособия (применялись мидазолам, ксенон, и пропофол - индекс интегративного сознания (PCI) существенно ниже, чем у людей пребывающих в состоянии бодрствования. Более того, оказалось, что PCI при исследовании пациентов в состоянии минимального сознания выше, чем у пациентов находящихся в вегетативном состоянии, и соотносится с данными, полученными у пациентов с синдромом запертого человека (locked-in syndrome, LIS) [28, 41], которые, как известно, находятся в ясном сознании. В данном исследовании мы поставили цель апробировать методику ТМС-ЭЭГ с расчетом индекса PCI и воспроизвести результаты, полученные отделом биомедицинских исследований университета Милана под руководством профессора М. Массимини, с оценкой целесообразности данной методики в дифференциальной диагностике этой когорты пациентов.

Проведение репликации имеет огромную значимость для любой профессиональной области. Компетентная мера, позволяющая давать объективную характеристику состоянию сознательной системы – такая как интегративный индекс сознания, - требует адекватного воспроизведения, прежде чем становится стандартом.

Исследование ТМС-ЭЭГ проводилось с обязательным предварительным контролем отсутствия пароксизмальной эпилептиформной активности по результатам ЭЭГ (лаборатория электрофизиологии ФГБНУ НЦН) в целях соблюдения протокола безопасности при проведении ТМС.

Само исследование проводилось на базе отделения нейроребилитации и физиотерапии (руководитель д.м.н. Н.А. Супонева) на аппарате ТМС-ЭЭГ eXimia Nexstim (Финляндия). Использование для проведения данного исследования навигационных систем транскраниальной магнитной стимуляции необходимо, т.к. требуется усреднение усреднения ТМС-вызванного ответа. Он, в свою очередь, обладает высокой воспроизводимостью, но только в условиях адекватного контроля. Поэтому система навигации позволяет, во-первых, точно локализовать стимулируемую точку и контролировать удержание катушки стимулятора в заданной позиции, а во-вторых, в случае стимуляции у пациентов с поражением головного мозга, выбирать визуально интактную ткань.

1. На первом этапе всем пациентам проводилось МРТ для получения анатомических данных в режиме 3D-T1 градиентное эхо (T1-mpr) с получением набора из 176 сагиттальных срезов, покрывающих весь объем вещества мозга.

2. Производилась загрузка данных МРТ в систему транскраниального магнитного стимулятора NBS eXimia Nexstim. В нашем исследовании применялась система навигационной транскраниальной магнитной стимуляции (нТМС) eXimia Nexstim (Финляндия).

3. Регистрация ЭЭГ осуществлялась с помощью 60 электродов, кроме того, параллельно осуществлялась запись электроокулограммы. Использовался

электроэнцефалограф eXimia Nexstim, частота дискретизации 1450 Гц. Заземляющий и референтный электрод располагались на лбу испытуемого. Импеданс электродов в среднем был более 5 кОм.

Рисунок 3 - Импеданс электродов при проведении исследования ТМС-ЭЭГ

4. Проведение предварительного картирования с определением точки стимуляции с наилучшим вызванным ЭЭГ ответом и наименьшими артефактами. Точка определялась вблизи саггитальной линии, напряженность магнитного поля составляла от 80 до 110 В/м.

5. Для каждого пациента и здорового добровольца проводилось минимум две сессии стимуляции с общим количеством усредненных стимулов не менее 120. У здоровых для стимуляции были выбраны медиальные отделы моторной коры и медиальная префронтальная кора доминантного полушария, у пациентов по возможности были выбраны аналогичные зоны (в случае грубого поражения исследовалась гомологичная зона противоположного полушария). Для каждой точки у каждого испытуемого ориентация катушки с магнитного стимулятора была подобрана индивидуально с учетом величины вызываемого мышечного артефакта, однако контролировалось тангенциальное положение относительно головы. Во время нанесения последовательных стимулов положение катушки стимулятора контролировалось с помощью навигационной системы. Интенсивность стимуляции определялась по величине расчетной напряженности электрического поля в точке стимуляции. У здоровых эта цифра колебалась от 80 до 100 В/м, у

пациентов от 100 до 120 В/м. Во время проведения исследования все испытуемые находились в состоянии бодрствования с открытыми глазами. Стимулы давались с рандомным межстимульным интервалом от 2000-2300 мс и задержкой от перезарядки стимулятора 1000 мс.

В процессе проведения исследования ни у пациентов, ни у здоровых добровольцев нежелательных явлений не наблюдалось.

Ввиду того, что проведение самого исследования сопряжено с рядом сложностей, таких как, в первую очередь, отсутствие адекватного контакта с пациентом (или его полное отсутствие), наличие дефектов черепа, что может сопровождаться плохим прилежанием электродов к скальпу, что, соответственно, препятствует достижению «хорошего» импеданса и создает трудности при проведении исследовании. Но наиболее важной трудностью, с которой сталкивается исследователь по время проведения эксперимента и последующей обработки данных – это артефакты [108]. К ним относятся: артефакт от магнитного стимула, артефакт от мышечного сокращения, индуцированного стимулятором, артефакт от "щелчка" стимулятора, артефакт от моргания и др. Разработаны и методы устранения артефактов как непосредственно во время исследования, так и при пост-обработке.

Непосредственно во время проведения исследования, нами был использован белый шум в качестве подавления шума от щелчка стимулятора, максимально центральное положение катушки – для того, чтобы избежать мышечное сокращение. В некоторых случаях была использована губка, наложенная на стимулятор, также в качестве шумоподавителя.

Следует отметить важность следующего этапа обработки и анализа полученных данных в результате проведения методики ТМС-ЭЭГ. Запись ЭЭГ была обработана в BioMedical Data Analysis Package (SSP v.2.0e). После усреднения, каналы с некачественным сигналом и с артефактами были исключены из дальнейшего анализа. Сигналы были отфильтрованы полосовым фильтром (2-80

Гц), их размерность снижена до 362,5 Гц, изменен монтаж (в качестве референтного использован средний электрод).

Физиологические артефакты (саккады, зрительные, мышечные, сердечный ритм) и ТМС-вызванные артефакты были удалены с помощью метода независимых компонент.

Для решения обратной задачи ЭЭГ, т.е. наложения источников электрической активности на индивидуальную анатомию головного мозга, данные МРТ были сегментированы на скальп, череп и поверхность головного мозга (серое вещество) с помощью разбиения на 3000 источников - трехсферная BERG модель [23]. Координаты электродов ЭЭГ, полученные из системы Nexstim, были сопоставлены с поверхностью головы. Вызванные ответы ЭЭГ были локализованы на поверхность головы с помощью решения обратной задачи с взвешенной минимальной нормой.

Статистически значимые ТМС вызванные ответы были оценены с помощью непараметрической бутстрэп статистики [69]. Каждый источник активности был централизован и нормализован относительно среднего и стандартного отклонения от его базового уровня (от -400мс до -1мс). Затем была получена замещенная средняя базовая активность путем случайной перестановки предстимульного интервала времени для каждого источника и вычислено абсолютное максимальное значение замещений среди источников. Количество повторов этой процедуры определялось исходя из фиксированного размера распределения, равного 40000 точек. В полученном распределении абсолютных максимумов было выбрано $100(1-\alpha)$ процентов для оценки значимого порога для всех нормализованных источников.

Затем было построено пространственно-временное распределение с уровнем значимости для кортикальных источников, активирующихся под действие ТМС стимула, на постстимульном интервале (от 1 мс до 300 мс). Полученная матрица источников SS(x,t) была бинаризована, то есть:

$$SS(x,t) = \begin{cases} 1, & \textit{для статистически значимых источников} \\ 0, & \textit{для статистически незначимых источников} \end{cases}$$

Источники в матрице SS(x,t) сортированы снизу вверх в соответствии с их общей активностью в течении всего постстимульного периода времени.

В основу оценки сложности полученного распределения кортикальных источников лег алгоритм Лемпеля-Зива [244]. Эта мера c_L аппроксимирует количество избыточной информации, содержащееся в строке, путем оценки минимального количества паттернов, необходимых для описания последовательности. Бинарная матрица с высокой мерой сложности требует большего количества различных паттернов, чем бинарная матрица с низкой мерой сложности (которая может быть сжата с помощью нескольких паттернов, используемых для устранения избыточности без потери информации). Алгоритм сканирует каждую строку матрицы и ищет подстроку последовательных элементов. Асимптотическое поведение cL для случайной строки $LH(L)/log_2L$, где $H(L)$ - энтропия источника.

H(L)=-p1log2(p1)-(1-p1)log2(1-p1)

p1- доля единиц, которые содержит бинарная матрица длиной *L*.

PCI определяется как нормализованная мера сложности Лемпеля-Зива cLTMC вызванного пространственно-временного паттерна активности коры головного мозга *SS(x,t)*:

PCI=cL= cLlog2LLH(L)

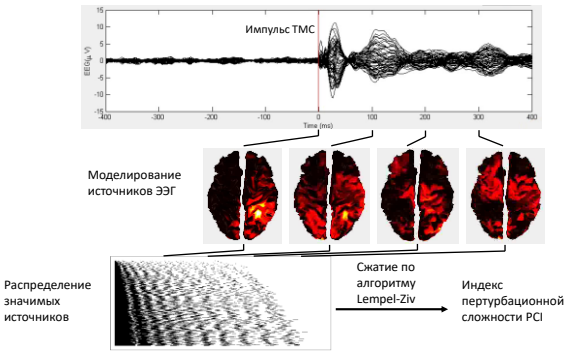


Рисунок 4 - Алгоритм расчета интегративного индекса сознания PCI

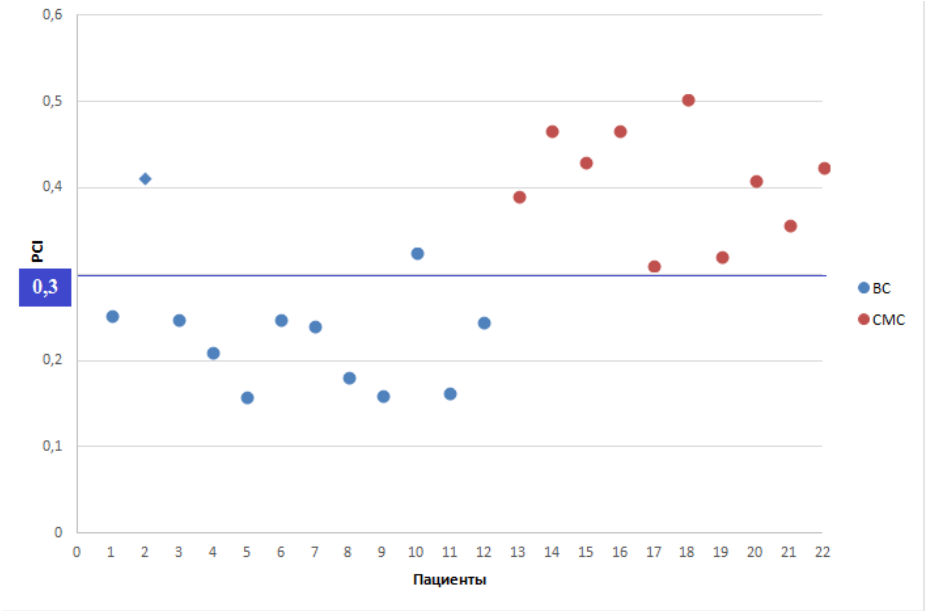
Таким образом, нами были обследованы обе группы пациентов и группу здоровых добровольцев.

Распределение интегративного индекса сознания у здоровых и пациентов с локализацией точек стимуляции представлены в таблице 6.

Таблица 6. Результаты расчета PCI у здоровых добровольцев и пациентов

Группа	ПОЛ	CRS-R	Количество сессий всего	Локализация точки стимуляции	Интенсивность, %	Общее кол-во триалов	Кол-во триалов для PCI	PCI
Добровольцы	ж	23	2	Теменная	76	153	101	0,43
Добровольцы	ж	23	2	Теменная	62	110	95	0,33
Добровольцы	м	23	5	Parietal	65	149	85	0,45
Добровольцы	м	23	3	Parietal	57	130	104	0,31
Добровольцы	м	23	5	Parietal	46	199	162	0,4
Добровольцы	м	23	2	Premotor	89	108	85	0,63
Добровольцы	ж	23	1	Parietal	81	98	86	0,53
Добровольцы	м	23	2	Frontal	74	160	141	0,51
Добровольцы	м	23	4	Parietal	85	162	98	0,448
Добровольцы	м	23	2	Parietal	84	150	125	0,68
Добровольцы	м	23	4	Frontal	61	150	109	0,445
Добровольцы	ж	23	1	Parietal	84	166	119	0,64
Добровольцы	м	23	2	Frontal	61	202	122	0,35
Добровольцы	м	23	2	Parietal	91	112	99	0,61
Добровольцы	м	23	1	Premotor	61	101	91	0,38
Добровольцы	ж	23	4	Parietal	63	208	119	0,38
Добровольцы	м	23	6	Motor	65	152	88	0,31
Добровольцы	м	23	3	Parietal	74	140	92	0,45
Добровольцы	м	23	4	Parietal	63	102	92	0,43
Добровольцы	м	23	4	Parietal	70	150	143	0,51
Добровольцы	м	23	6	Parietal	64	150	135	0,5
Добровольцы	ж	23	5	Parietal	90	134	117	0,561
Добровольцы	ж	23	1	Parietal	100	89	65	0,44
Добровольцы	м	23	2	Frontal	87	152	110	0,44
ВС	м	4	3	Parietal	96	125	105	0,252
ВС	ж	7	3	Frontal	66	150	142	0,411
ВС	ж	5	2	Frotal	77	100	75	0,247
ВС	м	6	4	Parietal	86	116	102	0,21
ВС	ж	10	4	Parietal	81	118	100	0,157
ВС	м	6	2	Frontal	77	100	75	0,247
ВС	м	4	2	Parietal	76	117	87	0,24
ВС	м	6	3	Parietal	78	124	79	0,18
ВС	ж	4	1	Parietal	80	132	91	0,16
ВС	ж	4	1	Parietal	91	118	89	0,324
ВС	м	6	4	Parietal	77	111	74	0,162
ВС	ж	4	4	Parietal	93	148	97	0,245
СМС	м	20	5	Parietal	85	131	100	0,39
СМС	м	12	3	Parietal	85	151	105	0,466
СМС	ж	20	2	Parietal	70	149	98	0,43
СМС	м	14	5	Parietal	79	136	120	0,467
СМС	ж	22	5	Parietal	67	100	69	0,31
СМС	м	15	2	Parietal	73	138	98	0,502
СМС	ж	20	3	Parietal	80	121	78	0,32
СМС	м	20	2	Frontal	85	150	124	0,408
СМС	м	13	5	Parietal	95	137	81	0,357
СМС	м	12	5	Parietal	85	129	113	0,424

Таким образом, был получен график распределения значений PCI в зависимости от точки стимуляции (рисунок 5).



.

Рисунок 5 - Распределение интегративного индекса сознания у пациентов с ХНС

На графике распределения индекса видно, что значения PCI здоровых добровольцев изменяются в пределах 0,31 – 0,57, и не переходят границу “бессознательного состояния” независимо от точки стимуляции.

Полученные значения PCI у пациентов с хроническими нарушениями сознания значения PCI варьировались в зависимости от точки стимуляции и находились у всех пациентов в СМС (n=10) – диапазоне 0,30-0,45, т.е. выше 0,3, что согласуется с данными Casali [41]; у пациентов в ВС (n=12) – в диапазоне 0,157-0,27, что говорит об отсутствии интегрированной и дифференцированной реактивности коры головного мозга в ответ на ТМС. В двух случаях отмечалась высокая комплексность ответа при стимуляции париетальных и фронтальных зон коры головного мозга, что соответствует наличию сознательной деятельности.

На рисунке 6 представлены примеры вызванных ответов и распределение статистически значимых источников на индивидуальной анатомии головного мозга.

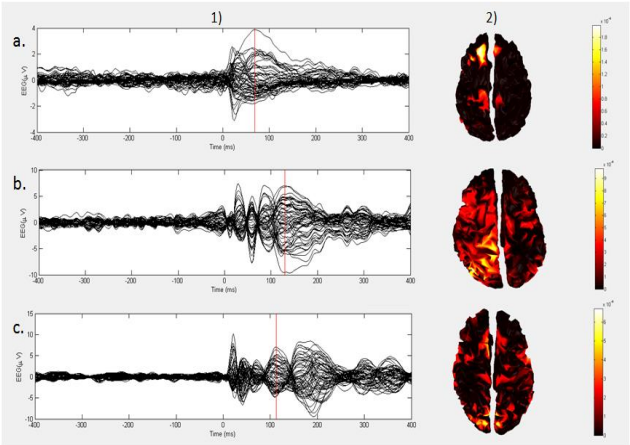


Рисунок 6 - a. Пациент в ВС, CRS-r=6, frontal, PCI=0.21; b. Пациент в МСС, CRS-r=14, parietal, PCI=0.467; c. Здоровый доброволец, parietal, PCI=0.63

В процессе анализа у 2 пациентов из обеих групп был выявлен комплексный ответ на стимуляцию, не характерный для уровня сознательной деятельности при клиническом осмотре. Одна пациентка (28 лет, CRS-R=4 балла) находилась вегетативном состоянии после перенесенного гипоксического повреждения головного мозга (рисунок 7). Выявленные ТМС-вызванные ответы имели высокую сложность распределения и соответственно, высокие значения PCI:

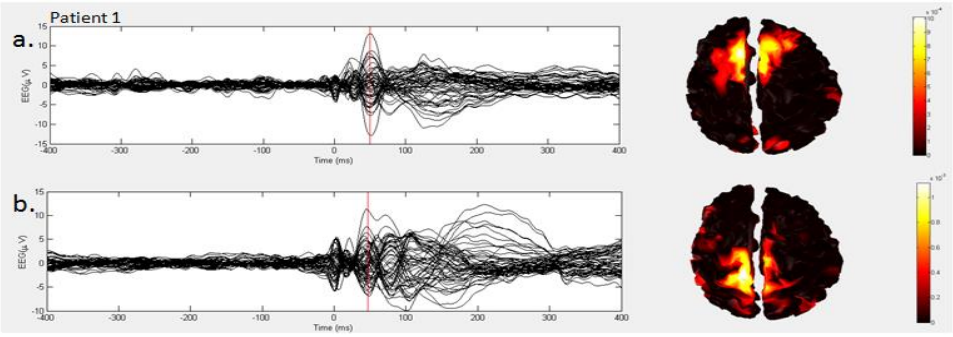


Рисунок 7 - CRS-R = 4, PCI (теменная кора)=0.324; PCI (фронтальная кора)=0.411

Другой пациент (50 лет, нетравматический генез, CRS-R=12) относился к группе СМС, однако его реактивность заключалась лишь в фиксации взора и эмоциональной реакции на манипуляции по уходу (рисунок 8). При проведении ТМС-ЭЭГ на себя обратила внимание высокая комплексность полученных ответов и, впоследствии, высокое значение PCI.

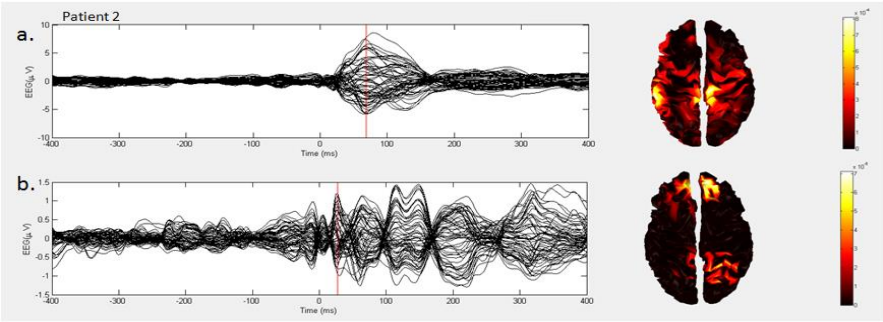


Рисунок 8 - CRS-R = 12, PCI (теменная кора)=0.466

Эти случаи были описаны, как пациенты с высокой комплексностью (‘high complexity’) [43]. В этой работе было показано, что в 94,7% высокие значения PCI были обнаружены у пациентов, клинически находящихся в СМС. Однако в группе, состоящей из 43 пациентов, которые клинически были оценены как ВС, в 9 случаях были обнаружены высокие значения PCI. Данные пациенты нуждаются в отдельном изучении.

Подобные изменения значения интегративного индекса сознания у пациентов в хроническом бессознательном состоянии, не соответствующие клинической картине, могут отражать высокую степень интеграции информации. Соответственно, данный результат является перспективными в качестве метода дифференциальной диагностики этих сложных для клинической оценки состояний.

Наши результаты подтверждают возможность количественного объективного определения наличия сознательной деятельности у пациентов в минимальном состоянии сознания в отличии от пациентов с синдромом ареактивного бодрствования вегетативным состоянием. Они демонстрируют воспроизводимость интегративного индекса сознания, разработанного нашими коллегами (Casali et al.) и демонстрируют возможность его применения в совокупности с клинической оценкой (CRS-R) в качестве дифференциальной диагностики хронических нарушений сознания. Методика поддается репликации, что говорит об универсальности данного метода в исследовании пациентов в ХНС.

Таким образом, методика ТМС-вызванных ЭЭГ ответов с вычислением интегративного индекса сознания (PCI) позволяет достоверно дифференцировать состояние минимального сознания от синдрома ареактивного бодрствования,

однако не дает возможность отличать состояние минимального сознания от ясного. Пороговое значение PCI составляет 0,3. Значения PCI у здоровых добровольцев находятся в интервале 0,39 – 0.57 (p>0,05).

Тем не менее, выявленная сложность ТМС-вызванного ответа и высокий интегративный индекс сознания у двух пациентов, не соответствующие клинически выявленному уровню сознательной деятельности, требует дополнительного исследования функциональной интеграции и сохранности структур головного мозга, предположительно участвующих в восстановлении сознания у пациентов с его хроническим нарушением.

3.3. Исследование нейрональной активности: сеть пассивного режима работы мозга у здоровых добровольцев и пациентов с ХНС

Большой интерес к изучению особенностей резидуального функционирования головного мозга у пациентов с ХНС, наряду с клиническими исследованиями, вызывают нейровизуализационные. До настоящего времени не существовало единой точки зрения о характерных паттернах наличия сознательной деятельности. Нами была поставлена задача проанализировать СПРРМ при ХНС с последующим сравнениями полученных данных с нейрофизиологическими и клиническими данными у групп пациентов и здоровых добровольцев.

После проведения фМРТп-исследования на аппарате Siemens MAGNETOM Verio (Германия) с величиной магнитной индукции 3 Тесла (методика подрбно описана в главе Материалы и методы мы отделили паттерны СПРРМ от компонент-артефактов. После чего была проведена визуальная оценка полученных данные у групп пациентов и здоровых добровольцев (рисунок 9).

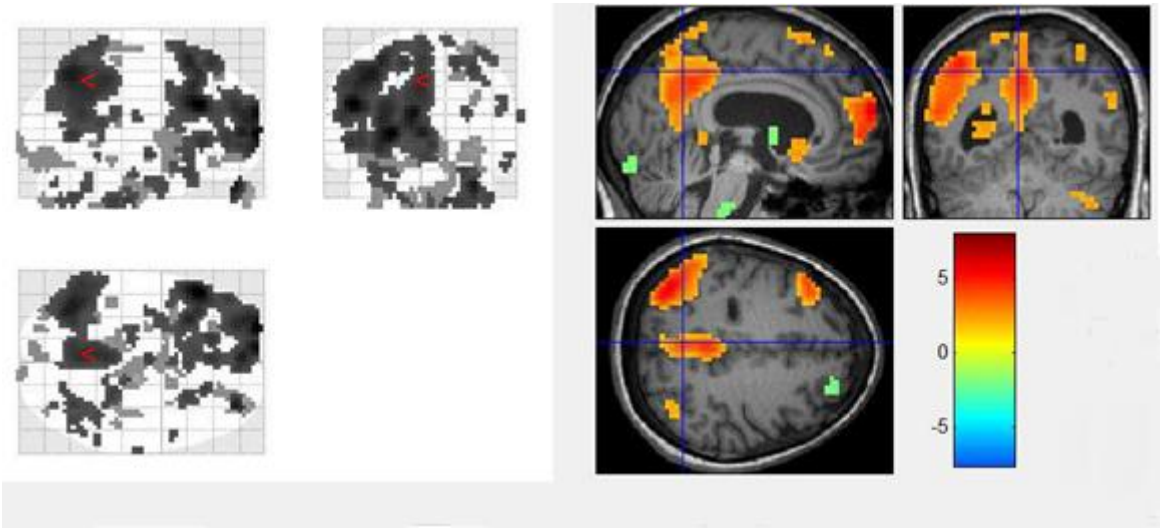


Рисунок 9 - Пример визуальной оценки компонент фМРТп у пациентов с ХНС

Во время визуальной оценки компонент при помощи опции Component Viewer приложения GIFT мы руководствовались принципом, что наибольшая активность СП должна отмечаться в сером веществе головного мозга с минимальным пространственным наложением на области Виллизиева круга, желудочков головного мозга и ликворных цистерн (рисунок 10), а также по субарахноидальному пространству и контуру черепа, что могло бы являться артефактом от движения.

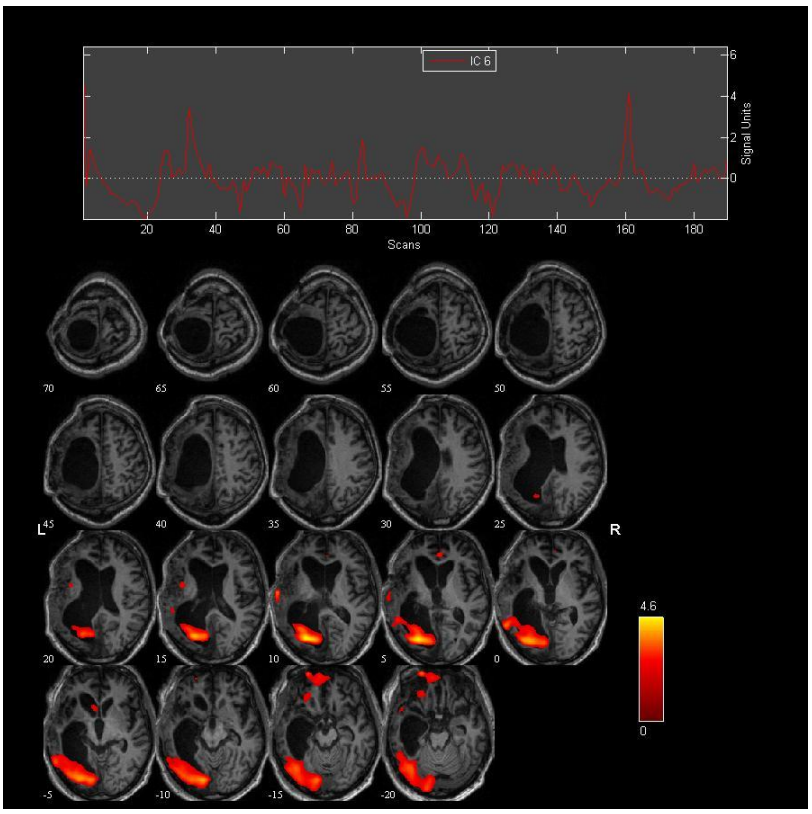


Рисунок 10 - Пример имитации BOLD-сигнала от ликворных цистерн

На этапе отбора компонент мы руководствовались принципом, что в СП должны преобладать низкочастотные (0,01–0,1 Гц) колебания. Так СПРРМ характеризуется высоким динамическим диапазоном, т.е. разница между наибольшим значением спектральной мощности (peak power) и минимальным её значением (minimum power), представленным на ее частотах выше, чем для максимального значения спектральной мощности.

Так, мы получили ряд изображений, представляющих компоненты, соответствующих зонам, входящим в СПРРМ (рисунок 11).

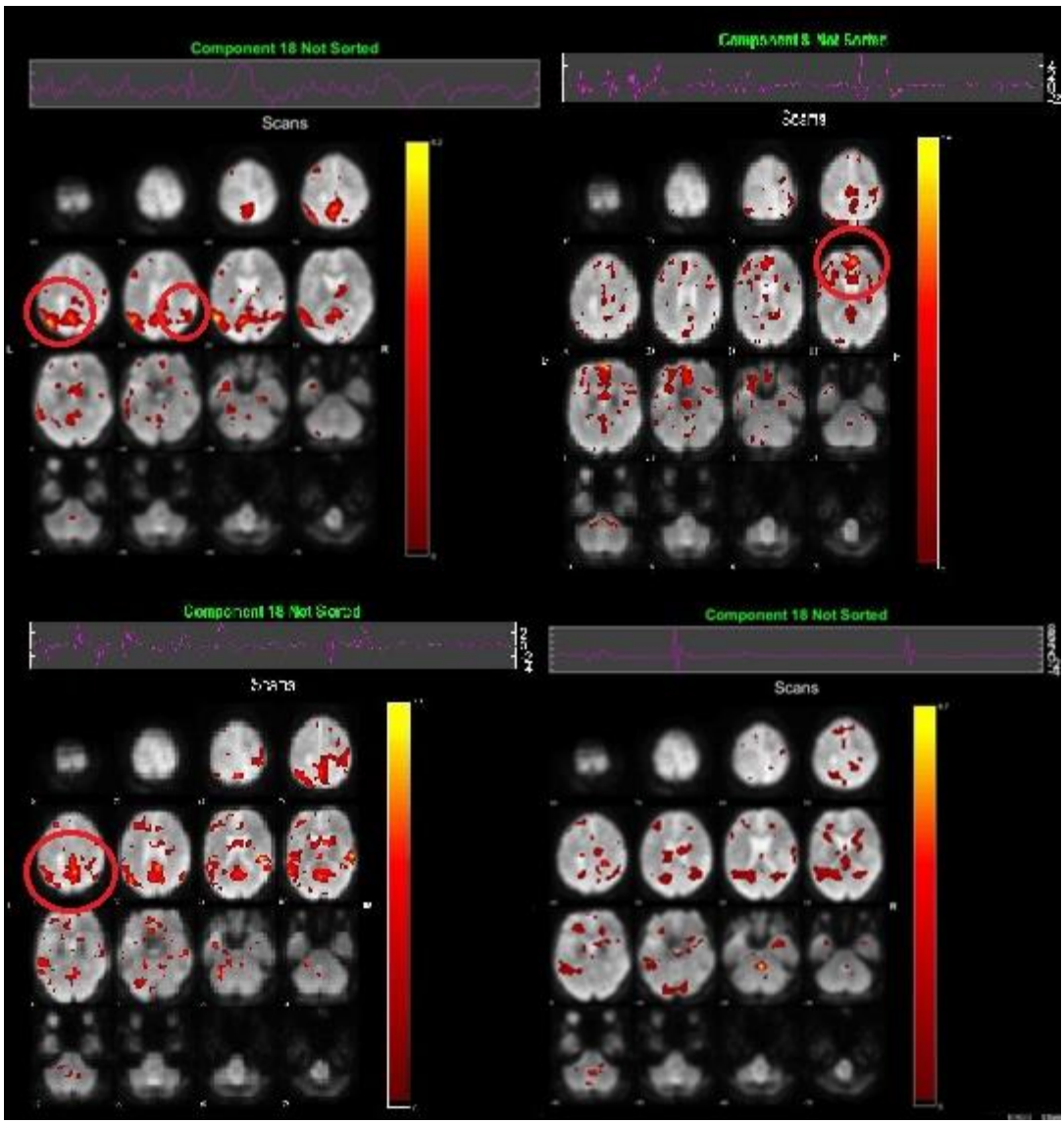


Рисунок 11 - Анатомические зоны, входящие в СПРРМ

Эти зоны мы разделили на четыре компонента:

- Медиальная префронтальная кора (MPFC)
- Левая ангулярная извилина (lAng)
- Правая ангулярная извилина (rAng)
- Задняя часть поясной извилины (PCC)

Мы оценивали синхронный сигнал, соответствующий зонам СПРРМ, в три степени:

0- Отсутствие сигнала

1- Слабый \ сомнительный сигнал

2- Наличие сигнала

Данные оценки полученного сигнала СПРРМ у пациентов представлены в таблице 6.

Таблица 6. Сигнал от зон, входящих в СПРРМ

Группа	№	Возраст	CRS-R (общий балл)	Медиальная префронтальная кора (MPFC)	Задняя часть поясной извилины (PCC)	Левая ангулярная извилина (lAng)	Правая ангулярная извилина (rAng)
I	1	21	4	2	0	0	1
	2	31	7	2	1	2	0
	3	61	5	1	0	2	0
	4	22	6	2	0	1	0
	5	23	9	1	0	0	0
	6	50	6	1	0	1	0
	7	55	4	2	1	1	1
	8	22	6	1	0	0	1
	9	22	4	1	0	0	0
	10	28	4	2	2	1	0
	11	55	6	2	0	0	0
	12	24	4	2	2	2	1
II	13	23	20	2	2	2	2
	14	50	12	0	2	2	1
	15	31	20	2	2	2	1
	16	41	14	1	1	1	0
	17	24	22	1	2	1	1
	18	55	15	2	0	0	1
	19	56	20	2	2	2	2
	20	33	20	1	1	1	1
	21	33	13	0	1	1	0
	22	53	12	2	1	0	1

В группе, соответствующей ВС, в сравнении с данными, полученными у здоровых добровольцев был выявлен уверенный сигнал от медиальной префронтальной коры (58%), от задней части поясной извилины (16,6%), левой (25%) ангулярной извилины. Сигнал от правой ангулярной извилины во всех случаях ВС либо отсутствовал вовсе либо был слабым.

Во второй группе, однако, был уверенно зарегистрирован сигнал от зоны правой (20%) и левой (40%) ангулярных извилин. В половине данных фМРТ у этой группы мы видели отчетливый сигнал в зоне задней части поясной извилины (50%) и медиальной префронтальной коры (40%) (рисунок 11).

Нами была поставлена задача сравнить клинический уровень сознательной деятельности и наличия синхронизированного сигнала в анатомических зонах, входящих в СПРРМ. Были рассчитаны коэффициенты корреляции (КК) Пирсона для полученных данных о сигнале от СПРРМ у пациентов. Расчёты проводились с использованием Statistica 7,0, BioMedical Data Analysis Package (SSP v.2.0e) и Microsoft Excel.

В обеих группах пациентов мы выявили статистически значимую ($p<0,05$) сильную положительная корреляционную связь между степенью выявления сигнала от зон задней части поясной извилины (PCC) $r=0,6397$ (рисунок 12) и правой ангулярной извилины (rAng) $r=0.5775$ (рисунок 13) и баллом, соответствующим уровню наличия признаков сознательной деятельности, по шкале CRS-R.

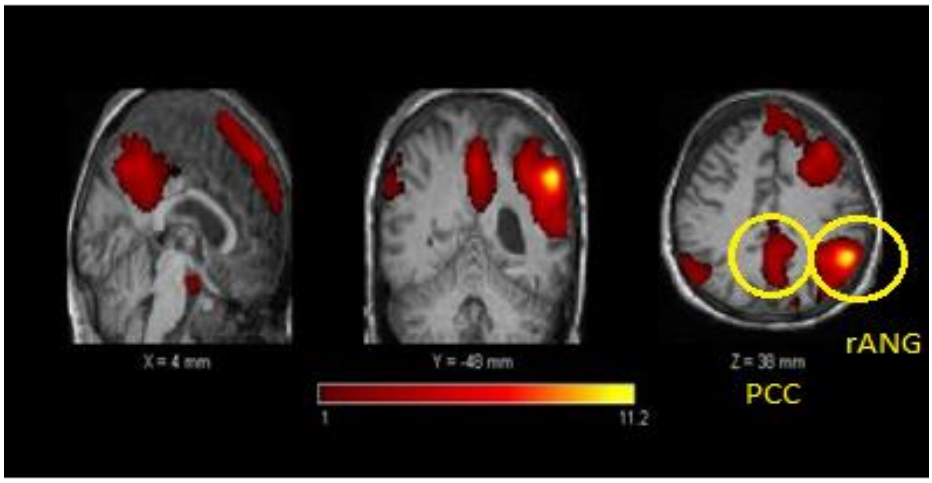
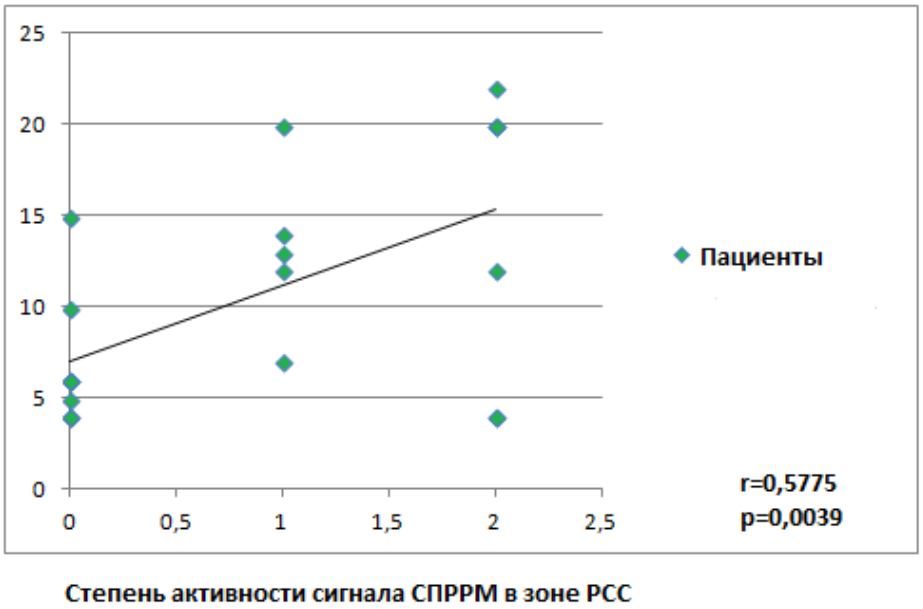


Рисунок 11 - Сигнал от зон задней части поясной извилины и правой англуярной извилины у пациента в СМС



.

Рисунок 12 - Корреляция между сигналом от СПРРМ в зоне задней части поясной извилины и баллом по шкале CRS-R у пациентов с ХНС

.

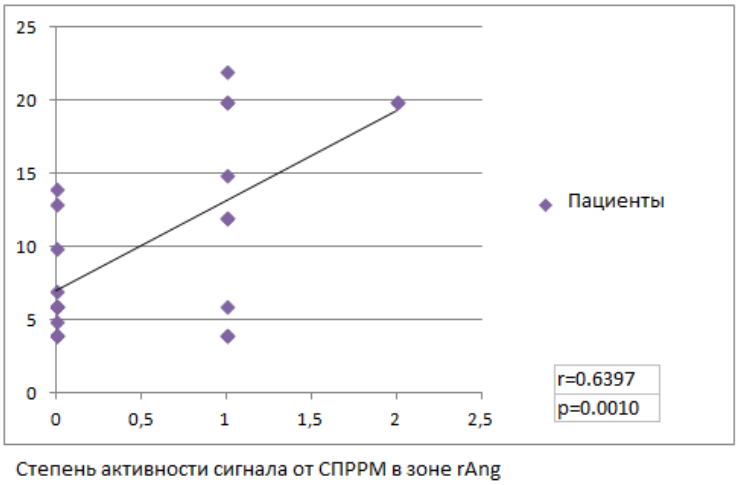


Рисунок 13 - Корреляция между сигналом от СПРРМ в зоне правой ангулярной извилины и баллом по шкале CRS-R у пациентов с ХНС

Однако статистически значимой корреляции между сигналом от медиальной префронтальной коры (MPFC) и баллом CRS-R обнаружено не было r=-0.0576 (p>0,5) (рисунок 14).

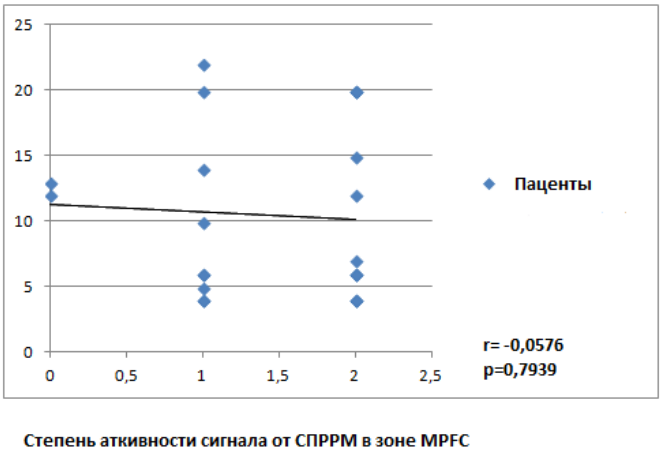


Рисунок 14 - Корреляция между сигналом от СПРРМ в зоне медиальной префронтальной коры и баллом по шкале CRS-R у пациентов с ХНС

Наличие достоверной взаимосвязи между левой ангулярной извилиной также обнаружено не было r=0.3525 при p=>0.05 (рисунок 15).

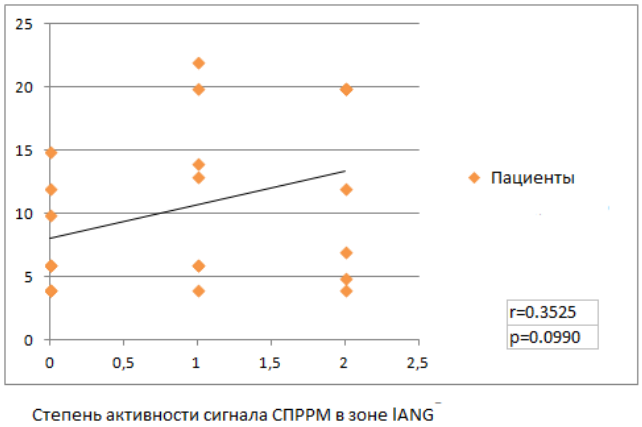


Рисунок 15 - Корреляция между сигналом от СПРРМ в зоне левой ангулярной извилины и баллом по шкале CRS-R у пациентов с ХНС

Следует отметить, что зона задней части поясной извилины является определенным местом перекреста согласно исследованиям внутреннего и внешнего сознания. И согласно другим исследованиям данная зона наиболее стабильно выявляется у пациентов в СМС (Demertzi et al., 2012)

Предполагая, что сеть пассивного режима работы мозга, является цельной системой, нами было принято решение оценить общую степень активности

получаемого сигнала, суммируя полученные данные (мин.0; макс.8). Так мы провели сравнение общего балла степени активации СПРРМ и групп пациентов. Данные распределения представлены на рисунке 16.

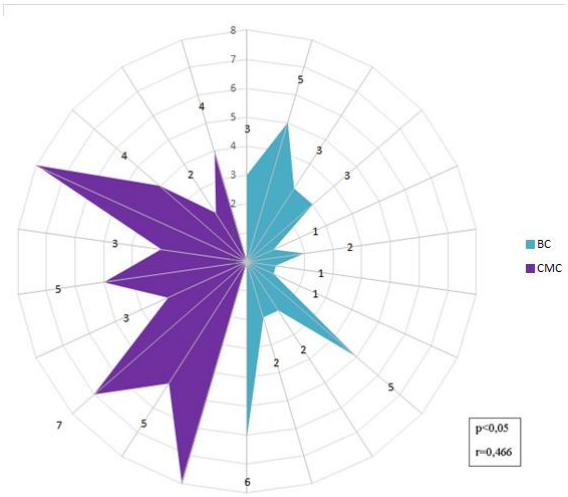


Рисунок 16 - Распределение общей степени активности сигнала от зон, входящих в СПРРМ, в обеих группах пациентов. *Голубой цвет - группа пациентов в ВС, фиолетовый - группа пациентов в СМС, радиально - отдельные субъекты, кольцевые значения показывают максимальный балл активации СПРРМ (от 0 до 8)*

Мы получили статистический достоверный ($p<0,05$) коффэциент корреляции $r=0,466$ с двусторонней вероятностью 0,0031495.

Это дало возможность предполагать, что по мере нарастания клинически выявляемых признаков наличия сознания усиливается выраженность нейрональной активности в анатомически удаленных друг от друга зонах, входящих в СПРРМ. Хотя выявленная нами закономерность согласуется со сложившимся на настоящее время представлением о ХНС, полученные паттерны спонтанной нейрональной активности внутри СПРРМ все же не могут служить коррелятами отдельных форм ХНС. Мы использовали общий балл активности СПРРМ, оперируя ее зонами, как количественной характеристикой (рисунок 17). В ходе анализа полученных данных было отмечено, что зоны перекрытия, полученные на гистограмме, могут быть важны в плане дальнейшего, еще более углубленного изучения пациентов, чей диагноз может быть ложноотрицательным. То есть, как и в случае нейрофизиологического обследования («high complexity»),

существует небольшая возможность отсутствия признаков сознательной деятельности по результатам клинического обследования при наличии таковых по данным фМРТп и ТМС-ЭЭГ.

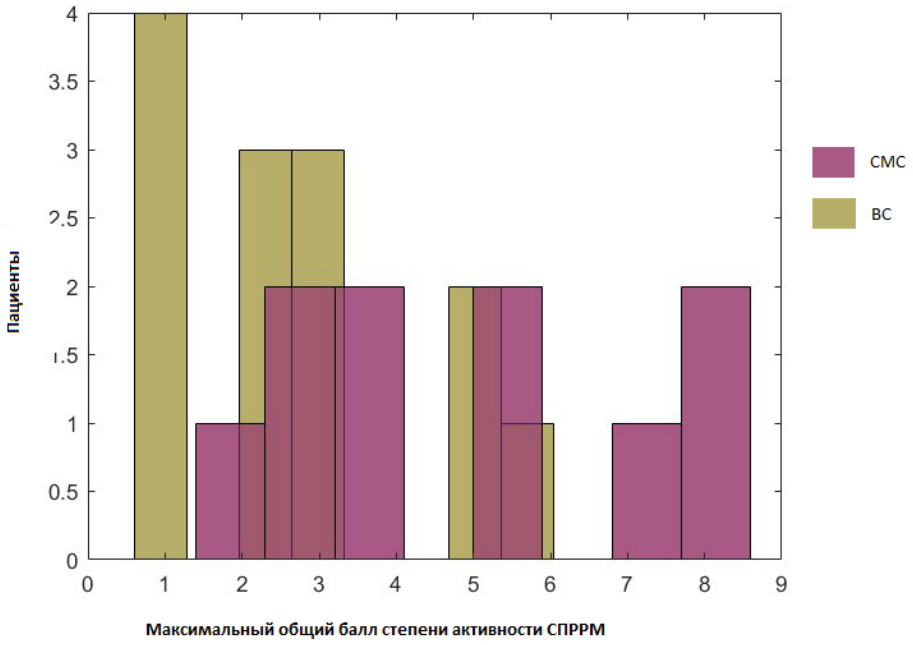


Рисунок 17 - Гистограмма распределения пациентов в зависимости от общего проявления активности СПРРМ

Таким образом, можно предполагать, что по мере прогрессирования клинически выявляемых признаков наличия сознательной деятельности выраженность нейрональной активности в анатомически удаленных друг от друга зонах, входящих в СПРРМ. Выявленная нами закономерность согласуется со сложившимся в настоящем времени представлении о ХНС.

Тем не менее, выявленные паттерны спонтанной нейрональной активности внутри СПРРМ, не могут служить коррелятами отдельных форм ХНС. Хотя мы утверждаем, что фМРТп является вспомогательным методом в диагностике ХНС.

Исходя из теории о функциональной интеграции и дифференциации структур внутри сознательной системы, мы предполагаем, что наличие и особенности связанности структур, входящих в СПРРМ, могут быть применены в качестве дифференциального критерия форм ХНС. Данное наблюдение поставило перед

нами задачу изучить функциональную коннективность внутри СПРРМ при помощи фМРТ покоя в норме и у пациентов с ХНС.

3.4. Особенности структуры функционального коннектома у пациентов с ХНС

В настоящем исследовании поставили задачу изучить функциональную связность и особенности структуры коннектома, полученного по данным МРТ у здоровых лиц и у пациентов с ХНС в состояниях СМС и ВС. Задача состояла в том, чтобы выявить различия коннективности как между основными формами ХНС, так и по сравнению с ясным сознанием – т.е. у здоровых добровольцев. Был проведен анализ парных корреляций между сигналами от областей интереса (ROI-to-ROI) с использованием детального атласа мозга, построенного на основе фМРТп [198]. Полученные индивидуальные матрицы связности сравнивались со средним коннектомом контрольной группы здоровых добровольцев с использованием коэффициента корреляции Пирсона. Аналогичный анализ был применен к самым сильным положительным связям, полученным с помощью применения порога в матрице коннективности. Результаты сравнивались с описанием на уровне степеней вершин с использованием варианта индекса нарушения хабов, введенного в [9], и с анализом общего числа надпороговых связей. Мы также рассмотрели различия между группами в коннективности внутри основных сетей покоя. С этой целью сравнили средние силы связей в каждой сети и сходство их индивидуальных паттернов с типичной организацией связей у здоровых субъектов.

В эту часть работы были включены 22 пациента с ВС (n=12) и СМС (n=10), и 20 здоровых добровольцев. Данные визуализации были получены с использованием клинического сканера Siemens MAGNETOM Verio с величиной индукции магнитного поля 3Т. Сканирование проводилось в режиме Т2* (TE / TR = 30/2400 мс, угол поворота 90°, матрица 64x64, FoV 192 x 192 мм^2, размер воксела 3.0 x 3.0 x 3.0 мм^3. Для каждого пациента и здорового добровольца была проведена одна сессия сканирования фМРТп. Для пространственной нормализации и

локализации были получены T1-взвешенные изображения (TE / TR = 2,47 / 1900 мс, TI = 900 мс, угол поворота 9°, матрица 256 x 256, FoV 250 x 250 мм^2, 176 сагиттальных срезов) с изотропным воксельным разрешением 1,0 x 1,0 x 1,0 мм^3. Параметры регистрации для контрольного набора данных: TR = 3000 мс, 47 смежных срезов, 119 объемов, размер матрицы 72x72, размер воксела = 3,0 x 3,0 x 3,0 мм^3.

Предобработка.

Данные были обработаны с использованием программного пакета CONN для анализа функциональной коннективности [233] версия 17b, а также пакета SPM12. Предварительная обработка состояла из следующих этапов: сегментация структурных данных, выравнивание функциональных изображений (коррекция движения), коррекция времени среза, корегистрация, нормализация в стандартном стереотаксическом пространстве Монреальского неврологического института (MNI), обнаружение и устранение некорректных сканов с использованием инструмента обнаружения артефактов (ART) и пространственное сглаживание с гауссовым ядром 8 мм. Было проверено, что число некорректных сканов было меньше половины всех сканов для каждого пациента. Устранение шумов выполнялось путем удаления с помощью линейной регрессии следующих сигналов: 1) BOLD сигнал от белого вещества и маски CSF (5 главных компонент каждого сигнала); 2) некорректные сканы (по одному регрессору на каждый) 3) удаление артефактов от движения (12 регрессорных переменных: 6 параметров движения + 6 производных первого порядка по времени). Полученные сигналы подвергались полосовому фильтру в диапазоне от 0,008 до 0,09 Гц.

Анализ данных

Анализ нарушения функциональных коннектомов выполнялся следующим образом. Векторы связности референсной группы здоровых добровольцев усреднялись для получения среднего нормального вектора связности. Сохранность индивидуального коннектома была оценена путем вычисления коэффициента

корреляции Пирсона индивидуального вектора связности со средним нормальным вектором связности. Итоговое значение получило название индекс интактности коннектома (index of connectome intactness, ICI). В расчетах использовались непараметрические тесты, устойчивые к выбросам.

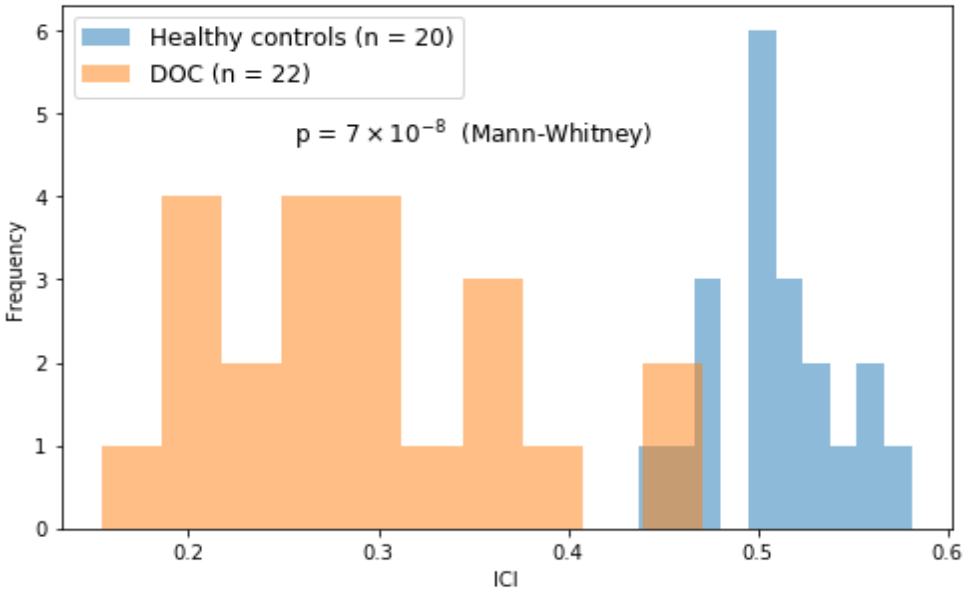


Рисунок 18 - Гистограмма распределения индекса ICI, измеряющего сходство коннектома пациента со средним коннектомом референсной группы здоровых субъектов

Оказалось, что распределение индекса ICI у здоровых добровольцев значимо отличается от распределения у пациентов с ХНС ($p = 7 \times 10^{-8}$) (рисунок 18).

Таким образом, анализ коннектома, полученного с помощью фМРТ покоя, позволяет различить состояния ясного сознания от его хронического нарушения.

Аналогичный анализ был выполнен с учетом только самых сильных связей у пациентов в состоянии минимального сознания и вегетативном состоянии для выявления сохранения сильных функциональных связей внутри коннектома.

Для этого использовалась мера сохранности наиболее сильных функциональных связей - индекс интактности бинаризованного коннектома (index of thresholded connectome intactness, ITCI). Векторы связности подвергались бинаризации с помощью заданного порогового значения, так что в получаемых векторах значение 0 соответствовало корреляциям ниже порога, значение 1 –

корреляциям выше порога. Индекс ITCI вычислялся как коэффициент корреляции среднего бинаризованного вектора связности для здоровых добровольцев и индивидуального бинаризованного вектора связности данного испытуемого.

Этот анализ коннектомов на уровне конкретных связей сравнивался с двумя другими описаниями, основанными на степенях вершин и общем числе ребер соответственно. В первом анализе использовалась модификация индекса нарушения хабов (ИНХ), введенного в 2012 году [9]. Этот индекс был рассчитан следующим образом: были найдены степени всех вершин (соответствующих зонам головного мозга) в бинаризованных коннектомах. Для каждого испытуемого в каждой группе был построен график с одной точкой для каждой вершины. X-координатой точки была средняя степень данной вершины в коннектомах здоровых добровольцев из референсной группы, а Y-координатой - разность индивидуальной степени вершины в коннектоме пациента в ХНС и средней степени в референсной группе. Индекс нарушения хабов определялся как угловой коэффициент прямой линии, аппроксимирующей эти точки. Если узлы здоровых коннектомов перестают быть узлами в коннектоме пациента, то индекс нарушения хабов для этого пациента имеет отрицательное значение. Для здоровых субъектов индекс должен быть близок к нулю, поскольку ожидается, что степени вершин в коннектомах здоровых добровольцев имеют похожие значения. Следует отметить, что описанная выше процедура построения ИНХ имеет некоторые отклонения от той, которая определена в [9], включая использование корреляции Пирсона вместо вейвлет-корреляции в качестве меры связности и применение фиксированного порога.

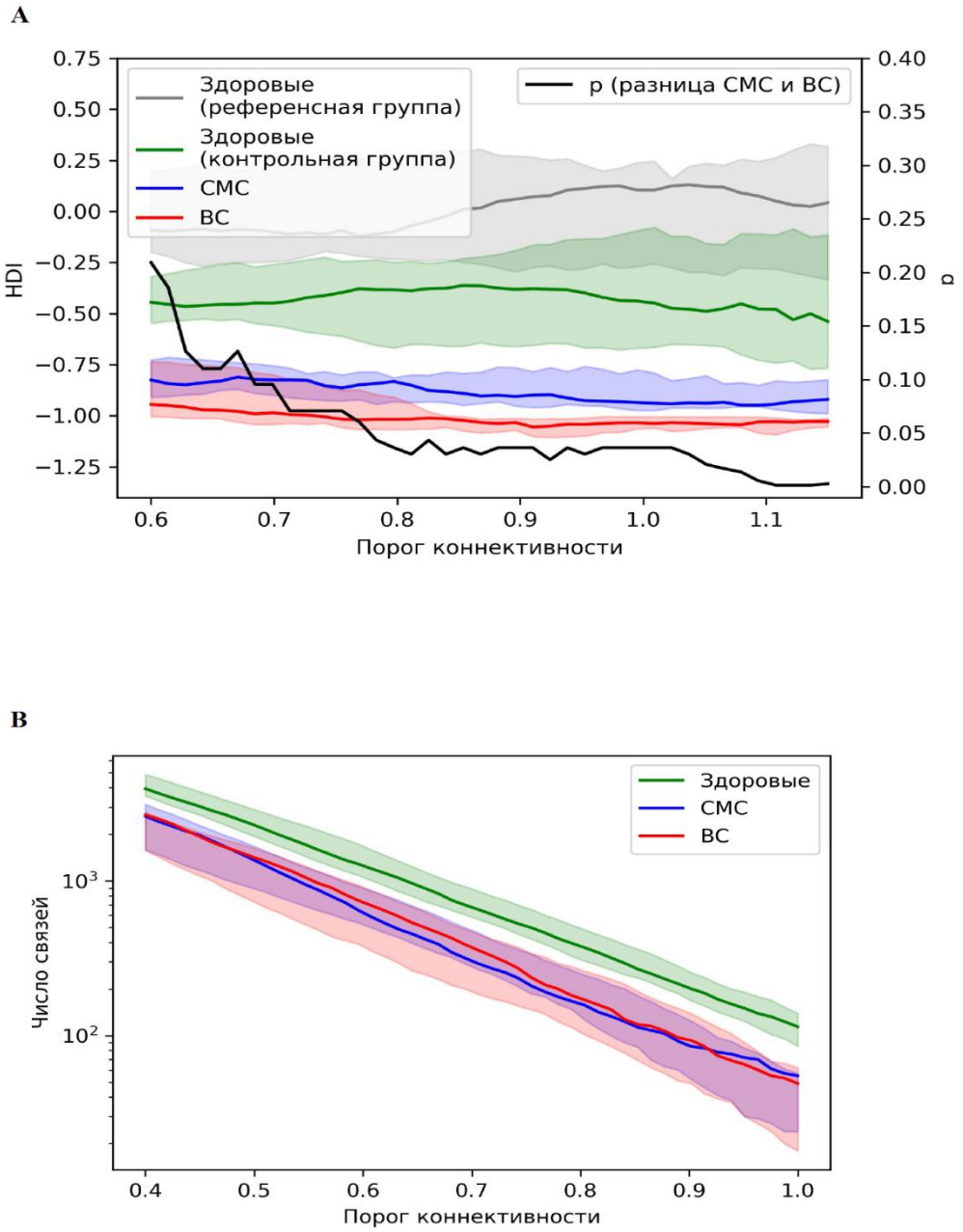


Рисунок 19 - Индекс нарушения хабов (ИНХ) и распределение числа надпороговых связей у пациентов с СМС, ВС и у здоровых добровольцев *A. Распределение ИНХ во всех трех группах в зависимости от порога. Цветные линии и закрашенные области показывают медианы и межквартирные диапазоны. Черная линия - p-значения теста Манна-Уитни между группами СМС и ВС (вторичная ось y). B. Распределение числа надпороговых связей.*

ИНХ, измеряющий отклонения степеней вершин от их средних значений в контрольной группе, также показал значимую разницу между СМС и ВС на порогах выше 0,8, при этом СМС имеет более высокие (близкие к нормальным) значения ИНХ (рисунок 19). У здоровых добровольцев ИНХ был выше, чем в обеих группах пациентов.

Мы выяснили, что ИНХ чувствителен не только к отклонениям группы ХНС от группы контроля, но и к еще более тонким различиям между подгруппами СМС и ВС. Одним из следствий этого является большее число сохранных нормальных хабов у пациентов в СМС, чем в ВС.

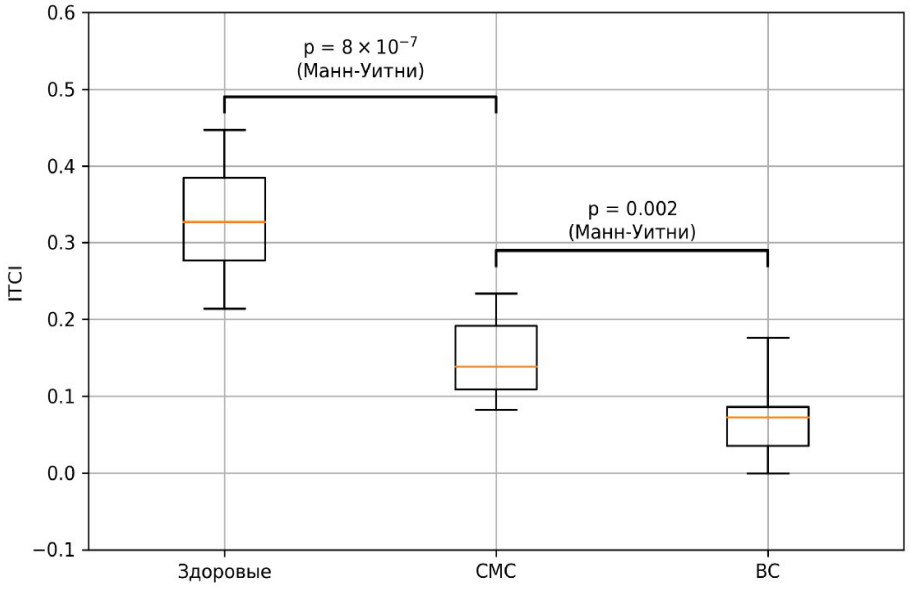
Сравнение общего числа надпороговых связей показало, что эти числа были одинаковыми в группах СМС и ВС. В то же время у группы здоровых добровольцев наблюдалось больше сильных положительных связей, чем у групп пациентов (тест Манна-Уитни, $p < 0{,}001$).

Было показано, что распределение сильных связей внутри функционального коннектома у здоровых добровольцев значительно отличается от пациентов с ХНС. Кроме того, сравнение наиболее сильных (надпороговых) связей у пациентов с СМС и ВС со средними паттернами для здоровых добровольцев показало значимую разницу между пациентами с СМС и ВС. Она была обнаружена в индексе интактности бинаризованного коннектома ITCI. Пациенты в СМС имели более высокие (ближе к нормальным) его значения, чем пациенты в ВС.

На рисунке 20 показано распределение индекса интактности биннаризованного коннектома (ITCI) в группах здоровых добровольцев и пациентов с СМС и ВС. Прямоугольники соответствуют межквартильным диапазонам. Значение порога равно 1,0 (применяется к преобразованным по Фишеру коэффициентам корреляции). Размер эффекта (вероятность того, что значение индекса для испытуемого из первой группы выше, чем из второй): 0,99 для контрольной группы по сравнению с СМС, 0,88 для СМС по сравнению с ВС.

На рисунке В показана чувствительность к значению порога для разницы в ITCI между пациентами в СМС и ВС. Цветные линии и закрашенные области показывают медианы и межквартильные диапазоны ITCI в каждой группе в зависимости от порога. Черная линия - p-значения теста Манна-Уитни между группами СМС (MCS) и ВС (UWS) (шкала по второй оси y).

A



B

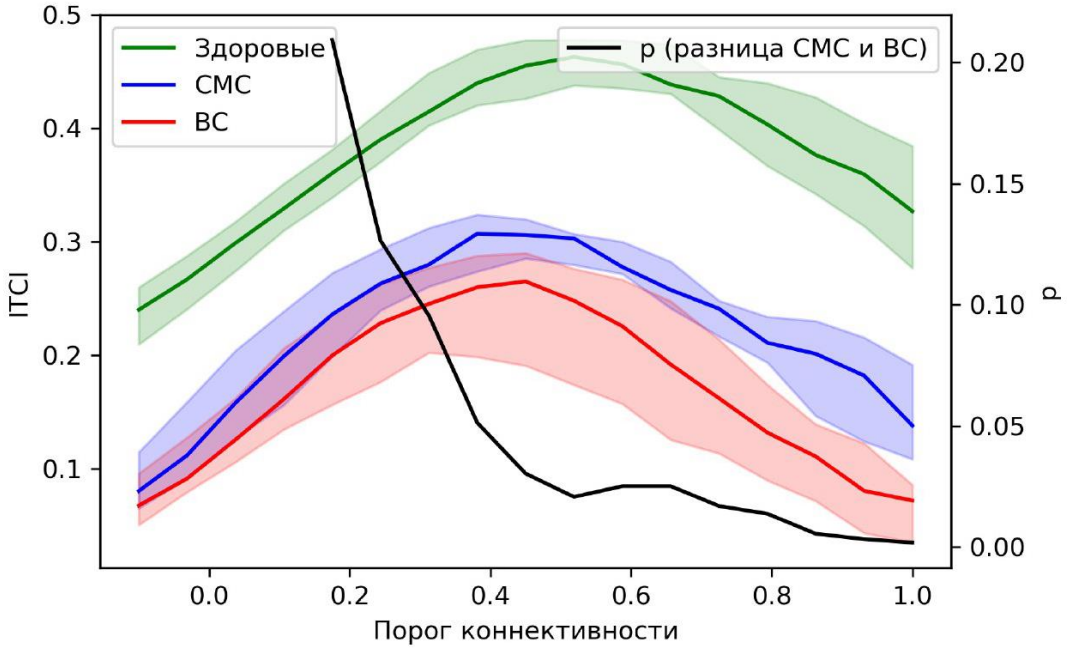


Рисунок 20 - Распределение индекса интактности биннаризованного коннектома (ITCI) в группах здоровых добровольцев и пациентов с СМС и ВС *A. Прямоугольники соответствуют межквартильным диапазонам. Значение порога равно 1,0 (применяется к преобразованным по Фишеру коэффициентам корреляции). Размер эффекта (вероятность того, что значение индекса для испытуемого из первой группы выше, чем из второй): 0,99 для контрольной группы по сравнению с СМС, 0,88 для СМС по сравнению с ВС. B. Показана чувствительность к значению порога для разницы в ITCI между пациентами в СМС и ВС. Цветные линии и закрашенные области показывают медианы и*

межквартильные диапазоны ITCI в каждой группе в зависимости от порога. Черная линия - p-значения теста Манна-Уитни между группами СМС и ВС (шкала по второй оси y)

Возможные эффекты ковариатов (возраст, пол, этиология, седативный эффект, продолжительность ХНС) наряду с интересующим эффектом (диагноз СМС либо ВС) на ITCI в группе пациентов были приблизительно проверены с использованием рангового метода линейной регрессии, устойчивого к выбросам.

Таким образом, при выявлении особенностей структуры коннектома при различных формах ХНС с помощью методики фМРТ покоя и функциональной связности мы установили, что наличие признаков сознательной деятельности у пациентов в состоянии минимального сознания ассоциировано с более высокой сохранностью нормальных паттернов сильных функциональных связей внутри коннектома, чем у пациентов в вегетативном состоянии. Значение 0.1 индекса интактности биннаризованного коннектома (ITCI), рассчитанного с порогом 1, позволяет с существенной вероятностью (~0.8) разделить пациентов в вегетативном состоянии и пациентов в состоянии минимального сознания. Более высокое значение индекса может быть применено в качестве одного из признаков наличия сознательной деятельности у пациентов с ХНС.

В целом, полученные результаты указывают, что общий уровень связности у пациентов с ХНС снижен по сравнению с здоровыми добровольцами. Однако общий уровень функциональной связности недостаточен для объяснения различий между уровнями сознания, поэтому можно предположить, что некоторые аспекты нормальной обработки информации требуют наличия определенных паттернов корреляций. Поскольку сила связи может быть концептуально соотнесена с функциональной интеграцией в сетях головного мозга, которую обсуждают авторы в работе 2013г. [41], интересным вопросом для дальнейшего исследования могут стать данные о наличии у пациентов с СМС похожего уровня интеграции при более высокой дифференциации по сравнению с субъектами в ВС.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Диагноз хронического нарушения сознания появился во второй половине XX века, одновременно с развитием технологий реанимации и интенсивной терапии. Это связано с тем, что все больше пациентов стали выживать после тяжелейших поражений головного мозга. Эти пациенты отличаются тем, что после длительного пребывания в коме восстановление бодрствования сопровождается отсутствием или неполным возобновлением контакта с окружающим миром и целенаправленной двигательной активности. Данные пациенты и формируют группу хронических нарушений сознания (ХНС). Первоначальное представление о вариантах исхода коматозного состояния, которое имело место в период до 1990-х гг. (восстановление ясного сознания, переход в вегетативное состояние (ВС) или смерть), к настоящему времени изменилось во многом благодаря тому, что было проанализировано большое число клинических наблюдений пациентов взрослого и детского возраста с диагнозом «вегетативное состояние» (современное название – «синдром ареактивного бодрствования»). Стало очевидно, что вегетативное состояние неоднородно, и в конце 1990-х гг. было введено новое понятие – «состояние минимального сознания» (СМС), подразумевающее наличие стойко воспроизводимых поведенческих признаков осознания себя и окружающей действительности.

Дифференциальная диагностика различных форм ХНС новая проблема по меркам неврологии. Большой трудностью, которую не удается решить до настоящего времени, является отсутствие объективного метода диагностики различных форм ХНС. В настоящее время диагноз ХНС основывается на клинической картине, а именно – на характере поведенческой реакции пациента на внешние раздражители. В настоящее время определение формы хронического нарушения сознания является решающим звеном в определении реабилитационного прогноза.

Клинический осмотр принято считать базовой составляющей при постановке диагноза ХНС и определении его формы, поэтому крайне важно соблюдать методологию объективной оценки состояния пациента и анализа результатов лабораторного и инструментального обследования.

Мы провели анализ медицинской документации по каждому из пациентов, по результатам которого удалось поставить под сомнение и изменить установленный ранее диагноз ХНС практически в половине случаев (43,9%; 40 пациентов). Причиной неадекватной оценки статуса пациента явилось в первую очередь отсутствие в нашей стране единых диагностических подходов и общепринятых методик оценки уровня сознания у пациентов на этапе выхода из комы. Кроме того, суждение о пациенте с ХНС часто формируется на основании обычного осмотра, не предполагающего использование особых тестов или специальных приемов для выявления сознательной деятельности, либо для оценки формы нарушения сознания применялись неподходящие для этого диагностические приемы и формализованные шкалы.

Кроме того, в ряде случаев наличие признаков сознательной деятельности определялось не на основании структурированного осмотра, а интуитивно, зачастую – с использованием устаревших («хроническая кома», «апаллический синдром») или неприменимых для данных состояний терминов («кома»).

Вероятно, причиной сложности диагностики ХНС является отсутствие в нашей стране единых диагностических подходов и общепринятых методик оценки уровня сознания у пациентов на этапе выхода из комы. Широко применяемые сегодня в отечественной практике шкалы, используемые в неврологии и реаниматологии у пациентов с острыми нарушениями сознания, такие как ШКГ или шкала FOUR (Full Outline of Unresponsiveness score), валидны лишь при оценке уровня бодрствования и функций ствола головного мозга и не применимы для описания признаков сознательной деятельности при восстановлении стволовых функций. Как следствие, применение этих шкал у пациентов с ХНС ведет к ошибкам в интерпретации результатов. Между тем, использование

специализированных шкал крайне важно не только с точки зрения корректности установленного диагноза, но и в плане возможности сравнения результатов оценки, проведенной различными специалистами, в т.ч. при наблюдении за состоянием пациента в динамике.

К настоящему времени разработано несколько диагностических инструментов, которые помогают стандартизировать клиническую оценку уровня сознания пациентов с ХНС. Среди них наибольшей достоверностью обладает Шкала восстановления после комы (пересмотренная версия) (CRS-R). В основе этой шкалы лежит оценка поведенческих ответов на стимулы, которые расположены по иерархическому принципу: от рефлекторных и реакций, которые обеспечиваются стволовыми и подкорковыми структурами, до сложных ответов, требующих осознанного поведения и, соответственно, участия коры головного мозга. Шкала дает возможность провести систематизированный и стандартизированный осмотр пациента с ХНС, оценить минимальные, нередко изменяющиеся признаки сознательной деятельности, такие как «воспроизводимое повторение команды», и разграничить степени восстановления сознательной деятельности, включая состояние минимального сознания «плюс» и «минус». Для получения достоверных результатов требуется понимание принципов, по которым построена шкала, и тщательное соблюдение протокола осмотра. На сегодняшний день шкала CRS-R является наиболее употребительной шкалой за рубежом, так как ее преимущества по сравнению с неструктурированным клиническим осмотром или осмотром по шкале для оценки пациентов в коме (например, ШКГ) признаны неоспоримыми. В России опыт использования CRS-R невелик, большинство специалистов из практического здравоохранения с ней не знакомы, а ряд научно-исследовательских коллективов опираются на свой многолетний опыт и собственные инструменты оценки (например, шкала Доброхотовой-Зайцева [2]). В последние годы международный подход стал использоваться чаще; этому будет способствовать появление валидизированной русскоязычной версии шкалы CRS-R.

Очень важно отметить, что однократный осмотр пациента с ХНС, даже в случае корректного проведения, также может дать недостоверные результаты, так как признаки сознательной деятельности, цикл «сон-бодрствование» могут флюктуировать в течение суток, в зависимости от многих факторов, таких как соматическое состояние пациента, окружающая обстановка, присутствие родственников, проведение манипуляций, реабилитационных процедур, фармакотерапии и множество других, не всегда очевидных факторов.

Проведенное нами исследование медицинской документации наглядно продемонстрировало, что наиболее часто проблемы при установлении диагноза ХНС, связанные с недостаточной информированностью врачей, состояли в следующем:

1. Недостаток знаний о классификации острых и хронических нарушений сознания.
2. Некорректное и несвоевременное использование клинических шкал.
3. Некорректная интерпретация наблюдаемых поведенческих реакций (произвольные движения расцениваются как рефлекторные, и наоборот, моргание в ответ на визуальную угрозу расценивается как признак осознанной активности).
4. Недооценка декомпенсации соматического статуса пациента, которая приводит к снижению реактивности и влияет на уровень сознания пациента.
5. Игнорирование влияния на уровень сознания седативных и противоэпилептических препаратов.
6. Некорректная интерпретация инструментальных методов диагностики (МРТ головного мозга с признаками гипертензионной гидроцефалии, ЭЭГ с признаками эпилептического статуса), выявляющих состояния, которые способны оказывать влияние на уровень сознания.

Все вышеперечисленные проблемы, с нашей точки зрения, являются устранимыми и определяют целесообразность разработки мероприятий по повышению информированности неврологов и реаниматологов о ХНС, несмотря на это приводят к тому, что в 43,9% случаев диагноз хронического нарушения сознания или его формы у взрослых пациентов в рутинной клинической практике устанавливается ошибочно.

Приведенные данные соответствуют мировым данным о неправильной диагностики ХНС. Частота ошибок в определении формы ХНС составляет от 15 до 43% [14, 46, 194] Вместе с тем адекватная оценка состояния пациентов и, в первую очередь, выявление признаков осознанной деятельности, является крайне важным аспектом как с клинической, так и с этической точки зрения. Четкое определение наличия признаков сознательной деятельности во многом определяет планирование дальнейших реабилитационных мероприятий и прогноз для восстановления, что является бесценной информацией как для медицинского персонала, так и родственников пациентов.

Необходимо понимать, что наиболее серьезная проблема клинической оценки состояния пациента на предмет выявления признаков осознанной деятельности связана с риском ложноотрицательного результата. В таких случаях реакцию на внешний стимул при осмотре не удается выявить не потому, что у пациента в действительности имеет место нарушение сознания, а вследствие того, что он не может продемонстрировать поведенческий ответ по причине грубого двигательного дефицита (например, выраженное повышение мышечного тонуса), либо нарушения речи, зрения, слуха и т.п.

Одним из вариантов решения данной проблемы является поиск подходов, позволяющих объективизировать нарушение сознания. В нашей работе мы проанализировали несколько методов инструментальной диагностики: ТМС-ЭЭГ и функциональная МРТ.

Современные методики исследования головного мозга позволяют сочетать фундаментальный междисциплинарный и клинический подходы, что успешно

применяется для понимания феномена сознания, что в настоящее время является одним из наиболее интересных направлений в нейронауках [139].

Иллюстрацией к этому явилась теория интегративной информации Дж.Тонони, нашедшая свое отражение в оценке степени нарушения сознания через расчет математического производного - «интегративного индекса сознания» (PCI). Для этого используются методы оценки электрической активности коры головного мозга, такой, как безопасная регистрация ТМС-вызванных ЭЭГ потенциалов (ТМС-ЭЭГ) [8]. Идея этого исследования позволяет описать сознание, как систему, которая является результатом баланса между дифференциацией и интеграцией информации и отражает оптимальную работу таламокортикальной системы. Реактивность коры определяет комплексность работы головного мозга, образуя целое из взаимодействия множества функционально-специализированных подсистем [53, 66, 121, 148, 187, 216]. Очевидно, что степень комплексности (Complexity) работы головного мозга должна быть высокой в сознательном состоянии и низкой в момент его утраты, т.е. во сне, коме или под действием седативных препаратов. При тяжелом поражении головного мозга травматического и нетравматического генеза, приведшего к коме, могут возникать состояния разобщения таламокортикальных структур головного мозга. Таким образом, при восстановлении бодрствования после нахождения в коматозном состоянии пациент может оказаться в состоянии ХНС – вегетативном или состоянии минимального сознания (СМС). Разработанный с учетом теории интегративной информации Дж. Тонони интегративный индекс сознания направлен на преодоление проблемы субъективности оценки сознательного и бессознательного состояния, так как он избегает вовлечения сенсорного и моторного ответа для регистрации возбуждения коры головного мозга в ответ на стимуляцию [41].

По данным литературы, результаты, полученные при обследовании здоровых добровольцев, находящихся в искусственном бессознательном состоянии, таком как медикаментозный сон под действием препаратов мидазолам, ксенон или пропофол, также отражают дезинтеграцию внутри таламокортикальной системы.

Это соответствует низкому значению PCI ниже 0,3, получаемого после математических расчетов [41]. Информационный контент, обрабатываемый внутри интегрированной и дифференцированной системы зависит от общего активности кортикоталамической системы. Измерение сложности реактивной системы в ответ на пертурбацию позволяет оценить изменение алгоритма образования кортикального ответа, который генерируется через детерминированные взаимодействия внутри таламокортикальной системы. Таким образом, полученный в результате проведенных измерений и подсчетов усредненный ответ минимально зависит от случайных процессов, таких как шум и артефакты сокращения мышц, которые не являются подлинно интегрированными. С помощью интегративного индекса сознания мы даем усреденную характеристику сигналам, которые генерируются изолированными источниками, то есть непосредственно нейронами или возбуждающей системой в ответ на точечную пертурбацию извне.

Кроме того, данный индекс индивидуален в процессе обработки сигнала – его пространственно-временное разрешение позволяет оценить уровень сознания пациента в настоящее время. Соответственно, патологические значения интегративного индекса сознания PCI у пациентов в хроническом бессознательном состоянии, таком как синдром ВС, могут отражать низкую степень интеграции информации. Соответственно, данный метод оценки может являться перспективным в качестве стандарта дифференциальной диагностики этих сложных для клинической оценки состояний.

В результате проведенного нами исследования с апробацией методики ТМС-ЭЭГ и вычислением PCI, мы получили данные о высокой информативности данного показателя у пациентов с хроническими нарушениями сознания. Наши результаты подтверждают возможность количественного объективного определения наличия сознательной деятельности у пациентов в СМС в отличие от пациентов с ВС. Наши результаты дублируют данные, полученные нашими коллегами – разработчиками этой методики и демонстрируют возможность применения интегративного индекса сознания в совокупности с клинической

оценкой (по шкале CRS-R) в качестве стандарта диагностики и дифференциальной диагностики основных форм хронических нарушений сознания (ВС и МСС). Что важно, метод вычисления интегративного индекса сознания PCI не позволяет дифференцировать более высокий или низкий уровень присутствующей сознательной деятельности - т.е. разграничивать пациентов в состояниях СМС «минус» и «плюс». Этот индекс показывает готовность системы к сознательной деятельности, но не указывает на степень сохранности сложных когнитивных процессов.

Кроме того, проводя репликационное исследование, мы убедились в сложностях, сопряженных с проведением данного исследования. Полученный опыт говорит о том, что методику ТМС-ЭЭГ следует рекомендовать для дифференциальной диагностики форм ХНС. Так, например, индекс PCI, безусловно, следует вычислять для корректной диагностики пациентов с ХНС. Но существуют и неоднозначные состояния, характеризующиеся несоответствием с результатами, полученными при помощи дополнительных методов обследования. Подобные пациенты имеют сложный дифференцированный ЭЭГ ответ вследствие ТМС при полном отсутствии признаков сознательной деятельности. Данная когорта пациентов получила название 'high complexity' и является артефактом в изучении ХНС - пример такого пациента представлен ранее (см. Глава Репликационное исследование).

Альтернативным подходом к пониманию сложности процесса сознания, измеренного, как информационное содержание причинно-следственных взаимодействий внутри единой системы является функциональная МРТ покоя.

Этот подход позволяет оценить резидуальной функциональной активности головного мозга с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии покоя (фМРТп).

Используя анализ наличия сигнала от зон, анатомически входящих в состав сети пассивного режима работы мозга СПРРМ, мы с помощью коэффициента

корреляции Пирсона показали связь между наличием сигнала и наличием у пациента минимального уровня сознания (СМС) в 3 зонах, входящих в эту сеть (PCC (r=0.57) lAng (r=0.35), rANG (r=0,63)). Эти результаты показывают, что сигнал от зон СПРРМ все еще может быть идентифицирован у пациентов, находящихся в состоянии минимального сознании, однако он не является надежным показателем уровня сознания пациента, дифференцируя бессознательных пациентов.

Так мы получили статистически значимые корреляции относительно отдельных зон, входящих в состав СПРРМ - это зоны задней части поясной извилины, правой и левой ангулярной извилины, и уровня сознательной деятельности ($p<0,05$) (см. Глава исследование нейрональной активности в рамках сети пассивного режима работы мозга у здоровых добровольцев и пациентов с ХНС). Следует отметить, что зона задней части поясной извилины, согласно представлениям о процессе сознания, относится к узлу, объединяющему как внешнее сознания, так и внутреннее [54, 222]. Кроме того, согласно, классической работе А.Р. Лурии о функциональных блоках - все три зоны относятся о 2ому блоку, функции которого прием, переработка и хранение информации [4–6].

Зона медиальной части префронтальной коры относится к третьему блоку - блоку программирования, регуляции и контроля. Следует отметить, что статистически значимой корреляции между активацией этой зоны и клинически признаками сознательной деятельности найдено не было $r =-0.05$, $p= 0.79$. Эти данные говорят о дезинтеграции зональных функций, как о возможном механизме нарушения сознательной деятельности.

Выделение отдельных компонент СПРРМ, как критерий дифференциальной диагностики, может быть ослеплять исследователя, так как не учитывает их качественное различие. Однако дополняет картину глобальной резидуальной активности СПРРМ. В нашем исследовании мы использовали общий балл активности СПРРМ и постарались выделить пороговое значение, оперируя зонами СПРРМ, как количественной характеристикой.

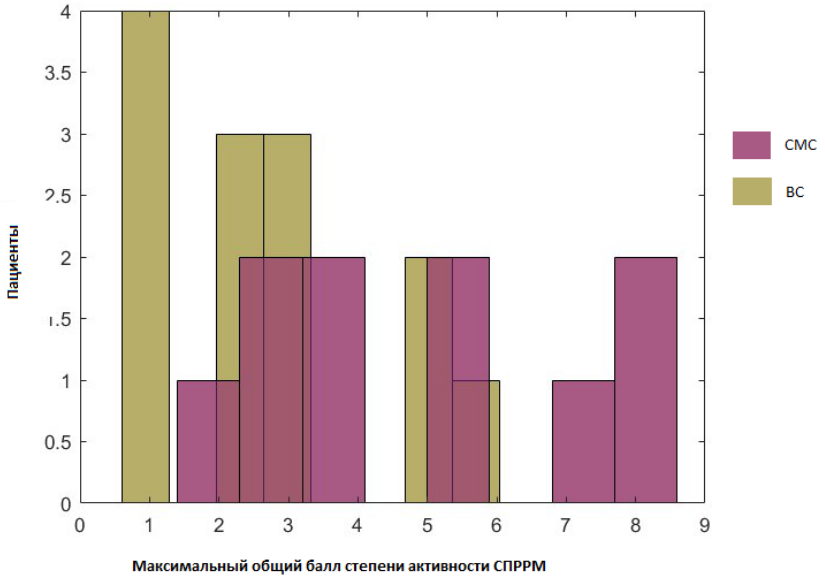


Рисунок 21 - Распределение пациентов в зависимости от общего проявления активности СПРРМ

Мы отметили, что зоны перекрытия (рисунок 21) могут быть интересны в плане дальнейшего, еще более углубленного изучения пациентов, чей диагноз может быть ложноотрицательным.

В качестве примера, мы свели данные о значении PCI и общего балла активации сигнала СПРРМ для того, чтобы визуально представить отсутствие единой границы у пациентов в разных группах ХНС (рисунок 22).

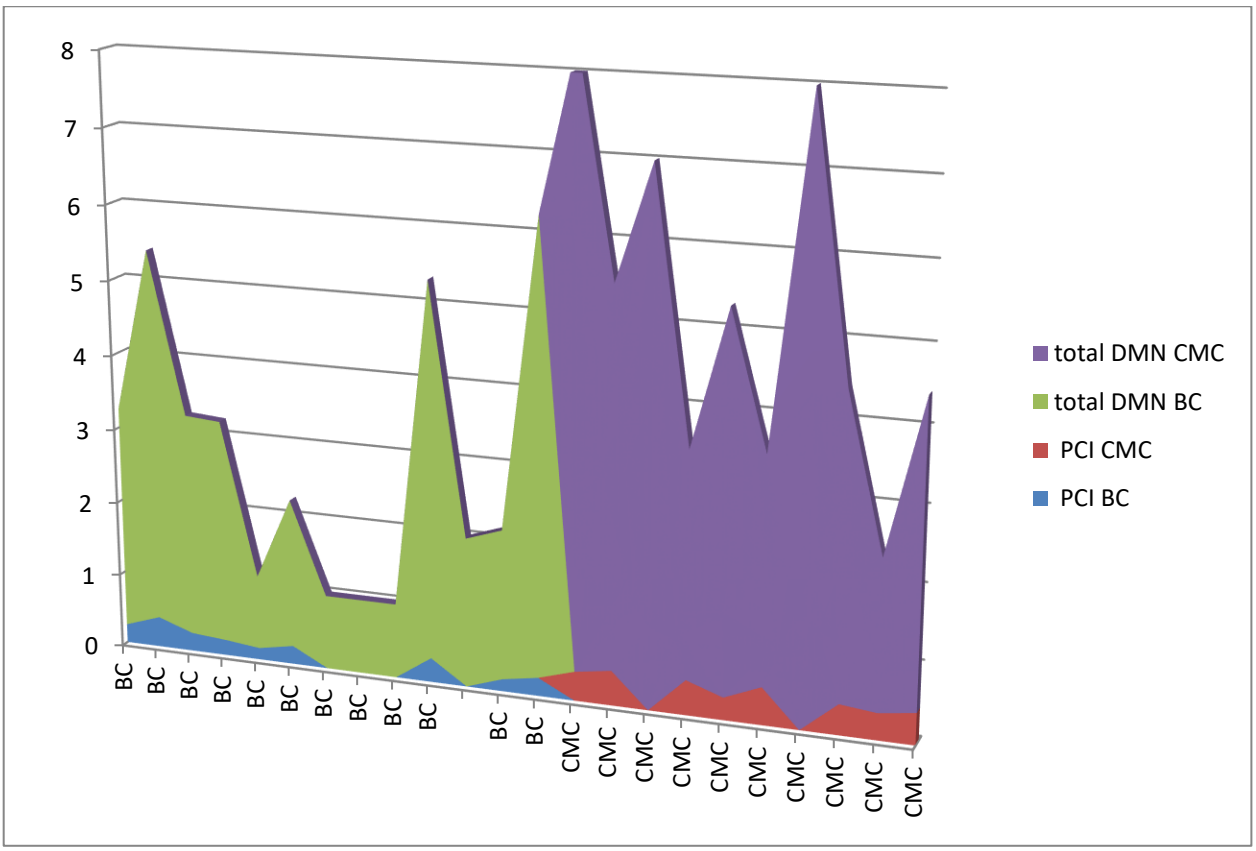


Рисунок 22 - Распределение индекса интегративного сознания PCI и общего балла активации СПРРМ у пациентов групп ВС и СМС

Так, прочность связи СПРРМ пропорциональная уровню сознания пациентов в ХНС, безусловно, проливает свет на значение спонтанных флуктуаций в активности мозга, однако при таком тщательном исследовании возникают трудности в описании пациента, клинически находящегося в вегетативном, но демонстрирующего синхронный сигнал от удаленных друг от друга анатомических зон. Ниже, в качестве иллюстрации, представлено фМРТп исследование пациентки, клинически находящейся в ВС (рисунок 23).

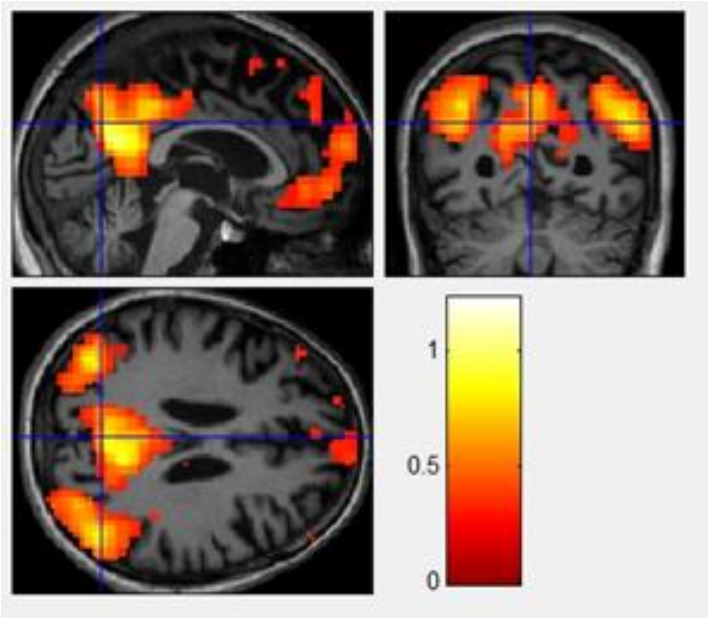


Рисунок 23 - Данные фМРТп, пациента группы ВС

Пациентка С., 24 г. Перенесла остановку сердечной деятельности ввиду нежелательного действия лекарственных препаратов нейстановленной длительности, после чего находилась в коматозном состоянии в течение 26 суток. Цикл «сон-бодрствование» восстановился, однако пациентка не проявляла признаков сознательной деятельности. Поступила в ФГБНУ НЦН через 4 месяца после выхода из коматозного состояния. На протяжении всего времени наблюдения (1 месяц) пациентка не проявляла признаков сознательной деятельности. Счет по шкале CRS-R соответствовал 4 баллам. Значение PCI был равен 0,245. Пациентке был выставлен диагноз Перманентное вегетативное состояние, однако, подобные случаи, хоть и редки, но выявляются в практике неврологов. Подобные случаи дают основание для дальнейшего изучения пациентов с ХНС.

Наши данные о том, что в группе СМС также может быть снижен сигнал от СПРРМ, опираясь на работы зарубежных авторов, может быть интерпретирован как вариант нормы. Существуют данные о снижении (но не отсутствии) сигнала от зон СПРРМ, во время седации [95] и глубокого сна [105]. При этом существенное снижение сигнала может быть зарегистрировано во время быстрой фазы сна [130]. Это свидетельствует о том, что принятое представление о «состоянии покоя» и СПРРМ может иметь двоякую природу. Так, в более общем плане сниженный

сигнал от СПРРМ наблюдается в других состояниях клинической бессознательности, таких как сон, анестезия, судороги или сомнамбулизм [16, 17, 81, 165]. Однако все эти состояния непосредственно связаны с изменением уровня бодрствования. При этом, исследования о применении кетамина, который, как известно, угнетает осознанность при сохранении уровня бодрствования у здоровых добровольцев, свидетельствуют о значительном снижении сигнала в функциональных узлах СПРРМ [187, 190].

Данное наблюдение важно для настоящего исследования в связи с тем, что кетамин угнетает ассоциативные зоны коры и таламуса, который переключают сенсорные импульсы из ретикулярной активирующей системы на кору больших полушарий, и, одновременно стимулирует части лимбической системы (которая вовлечена в осознание ощущений), включая гиппокамп. При этом возникает функциональная дезорганизация неспецифических связей в среднем мозге и таламусе — такое состояние называют диссоциативной анестезией. Клинически такое состояние проявляется тем, что больной кажется бодрствующим (открывает глаза, глотает, сокращаются мышцы), но он не способен анализировать сенсорные стимулы и реагировать на них. Ключевым моментом, является неспособность восприятия и анализа входящей информации.

Полученные результаты также согласуются с «теорией интегрированной информации», предполагая, что ключевые зоны СПРРМ, вероятно, играют решающую роль в процессе сознательного восприятия. Однако мы должны оставаться осторожными при интерпретации функционального значения СПРРМ. Максимальный пик значения для корреляции между сознательным состоянием и сигналом от СПРРМ был обнаружен относительно зоны РСС и зоны правой ангулярной извилины. Это нахождение согласуется с исследованиями архитектуры СПРРМ [84, 104, 190, 225]. Наши результаты также могут означать, что пациенты с минимальным уровнем сознательной деятельности, имеют достаточную функциональную архитектуру для поддержки такого сложного процесса каким является сознание.

Функциональная архитектура системы, обладающей или не обладающей признаками сознательной деятельности, потребовала более глубокого фундаментального методологического подхода. Так, мы рассмотрели сознательную систему в качестве единого функционирующего коннектома.

В этой части работы мы проанализировали функциональные связи пациентов в МСС и ВС (травматического или аноксического генеза) по сравнению со здоровыми людьми. Цель заключалась в том, чтобы зафиксировать модель аномальной коннективности внутри групп, начиная с высокого уровня сознательной деятельности и проверить, будут ли сохраняться связи в зависимости от тяжести нарушения сознания. Это исследование позволило найти несколько специфических характеристик коннективности, которые различают уровни сознания и, соответственно, формы ХНС. Таким образом, изучение коннективности является важным дополнением для анализа сознательной обработки информации мозгом человека.

Во-первых, мы оценили связность (коннективность) с использованием индекса интактности коннектома (index of connectome intactness, (ICI)), который был введен для того, чтобы зафиксировать сходство коннектома пациента со средним коннектомом референсной группы здоровых субъектов. Преимущественным свойством этой меры является то, что она не ограничена никакими априорными гипотезами относительно конкретного характера ожидаемых различий. Использование индекса основано на предположении, что векторы связности референсной группы здоровых добровольцев усредняются для получения среднего нормального вектора коннективности. И была обнаружена очень значительная разница в индексе с небольшим перекрытием распределений между группой здоровых добровольцев и группами пациентов. Предварительное объяснение этого состоит в том, что различия между двумя группами пациентов более тонкие и могут быть скрыты большинством патологических соединений.

Поскольку сила связи может быть концептуально соотнесена с функциональной интеграцией в сетях головного мозга, интересный вопрос для

дальнейшего исследования заключается в том, соответствуют ли данные результаты наличию у пациентов с СМС похожего уровня интеграции, но более высокой дифференциации по сравнению с субъектами в ВС.

Так, с учетом только самых сильных связей у пациентов в состоянии минимального сознания и вегетативном состоянии для выявления сохранения сильных функциональных связей внутри коннектома, мы использовали меру сохранности наиболее сильных функциональных связей. Индекс интактности бинаризованного коннектома (index of thresholded connectome intactness, ITCI) был получен при помощи бинаризации векторов связности с помощью заданного порогового значения, так что в получаемых векторах, где значение 0 соответствовало корреляциям ниже порога, значение 1 – корреляциям выше порога. Индекс ITCI вычислялся как коэффициент корреляции среднего бинаризованного вектора связности для здоровых добровольцев и индивидуального бинаризованного вектора связности данного испытуемого.

Было получено, что значение 0.1 индекса интактности биннаризованного коннектома (ITCI), рассчитанного с порогом 1, позволяет с существенной вероятностью (~0.8) разделить пациентов в вегетативном состоянии и пациентов в состоянии минимального сознания. Более высокое значение индекса может быть применено в качестве одного из признаков наличия сознательной деятельности у пациентов с ХНС, что окажет помощь в установлении формы ХНС.

Визуализация силы типичных соединений для контрольной группы здоровых добровольцев, группы МСС и ВС говорит о заинтересованности качества функциональной коннективности в сознательной обработке информации. Данное наблюдение также укладывается в теорию интегрированной информации, так как говорит о дифференциации взаимодействий иерархически связанных структур.

Таким образом, хронические нарушения сознания являются иллюстрацией сложности единой иерархически дифференцированной и интегрированной системы, обладающей возможностью к сознательной работе. Однако для описания

сложности патологического процесса требуется мультидисциплинарный подход в изучении данного состояния, способный интегрировать точную науку и инструментальные методы исследования, применяемые в клинической практике. К сожалению, в настоящее время специальные инструментальные методы исследования наличия сознания доступны лишь в крупных научно-исследовательских центрах нашей страны. В этом случае практическим врачам могут быть полезны рекомендации по упорядочиванию подхода к клинико-инструментальной оценке пациента с предполагаемым диагнозом ХНС. Мы предлагаем практические рекомендации в следующей главе.

ГЛАВА 5. РАЗРАБОТКА ОРИГИНАЛЬНОГО АЛГОРИТМА КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ОЦЕНКИ ПАЦИЕНТА С ПРЕДПОЛАГАЕМЫМ ДИАГНОЗОМ ХНС

Проблематика, выявленная в ходе проведения работы, в том числе на этапе консультирования медицинской документации, является устранимой и определяет целесообразность разработки мероприятий по повышению информированности неврологов и реаниматологов о ХНС.

Проводя осмотр пациента с ХНС, необходимо понимать, что наиболее серьезная проблема клинической оценки состояния пациента на предмет выявления признаков осознанной деятельности связана с риском ложноотрицательного результата. В таких случаях, реакцию на внешний стимул при осмотре не удается выявить не потому, что у пациента в действительности имеет место нарушение сознания, а вследствие того, что он не может продемонстрировать поведенческий ответ по причине грубого двигательного дефицита (например, выраженное повышение мышечного тонуса), либо нарушения речи, зрения, слуха и т.п.

Одним из вариантов решения данной проблемы является поиск подходов, позволяющих объективизировать уровень сознания. Для этого мы предлагаем использовать методы оценки электрической активности коры головного мозга, как традиционно уже много лет используемые в неврологической практике: ЭЭГ в покое и при выполнении функциональных проб, вызванные потенциалы (ВП), так и новые, высокотехнологичные, такие как ТМС-вызванные ЭЭГ потенциалы (ТМС-ЭЭГ) и фМРТ в покое и с парадигмой.

По результатам проведенного нами исследования был подготовлен алгоритм оценки пациента с подозрением на ХНС, предназначенный для широкого применения врачами неврологами и реаниматологами. Предлагаемый алгоритм

(рисунок 24) может быть применен с момента выхода пациента из комы. Рекомендации, размещенные ниже, основаны на собственном опыте авторов статьи, сотрудников ФГБНУ «Научный центр неврологии», сосудистого центра ГБУЗ ГКБ имени С.П. Боткина и ФНКЦ РР.

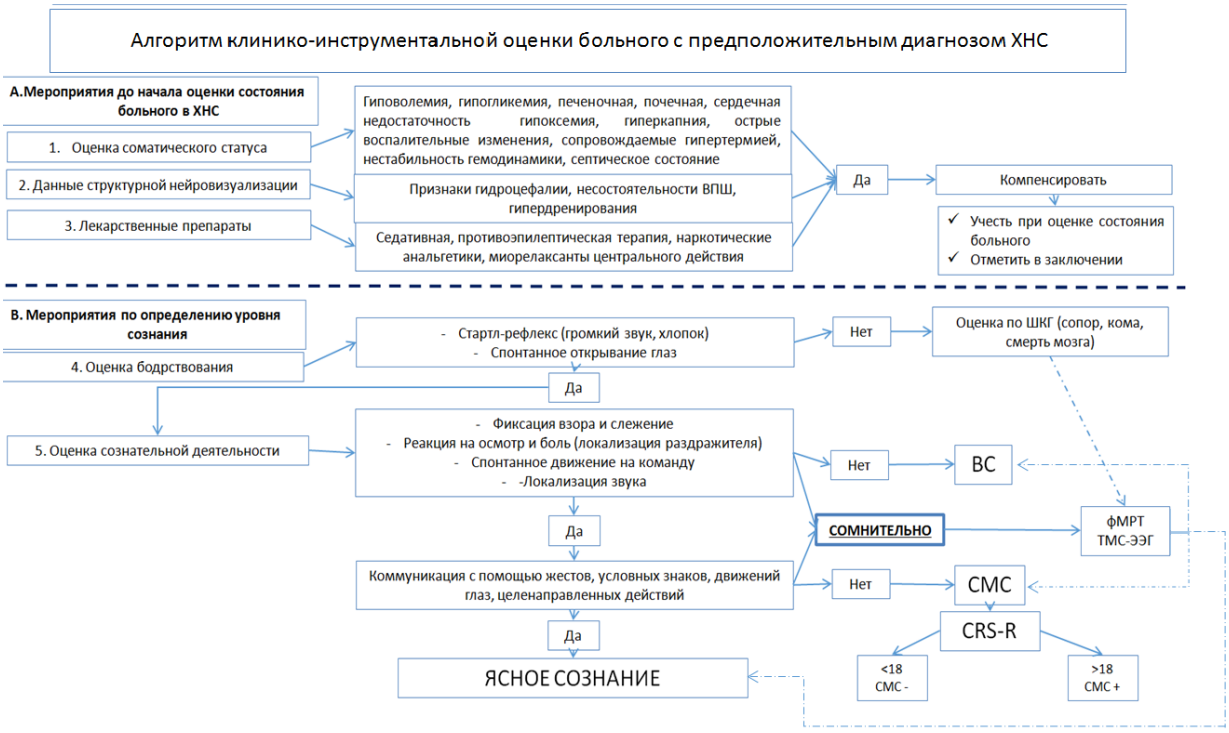


Рисунок 24 - Алгоритм диагностики хронических нарушений сознания. *ВС – вегетативное состояние; СМС – состояние минимального сознания (- - «минус» и + - «плюс»); ТМС-ЭЭГ - электроэнцефалография с транскраниальной магнитной стимуляцией; фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография; ШКГ – шкала комы Глазго; ЭЭГ – электроэнцефалография; CRS-R – шкала восстановления после комы (пересмотренная версия).*

Прежде чем приступать к определению уровня сознания у пациента, вышедшего из комы, необходимо оценить его соматический статус, характер и объем проводимых ему лечебных мероприятий, на предмет выявления возможных причин, потенциально оказывающих влияние на бодрствование/сознание. Также следует провести анализ основных показателей лабораторных и инструментальных исследований, проведенных на момент оценки состояния пациентов.

Требуется исключить:

1) декомпенсацию хронических заболеваний или нарушений, связанных с недостаточностью внутренних органов (печеночная, почечная, сердечная недостаточность);

2) гипоксемию, гиперкапнию, нарушение гомеостаза;

3) нарушения электролитного и водного баланса;

4) острые воспалительные изменения, сопровождаемые гипертермией;

5) нестабильность состояния гемодинамики;

6) септическое состояние;

7) прием препаратов, способных угнетать деятельность коры головного мозга (противоэпилептическая терапия, седативная, антиспастические препараты центрального действия).

При наличии хотя бы одного из вышеперечисленных фактов оценка истинного уровня сознания не может быть достоверной, о чем следует указать в истории болезни пациента. В таком случае целесообразно запланировать и организовать повторный осмотр пациента после исключения или сведения к минимуму действия этих факторов.

Оценку уровня бодрствования и сознания рекомендуется проводить в следующей последовательности.

1) В первую очередь должно быть оценено восстановление бодрствования. Признаком бодрствования является спонтанное открывание/закрывание глаз, что можно выявить при осмотре и опросе окружающих (медицинских работников, родственников). Наличие стартл-рефлекса (закрытие или колыхание век) в ответ на хлопок, угрожающий жест, болевое раздражение в виде вздрагивания, открытия/закрытия глаз также является признаком бодрствования пациента. При отсутствии подтверждений наличия

бодрствования, продолжение осмотра является нецелесообразным. Диагностируется кома или смерть мозга (по соответствующему протоколу).

2) Следует обращать внимание на реакцию пациента на осмотр: так, например, локализация болевого стимула приведением конечностей или гримаса в ответ на интенсивный болевой раздражитель при исследовании бодрствования – могут быть признаками осознанной деятельности и ставят под сомнение диагноз вегетативное состояние.

3) Следующим этапом проводится оценка наличия сознания:

Наиболее достоверным признаком сознания является фиксация взора и слежение за ярким объемным предметом, зеркалом или движущимся предметом/человеком. Кроме того, оценивается спонтанная двигательная активность в ответ на команду, локализация источника звука. После этого выявляются коммуникативные способности пациента (речь, жесты и пр.).

3.1. Оценка фиксации взора и слежения. Наиболее надежные результаты дает тест с зеркалом [58, 229]. Методика его проведения такова:

Необходимо предоставить пациенту зеркало на 45 градусов в 2 попытках в любом направлении. При наблюдении слежения без потери фиксации взора может определять наличие сознательной деятельности.

Кроме того существует тест на выбор предметов: пациенту одновременно предлагают 2 простых объекта на расстоянии примерно 40 см друг от друга в пределах его поля зрения. Попросить пациента посмотреть на названный объект (т.е. «Посмотрите на [название объекта]»). Далее поменять объекты местами и попросить пациента посмотреть снова на тот же самый объект (т.е. «Посмотрите на [название объекта]»). В ходе этого теста оценивается фиксация взора и слежение за предметами.

3.2. Оценка спонтанной двигательной деятельности в ответ на команду. Выявление отчетливых признаков наличия выполнения пациентом простых

команд позволяет в последующем установить диагноз «состояние минимального сознания».

Рекомендуется выбрать тип команды (движение глазами, ртом или конечностями), который может соответствовать физическим возможностям пациента. Важно, что целевое движение должно редко возникать у пациента спонтанно. Команда должна быть повторена один раз в течение 10-секундного интервала.

3.3.Локализация звука. Определяется, когда исследователь находится позади пациента вне его поля зрения:

Необходимо предъявить звуковой раздражитель (например, голос, шум) с одной стороны в течение 5 секунд. Провести вторую попытку, предъявляя звуковой стимул с другой стороны.

Поворот взора и, тем более, головы пациента может быть признаком сознательной деятельности.

3.4 Речь, коммуникация посредством закрытия глаз или при помощи кивания/качания головой, показывания определенного пальца руки по требованию и т.п. могут подвергнуть сомнению принципиальное наличие у пациента какой-либо формы ХНС. Нельзя исключить наличие у пациента ясного сознания при грубом двигательном дефиците. Факт наличия у пациента с тотальной тетраплегией вертикальных движений глаз является признаком, ставящим под сомнение предположительный диагноз ХНС в целом. Данное состояние можно расценивать как «синдром запертого человека», с последующим назначением дополнительных инструментальных методов обследования.

При возможности, целесообразно использовать специализированную шкалу оценки ХНС – CRS-R.

Выявление таких признаков, как отсроченное во времени движение головы/взора в сторону исследователя, не явные «помогающие» движения при

перестилании, перекладывании, поворот головы в сторону происходящего, эмоциональная реакция, движения конечностей к раздражителю (гастростома, периферические катетеры), могут требовать проведения инструментальной диагностики уровня сознания с помощью ТМС-ЭЭГ, фМРТ покоя/фМРТ с парадигмой. Результаты полученных методов исследования могут дополнить данные клинического осмотра, либо стать ключевым методом регистрации флюктуирующих признаков сознания в наиболее сложных диагностических случаях.

В завершении, после проведения полного осмотра пациента с предполагаемым ХНС по предлагаемой схеме с применением соответствующей инструментальной диагностики, диагноз целесообразно формулировать по следующей форме:

1) указать форму ХНС (ВС, СМС),

2) указать причину (травматический/нетравматический генез),

3) указать срок от начала заболевания (персистирующее или перманентное ХНС).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Со второй половины XX века, одновременно с развитием технологий реанимации и интенсивной терапии, стало появляться всё больше пациентов, которые выживают после тяжелейших поражений головного мозга. Длительное пребывание в коме у этих больных завершается восстановлением бодрствования, что проявляется, прежде всего, спонтанным открыванием глаз. Случаи, когда при этом возобновления контакта с окружающим миром и целенаправленной двигательной активностью так и не происходят, формируют группу хронических нарушений сознания (ХНС). Первоначальное представление о вариантах исхода коматозного состояния, которое существовало в период до 1990-х гг. (восстановление ясного сознания, переход в вегетативное состояние (ВС) или смерть), к настоящему времени изменилось во многом благодаря тому, что было проанализировано большое число клинических наблюдений пациентов взрослого и детского возраста с диагнозом вегетативное состояние (современное название – синдром ареактивного бодрствования).Стало очевидно, что вегетативное состояние неоднородно, и в конце 1990-х гг. было введено новое понятие – состояние минимального сознания» (СМС), подразумевающее наличие стойко воспроизводимых поведенческих признаков осознания себя и окружающей действительности. Верификация диагноза хроническое нарушение сознания (ХНС) и его формы представляет значительные сложности в мировой клинической практике. Своевременно и правильно установленный диагноз является решающим фактором для дальнейшего определения реабилитационного прогноза у этой тяжёлой группы пациентов. За рубежом предпринимаются попытки стандартизации протоколов осмотра и обследования для выявления признаков сознания у пациентов после выхода из комы, однако в нашей стране этот опыт до конца еще не сформирован. До сих пор нет единого подхода к оценке таких больных, что ведёт к диагностичесим и тактическим ошибкам. Мировой опыт

указывает, что частота ошибок в определении формы ХНС составляет от 15 до 43%. Вместе с тем адекватная оценка состояния пациентов и, в первую очередь, выявление признаков осознанной деятельности, является крайне важным аспектом, как с клинической, так и с этической точки зрения. Четкое определение наличия признаков сознательной деятельности во многом определяет планирование дальнейших реабилитационных мероприятий и прогноз для восстановления, что является бесценной информацией, как для медицинского персонала, так и родственников пациентов.

Целью работы было проведение анализа отечественного опыта установления диагноза ХНС в различных регионах России с последующей разработкой алгоритма обследования пациентов после выхода из комы. Проведён ретроспективный анализ медицинской документации и консультаций 91 пациента с предположительным диагнозом ХНС. Исходными диагнозами были: вегетативное состояние, апаллический синдром, минимальное состояние сознания, хроническая кома, акинетический мутизм. Установлено, то в 43,9% случаев (40 чел.) диагноз ХНС или его формы был ошибочным. На основании проведённого исследования описаны наиболее типичные проблемы, возникающие при установлении диагноза ХНС [247, 260]. Предложены рекомендации по клинико-инструментальной оценке пациентов после выхода из комы, направленные на выявление признаков осознанной деятельности. Проведённый нами анализ медицинской документации продемонстрировал, что основной причиной некорректной оценки уровня сознания у пациента является недостаточная осведомлённость врачей-специалистов. При проведении такой оценки рекомендуется использование специализированной шкалы для пациентов с ХНС (например, CRS-R). Очевидно, что клиническая оценка хронических нарушений сознания даже с помощью этой шкалы достаточно субъективна. Выявление трудностей, сопряженных с установлением клинической формы ХНС, стали основой для проведения нами многокомпонентного анализа данных, полученных с помощью современных методов диагностики – нейрофизиологических и нейровизуализационных [245]. Данный анализ способен выявлять паттерны

сознательной деятельности у пациентов с ХНС, совершенствуя методики и протоколы обследования этой когорты пациентов. Изучение нейрональных субстратов сознания отправляет нас к вопросу о сознании, как процессу в «системе», которая включает как корковые, так и подкорковые структуры, установленные путем изучения нейро-, патофизиологии и анатомии как патологических состояний человека.

Изучение реактивности коры головного мозга у пациентов с ХНС стало толчком к проведению репликационного исследования по анализу ТМС-вызванных ЭЭГ ответов с вычислением интегративного индекса сознания или буквально индекса пертурбационной сложности (PCI) у здоровых добровольцев и пациентов с разными формами ХНС. Данный индекс основан на математическом моделировании разработанном А. Казали, опираясь на теорию интегрированной информации Дж.Тонони [41, 213, 214, 246, 248].

Использование методики ТМС-ЭЭГ для исследования пациентов в различных состояниях и уровнях сознания в мировой практике в настоящий момент – редкость. Этот индекс, разработанный с учетом теории интегративной информации, направлен на преодоление проблемы субъективности оценки сознательного и бессознательного состояния, так как он избегает вовлечения сенсорного и моторного ответа для регистрации возбуждения коры головного мозга в ответ на стимуляцию. Предварительные результаты, представленные Casali др., 2013 показывают, что у здоровых людей во время бессознательного состояния – это глубокая стадия сна [74, 78, 149, 187] или во время проведения анестезиологического пособия (применялись мидазолам, ксенон, и пропофол - индекс интегративного сознания (PCI) существенно ниже, чем у людей пребывающих в состоянии бодрствования. В данном исследовании мы поставили цель апробировать методику ТМС-ЭЭГ с расчетом индекса PCI и воспроизвести результаты, полученные отделом биомедицинских исследований университета Милана под руководством профессора М. Массимини, с оценкой целесообразности данной методики в дифференциальной диагностике этой когорты пациентов. В

ходе исследования мы получили данные о том, что нейрофизиологический интегративный индекс сознания PCI≥0,3, основанный на ТМС-вызванных ЭЭГ-ответах, достоверно указывает на наличие сознания у пациентов, позволяя, в частности, отделить состояние минимального сознания от вегетативного состояния, для которого индекс PCI < 0,3 ($p<0,05$).

Исследование нейронных сетей покоя в данный момент является одним из передовых направлений в современной нейронауке [245, 249]. Это функционально объединенные совокупности нейронов, которые обладают стабильностью в отношении своих структурных составляющих, однако могут изменять покрытие зон, входящих в их состав в зависимости от состояния или повреждения головного мозга. Исследования функционального состояния головного мозга в покое у пациентов в ВС в сравнении с пациентами в СМС приводят к тому, что роль СПРРМ (DMN) становится одной из наиболее значительных [250, 251, 256, 258, 259] При оценке синхронности сигнала, соответствующего СПРРМ, среди анатомически удаленных друг от друга зон, выявляется его рассинхронизация у пациентов с ХНС по сравнению со здоровыми добровольцами, а также отсутствие сигнала от некоторых удаленных участков как в связи с их анатомическим отсутствием, так и вследствие функциональной дезинтеграции внутри сети. До настоящего времени не существовало единой точки зрения о характерных паттернах наличия сознательной деятельности. В нашем исследовании мы проанализировали сигнал от СПРРМ при ХНС с последующим сравнениями полученных данных с нейрофизиологическими и клиническими данными у групп пациентов и здоровых добровольцев. Полученные результаты также согласуются с «теорией интегрированной информации», предполагая, что ключевые зоны СПРРМ, вероятно, играют решающую роль в процессе сознательного восприятия. Однако мы должны оставаться осторожными при интерпретации функционального значения СПРРМ. Максимальный пик значения для корреляции между сознательным состоянием и сигналом от СПРРМ был обнаружен относительно зоны РСС и зоны правой ангулярной извилины. Этот результат согласуется с исследованиями архитектуры СПРРМ. Наши результаты также могут означать, что

пациенты с минимальным уровнем сознательной деятельности, имеют достаточную функциональную архитектуру для поддержки такого сложного процесса каким является сознание.

В ходе более тщательного изучения функциональной архитектуры нейрональной активности головного мозга у пациентов с ХНС, мы изучили функциональную связность и особенности структуры коннектома, полученного по данным МРТ у здоровых лиц и у пациентов с ХНС в состояниях СМС и ВС. Задача состояла в том, чтобы выявить различия коннективности как между основными формами ХНС, так и по сравнению с ясным сознанием – т.е. у здоровых добровольцев [252]. Мы оценивали сохранность индивидуального коннектома. Итоговое значение получило название индекс интактности коннектома (index of connectome intactness, ICI). Данный распределение разработанного индекса ICI у здоровых добровольцев значимо отличалось от распределения у пациентов с ХНС ($p = 7 \times 10^{-8}$) и его значение ≤0,4 характеризует сохранение сильных связей внутри функционального коннектома и позволяет достоверно ($p<0,05$) дифференцировать ясное сознание от ХНС.

Аналогичный анализ был выполнен с учетом только самых сильных связей у пациентов в состоянии минимального сознания и вегетативном состоянии для выявления сохранения сильных функциональных связей внутри коннектома. Для этого использовалась мера сохранности наиболее сильных функциональных связей - индекс интактности бинаризованного коннектома (index of thresholded connectome intactness, ITCI). Его значение < 1.0 характеризует отсутствие порогового сохранения сильных функциональных связей внутри коннектома, достоверно ($p=0,002$) отделяя вегетативное состояние от состояния минимального сознания, что может быть использовано в качестве дифференциально-диагностического критерия для определения формы ХНС у больных.

Проблематика, выявленная в ходе проведения работы, в том числе на этапе консультирования медицинской документации, является устранимой и определяет целесообразность разработки мероприятий по повышению информированности

врачей. Одним из вариантов решения данной проблемы является поиск подходов, позволяющих объективизировать уровень сознания. Для этого мы предлагаем использовать методы оценки электрической активности коры головного мозга – это высокотехнологичные, такие как ТМС-вызванные ЭЭГ потенциалы (ТМС-ЭЭГ) и фМРТ в покое. Кроме того, в ходе проведенного исследования авторами был сформулирован алгоритм клинико-инстурментальной оценки больного с предположительным диагнозом ХНС [247].

ВЫВОДЫ

1. Диагноз хронических нарушений сознания (ХНС) - вегетативного состояния и состояний минимального сознания, устанавливается почти в половине случаев неточно в обычной клинической практике, равно как и дифференциация этих состояний между собой. Основными причинами являются недостаточная информированность врачей и отсутствие систематизированного подхода к оценке больных после выхода из комы.

2. Впервые предложенный нейровизуализационный индекс интактности коннектома ICI ≤0,4 характеризует сохранение сильных связей внутри функционального коннектома и позволяет достоверно ($p<0,05$) дифференцировать ясное сознание от ХНС.

3. Впервые предложенный нейровизуализационный индекс пороговой интактности биннаризированного коннектома ITCI < 1.0 характеризует отсутствие порогового сохранения сильных функциональных связей внутри коннектома, достоверно ($p=0,002$) отделяя вегетативное состояние от состояния минимального сознания, что может быть использовано в качестве дифференциально-диагностического критерия для определения формы ХНС у больных.

4. Спонтанная нейрональная активность в пределах сети пассивного режима работы мозга (СПРРМ) у больных с ХНС снижена по сравнению со здоровыми в обеих ангулярных извилинах, а также в области поясных извилин. Однако выявленные паттерны не могут служить коррелятами отдельных форм ХНС. Функциональная МРТ покоя является лишь вспомогательным методом в диагностике ХНС.

5. Нейрофизиологический интегративный индекс сознания PCI ≥ 0,3, основанный на ТМС-вызванных ЭЭГ-ответах, достоверно указывает на

наличие сознания у пациентов, позволяя, в частности, отделить состояние минимального сознания от вегетативного состояния, для которого индекс PCI < 0,3 ($p<0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. После выхода из коматозного состояния у пациентов с тяжелыми повреждениями головного мозга травматического и нетравматического генеза с подозрением на ХНС для избежания ошибок в диагностике необходим систематизированный подход с применением единого клинико-инструментального алгоритма оценки пациента.

2. В качестве наиболее эффективных инструментальных диагностических методов для дифференциации ВС, СМС и ясного сознания рекомендуется применять разработанные в настоящей работе нейровизуализационные индексы ICI и ITCI, а также нейрофизиологический индекс PCI.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АСВП	–	акустические стволовые вызванные потенциалы
ВС	–	вегетативное состояние
ЗВП	–	зрительные вызванные потенциалы
ИНХ	–	индекс нарушения хабов
ЛИС	–	локд- ин синдром, синдром “запертого человека”
ЛТСК	–	лобно-теменная сеть контроля
Мвп	–	мультимодальные вызванные потенциалы
нТМС	–	навигационная транскраниальная магнитная стимуляция
ПЭТ	–	позитронно-эмиссионная томография
СМС -	–	состояние минимального сознания “минус”
СМС +	–	состояние минимального сознания “плюс”
СПРРМ	–	сеть пассивного режима работы мозга
ССВП	–	соматосенсорные вызванные потенциалы
ТМС	–	транскраниальная магнитная стимуляция
ТМС-ЭЭГ	–	транскраниальная магнитная стимуляция, совмещенная с энцефалографией
ФК	–	функциональная коннективность
фМРТ	–	функциональная магнитно-резонансная томография
фМРТп	–	функциональная магнитно-резонансная томография покоя
ХНС	–	хронические нарушения сознания
ЧМТ	–	черепно-мозговая травма
ЭЭГ	–	электроэнцефалография
ACC	–	передняя часть поясной извилины
CRS-R	–	coma recovery scale revised, шкала выхода из комы
DLPFC	–	дорсолатеральная префронтальная кора
DMN	–	default mode network (см. СПРРМ)
ERP	–	event related potenrials – событийно-обусловленные потенциалы
ICI	–	индекс интактности коннектома (index of connectome intactness, ICI)
ITCI	–	индекс интактности бинаризованного коннектома (index of thresholded connectome intactness, ITCI)
lANG	–	левая ангулярная извилина
MPFC	–	медиальная префронтальная кора головного мозга
MPFC	–	медиальная часть префронтальной коры головного мозга
P300	–	когнитивные вызванные потенциалы
PCC	–	задняя часть поясных извилин

PCI	–	Pertrubational complexity index - интегративный индекс сознания или букв. Индекс пертубарционной сложности
PPC	–	задняя теменная кора головного мозга
Pr	–	предклинье
rANG	–	правая ангулярная извилина
ROI	–	зона интереса
UWS	–	unresponsive wakefulness syndrome – синдром ареактивного бодрствования

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гнездицкий В.В. Нейрофизиология комы и нарушения сознания / В. В. Гнездицкий, М. А. Пирадов // Иваново: ПресСто – 2015. – Т. 528.

2. Доброхотова Т.А. Психиатрический аспект проблемы адаптации больных с тяжелой черепно-мозговой травмой, перенесших длительную кому / Т. А. Доброхотова, Е. В. Шарова, О. С. Зайцев, Е. А. Сергиенко // Вопросы нейрохирургии им. НН Бурденко – 1992. – Т. 1– 29–32с.

3. Кондратьева Е.А. Вегетативное состояние: диагностика, интенсивная терапия, прогнозирование исхода // – 2004.

4. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга / А. Р. Лурия – 1962.

5. Лурия А.Р. Мозг и психика / А. Р. Лурия // Природа – 1970. – № 2– 20–29с.

6. Лурия А.Р. Лурия. А. Р Основы нейропсихологии / А. Р. Лурия – 1973.

7. Пирадов М.А. Возможности современных методов нейровизуализации в изучении спонтанной активности головного мозга в состоянии покоя / М. А. Пирадов, Н. А. Супонева, Ю. А. Селиверстов, Д. Ю. Лагода, Д. В. Сергеев, Е. И. Кремнева, Э. А. Змейкина, Л. А. Легостаева, Ю. В. Рябинкина, А. В. Червяков // Неврологический журнал – 2016. – Т. 21 – № 1– 4–12с.

8. Супонева Н.А. Безопасность транскраниальной магнитной стимуляции: обзор международных рекомендаций и новые данные / Н. А. Супонева, И. С. Бакулин, А. Г. Пойдашева, М. А. Пирадов // Нервно-мышечные болезни – 2017. – Т. 7 – № 2.

9. Achard S. Hubs of brain functional networks are radically reorganized in comatose patients / S. Achard, C. Delon-Martin, P. E. Vertes, F. Renard, M. Schenck, F.

Schneider, C. Heinrich, S. Kremer, E. T. Bullmore // Proc. Natl. Acad. Sci. – 2012. – T. 109 – № 50– 20608–20613c.

10. Achard S. A resilient, low-frequency, small-world human brain functional network with highly connected association cortical hubs / S. Achard, R. Salvador, B. Whitcher, J. Suckling, E. D. Bullmore // J. Neurosci. – 2006. – T. 26 – № 1– 63–72c.

11. Alkire M.T. General anesthesia and the neural correlates of consciousness / M. T. Alkire, J. Miller // Prog. Brain Res. – 2005. – T. 150– 229–597c.

12. Alkire M.T. Functional Brain Imaging during Anesthesia in Humans Effects of Halothane on Global and Regional Cerebral Glucose Metabolism / M. T. Alkire, C. J. D. Pomfrett, R. J. Haier, M. V Gianzero, C. M. Chan, B. P. Jacobsen, J. H. Fallon // Anesthesiol. J. Am. Soc. Anesthesiol. – 1999. – T. 90 – № 3– 701–709c.

13. Anderson M.L. Neural reuse: A fundamental organizational principle of the brain / M. L. Anderson // Behav. Brain Sci. – 2010. – T. 33 – № 4– 245–266c.

14. Andrews K. Misdiagnosis of the vegetative state: retrospective study in a rehabilitation unit / K. Andrews, L. Murphy, R. Munday, C. Littlewood // BMJ – 1996. – T. 313 – № 7048– 13–16c.

15. Aubinet C. Characterization of minimally conscious state minus and plus according to resting functional connectivity / C. Aubinet, L. Heine, C. Martial, S. Majerus, S. LAUREYS, C. Di Perri – 2017.

16. Baars B.J.Essential sources in the scientific study of consciousness / B. J. Baars, W. P. Banks, J. B. Newman – Mit Press, 2003.

17. Baars B.J. How conscious experience and working memory interact / B. J. Baars, S. Franklin // Trends Cogn. Sci. – 2003. – T. 7 – № 4– 166–172c.

18. Bagnato S. Prognostic value of standard EEG in traumatic and non-traumatic disorders of consciousness following coma / S. Bagnato, C. Boccagni, C. Prestandrea, A. Sant’Angelo, A. Castiglione, G. Galardi // Clin. Neurophysiol. – 2010. – T. 121 – №

3– 274–280с.

19. Bagnato S. EEG predictors of outcome in patients with disorders of consciousness admitted for intensive rehabilitation / S. Bagnato, C. Boccagni, A. Sant'Angelo, C. Prestandrea, R. Mazzilli, G. Galardi // Clin. Neurophysiol. – 2015. – Т. 126 – № 5– 959–966с.

20. Bagnato S. Patients in a vegetative state following traumatic brain injury display a reduced intracortical modulation / S. Bagnato, C. Boccagni, A. Sant'Angelo, C. Prestandrea, S. Rizzo, G. Galardi // Clin. Neurophysiol. – 2012. – Т. 123 – № 10– 1937–1941с.

21. Balduzzi D. Qualia: the geometry of integrated information / D. Balduzzi, G. Tononi // PLoS Comput. Biol. – 2009. – Т. 5 – № 8– e1000462с.

22. Beau J. Le Le phénomène de persévération visuelle; sa valeur localisatrice pour les lésions occipitales / J. Le Beau, E. Wolinetz // Rev Neurol – 1958. – Т. 99 – № 5– 524–534с.

23. Berg P. A fast method for forward computation of multiple-shell spherical head models / P. Berg, M. Scherg // Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. – 1994. – Т. 90 – № 1– 58–64с.

24. Beuthien-Baumann B. Persistent vegetative state: evaluation of brain metabolism and brain perfusion with PET and SPECT / B. Beuthien-Baumann, W. Handrick, T. Schmidt, W. Burchert, L. Oehme, J. Kropp, G. Schackert, J. Pinkert, W. G. Franke // Nucl. Med. Commun. – 2003. – Т. 24 – № 6– 643–649с.

25. Binnie C.D. Computer-assisted interpretation of clinical EEGs / C. D. Binnie, B. G. Batchelor, P. A. Bowring, C. E. Darby, L. Herbert, D. S. L. Lloyd, D. M. Smith, G. F. Smith, M. Smith // Clin. Neurophysiol. – 1978. – Т. 44 – № 5– 575–585с.

26. Blumenfeld H. Neuroanatomical basis of consciousness Elsevier, 2016. – 3–29с.

27. Bock D.D. Network anatomy and in vivo physiology of visual cortical neurons / D.

D. Bock, W.-C. A. Lee, A. M. Kerlin, M. L. Andermann, G. Hood, A. W. Wetzel, S. Yurgenson, E. R. Soucy, H. S. Kim, R. C. Reid // Nature – 2011. – T. 471 – № 7337– 177c.

28. Bodart O. Measures of metabolism and complexity in the brain of patients with disorders of consciousness / O. Bodart, O. Gosseries, S. Wannez, A. Thibaut, J. Annen, M. Boly, M. Rosanova, A. G. Casali, S. Casarotto, G. Tononi, M. Massimini, S. Laureys // NeuroImage Clin. – 2017. – T. 14– 354–362c.

29. Boly M. When thoughts become action: an fMRI paradigm to study volitional brain activity in non-communicative brain injured patients / M. Boly, M. R. Coleman, M. H. Davis, A. Hampshire, D. Bor, G. Moonen, P. A. Maquet, J. D. Pickard, S. Laureys, A. M. Owen // Neuroimage – 2007. – T. 36 – № 3– 979–992c.

30. Boly M. Perception of pain in the minimally conscious state with PET activation: an observational study / M. Boly, M.-E. Faymonville, C. Schnakers, P. Peigneux, B. Lambermont, C. Phillips, P. Lancellotti, A. Luxen, M. Lamy, G. Moonen // Lancet Neurol. – 2008. – T. 7 – № 11– 1013–1020c.

31. Boly M. Preserved feedforward but impaired top-down processes in the vegetative state / M. Boly, M. I. Garrido, O. Gosseries, M. A. Bruno, P. Boveroux, C. Schnakers, M. Massimini, V. Litvak, S. Laureys, K. Friston // Science (80-.). – 2011. – T. 332 – № 6031– 858–862c.

32. Boly M. Brain connectivity in disorders of consciousness / M. Boly, M. Massimini, M. I. Garrido, O. Gosseries, Q. Noirhomme, S. Laureys, A. Soddu // Brain Connect – 2012. – T. 2 – № 1– 1–10c.

33. Brierley J.B. Neocortical death after cardiac arrest: a clinical, neurophysiological, and neuropathological report of two cases / J. B. Brierley, D. I. Graham, J. H. Adams, J. A. Simpsom // Lancet – 1971. – T. 298 – № 7724– 560–565c.

34. Britt R.H. Traumatic locked- in syndrome / R. H. Britt, M. K. Herrick, R. D. Hamilton // Ann. Neurol. – 1977. – T. 1 – № 6– 590–592c.

35. Brunia C.H.M. Thalamo-cortical relations in attention and consciousness / C. H. M. Brunia // Int. J. Psychophysiol. – 2001. – Т. 43 – № 1– 1–4с.

36. Bruno M.-A. Functional neuroanatomy underlying the clinical subcategorization of minimally conscious state patients / M.-A. Bruno, S. Majerus, M. Boly, A. Vanhaudenhuyse, C. Schnakers, O. Gosseries, P. Boveroux, M. Kirsch, A. Demertzi, C. Bernard // J. Neurol. – 2012. – Т. 259 – № 6– 1087–1098с.

37. Bruno M.A. From unresponsive wakefulness to minimally conscious PLUS and functional locked-in syndromes: Recent advances in our understanding of disorders of consciousness / M. A. Bruno, A. Vanhaudenhuyse, A. Thibaut, G. Moonen, S. Laureys // J. Neurol. – 2011. – Т. 258 – № 7– 1373–1384с.

38. Buckner R.L. The brain’s default network: Anatomy, function, and relevance to disease // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2008. – Т. 1124. – 1–38с.

39. Buzsáki G. Neuronal oscillations in cortical networks / G. Buzsáki, A. Draguhn // Science (80-.). – 2004. – Т. 304 – № 5679– 1926–1929с.

40. Cairns H. Head injuries in motor-cyclists the importance of the crash helmet / H. Cairns // Br. Med. J. – 1941. – Т. 2 – № 4213– 465с.

41. Casali A.G. A theoretically based index of consciousness independent of sensory processing and behavior // Sci. Transl. Med. – 2013. – Т. 5. – № 198.

42. Casanova E. Locked-in syndrome: improvement in the prognosis after an early intensive multidisciplinary rehabilitation1 / E. Casanova, R. E. Lazzari, S. Lotta, A. Mazzucchi // Arch. Phys. Med. Rehabil. – 2003. – Т. 84 – № 6– 862–867с.

43. Casarotto S. Stratification of unresponsive patients by an independently validated index of brain complexity / S. Casarotto, A. Comanducci, M. Rosanova, S. Sarasso, M. Fecchio, M. Napolitani, A. Pigorini, A. G. Casali, P. D. Trimarchi, M. Boly, O. Gosseries, O. Bodart, F. Curto, C. Landi, M. Mariotti, G. Devalle, S. Laureys, G. Tononi, M. Massimini // Ann. Neurol. – 2016. – Т. 80 – № 5– 718–729с.

44. Cerullo M.A. The problem with phi: a critique of integrated information theory / M. A. Cerullo // PLoS Comput. Biol. – 2015. – T. 11 – № 9– e1004286c.

45. Cheng L. Assessment of localisation to auditory stimulation in post-comatose states: Use the patient's own name / L. Cheng, O. Gosseries, L. Ying, X. Hu, D. Yu, H. Gao, M. He, C. Schnakers, S. Laureys, H. Di // BMC Neurol. – 2013. – T. 13.

46. Childs N.L. Accuracy of diagnosis of persistent vegetative state / N. L. Childs, W. N. Mercer, H. W. Childs // Neurology – 1993. – T. 43 – № 8– 1465–1465c.

47. Cloostermans M.C. Continuous electroencephalography monitoring for early prediction of neurological outcome in postanoxic patients after cardiac arrest: a prospective cohort study / M. C. Cloostermans, F. B. van Meulen, C. J. Eertman, H. W. Hom, M. J. A. M. van Putten // Crit. Care Med. – 2012. – T. 40 – № 10– 2867–2875c.

48. Conson M. Recognition and mental manipulation of body parts dissociate in locked-in syndrome / M. Conson, F. Pistoia, M. Sarà, D. Grossi, L. Trojano // Brain Cogn. – 2010. – T. 73 – № 3– 189–193c.

49. Conson M. Selective motor imagery defect in patients with locked-in syndrome / M. Conson, S. Sacco, M. Sarà, F. Pistoia, D. Grossi, L. Trojano // Neuropsychologia – 2008. – T. 46 – № 11– 2622–2628c.

50. Crick F.C. What is the function of the claustrum? / F. C. Crick, C. Koch // Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci. – 2005. – T. 360 – № 1458– 1271–1279c.

51. Damoiseaux J.S. Reduced resting-state brain activity in the "default network" in normal aging / J. S. Damoiseaux, C. F. Beckmann, E. J. S. Arigita, F. Barkhof, P. Scheltens, C. J. Stam, S. M. Smith, S. Rombouts // Cereb. cortex – 2007. – T. 18 – № 8– 1856–1864c.

52. Damoiseaux J.S. Consistent resting-state networks across healthy subjects / J. S. Damoiseaux, S. Rombouts, F. Barkhof, P. Scheltens, C. J. Stam, S. M. Smith, C. F. Beckmann // Proc. Natl. Acad. Sci. – 2006. – T. 103 – № 37– 13848–13853c.

53. Deco G. Rethinking segregation and integration: contributions of whole-brain modelling / G. Deco, G. Tononi, M. Boly, M. L. Kringelbach // Nat. Rev. Neurosci. – 2015. – T. 16 – № 7– 430c.

54. Demertzi A. Intrinsic functional connectivity differentiates minimally conscious from unresponsive patients / A. Demertzi, G. Antonopoulos, L. Heine, H. U. Voss, J. S. Crone, C. De Los Angeles, M. A. Bahri, C. Di Perri, A. Vanhaudenhuyse, V. Charland-Verville, M. Kronbichler, E. Trinka, C. Phillips, F. Gomez, L. Tshibanda, A. Soddu, N. D. Schiff, S. Whitfield-Gabrieli, S. Laureys // Brain – 2015. – T. 138 – № 9– 2619–2631c.

55. Demertzi A. Multiple fMRI system-level baseline connectivity is disrupted in patients with consciousness alterations / A. Demertzi, F. Gómez, J. S. Crone, A. Vanhaudenhuyse, L. Tshibanda, Q. Noirhomme, M. Thonnard, V. Charland-Verville, M. Kirsch, S. Laureys, A. Soddu // Cortex – 2014. – T. 52 – № 1– 35–46c.

56. Demertzi A. Coma, Persistent Vegetative States, and Diminished Consciousness , 2010. – 147–156c.

57. Demertzi A. Consciousness supporting networks // Curr. Opin. Neurobiol. – 2013. – T. 23. – № 2. – 239–244c.

58. Di H. Assessment of visual fixation in vegetative and minimally conscious states / H. Di, Y. Nie, X. Hu, Y. Tong, L. Heine, S. Wannez, W. Huang, D. Yu, M. He, A. Thibaut, C. Schnakers, S. Laureys // BMC Neurol. – 2014. – T. 14 – № 1.

59. Donis J. The prevalence of patients in a vegetative state and minimally conscious state in nursing homes in Austria / J. Donis, B. Kräftner // Brain Inj. – 2011. – T. 25 – № 11– 1101–1107c.

60. Dougherty J.H. Hypoxic- ischemic brain injury and the vegetative state Clinical and neuropathologic correlation / J. H. Dougherty, D. G. Rawlinson, D. E. Levy, F. Plum // Neurology – 1981. – T. 31 – № 8– 991c.

61. Dreher J. The roles of the cerebellum and basal ganglia in timing and error prediction / J. Dreher, J. Grafman // Eur. J. Neurosci. – 2002. – T. 16 – № 8– 1609–1619c.

62. Dworak M. Sleep and brain energy levels: ATP changes during sleep / M. Dworak, R. W. McCarley, T. Kim, A. V Kalinchuk, R. Basheer // J. Neurosci. – 2010. – T. 30 – № 26– 9007–9016c.

63. Ebara T. A case of acute lithium intoxication with abnormal EEG and prolonged dyssynergia / T. Ebara, S. Watanabe, S. Higashi // Psychiatr Neurol Jpn – 1977. – T. 79– 104c.

64. Economo C. Von Cytoarchitectony and progressive cerebration / C. Von Economo // Psychiatr. Q. – 1930. – T. 4 – № 1– 142–150c.

65. Edelman G.M. Neural Darwinism: selection and reentrant signaling in higher brain function / G. M. Edelman // Neuron – 1993. – T. 10 – № 2– 115–125c.

66. Edelman G.M. Neural Darwinism: The brain as a selectional system / G. M. Edelman, G. Tononi // Nature’s Imagin. Front. Sci. Vis. – 1995. – 78–100c.

67. Edelman G.M. Reentry and the dynamic core: neural correlates of conscious experience / G. M. Edelman, G. Tononi // Neural Correl. Conscious. – 2000. – 139–151c.

68. Edgren E. Cerebral blood flow and metabolism after cardiopulmonary resuscitation. A pathophysiologic and prognostic positron emission tomography pilot study / E. Edgren, P. Enblad, Å. Grenvik, A. Lilja, S. Valind, L. Wiklund, U. Hedstrand, H. Stjernström, L. Persson, U. Pontén // Resuscitation – 2003. – T. 57 – № 2– 161–170c.

69. Efron B. Bootstrap methods: another look at the jackknife annals of statistics 7: 1–26 / B. Efron // View Artic. PubMed/NCBI Google Sch. – 1979.

70. Englot D.J. Cortical deactivation induced by subcortical network dysfunction in limbic seizures / D. J. Englot, B. Modi, A. M. Mishra, M. DeSalvo, F. Hyder, H.

Blumenfeld // J. Neurosci. – 2009. – T. 29 – № 41– 13006–13018c.

71. Erp W.S. van The vegetative state/unresponsive wakefulness syndrome: a systematic review of prevalence studies / W. S. van Erp, J. C. Lavrijsen, F. A. van de Laar, P. E. Vos, S. Laureys, R. T. Koopmans // Eur. J. Neurol. – 2014. – T. 21 – № 11– 1361–1368c.

72. Erp W.S. van The vegetative state/unresponsive wakefulness syndrome: a systematic review of prevalence studies / W. S. van Erp, J. C. M. Lavrijsen, F. A. van de Laar, P. E. Vos, S. Laureys, R. T. C. M. Koopmans // Eur. J. Neurol. – 2014. – T. 21 – № 11– 1361–1368c.

73. Erp W.S. van The vegetative state: Prevalence, misdiagnosis, and treatment limitations / W. S. van Erp, J. C. M. Lavrijsen, P. E. Vos, H. Bor, S. Laureys, R. T. C. M. Koopmans // J. Am. Med. Dir. Assoc. – 2015. – T. 16 – № 1– 85.e9-85.e14c.

74. Esser S.K. A direct demonstration of cortical LTP in humans: A combined TMS/EEG study / S. K. Esser, R. Huber, M. Massimini, M. J. Peterson, F. Ferrarelli, G. Tononi // Brain Res. Bull. – 2006. – T. 69 – № 1– 86–94c.

75. Estraneo A. Predictors of recovery of responsiveness in prolonged anoxic vegetative state / A. Estraneo, P. Moretta, V. Loreto, B. Lanzillo, A. Cozzolino, A. Saltalamacchia, F. Lullo, L. Santoro, L. Trojano // Neurology – 2013. – T. 80 – № 5– 464–470c.

76. Estraneo A. Late recovery after traumatic, anoxic, or hemorrhagic long-lasting vegetative state / A. Estraneo, P. Moretta, V. Loreto, B. Lanzillo, L. Santoro, L. Trojano // Neurology – 2010. – T. 75 – № 3– 239–245c.

77. Fau R. Encephalopathies subaigues alcooliques a predominance amyotrophique et atrophie cerebrale / R. Fau, R. Chateau // Rev. Neurol – 1956. – T. 94– 616–618c.

78. Ferrarelli F. Reduced evoked gamma oscillations in the frontal cortex in schizophrenia patients: A TMS/EEG study / F. Ferrarelli, M. Massimini, M. J. Peterson, B. A. Riedner, M. Lazar, M. J. Murphy, R. Huber, M. Rosanova, A. L. Alexander, N. Kalin, G. Tononi // Am. J. Psychiatry – 2008. – T. 165 – № 8– 996–1005c.

79. Fingelkurts A.A. Life or death: prognostic value of a resting EEG with regards to survival in patients in vegetative and minimally conscious states / A. A. Fingelkurts, A. A. Fingelkurts, S. Bagnato, C. Boccagni, G. Galardi // PLoS One – 2011. – Т. 6 – № 10– e25967c.

80. Fingelkurts A.A. Consciousness as a phenomenon in the operational architectonics of brain organization: criticality and self-organization considerations / A. A. Fingelkurts, A. A. Fingelkurts, C. F. H. Neves // Chaos, Solitons & Fractals – 2013. – Т. 55– 13–31c.

81. Fins J.J. Neuroimaging and disorders of consciousness: Envisioning an ethical research agenda , 2008. – 3–12c.

82. Fischer C. Event-related potentials (MMN and novelty P3) in permanent vegetative or minimally conscious states / C. Fischer, J. Luaute, D. Morlet // Clin. Neurophysiol. – 2010. – Т. 121 – № 7– 1032–1042c.

83. Fitzgerald L.F. Locked-in syndrome resulting from cervical spine gunshot wound / L. F. Fitzgerald, R. K. Simpson, T. Trask // J. Trauma Acute Care Surg. – 1997. – Т. 42 – № 1– 147–149c.

84. Fransson P. NeuroImage The precuneus / posterior cingulate cortex plays a pivotal role in the default mode network : Evidence from a partial correlation network analysis / P. Fransson, G. Marrelec // Image (Rochester, N.Y.) – 2008. – Т. 42– 1178–1184c.

85. Gallo U.E. Locked-in syndrome: report of a case / U. E. Gallo, P. B. Fontanarosa // Am. J. Emerg. Med. – 1989. – Т. 7 – № 6– 581–583c.

86. Giacino J. Diagnostic and prognostic guidelines for the vegwive and minimally conscious states / J. Giacino, K. Kalmar // Neuropsychol. Rehabil. – 2005. – Т. 15 – № 3–4– 166–174c.

87. Giacino J.T. The vegetative and minimally conscious states: consensus-based criteria for establishing diagnosis and prognosis. / J. T. Giacino // NeuroRehabilitation – 2004. – Т. 19 – № 4– 293–298c.

88. Giacino J.T. The minimally conscious state / J. T. Giacino, S. Ashwal, N. Childs, R. Cranford, B. Jennett, D. I. Katz // Neurology – 2002. – T. 58 – № 3– 349–353c.

89. Giacino J.T. The minimally conscious state: Definition and diagnostic criteria / J. T. Giacino, S. Ashwal, N. Childs, R. Cranford, B. Jennett, D. I. Katz, J. P. Kelly, J. H. Rosenberg, J. Whyte, R. D. Zafonte, N. D. Zasler // Neurology – 2002. – T. 58 – № 3– 349–353c.

90. Giacino J.T. The JFK Coma Recovery Scale-Revised: Measurement characteristics and diagnostic utility // Arch. Phys. Med. Rehabil. – 2004. – T. 85. – № 12. – 2020–2029c.

91. Gnezditskiĭ V. V Prognostic significance of neurophysiological parameters in nontraumatic apallic syndrome / V. V Gnezditskiĭ, L. M. Popova, P. A. Fedin, I. A. Avdiunina, G. P. Akopov, V. A. Chukhrova, A. V Egorov, S. A. Plekhanova // Anesteziol. Reanimatol. – 1996. – № 2– 16–21c.

92. Golubović V. Posttraumatic locked-in syndrome with an unusual three day delay in the appearance / V. Golubović, D. Muhvić, S. Golubović // Coll. Antropol. – 2004. – T. 28 – № 2– 923–926c.

93. Goodyear B.G. Effect of luminance contrast on BOLD fMRI response in human primary visual areas / B. G. Goodyear, R. S. Menon // J. Neurophysiol. – 1998. – T. 79 – № 4– 2204–2207c.

94. Gosseries O. Assessing consciousness in coma and related states using transcranial magnetic stimulation combined with electroencephalography / O. Gosseries, A. Thibaut, M. Boly, M. Rosanova, M. Massimini, S. Laureys // Ann. Fr. Anesth. Reanim. – 2014. – T. 33 – № 2– 65–71c.

95. Greicius M.D. Persistent Default- Mode Network Connectivity During Light Sedation / M. D. Greicius, V. Kiviniemi, O. Tervonen, V. Vainionpää, A. L. Reiss, V. Menon // Hum. Brain Mapp. – 2008. – T. 29 – № 7– 839–847c.

96. Harbert M.J. Unrecognized visual field deficits in children with primary central

nervous system brain tumors / M. J. Harbert, L. A. Yeh-Nayre, H. S. O'Halloran, M. L. Levy, J. R. Crawford // J. Neurooncol. – 2012. – Т. 107 – № 3– 545–549с.

97. Hebb D.O.The Organizations of Behavior: a Neuropsychological Theory / D. O. Hebb – Chapman and Hall, 1957.

98. Heuvel M.P. van den Proportional thresholding in resting-state fMRI functional connectivity networks and consequences for patient-control connectome studies: Issues and recommendations / M. P. van den Heuvel, S. C. de Lange, A. Zalesky, C. Seguin, B. T. T. Yeo, R. Schmidt // Neuroimage – 2017. – Т. 152– 437–449с.

99. Heuvel M.P. Van Den Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity / M. P. Van Den Heuvel, H. E. H. Pol // Eur. Neuropsychopharmacol. – 2010. – Т. 20 – № 8– 519–534с.

100. Higashi K. Epidemiological studies on patients with a persistent vegetative state / K. Higashi, Y. Sakata, M. Hatano, S. Abiko, K. Ihara, S. Katayama, Y. Wakuta, T. Okamura, H. Ueda, M. Zenke // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry – 1977. – Т. 40 – № 9– 876–885с.

101. Hirsch L.J. The ACNS subcommittee on research terminology for continuous EEG monitoring: proposed standardized terminology for rhythmic and periodic EEG patterns encountered in critically ill patients / L. J. Hirsch, R. P. Brenner, F. W. Drislane, E. So, P. W. Kaplan, K. G. Jordan, S. T. Herman, S. M. LaRoche, B. Young, T. P. Bleck // J. Clin. Neurophysiol. – 2005. – Т. 22 – № 2– 128–135с.

102. Hirsch L.J. American clinical neurophysiology society's standardized critical care EEG terminology: 2012 version / L. J. Hirsch, S. M. LaRoche, N. Gaspard, E. Gerard, A. Svoronos, S. T. Herman, R. Mani, H. Arif, N. Jette, Y. Minazad // J. Clin. Neurophysiol. – 2013. – Т. 30 – № 1– 1–27с.

103. Hofmeijer J. Early EEG contributes to multimodal outcome prediction of postanoxic coma / J. Hofmeijer, T. M. J. Beernink, F. H. Bosch, A. Beishuizen, M. C. Tjepkema-Cloostermans, M. J. A. M. van Putten // Neurology – 2015. – Т. 85 – № 2–

137–143с.

104. Honey C.J. Predicting human resting-state functional connectivity from structural connectivity. / C. J. Honey, O. Sporns, L. Cammoun, X. Gigandet, J. P. Thiran, R. Meuli, P. Hagmann // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. – 2009. – Т. 106 – № 6– 2035–40с.

105. Horovitz S.G. Decoupling of the brain's default mode network during deep sleep / S. G. Horovitz, A. R. Braun, W. S. Carr, D. Picchioni, T. J. Balkin, M. Fukunaga, J. H. Duyn // Proc. Natl. Acad. Sci. – 2009. – Т. 106 – № 27– 11376–11381с.

106. Howsepian A.A. The 1994 Multi-Society Task Force consensus statement on the persistent vegetative state: a critical analysis / A. A. Howsepian // Issues L. Med. – 1996. – Т. 12– 3с.

107. Ibrahim G.M. Resilience of developing brain networks to interictal epileptiform discharges is associated with cognitive outcome / G. M. Ibrahim, D. Cassel, B. R. Morgan, M. Lou Smith, H. Otsubo, A. Ochi, M. Taylor, J. T. Rutka, O. C. Snead III, S. Doesburg // Brain – 2014. – Т. 137 – № 10– 2690–2702с.

108. Ilmoniemi R.J. Methodology for combined TMS and EEG / R. J. Ilmoniemi, D. Kičić // Brain Topogr. – 2010. – Т. 22 – № 4– 233с.

109. Ilmoniemi R.J. Neuronal responses to magnetic stimulation reveal cortical reactivity and connectivity / R. J. Ilmoniemi, J. Virtanen, J. Ruohonen, J. Karhu, H. J. Aronen, R. Näätänen, T. Katila // Neuroreport – 1997. – Т. 8 – № 16– 3537–3540с.

110. Ingvar D.H. Destruction of the reticular core of the brain stem: a patho-anatomical follow-up of a case of coma of three years' duration / D. H. Ingvar, P. Sourander // Arch. Neurol. – 1970. – Т. 23 – № 1– 1–8с.

111. Jennett B. Head injuries in children / B. Jennett // Dev. Med. Child Neurol. – 1972. – Т. 14 – № 2– 137–147с.

112. Jennett B. The vegetative state. / B. Jennett // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry –

2002. – T. 73– 355–357c.

113. Jennett B. Persistent Vegetative State After Brain Damage / B. Jennett, F. Plum // Lancet – 1972. – T. 299 – № 7753– 734–737c.

114. Jennett B. Severe head injuries in three countries. / B. Jennett, G. Teasdale, S. Galbraith, J. Pickard, H. Grant, R. Braakman, C. Avezaat, A. Maas, J. Minderhoud, C. J. Vecht // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry – 1977. – T. 40 – № 3– 291–298c.

115. Jong B.M. de Regional cerebral blood flow changes related to affective speech presentation in persistent vegetative state / B. M. de Jong, A. T. M. Willemsen, A. M. J. Paans // Clin. Neurol. Neurosurg. – 1997. – T. 99 – № 3– 213–216c.

116. Kalmar K. The JFK Coma Recovery Scale - Revised , 2005. – 454–460c.

117. Kanai R. Qualia / R. Kanai, N. Tsuchiya // Curr. Biol. – 2012. – T. 22 – № 10– R392–R396c.

118. Kaplan P.W. How to write an EEG report Dos and don’ts / P. W. Kaplan, S. R. Benbadis // Neurology – 2013. – T. 80– № 1 Supplement 1– S43–S46c.

119. Keane J.R. Locked- in syndrome after head and neck trauma / J. R. Keane // Neurology – 1986. – T. 36 – № 1– 80c.

120. Kinney H.C. Neuropathology of the persistent vegetative state. A review / H. C. Kinney, M. A. Samuels // J. Neuropathol. Exp. Neurol. – 1994. – T. 53 – № 6– 548–558c.

121. Koch C. Neural correlates of consciousness: Progress and problems // Nat. Rev. Neurosci. – 2016. – T. 17. – № 5. – 307–321c.

122. Komssi S. The novelty value of the combined use of electroencephalography and transcranial magnetic stimulation for neuroscience research / S. Komssi, S. Kähkönen // Brain Res. Rev. – 2006. – T. 52 – № 1– 183–192c.

123. Kondziella D. Preserved consciousness in vegetative and minimal conscious states:

systematic review and meta-analysis / D. Kondziella, C. K. Friberg, V. G. Frokjaer, M. Fabricius, K. Møller // J Neurol Neurosurg Psychiatry – 2015. – jnnp-2015c.

124. Krauzlis R.J. Superior colliculus and visual spatial attention / R. J. Krauzlis, L. P. Lovejoy, A. Zénon // Annu. Rev. Neurosci. – 2013. – T. 36– 165–182c.

125. Kretschmer E. Das apallische Syndrom / E. Kretschmer // Zeitschrift f??r die gesamte Neurol. und Psychiatr. – 1940. – T. 169 – № 1– 576–579c.

126. Kulkarni V.P. EEG findings in the persistent vegetative state / V. P. Kulkarni, K. Lin, S. R. Benbadis // J. Clin. Neurophysiol. – 2007. – T. 24 – № 6– 433–437c.

127. Kurtz P. Continuous electroencephalography in a surgical intensive care unit / P. Kurtz, N. Gaspard, A. S. Wahl, R. M. Bauer, L. J. Hirsch, H. Wunsch, J. Claassen // Intensive Care Med. – 2014. – T. 40 – № 2– 228–234c.

128. Landrieu P. Locked in syndrome with a favourable outcome / P. Landrieu, C. Fromentin, M. Tardieu, A. Menget, P. Laget // Eur. J. Pediatr. – 1984. – T. 142 – № 2– 144–145c.

129. Lang S. Brain responses to number sequences with and without active task requirement / S. Lang, B. Kotchoubey // Clin. Neurophysiol. – 2002. – T. 113 – № 11– 1734–1741c.

130. Larson-Prior L.J. Cortical network functional connectivity in the descent to sleep / L. J. Larson-Prior, J. M. Zempel, T. S. Nolan, F. W. Prior, A. Z. Snyder, M. E. Raichle // Proc. Natl. Acad. Sci. – 2009. – T. 106 – № 11– 4489–4494c.

131. Laureys S. The neural correlate of (un)awareness: Lessons from the vegetative state // Trends Cogn. Sci. – 2005. – T. 9. – № 12. – 556–559c.

132. Laureys S. What is it like to be vegetative or minimally conscious? // Curr. Opin. Neurol. – 2007. – T. 20. – № 6. – 609–613c.

133. Laureys S. Unresponsive wakefulness syndrome: A new name for the vegetative state or apallic syndrome / S. Laureys, G. G. Celesia, F. Cohadon, J. Lavrijsen, J. León-

Carrión, W. G. Sannita, L. Sazbon, E. Schmutzhard, K. R. von Wild, A. Zeman, G. Dolce // BMC Med. – 2010. – T. 8.

134. Laureys S. Impaired effective cortical connectivity in vegetative state: preliminary investigation using PET / S. Laureys, S. Goldman, C. Phillips, P. Van Bogaert, J. Aerts, A. Luxen, G. Franck, P. Maquet // Neuroimage – 1999. – T. 9 – № 4– 377–382c.

135. Laureys S. Brain function in coma, vegetative state, and related disorders / S. Laureys, A. M. Owen, N. D. Schiff // Lancet Neurol. – 2004. – T. 3 – № 9– 537–546c.

136. Laureys S. The locked-in syndrome: what is it like to be conscious but paralyzed and voiceless? / S. Laureys, F. Pellas, P. Van Eeckhout, S. Ghorbel, C. Schnakers, F. Perrin, J. Berre, M.-E. Faymonville, K.-H. Pantke, F. Damas // Prog. Brain Res. – 2005. – T. 150– 495–611c.

137. Laureys S. Cerebral processing in the minimally conscious state. / S. Laureys, F. Perrin, M.-E. Faymonville, C. Schnakers, M. Boly, V. Bartsch, S. Majerus, G. Moonen, P. Maquet // Neurology – 2004. – T. 63 – № 5– 916–918c.

138. Laureys S. Residual cognitive function in comatose, vegetative and minimally conscious states / S. Laureys, F. Perrin, C. Schnakers, M. Boly, S. Majerus // Curr. Opin. Neurol. – 2005. – T. 18 – № 6– 726–733c.

139. Legostaeva L.A. a new approach to the study of consciousness from the Theory of integrated information Point of View / L. A. Legostaeva, E. A. Zmeykina, A. G. Poydasheva, D. V Sergeev, D. O. Sinitsyn, E. I. Kremneva, A. V Chervyakov, N. A. Suponeva, M. A. Piradov // Современные технологии в медицине – 2016. – T. 8 – № 4.

140. León-Domínguez U. A chronometric functional sub-network in the thalamo-cortical system regulates the flow of neural information necessary for conscious cognitive processes // Neuropsychologia. – 2013. – T. 51. – № 7. – 1336–1349c.

141. Levy D.E. The vegetative state and its prognosis following nontraumatic coma / D.

E. Levy, R. P. Knill- Jones, F. Plum // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 1978. – Т. 315 – № 1– 293–306с.

142. Levy D.E. Differences in cerebral blood flow and glucose utilization in vegetative versus locked- in patients / D. E. Levy, J. J. Sidtis, D. A. Rottenberg, J. O. Jarden, S. C. Strother, V. Dhawan, J. Z. Ginos, M. J. Tramo, A. C. Evans, F. Plum // Ann. Neurol. – 1987. – Т. 22 – № 6– 673–682с.

143. Logi F. Predict recovery of consciousness in post-acute severe brain injury: the role of EEG reactivity / F. Logi, P. Pasqualetti, F. Tomaiuolo // Brain Inj. – 2011. – Т. 25 – № 10– 972–979с.

144. Luaute J. Long-term outcomes of chronic minimally conscious and vegetative states / J. Luaute, D. Maucort-Boulch, L. Tell, F. Quelard, T. Sarraf, J. Iwaz, D. Boisson, C. Fischer // Neurology – 2010. – Т. 75 – № 3– 246–252с.

145. Luca M. De fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain / M. De Luca, C. F. Beckmann, N. De Stefano, P. M. Matthews, S. M. Smith // Neuroimage – 2006. – Т. 29 – № 4– 1359–1367с.

146. Majerus S. Language repetition and short-term memory: an integrative framework / S. Majerus // Front. Hum. Neurosci. – 2013. – Т. 7– 357с.

147. Maquet P. Cerebral Glucose Utilization During Sleep in Landau- Kleffner Syndrome: A PET Study / P. Maquet, E. Hirsch, D. Dive, E. Salmon, C. Marescaux, G. Franck // Epilepsia – 1990. – Т. 31 – № 6– 778–783с.

148. Massimini M. A perturbational approach for evaluating the brain’s capacity for consciousness // Prog. Brain Res. – 2009. – Т. 177. – № C. – 201–214с.

149. Massimini M. Neuroscience: Breakdown of cortical effective connectivity during sleep / M. Massimini, F. Ferrarelli, R. Huber, S. K. Esser, H. Singh, G. Tononi // Science (80-.). – 2005. – Т. 309 – № 5744– 2228–2232с.

150. Melloni L. Synchronization of neural activity across cortical areas correlates with conscious perception / L. Melloni, C. Molina, M. Pena, D. Torres, W. Singer, E. Rodriguez // J. Neurosci. – 2007. – Т. 27 – № 11– 2858–2865с.

151. Menon V. Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model / V. Menon // Trends Cogn. Sci. – 2011. – Т. 15 – № 10– 483–506с.

152. Mesulam M. Attentional networks, confusional states, and neglect syndromes. / M. Mesulam – 2000.

153. Mesulam M.-M.Principles of behavioral and cognitive neurology / M.-M. Mesulam – Oxford University Press, 2000.

154. Mesulam M.-M. Behavioral neuroanatomy / M.-M. Mesulam // Princ. Behav. Cogn. Neurol. – 2000. – Т. 2– 1–120с.

155. Minderhoud J.M. Prolonged coma / J. M. Minderhoud // Tramatic brain Inj. Clin. Soc. rehabitational Asp. Amsterdam Swets Zeitlinger – 1990. – 23–32с.

156. Momose T. Effect of cervical spinal cord stimulation (cSCS) on cerebral glucose metabolism and blood flow in a vegetative patient assessed by positron emission tomography (PET) and single photon emission computed tomography (SPECT). / T. Momose, T. Matsui, N. Kosaka, T. Ohtake, T. Watanabe, J. Nishikawa, K. Abe, J. Tanaka, K. Takakura, M. Iio // Radiat. Med. – 1989. – Т. 7 – № 5– 243–246с.

157. Monti M.M. Cognition in the Vegetative State / M. M. Monti // Annu. Rev. Clin. Psychol. – 2012. – Т. 8 – № 1– 431–454с.

158. Monti M.M. The vegetative state. / M. M. Monti, S. Laureys, A. M. Owen // BMJ – 2010. – Т. 341– с3765с.

159. Moruzzi G. Brain stem reticular formation and activation of the EEG / G. Moruzzi, H. W. Magoun // Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. – 1949. – Т. 1 – № 1–4– 455–473с.

160. Mudrik L. Integration without awareness: expanding the limits of unconscious

processing / L. Mudrik, A. Breska, D. Lamy, L. Y. Deouell // Psychol. Sci. – 2011. – T. 22 – № 6– 764–770c.

161. Nakayama N. Relationship between regional cerebral metabolism and consciousness disturbance in traumatic diffuse brain injury without large focal lesions: an FDG-PET study with statistical parametric mapping analysis / N. Nakayama, A. Okumura, J. Shinoda, T. Nakashima, T. Iwama // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry – 2006. – T. 77 – № 7– 856–862c.

162. Nekovarova T. Bridging disparate symptoms of schizophrenia: a triple network dysfunction theory / T. Nekovarova, I. Fajnerova, J. Horacek, F. Spaniel // Front. Behav. Neurosci. – 2014. – T. 8– 171c.

163. Niazy R.K. Spectral characteristics of resting state networks Elsevier, 2011. – 259–276c.

164. Nikouline V. The role of the coil click in TMS assessed with simultaneous EEG / V. Nikouline, J. Ruohonen, R. J. Ilmoniemi // Clin. Neurophysiol. – 1999. – T. 110 – № 8– 1325–1328c.

165. Noirhomme Q. A twitch of consciousness: Defining the boundaries of vegetative and minimally conscious states / Q. Noirhomme, C. Schnakers, S. Laureys // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry – 2008. – T. 79 – № 7– 741–742c.

166. Noirhomme Q. Functional neuroimaging approaches to the changing borders of consciousness / Q. Noirhomme, A. Soddu, A. Vanhaudenhuyse, R. Lehembre, M. A. Bruno, O. Gosseries, A. Demertzi, A. Maudoux, C. Schnakers, P. Boveroux, M. Boly, S. Laureys // J. Psychophysiol. – 2010. – T. 24 – № 2– 68–75c.

167. Oizumi M. From the phenomenology to the mechanisms of consciousness: integrated information theory 3.0 / M. Oizumi, L. Albantakis, G. Tononi // PLoS Comput. Biol. – 2014. – T. 10 – № 5– e1003588c.

168. Pape T.L.-B. Repetitive transcranial magnetic stimulation-associated neurobehavioral gains during coma recovery / T. L.-B. Pape, J. Rosenow, G. Lewis, G.

Ahmed, M. Walker, A. Guernon, H. Roth, V. Patil // Brain Stimul. Basic, Transl. Clin. Res. Neuromodulation – 2009. – T. 2 – № 1– 22–35c.

169. Patterson J.R. Locked-in syndrome: a review of 139 cases. / J. R. Patterson, M. Grabois // Stroke – 1986. – T. 17 – № 4– 758–764c.

170. Penfield W. The cerebral cortex of man; a clinical study of localization of function. / W. Penfield, T. Rasmussen – 1950.

171. Perri C. Di Neural correlates of consciousness in patients who have emerged from a minimally conscious state: A cross-sectional multimodal imaging study / C. Di Perri, M. A. Bahri, E. Amico, A. Thibaut, L. Heine, G. Antonopoulos, V. Charland-Verville, S. Wannez, F. Gomez, R. Hustinx, L. Tshibanda, A. Demertzi, A. Soddu, S. Laureys // Lancet Neurol. – 2016. – T. 15 – № 8– 830–842c.

172. Perrin F. Brain response to one's own name in vegetative state, minimally conscious state, and locked-in syndrome / F. Perrin, C. Schnakers, M. Schabus, C. Degueldre, S. Goldman, S. Bredart, M. E. Faymonville, M. Lamy, G. Moonen, A. Luxen, P. Maquet, S. Laureys // Arch. Neurol. – 2006. – T. 63 – № 4– 562–569c.

173. Pistoia F. Impaired conscious recognition of negative facial expressions in patients with locked-in syndrome / F. Pistoia, M. Conson, L. Trojano, D. Grossi, M. Ponari, C. Colonnese, M. L. Pistoia, F. Carducci, M. Sara // J. Neurosci. – 2010. – T. 30 – № 23– 7838–7844c.

174. Plum F. The diagnosis of stupor and coma. / F. Plum, J. B. Posner // Contemp. Neurol. Ser. – 1972. – T. 10– 1c.

175. Posner M.I. Attention: the mechanisms of consciousness. / M. I. Posner // Proc. Natl. Acad. Sci. – 1994. – T. 91 – № 16– 7398–7403c.

176. Posner M.I. Attentional Networks and the Semantics of Consciousness / M. I. Posner // Psyche (Stuttg). – 2008. – T. 14– 1–7c.

177. Posner M.I. Attentional networks and consciousness // Front. Psychol. – 2012. – T.

3. – № MAR.

178. Rae-Grant A.D. Post traumatic extracranial vertebral artery dissection with locked-in syndrome: a case with MRI documentation and unusually favourable outcome. / A. D. Rae-Grant, F. Lin, B. A. Yaeger, P. Barbour, L. P. Levitt, J. E. Castaldo, M. C. Lester // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry – 1989. – T. 52 – № 10– 1191c.

179. Rappaport M. Evaluation of coma and vegetative states / M. Rappaport, A. M. Dougherty, D. L. Kelting // Arch. Phys. Med. Rehabil. – 1992. – T. 73 – № 7– 628–634c.

180. Rosazza C. Multimodal study of default-mode network integrity in disorders of consciousness / C. Rosazza, A. Andronache, D. Sattin, M. G. Bruzzone, G. Marotta, A. Nigri, S. Ferraro, D. Rossi Sebastiano, L. Porcu, A. Bersano, R. Benti, M. Leonardi, L. D'Incerti, L. Minati // Ann. Neurol. – 2016. – T. 79 – № 5– 841–853c.

181. Rosenblath W. Über einen bemerkenswerten Fall von Hirnerschütterung / W. Rosenblath // Dtch Arch Klein Med – 1899. – T. 64– 406–420c.

182. Rossetti A.O. Early EEG correlates of neuronal injury after brain anoxia / A. O. Rossetti, E. Carrera, M. Oddo // Neurology – 2012. – T. 78 – № 11– 796–802c.

183. Rudolf J. Cerebral glucose metabolism in acute and persistent vegetative state. / J. Rudolf, M. Ghaemi, W. F. Haupt, B. Szelies, W. D. Heiss // J. Neurosurg. Anesthesiol. – 1999. – T. 11 – № 1– 17–24c.

184. Sadaka F. Continuous electroencephalogram in comatose postcardiac arrest syndrome patients treated with therapeutic hypothermia: outcome prediction study / F. Sadaka, D. Doerr, J. Hindia, K. P. Lee, W. Logan // J. Intensive Care Med. – 2015. – T. 30 – № 5– 292–296c.

185. Saier J. Value of echoencephalography for neurosurgical diagnosis / J. Saier, J. Paillas, R. Vigouroux, H. Gastaut // Rev. Neurol. (Paris). – 1964. – T. 111 – № 6– 520c.

186. Salvador R. Neurophysiological architecture of functional magnetic resonance

images of human brain / R. Salvador, J. Suckling, M. R. Coleman, J. D. Pickard, D. Menon, E. D. Bullmore // Cereb. cortex – 2005. – Т. 15 – № 9– 1332–1342с.

187. Sarasso S. Consciousness and complexity during unresponsiveness induced by propofol, xenon, and ketamine / S. Sarasso, M. Boly, M. Napolitani, O. Gosseries, V. Charland-Verville, S. Casarotto, M. Rosanova, A. G. Casali, J. F. Brichant, P. Boveroux, S. Rex, G. Tononi, S. Laureys, M. Massimini // Curr. Biol. – 2015. – Т. 25 – № 23– 3099–3105с.

188. Sarasso S. Quantifying cortical EEG responses to TMS in (Un)consciousness / S. Sarasso, M. Rosanova, A. G. Casali, S. Casarotto, M. Fecchio, M. Boly, O. Gosseries, G. Tononi, S. Laureys, M. Massimini // Clin. EEG Neurosci. – 2014. – Т. 45 – № 1– 40–49с.

189. SATO S. Epidemiological survey of vegetative state patients in Tohoku district in Japan / S. SATO, K. UEKI, H. ARAI, J. SUZUKI, N. KODAMA, Y. KOMAI, T. TANAKA, Z. ITO, H. HIGUSHI // Neurol. Med. Chir. (Tokyo). – 1978. – Т. 18 – № 1– 141–145с.

190. Scheidegger M. Ketamine Decreases Resting State Functional Network Connectivity in Healthy Subjects: Implications for Antidepressant Drug Action / M. Scheidegger, M. Walter, M. Lehmann, C. Metzger, S. Grimm, H. Boeker, P. Boesiger, A. Henning, E. Seifritz // PLoS One – 2012. – Т. 7 – № 9.

191. Schiff N.D. Residual cerebral activity and behavioural fragments can remain in the persistently vegetative brain / N. D. Schiff, U. Ribary, D. R. Moreno, B. Beattie, E. Kronberg, R. Blasberg, J. Giacino, C. McCagg, J. J. Fins, R. Llinás // Brain – 2002. – Т. 125 – № 6– 1210–1234с.

192. Schnakers C.Coma and disorders of consciousness / C. Schnakers, S. Laureys – , 2014.– 1-169с.

193. Schnakers C. Detecting consciousness in a total locked-in syndrome: an active event-related paradigm / C. Schnakers, F. Perrin, M. Schabus, R. Hustinx, S. Majerus,

G. Moonen, M. Boly, A. Vanhaudenhuyse, M.-A. Bruno, S. Laureys // Neurocase – 2009. – Т. 15 – № 4– 271–277с.

194. Schnakers C. Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: Clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment / C. Schnakers, A. Vanhaudenhuyse, J. Giacino, M. Ventura, M. Boly, S. Majerus, G. Moonen, S. Laureys // BMC Neurol. – 2009. – Т. 9.

195. Scollo-Lavizzari G. Prognostic value of EEG in post-anoxic coma after cardiac arrest / G. Scollo-Lavizzari, C. Bassetti // Eur. Neurol. – 1987. – Т. 26 – № 3– 161–170с.

196. Seel R.T. Assessment scales for disorders of consciousness: Evidence-based recommendations for clinical practice and research , 2010. – 1795–1813с.

197. Seth A.K. Measuring consciousness: relating behavioural and neurophysiological approaches / A. K. Seth, Z. Dienes, A. Cleeremans, M. Overgaard, L. Pessoa // Trends Cogn. Sci. – 2008. – Т. 12 – № 8– 314–321с.

198. Shen X. Groupwise whole-brain parcellation from resting-state fMRI data for network node identification / X. Shen, F. Tokoglu, X. Papademetris, R. T. Constable // Neuroimage – 2013. – Т. 82– 403–415с.

199. Singer W. Cortical dynamics revisited / W. Singer // Trends Cogn. Sci. – 2013. – Т. 17 – № 12– 616–626с.

200. Sitt J.D. Large scale screening of neural signatures of consciousness in patients in a vegetative or minimally conscious state. / J. D. Sitt, J.-R. King, I. El Karoui, B. de Gelder // Brain – 2014. – Т. 137– № Pt 8– 2258–70с.

201. Smith S.M. Temporally-independent functional modes of spontaneous brain activity / S. M. Smith, K. L. Miller, S. Moeller, J. Xu, E. J. Auerbach, M. W. Woolrich, C. F. Beckmann, M. Jenkinson, J. Andersson, M. F. Glasser // Proc. Natl. Acad. Sci. – 2012. – Т. 109 – № 8– 3131–3136с.

202. Soddu A. Correlation between resting state fMRI total neuronal activity and PET metabolism in healthy controls and patients with disorders of consciousness / A. Soddu, F. Gómez, L. Heine, C. Di Perri, M. A. Bahri, H. U. Voss, M.-A. Bruno, A. Vanhaudenhuyse, C. Phillips, A. Demertzi, C. Chatelle, J. Schrouff, A. Thibaut, V. Charland-Verville, Q. Noirhomme, E. Salmon, J.-F. L. Tshibanda, N. D. Schiff, S. Laureys // Brain Behav. – 2016. – T. 6 – № 1– 1–15c.

203. Stender J. Diagnostic precision of PET imaging and functional MRI in disorders of consciousness: a clinical validation study. / J. Stender, O. Gosseries, M.-A. Bruno, V. Charland-Verville, A. Vanhaudenhuyse, A. Demertzi, C. Chatelle, M. Thonnard, A. Thibaut, L. Heine, A. Soddu, M. Boly, C. Schnakers, A. Gjedde, S. Laureys // Lancet – 2014. – T. 384 – № 9942– 514–522c.

204. Stender J. Diagnostic precision of PET imaging and functional MRI in disorders of consciousness: a clinical validation study / J. Stender, O. Gosseries, M. A. Bruno, V. Charland-Verville, A. Vanhaudenhuyse, A. Demertzi, C. Chatelle, M. Thonnard, A. Thibaut, L. Heine, A. Soddu, M. Boly, C. Schnakers, A. Gjedde, S. Laureys // Lancet – 2014. – T. 384 – № 9942– 514–522c.

205. Strauss D.J. Life expectancy of children in vegetative and minimally conscious states / D. J. Strauss, S. Ashwal, S. M. Day, R. M. Shavelle // Pediatr. Neurol. – 2000. – T. 23 – № 4– 312–319c.

206. Synek V.M. Prognostically important EEG coma patterns in diffuse anoxic and traumatic encephalopathies in adults. / V. M. Synek // J. Clin. Neurophysiol. Off. Publ. Am. Electroencephalogr. Soc. – 1988. – T. 5 – № 2– 161–174c.

207. Synek V.M. EEG abnormality grades and subdivisions of prognostic importance in traumatic and anoxic coma in adults / V. M. Synek // Clin. Electroencephalogr. – 1988. – T. 19 – № 3– 160–166c.

208. Tasseau F. États végétatifs chroniques / F. Tasseau, M.-H. Boucand, J.-R. Le Gall, P. Verspieren // Répercussions Hum. Asp. médicaux, juridiques éthiques. ENSP éditeur, Rennes – 1991.

209. Teasdale G. ASSESSMENT OF COMA AND IMPAIRED CONSCIOUSNESS. A Practical Scale / G. Teasdale, B. Jennett // Lancet – 1974. – T. 304 – № 7872– 81–84c.

210. Teasdale G. The Glasgow Coma Scale at 40 years: standing the test of time / G. Teasdale, A. Maas, F. Lecky, G. Manley, N. Stocchetti, G. Murray // Lancet Neurol. – 2014. – T. 13 – № 8– 844–854c.

211. Teasdale G. Adding up the Glasgow coma score Springer, 1979. – 13–16c.

212. Thatcher R.W. QEEG and traumatic brain injury: Rebuttal of the American Academy of Neurology 1997 report by the EEG and Clinical Neuroscience Society / R. W. Thatcher, N. Moore, E. R. John, F. Duffy, J. R. Hughes, M. Krieger // Clin. Electroencephalogr. – 1999. – T. 30 – № 3– 94–98c.

213. Tononi G. Integrated Information Theory of Consciousness / G. Tononi // Blackwell Companion to Conscious. – 2009. – 621–633c.

214. Tononi G. Information integration: its relevance to brain function and consciousness / G. Tononi // Arch. Ital. Biol. – 2010. – T. 148 – № 3– 299–322c.

215. Tononi G. Integrated information theory: from consciousness to its physical substrate / G. Tononi, M. Boly, M. Massimini, C. Koch // Nat. Rev. Neurosci. – 2016. – T. 17 – № 7– 450c.

216. Tononi G. Integrated Information Theory: from consciousness to its physical substrates / G. Tononi, M. Boly, M. Massimini, C. Koch // Nat. Rev. Neurosci. – 2016. – T. in press – № 7– 450–461c.

217. Tononi G. Consciousness and complexity / G. Tononi, G. M. Edelman // Science (80-.). – 1998. – T. 282 – № 5395– 1846–1851c.

218. Tononi G. A measure for brain complexity: relating functional segregation and integration in the nervous system / G. Tononi, O. Sporns, G. M. Edelman // Proc. Natl. Acad. Sci. – 1994. – T. 91 – № 11– 5033–5037c.

219. Uddin L.Q. Dynamic reconfiguration of structural and functional connectivity

across core neurocognitive brain networks with development / L. Q. Uddin, K. S. Supekar, S. Ryali, V. Menon // J. Neurosci. – 2011. – Т. 31 – № 50– 18578–18589с.

220. Uhlhaas P.J. Neural synchrony in brain disorders: relevance for cognitive dysfunctions and pathophysiology / P. J. Uhlhaas, W. Singer // Neuron – 2006. – Т. 52 – № 1– 155–168с.

221. Vanhaudenhuyse A. Evaluation de la perception consciente chez des patients non communicatifs: Approche comportementale et par neuroimagerie / A. Vanhaudenhuyse // Rev. Neurol. (Paris). – 2010.

222. Vanhaudenhuyse A. Two Distinct Neuronal Networks Mediate the Awareness of Environment and of Self / A. Vanhaudenhuyse, A. Demertzi, M. Schabus, Q. Noirhomme, S. Bredart, M. Boly, C. Phillips, A. Soddu, A. Luxen, G. Moonen, S. Laureys // J. Cogn. Neurosci. – 2011. – Т. 23 – № 3– 570–578с.

223. Vanhaudenhuyse A. Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients / A. Vanhaudenhuyse, Q. Noirhomme, L. J.-F. Tshibanda, M.-A. Bruno, P. Boveroux, C. Schnakers, A. Soddu, V. Perlbarg, D. Ledoux, J.-F. Brichant // Brain – 2009. – Т. 133 – № 1– 161–171с.

224. Vanhaudenhuyse A. Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients / A. Vanhaudenhuyse, Q. Noirhomme, L. J. F. Tshibanda, M. A. Bruno, P. Boveroux, C. Schnakers, A. Soddu, V. Perlbarg, D. Ledoux, J. F. Brichant, G. Moonen, P. Maquet, M. D. Greicius, S. Laureys, M. Boly // Brain – 2010. – Т. 133 – № 1– 161–171с.

225. Vico Fallani F. De Graph analysis of functional brain networks: practical issues in translational neuroscience. / F. De Vico Fallani, J. Richiardi, M. Chavez, S. Herculano-Houzel // Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. – 2014. – Т. 369 – № 1653– 13–36с.

226. Virtanen J. Instrumentation for the measurement of electric brain responses to transcranial magnetic stimulation / J. Virtanen, J. Ruohonen, R. Näätänen, R. J. Ilmoniemi // Med. Biol. Eng. Comput. – 1999. – Т. 37 – № 3– 322–326с.

227. Volder A.G. De Neuronal ceroid-lipofuscinosis: preferential metabolic alterations in thalamus and posterior association cortex demonstrated by PET. / A. G. De Volder, S. Cirelli, T. de Barsy, J.-M. Brucher, A. Bol, C. Michel, A. M. Goffinet // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry – 1990. – T. 53 – № 12– 1063–1067c.

228. Wang J. Parcellation- dependent small- world brain functional networks: a resting-state fMRI study / J. Wang, L. Wang, Y. Zang, H. Yang, H. Tang, Q. Gong, Z. Chen, C. Zhu, Y. He // Hum. Brain Mapp. – 2009. – T. 30 – № 5– 1511–1523c.

229. Wannez S. Mirror efficiency in the assessment of visual pursuit in patients in minimally conscious state / S. Wannez, A. Vanhaudenhuyse, S. Laureys, S. Brédart // Brain Inj. – 2017. – T. 31 – № 11– 1429–1435c.

230. Wertheimer P. Sur le traitment chirurgical des hémorrhagies intracérébrales non traumatiques / P. Wertheimer, G. Allegre // Lyon chir – 1953. – T. 48– 173–180c.

231. Westhall E. Standardized EEG interpretation accurately predicts prognosis after cardiac arrest / E. Westhall, A. O. Rossetti, A.-F. van Rootselaar, T. W. Kjaer, J. Horn, S. Ullén, H. Friberg, N. Nielsen, I. Rosén, A. Åneman // Neurology – 2016. – T. 86 – № 16– 1482–1490c.

232. White N.S. Impaired thalamocortical connectivity in humans during general-anesthetic-induced unconsciousness / N. S. White, M. T. Alkire // Neuroimage – 2003. – T. 19 – № 2– 402–411c.

233. Whitfield-Gabrieli S. Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks / S. Whitfield-Gabrieli, A. Nieto-Castanon // Brain Connect. – 2012. – T. 2 – № 3– 125–141c.

234. Wijdicks E.F.M. The case against confirmatory tests for determining brain death in adults / E. F. M. Wijdicks // Neurology – 2010. – T. 75 – № 1– 77–83c.

235. Wijdicks E.F.M. Validation of a new coma scale: The FOUR score / E. F. M. Wijdicks, W. R. Bamlet, B. V. Maramattom, E. M. Manno, R. L. McClelland // Ann.

Neurol. – 2005. – Т. 58 – № 4– 585–593с.

236. Wijdicks E.F.M. Reply: Does the JFK revised coma recovery scale complement the FOUR score? [2] // Ann. Neurol. – 2006. – Т. 60. – № 6. – 745с.

237. Wijnen V.J.M. Mismatch negativity predicts recovery from the vegetative state / V. J. M. Wijnen, G. J. M. Van Boxtel, H. J. Eilander, B. De Gelder // Clin. Neurophysiol. – 2007. – Т. 118 – № 3– 597–605с.

238. Wild K. von The vegetative state--a syndrome in search of a name. / K. von Wild, S. T. Laureys, F. Gerstenbrand, G. Dolce, G. Onose // J. Med. Life – 2012. – Т. 5 – № 1– 3–15с.

239. Wild K.R.H. Von Unresponsive wakefulness syndrome. [German]\nSyndrom reaktionsloser wachheit / K. R. H. Von Wild, S. Laureys, G. Dolce, E. Schmutzhard // Neurol. und Rehabil. – 2011. – Т. 17 – № 4– 209–215с.

240. Young G.B. The EEG in coma / G. B. Young // J. Clin. Neurophysiol. – 2000. – Т. 17 – № 5– 473–485с.

241. Yu L. Theories of impaired consciousness in epilepsy / L. Yu, H. Blumenfeld // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2009. – Т. 1157 – № 1– 48–60с.

242. Zikopoulos B. Pathways for emotions and attention converge on the thalamic reticular nucleus in primates / B. Zikopoulos, H. Barbas // J. Neurosci. – 2012. – Т. 32 – № 15– 5338–5350с.

243. Ziv J. A Universal Algorithm for Sequential Data Compression / J. Ziv, A. Lempel // IEEE Trans. Inf. Theory – 1977. – Т. 23 – № 3– 337–343с.

244. Ziv J. Compression of Individual Sequences via Variable-Rate Coding / J. Ziv, A. Lempel // IEEE Trans. Inf. Theory – 1978. – Т. 24 – № 5– 530–536с.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

245. Пирадов М.А. Возможности современных методов нейровизуализации в изучении спонтанной активности головного мозга в состоянии покоя / М. А. Пирадов, Н. А. Супонева, Ю. А. Селиверстов, Д. Ю. Лагода, Д. В. Сергеев, Е. И. Кремнева, Э. А. Змейкина, Л. А. Легостаева, Ю. В. Рябинкина, А. В. Червяков // Неврологический журнал – 2016. – Т. 21 – № 1– 4–12с.

246. Legostaeva L.A. a new approach to the study of consciousness from the Theory of integrated information Point of View / L. A. Legostaeva, E. A. Zmeykina, A. G. Poydasheva, D. V Sergeev, D. O. Sinitsyn, E. I. Kremneva, A. V Chervyakov, N. A. Suponeva, M. A. Piradov // Современные технологии в медицине – 2016. – Т. 8 – № 4.

247. Легостаева Л.А. Сложности клинической диагностики хронических нарушений сознания и рекомендации по клинико-инструментальной оценке пациентов после их выхода из комы / Л.А. Легостаева, Е.Г. Мочалова, Н.А. Супонева, Д.В. Сергеев, Ю.В. Рябинкина, В.Ю. Саморуков, М.А. Домашенко, И.В. Пряников, Е.В. Гнедовская, М.А. Пирадов //Анестезиология и реаниматология – 2017 – Т.62 - №6 – С.449-456. DOI: http://dx.doi.org/10.18821/0201-7563-2017-62-6-449-456

248. Пойдашева А.Г. Метод ТМС-ЭЭГ: возможности и перспективы / А.Г. Пойдашева, И. С. Бакулин, Л. А. Легостаева, Н. А. Супонева, М. А. Пирадов // Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова.- 2017. - принята в печать.

249. Kremneva E.I. Chronic disorders of consciousness: role of neuroimaging / E.I. Kremneva, D.V. Sergeev, E.I. Zmeykina , L.A. Legostaeva, M. A. Piradov M // Journal of Physics: Conference Series. – IOP Publishing, 2017. – Т. 886. – №. 1. – С. 012011.

250. Legostaeva L. FMRI study: default mode network helping to distinguish different types of disorders of consciousness / Legostaeva L., Zmeykina Ye, Kremneva E., Poydasheva A., Chervyakov A., Sergeev D., Sychev I., Ryabinkina J., Suponeva N., Piradov M . //Neuroradiology-2015- том 57-№ 1- с. S67-S67

251. Legostaeva L. Feasibility of individual diagnostic approach for patients with chronic disorders of consciousness / Legostaeva L., Mochalova E., Poydasheva A., Chervyakov A., Kremneva E., Sergeev D., Ryabinkina J., Suponeva N., Piradov M.A. //European Journal of Neurology - 2017-том 24- с. 147-147

252. Kremneva E.I., Zmeykina E., Legostaeva L., Poydasheva A., Chervyakov A., Sergeev D., Ryabinkina J., Suponeva N., Piradov M. Functional connectivity analysis in differential diagnostics of chronic disorders of consciousness //Insights Imaging DOI 10.1007/s13244-01-017-0546-5 - 2017, 8 (Suppl 1):S1–S583, серия 8 - с. S256-S256

253. Legostaeva L. Fmri-navigated rtms original protocol for disorders of consciousness treatment / L. Legostaeva, E. Zmeykina, E. Kremneva, A. Poydasheva, A. Chervyakov, D. Sergeev, J. Ryabinkina, E. Gnedovskaya, N. Suponeva, M. A. Piradov // Eur. J. Neurol. – 2016. – T. 23– 460c.

254. Легостаева Л.А. Навигационная транскраниальная магнитная стимуляция под контролем фМРТ покоя в реабилитации пациентов с хроническими нарушениями сознания: слепое интервенционное исследование / Легостаева Л.А. Змейкина Э.А., Пойдашева А.Г., Сергеев Д.В., Кремнева Е.И., Червяков А.В., Рябинкина Ю.В., Супонева Н.А., Пирадов М.А. //сборник Материалов V Международной конференции "Фундаментальные и прикладные аспекты восстановления сознания после травмы мозга: междисциплинарный подход" - 2016-с. 60-61

255. Legostaeva L. ID 381–Functional neuroimaging study of patients with disorders of consciousness. Value of default mode network (DMN) / L. Legostaeva, E. Zmeykina, E. Kremneva, A. Poydasheva, A. Chervyakov, D. Sergeev, I. Sychev, J. Ryabinkina, N. Suponeva, M. Piradov // Clin. Neurophysiol. – 2016. – T. 127 – № 3– e78c.

256. Legostaeva L.A. Degrees of functional connectome abnormality in disorders of consciousness / Legosateva L., Zmeykina E.A., Poydasheva A.G., Sergeev D.V., Sinitsyn D.O., Kremneva E.I., Chervyakova O.G., Ryabinkina Yu V., Suponeva N.A., Piradov M.A //Human Brain Mapping - under review

257. Легостаева Л.А. Нейронные сети пассивного режима работы мозга у больных с хроническими нарушениями сознания. Серия случаев / Легостаева Л.А., Змейкина Э.А., Пойдашева А.Г., Сергеев Д.В., Кремнева Е.И., Червяков А.В., Рябинкина Ю.В., Супонева Н.А., Пирадов М.А. // «Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа - 2015 - с.25

258. Legostaeva L. Functional neuroimaging study of patients with disorders of consciousness. Value of default mode network (DMN) / Legostaeva L., Zmeykina E., Kremneva E., Poydasheva A., Chervyakov A., Sergeev D., Sychev I., Ryabinkina J., Suponeva N., Piradov M. //Сборник тезисов International Congress on Neurorehabilitation and Neural Repair - 2015 - p.63

259. Legostaeva L. Misdiagnosis in doc patients: Russian experience / L. Legostaeva, E. Mochalova, A. Poydasheva, E. Kremneva, D. Sergeev, J. Ryabinkina, M. Domashenko, N. Suponeva, and M. Piradov. Journal of the Neurological Sciences, (381):756–756, 2017 https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.08.2134