

# Структурно-функциональные основы хронических нарушений сознания

М.А. Пирадов, Н.А. Супонева, Д.В. Сергеев, **А.В. Червяков**, Ю.В. Рябинкина, Д.О. Сеницын, А.Г. Пойдашева,  
Е.И. Кремнева, С.Н. Морозова, Е.Г. Язева, Л.А. Легостаева

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

*Проблема хронических нарушений сознания (ХНС) становится всё более актуальной в связи с постоянным увеличением количества пациентов данной категории и фактическим отсутствием методов эффективной реабилитации. Благодаря современным диагностическим технологиям к настоящему времени накоплено большое количество сведений о патофизиологических механизмах, лежащих в основе формирования ХНС, среди которых первоочередную роль играет структурное и функциональное разобщение элементов сетей головного мозга, обеспечивающих поступление и обработку информации. В зависимости от модальности исследования, это может выражаться, например, в формировании медленноволновой активности на ЭЭГ, снижении метаболизма по данным ПЭТ, нарушениях связности по данным структурной и функциональной МРТ, появлении низкодифференцированных/дизинтегрированных ответов нейронов на внешние стимулы при изучении вызванных потенциалов, индуцированных транскраниальной магнитной стимуляцией. Детальное исследование механизмов нарушения сознания лежит в основе разработки подходов к диагностике и лечению ХНС, а также приближает нас к пониманию природы сознания в целом.*

**Ключевые слова:** хронические нарушения сознания, патофизиология, ЭЭГ, функциональная МРТ, транскраниальная магнитная стимуляция, связность.

**Адрес для корреспонденции:** 125367, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 80. ФГБНУ НЦН. E-mail: dmsergeev@yandex.ru. Сергеев Д.В.

**Для цитирования:** Пирадов М.А., Супонева Н.А., Сергеев Д.В., Червяков А.В., Рябинкина Ю.В., Сеницын Д.О., Пойдашева А.Г., Кремнева Е.И., Морозова С.Н., Язева Е.Г., Легостаева Л.А. Структурно-функциональные основы хронических нарушений сознания. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12 (Специальный выпуск): 6–15.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.5.1

## Structural and functional basis of chronic disorders of consciousness

M.A. Piradov, N.A. Suponeva, D.V. Sergeev, **A.V. Chervyakov**, Yu.V. Ryabinkina, D.O. Sinitsyn,  
A.G. Poydasheva, E.I. Kremneva, S.N. Morozova, E.G. Iazeva, L.A. Legostaeva

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

*The problem of chronic disorders of consciousness (DOC) remains challenging due to increasing number of these patients and limited therapeutic options. Novel diagnostic approaches provided us with valuable insights into the mechanisms of DOC, such as structural and/or functional disconnection of elements of brain networks that are essential for information processing. Depending on the modality of the study, it may be represented as low-frequency EEG patterns, global or more localized decrease of cortical metabolism on PET scanning, abnormal connectivity structural or functional MRI, or low-differentiated/disintegrated TMS-EEG responses. Deeper knowledge of nature of abnormalities underlying chronic DOC may improve accuracy of diagnosis and efficacy of treatment interventions, as well as bring us somewhat closer to the understanding the phenomenon of consciousness.*

**Keywords:** chronic disorders of consciousness, pathophysiology, EEG, functional MRI, transcranial magnetic stimulation, connectivity.

**For correspondence:** 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye sh., 80, Research Center of Neurology. E-mail: dmsergeev@yandex.ru. Sergeev D.V.

**For citation:** Piradov M.A., Suponeva N.A., Sergeev D.V., Chervyakov A.V., Ryabinkina Yu.V., Sinitsyn D.O., Poydasheva A.G., Kremneva E.I., Morozova S.N., Iazeva E.G., Legostaeva L.A. [Structural and functional basis of chronic disorders of consciousness]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12 (Special issue): 6–15 (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2018.5.1

## Введение

Сознание человека – один из наиболее интересных феноменов природы, изучение которого объединяет специалистов различных сфер: от нейробиологов до философов. Врачи интенсивной терапии, неврологи и нейрохирурги имеют дело с клиническими случаями измененного и угнетенного сознания, и понимание механизмов этих нарушений лежит в основе диагностики и поиска эффективных подходов к лечению и реабилитации данной категории пациентов.

Упоминания о состояниях, которые в настоящее время обозначаются термином «хронические нарушения сознания» (ХНС), встречаются еще в средневековых источниках, а первое профессиональное описание вегетативного состояния принадлежит немецкому врачу В. Розенблату (1899 г.), пациентом которого был 15-летний канатоходец, упавший с проволоки и после выхода из комы находившийся в вегетативном состоянии (ВС) в течение 8 месяцев [1]. В 1940 г. немецкий психиатр Э. Кречмер описал сходное состояние и дал ему название «апатлический синдром»: таким образом подчеркивалось, что его причиной является гибель коры головного мозга (лат.: *pallium*) [2]. По мере совершенствования методов интенсивной терапии (в первую очередь, искусственной вентиляции легких, контроля и коррекции гемодинамики и внутричерепного давления) пациентов, переживших кому, но утративших способность к осознанной деятельности, стало появляться все больше. В 1972 г. Б. Дженнет и Ф. Плам предложили термин «вегетативное состояние» [3], а в 2002 г. впервые были опубликованы общепринятые диагностические критерии состояния минимального сознания [4]. Несколько лет назад для вегетативного состояния был предложен альтернативный термин – «синдром ареактивного бодрствования», что позволяет отойти от негативных коннотаций, связанных со словом «вегетативный» [5]. Текущая версия диагностических и прогностических критериев, а также рекомендации по ведению пациентов с ХНС были опубликованы в 2018 г. [6, 7].

Согласно общепринятым определениям, *вегетативное состояние* (ВС) характеризуется полным отсутствием у бодрствующего пациента признаков целенаправленного поведения, которые свидетельствуют об осознании пациентом собственной личности или окружающей действительности. В отличие от ВС, при *состоянии минимального сознания* (СМС) имеют место отчетливые, хотя и минимальные и часто нестойкие признаки целенаправленного поведения, свидетельствующие об осознании пациентом собственной личности или окружающей действительности. К этим признакам относятся локализация болевого раздражителя, слежение глазами за окружающими, целенаправленные движения или эмоции в ответ на соответствующие внешние стимулы, слова, а также, на более высоком уровне осознания, – выполнение инструкций, наличие доступной пониманию речи и возможность отвечать «да» или «нет» с помощью жестов или слов [6, 7]. В зависимости от того, насколько сложные виды осознанной активности доступны пациенту, СМС подразделяют на подкатегории СМС- и СМС+ [8, 9]. Кроме того, выделяют состояние выхода из СМС (англ.: *emergence from MCS*) [4], когда по мере восстановления когнитивных функций пациент отчетливо демонстрирует функционально значимое поведение, т.е. способен выполнять действия, позволяющие ему эффективно взаимодействовать с окружающим миром. После выхода из СМС у большинства пациентов имеют

место дезориентация и возбуждение, раздражительность, антероградная амнезия, беспокойство, эмоциональная лабильность, нарушения восприятия и внимания, а также расстройство цикла «сон–бодрствование». Данное состояние иногда обозначают как острое состояние спутанного сознания (англ.: *acute confusional state*) [10, 11]. Основным его признаком является флуктуация поведенческих реакций в различные дни в ходе наблюдения за пациентом или в течение одного и того же дня: соответственно, признаком разрешения данного состояния является стабилизация ответов пациента на внешние стимулы [12, 13].

Понимание того, что синдромы ХНС связаны с грубым нарушением функций коры головного мозга на фоне сохранной деятельности структур нервной системы, обеспечивающих жизнедеятельность (дыхание и регуляцию гемодинамики), привело к формированию представления о сознании как о совокупности 2 компонентов: *бодрствования* (т.е. способности спонтанно открывать глаза; англ.: *arousal*) и *содержания сознания* (англ.: *awareness; contents of consciousness*); иными словами, речь идет о способности осознанно воспринимать информацию, поступающую из внешнего мира, целенаправленно реагировать на внешние стимулы и произвольно выполнять какие-либо действия [14]. Содержание сознания определяется функционированием коры больших полушарий, в то время как бодрствование обеспечивается деятельностью восходящей активирующей ретикулярной системы ствола головного мозга, которая обеспечивает активацию коры, облегчая передачу сенсорной информации в кору головного мозга по ретикулоталамокортикальным проводящим путям через интраламнарные и ретикулярные ядра таламуса, а также с помощью прямых экстраламнарных связей с корой [15]. Соответственно, в основе ХНС лежит диссоциация между этими компонентами: восстановление функции стволовых структур мозга после комы при утраченных функциях коры больших полушарий.

Мощным стимулом к изучению непосредственных механизмов острых и хронических нарушений сознания стало появление методов регистрации электрической активности головного мозга – электроэнцефалографии (ЭЭГ) и регистрации вызванных потенциалов (ВП), а также неинвазивной нейровизуализации – магнитно-резонансной томографии (МРТ) и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), которые позволили изучить не только анатомию структуры головного мозга, но и их метаболизм и кровоток в них (оценка функциональной активности). Благодаря ПЭТ и функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) стало возможным детальное исследование нейронных сетей, обеспечивающих функционирование сознания.

## Структурные изменения головного мозга при ХНС

С морфологической точки зрения, при ХНС травматической природы отмечается, как правило, диффузное аксональное повреждение в сочетании с ишемическим повреждением таламуса и зон смежного кровоснабжения [16, 17]. При нетравматических нарушениях сознания чаще всего выявляется диффузный ламинарный некроз коры, который практически всегда сочетается с гибелью нейронов таламуса, гиппокампа, миндалин [18]. Также могут отмечаться многоочаговые инфаркты коры, часто в зонах смежного кровоснабжения, которые сочетаются с распространенными ишемическими очагами в таламусе [19]. При этом ствольные структуры в целом остаются интактными.

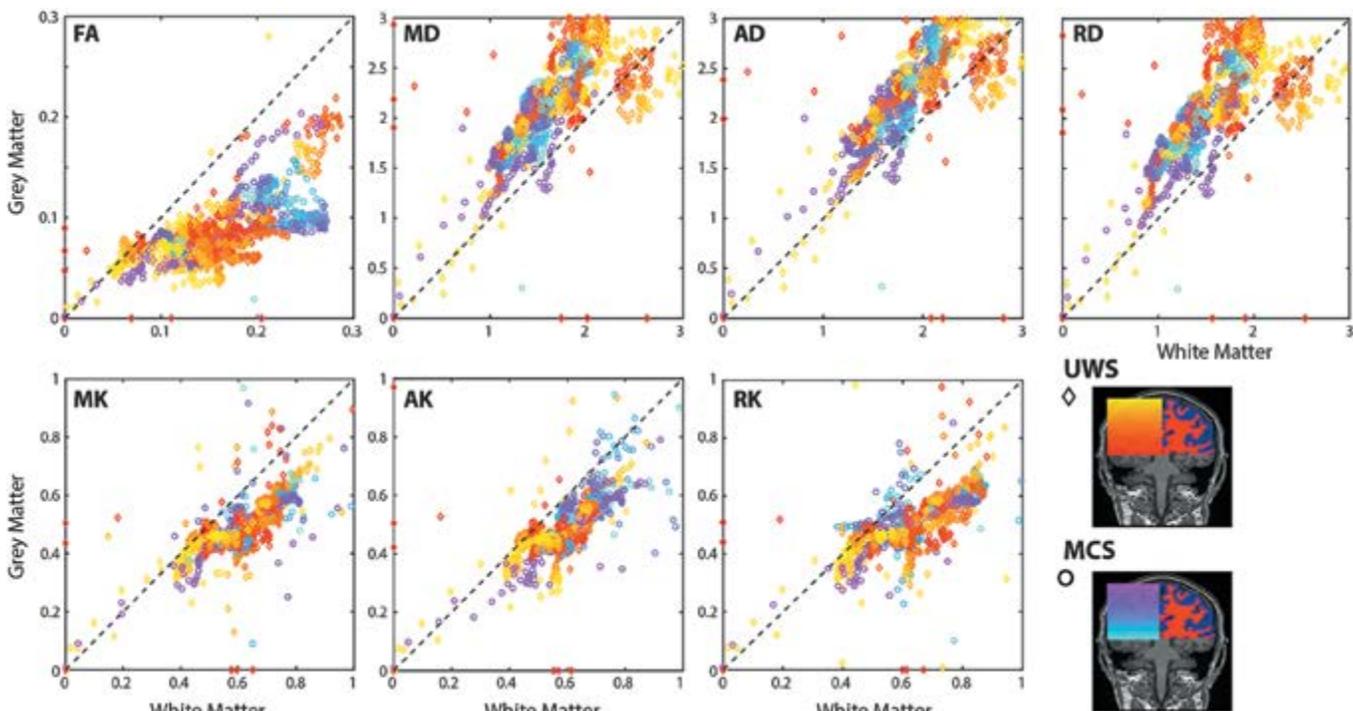
Изменения, выявляемые при ХНС по данным стандартной МРТ, чаще всего включают в себя очаговые поражения таламуса, обширные изменения коры больших полушарий и очаги в стволе головного мозга [11, 20]. На выборке из 143 пациентов с ХНС с помощью МРТ в режиме T1 было показано, что эти состояния характеризуются выраженной атрофией таламуса, базальных ядер, гиппокампа, базальных отделов лобных долей, причем выраженность изменений таламуса и подкорковых ядер коррелировала с клинической оценкой сознания [21].

Одной из основных задач, для решения которой используются инструментальные методы, является выявление признаков, наличие которых позволяет утверждать о том, что пациент находится в сознании. Помимо научной значимости – по сути, речь идет о поиске механизмов формирования сознания, – это важно еще и потому, что клинические методы выявления признаков сознания не всегда дают удовлетворительный результат, и частота диагностических ошибок (в пользу констатации отсутствия сознания) может достигать 40% [22, 23].

В методологическом плане эта задача часто сводится к поиску различий между пациентами в ВС (полное отсутствие сознательной деятельности) и СМС (минимальные признаки осознанного поведения). По данным структурной МРТ, в целом, у пациентов в ВС по сравнению с пациентами в СМС отмечается более низкий объем вещества таламуса [24], а также отмечается более выраженная атрофия скорлупы и бледного шара [21]. Возможно, определенное значение имеет поражение структур, входящих в состав

*сетей пассивного режима работы мозга* (англ.: *default mode network; DMN*; подробнее о DMN см. ниже): у пациентов в СМС в меньшей степени, чем при ВС, страдают вентромедиальная префронтальная кора и кора поясной извилины/предклинья. При использовании количественного анализа показано, что у пациентов в ВС и СМС имеются различия по объему парацентральной, парагиппокампальной, нижней теменной, энторинальной, медиальной орбитофронтальной коры (т.е. областей, относящихся к DMN), а также таламуса и хвостатого ядра; различается и объем белого вещества, участвующего в формировании связей между анатомическими отдаленными регионами [25]. В отношении прогноза отмечено, что при ВС, связанном с черепно-мозговой травмой, шансы на восстановление сознания ниже при поражении мозолистого тела, а также дорсолатеральных отделов ствола [26]. Нами предложен метод анализа структурных повреждений при ХНС, выявляемых с помощью стандартной МРТ, в виде шкалы дифференциальной диагностики хронических нарушений сознания (ДД ХНС), в которой учитываются наиболее типичные паттерны повреждения (диффузная атрофия коры, расширение желудочков, лейкоареоз, очаги дегенерации в таламусе и стволе и др.). При помощи ROC-анализа было показано, что оценка по шкале >6 баллов позволяет отнести пациента к категории ВС, ≤5 баллов – СМС (чувствительность 82,4%, специфичность 92,3%) [27].

Помимо оценки видимых отклонений от нормы, МРТ позволяет выявить изменения на микроструктурном уровне, которые лежат в основе разобщения функционально связанных зон коры и приводят к формированию ХНС.



**Рис. 1.** Различия между диффузионно-тензорными и диффузионно-куртозисными показателями в зависимости от уровня сознания (UWS/MCS). Цветом закодировано положение среза, для которого определялось значение показателя. FA – фракционная анизотропия, MD – средняя диффузия, AD – аксиальная диффузия, RD – радиальная диффузия, MK – средний куртозис, АК – аксиальный куртозис, RK – радиальный куртозис. UWS – вегетативное состояние (Unresponsive Wakefulness State), MCS – состояние минимального сознания (Minimal Consciousness State)

**Fig. 3.** Differences between diffusion-tensor and diffusion-kurtosis indicators depending on the level of consciousness (UWS / MCS). The position of the slice for which the indicator value was determined is color-coded. FA – fractional anisotropy, MD – medium diffusion, AD – axial diffusion, RD – radial diffusion, MK – medium kurtosis, AK – axial kurtosis, RK – radial kurtosis

Для этого используются методы диффузионно-взвешенной МРТ, такие как получение диффузионно-тензорных изображений (ДТИ), позволяющих оценить направление диффузии молекул воды и тем самым предоставляющих косвенные данные о направлении миелинизированных проводящих путей и их целостности (структурная связность) [28]. Было показано, что при ХНС имеют место изменения фракционной анизотропии, свидетельствующие о поражении проводящих путей, которые связывают корковые области в составе DMN, а также связей задней поясной коры/предклинья с таламусом [29]. Пациенты в ВС и СМС различались по показателю средней диффузионной способности подкоркового белого вещества и таламуса, причем точность дифференциации достигает 95% [28]. Более того, показана отчетливая связь между нарушениями церебрального метаболизма по данным ПЭТ (в нижних отделах теменной коры, предклинья и лобной коре) и целостностью белого вещества (связи между лобной и нижней теменной корой, предклиньем и нижней теменной корой, таламусом и нижней теменной корой и таламусом и лобной корой). У пациентов, вышедших из СМС, отмечалась более сильная корреляция между целостностью таламо-нижнетеменных связей и уровнем метаболизма в таламусе [30].

В нашем исследовании у 18 пациентов с ХНС различной этиологии в дополнение к ДТИ использовался еще один метод оценки диффузии молекул воды, учитывающий негауссовское их распределение (диффузионно-куртозисная МРТ, англ. — *diffusional kurtosis imaging*, DKI) и позволяющий более точно оценить микроструктурные изменения как белого, так и серого вещества головного мозга [31]. Наиболее существенные различия по показателям DKI между пациентами с ХНС и здоровыми добровольцами были выявлены для мозолистого тела. Результаты DKI при ХНС позволяют выявить изменения серого и белого вещества и потенциально могут способствовать разграничению различных категорий пациентов с нарушениями сознания (рис. 1).

### Изменения метаболизма головного мозга при ХНС

Оценка функциональной активности головного мозга основывается на определении мозгового кровотока или метаболизма. ПЭТ — это радиоизотопный метод исследования, позволяющий оценить потребление кислорода и региональный мозговой кровоток (с помощью изотопа  $^{15}\text{O}$ , период полураспада — около 2 мин) и метаболизм глюкозы (с помощью изотопа  $^{18}\text{F}$  период полураспада — около 110 мин, входит в состав радиофармпрепарата *фтордезоксиглюкозы* [ФДГ]). У пациентов в ВС в сравнении со здоровыми бодрствующими добровольцами было выявлено глобальное выраженное снижение метаболизма головного мозга на 40–50% [4, 32]. Попытка определить пороговый уровень метаболизма, необходимый для обеспечения сознания, была сделана Stender и соавторами у 41 пациента в ВС, СМС и в состоянии выхода из СМС [33]. У пациентов в СМС уровень метаболизма был значимо выше, чем у пациентов в ВС (55% в сравнении с 42% от нормальных значений), причем различия уровня метаболизма коры позволяли дифференцировать ВС и СМС с точностью 82%. На уровень общего метаболизма не влияла этиология заболевания, время от его начала и оценка по клинической шкале восстановления сознания (Coma Recovery Scale — Revised, CRS-R). Пороговым значением, после которого вероятность перехода пациента из ВС в СМС становилась минимальной, было снижение общего церебрального метаболизма до 45% от нормальных значений. Это подтверж-

дает предположение о том, что поддержание общего церебрального метаболизма на определенном уровне является необходимым, но не достаточным условием для восстановления сознания, и что восстановление сознания нелинейно взаимосвязано с уровнем общего метаболизма.

Тем не менее, выход из ВС не всегда сопровождался существенными изменениями глобального метаболизма [34], а у ряда здоровых добровольцев общий уровень метаболизма глюкозы не отличался от пациентов в ВС [35]. Это позволило предположить, что для наличия сознания одни области мозга имеют более важное значение, чем другие. В частности, в приведенном выше исследовании было показано, что уровень метаболизма у пациентов в ВС и СМС в наибольшей степени различался в лобно-теменной коре [33]. У пациентов в СМС метаболизм лобно-теменных сетей был частично сохранен, в то время как при ВС имело место двустороннее выраженное снижение метаболизма в этих областях, аналогичное изменениям, которые наблюдаются во время глубокого сна или общей анестезии.

В дальнейшем при помощи воксельного анализа удалось более детально описать различия метаболизма между различными областями головного мозга. Было установлено, что в обширную лобно-теменную сеть, уровень метаболизма в которой при ВС значимо снижается в сравнении со здоровыми добровольцами, входят срединная ассоциативная кора (т.е. передняя поясная/мезиофронтальная кора и задняя поясная кора/кора предклинья) и латеральная ассоциативная кора (префронтальная и задне-латеральная кора) [35–37], т.е. компоненты сети пассивного режима работы мозга (DMN). По-видимому, ключевым элементом этой сети является кора предклинья/задняя поясная кора — эта область является наиболее активной у здоровых добровольцев в состоянии покоя и в наибольшей степени страдает у пациентов с ХНС [38]. Активность субкортикальных областей, среднего мозга и ствола мозга (т.е. структур, ответственных за дыхание, кровообращение, терморегуляцию и циклы «сон–бодрствование») у пациентов с ХНС остается относительно сохраненной [39]. Уровень метаболизма в подкорковых структурах может быть снижен до 60–70% от нормы, что может объяснять флуктуации уровня бодрствования, которые часто наблюдаются у этой категории пациентов. Также принципиальным различием между СМС и ВС является наличие небольших корковых «островков» с сохраненным уровнем метаболизма (обычно они соответствуют сенсорным зонам и моторным зонам и лобно-теменной коре), что может считаться патогномичным для СМС; напротив, для пациентов в ВС характерно однородное снижение метаболизма коры, без участков нормального метаболизма. Различия церебрального метаболизма также позволяют разграничить СМС- и СМС+ [40]. У пациентов в СМС+ отмечался более высокий уровень метаболизма в областях, которые соответствовали нейронным сетям обеспечения речи (премоторной и сенсо-моторной коре) в сравнении с пациентами в СМС-.

Таким образом, ХНС представляют собой синдромы кортико-кортикального/таламо-кортикального разобщения, а необходимым условием существования сознания является сохранность лобно-теменной нейронной сети [34, 41, 42]. Показано, что восстановление сознания сопровождается и восстановлением метаболизма в соответствующих зонах коры [34] и, более того, восстановлением функциональных связей между лобно-теменной корой и ядрами таламуса [43].

## Исследование нейрональных коррелятов сознания с помощью функциональной МРТ

Функциональная МРТ (фМРТ) позволяет оценивать изменение активности коры головного мозга путем измерения колебаний BOLD-сигнала в ответ на предъявление какого-либо стимула или в покое [44]. В исследованиях с использованием слуховой, визуальной или соматосенсорной парадигмы было показано, что у пациентов в ВС отмечается активация в области первичных корковых представительства анализаторов, без активации ассоциативных зон более высокого уровня, обрабатывающих сигналы внешней среды, что указывает на разрыв функциональных связей между ними. Признаки остаточной активности коры в ответ на стимулы у пациентов в ВС не сопровождаются запуском интегративных корковых процессов, которые, как считается, отражают сохранность когнитивной функции. При этом у пациентов в СМС активация коры в ответ на стимул имеет более распространенный характер [45, 46]. Более того, пациенты в ВС, у которых отмечалась более выраженная активация коры в ответ на стимул, характеризовались более высокими шансами на восстановление [47].

При помощи фМРТ было показано, что у отдельных пациентов, клинически находящихся в ВС, возможное наличие «скрытого сознания» в виде активации соответствующих зон в ответ на просьбу представить то или иное действие (например, в экспериментах Monti и Owen использовались парадигмы, в которых пациентов просили вообразить игру в теннис или перемещение по собственному дому) [48, 49].

фМРТ покоя позволяет оценить спонтанную активность нейронов, что дало возможность выявить ряд функциональных нейронных сетей, т.е. областей мозга с синхронной активностью, и оценить функциональную связность (связность) различных компонентов сети [50]. С помощью фМРТ покоя была подробно изучена роль DMN в поддержании сознания [51, 52]: ее активность коррелировала с уровнем сознания (рис. 2) и позволяла на групповом уровне дифференцировать пациентов в ВС и СМС, хотя этот подход и уступал по точности ПЭТ [53–55]. Благодаря фМРТ, в рамках DMN удалось разграничить зоны, связанные с «внешним» осознанием, касающимся восприятия внешних стимулов (латеральная лобно-теменная кора), и «внутренним» осознанием – осознанием собственной личности, спонтанными мыслями, внутренней речью, мечтанием (срединная ассоциативная кора) [56, 57]. При этом у пациентов в ВС оказались поврежденными оба компонента сети, в то время как у пациентов в СМС отмечалось снижение метаболизма только «внутреннего» компонента [58].

Помимо DMN, были выявлены различия между пациентами с ХНС и здоровыми добровольцами по активности и других сетей покоя (таких как слуховая сеть, зрительная сеть, исполнительная сеть) [54, 59, 60]. Следует отметить, что качество исследования очень чувствительно к артефактам от движения, а результаты анализа в значительной степени зависят от методов математической обработки.

Нами был предложен метод анализа функциональной связности по данным фМРТ покоя, который заключался в выявлении различий между коннектами здоровых добровольцев и пациентов с ХНС, представленных в виде матриц [61]. Для показателя индекса интактности коннектома, который описывал близость коннектома данного

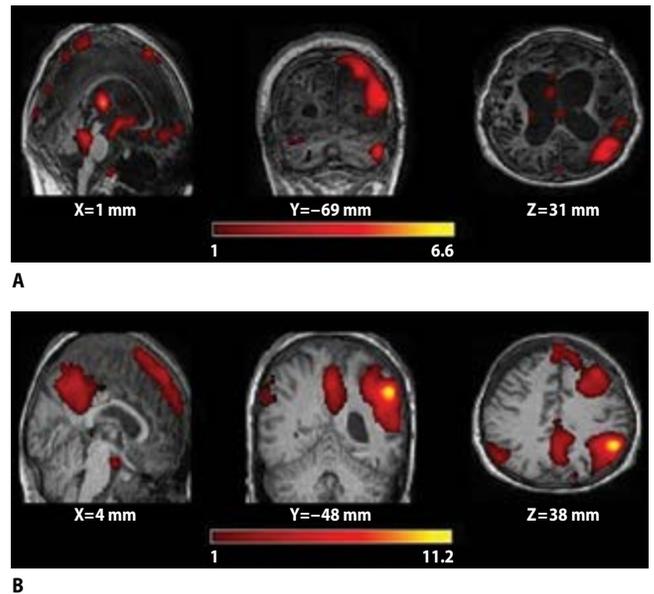


Рис. 2. фМРТ покоя у пациентов в вегетативном состоянии (А – сеть пассивного режима работы мозга не выявляется) и состоянии минимального сознания (В – сеть пассивного режима работы мозга активируется)

Fig. 2. Resting state fMRI patients in vegetative state (A – the default mode network is not detected) and minimal conscious state (B – the default mode network is activated)

пациента к среднему коннектому здорового добровольца, была продемонстрирована умеренная положительная корреляция с клинической оценкой. При оценке только наиболее сильных связей в коннектоме удалось выявить различия и между разными категориями ХНС (ВС и СМС) на групповом уровне. В отношении отдельных сетей покоя было показано, что сильнее всего у пациентов с ХНС ослабляются связи в DMN и вентральной сети внимания, в то же время связи в лимбической сети остаются интактными.

## Электрофизиологические исследования при ХНС

Методы оценки электрической активности головного мозга, такие как традиционная ЭЭГ в покое и при выполнении функциональных проб, либо ВП, широко используются при обследовании пациентов с ХНС [62, 63]. Визуальная оценка традиционной ЭЭГ, как правило демонстрирует глобальное замедление ритма и низкую реактивность. Она важна также для выявления эпилептиформной активности в отсутствие судорог. Степень выраженности патологических изменений на ЭЭГ коррелирует с клинической оценкой [64, 65], однако не позволяет дифференцировать ВС и СМС. Определенную информацию могут дать полисомнографические исследования, которые продемонстрировали, что у пациентов в ВС практически отсутствуют паттерны сна–бодрствования (несмотря на эпизоды закрытия глаз, внешне напоминающие сон) [66], в отличие от пациентов в СМС, у которых отмечаются сходные с NREM-сном периоды замедления активности и активность, напоминающая REM-сон [67].

Наиболее информативными при ХНС являются исследования ВП, в первую очередь – когнитивных ВП. Возможно, выявление на ЭЭГ признаков дифференцированной реакции на внешний стимул, как и в случае с фМРТ с парадигмой, может свидетельствовать об осознанном восприятии.

Было показано, что при групповом анализе у части пациентов с ВС и СМС удается выделить MMN-компонент когнитивных ВП [68], причем их наличие считается благоприятным прогностическим признаком [7]. При использовании в качестве стимула собственного имени пациента в череде других имен у части пациентов в СМС отмечалась более высокая амплитуда ответа РЗ, в то время как у пациентов в ВС, у которых также регистрировался РЗ, его амплитуда не менялась [69]. У отдельных пациентов в СМС и ВС удавалось выделить поздний компонент ВП РЗ (РЗb), который, как считается, обусловлен активацией внимания и рабочей памяти [70, 71].

Многообещающим методом является использование ВП, индуцированных транскраниальной магнитной стимуляцией (ТМС-ЭЭГ; рис. 3), что позволяет неинвазивно оценивать возбудимость различных участков коры головного мозга и коннективность между ними [72, 73]. Отдельно стоит отметить, что формирование корковых ответов на импульсы ТМС не вовлекает субкортикальные афферентные и эфферентные проводящие пути, которые, часто бывают повреждены у пациентов с ХНС, а сама процедура не требует активного участия пациента. Casali и соавт. предложили использовать метод ТМС-ЭЭГ для объективизации оценки уровня сознания, для чего рассчитывается *индекс сложности пертурбаций* (англ.: *perturbational complexity index*, PCI), который отражает объем информации, содержащейся в комплексном ответе таламокортикальной системы в ответ на ее пертурбацию с помощью стимула ТМС [74]. Индекс PCI позволяет оценить сложность и пространственно-временную структуру паттерна распределения корковой активации, вызванной ТМС-стимулом, путем применения к ней алгоритма сжатия данных Лемпеля–Зива и определения коэффициента сжатия [75]. Чем ниже сложность матрицы, тем ниже значения коэффициента. Согласно теории интегрированной информации, разработанной G. Tononi [76], предполагается, что феномен сознания определяется способностью мозга поддерживать сложные паттерны дифференцированной во времени и пространстве активности, распределенной в различных взаимодействующих между собой участках коры [10]. С учетом этой теории, значение PCI снижается в двух случаях: 1) при ослаблении взаимодействия между различными корковыми зонами (потеря интеграции), так как в этом случае матрица корковой активации в ответ на стимул ТМС будет пространственно ограничена; 2) в случае, когда многие участки коры будут отвечать на стимул стереотипно (потеря дифференциации), что приведет к формированию заполненной, но информационно избыточной и хорошо сжимаемой матрицы. У пациентов в ВС значения PCI соответствовали таковому у здоровых добровольцев во время NREM-сна и при глубокой седации. PCI у пациентов в СМС было значимо выше, чем у пациентов в ВС. Пороговое значение PCI, позволяющее разделять сознательное и бессознательное состояния, составляет 0,31. Чувствительность метода в определении пациентов с СМС при использовании данного порогового значения составляет 94,7% [77]. У отдельных пациентов с клинической картиной ВС значения индекса PCI превышают пороговое значение 0,31, что может свидетельствовать о сохранности элементов сознания, которые невозможно выявить при клиническом осмотре.

Нами было проведено репликационное исследование по применению ТМС-ЭЭГ с расчетом PCI в дифференциальной диагностике форм ХНС травматического и нетравматического генеза, в котором для здоровых добровольцев и

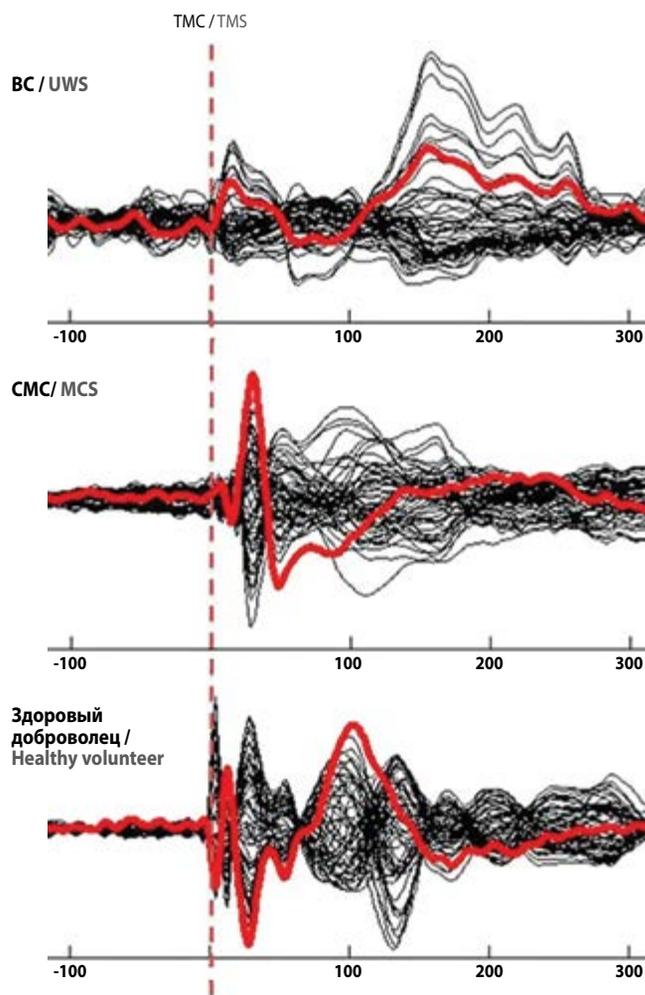


Рис. 3. ТМС-индуцированный ответ на ЭЭГ у здорового бодрствующего добровольца и пациентов в состоянии минимального сознания и вегетативном состоянии

Fig. 3. TMS-induced response to EEG in a healthy awake volunteer and patients in state of minimal consciousness and vegetative state

пациентов в СМС были получены значения PCI в пределах 0,31–0,57 (т.е. не переходящие порог для «бессознательного состояния»), в то время как у пациентов в ВС значения PCI составляли 0,19–0,31. Полученные данные подтверждают возможность количественного объективного определения наличия сознательной деятельности у пациентов в СМС в отличие от пациентов в ВС и демонстрируют воспроизводимость индекса PCI. Однако метод не дает возможность отличать СМС от ясного сознания. Таким образом, имеющиеся на настоящий момент данные создают предпосылки для использования метода ТМС-ЭЭГ у пациентов с хроническими нарушениями сознания в качестве нового метода диагностики хронических нарушений сознания, особенно в диагностически сложных случаях [78, 79].

## Заключение

Новейшие методы исследований позволяют всесторонне изучить механизмы поражения головного мозга у пациентов с ХНС в сравнении с лицами в сознании. Для состояния осознанного бодрствования характерна сложная, диффе-

ренцированная, требующая высоких энергетических затрат активность нейронных сетей корково-таламической системы, поддерживаемая активизирующими влияниями структур ствола, гипоталамуса и базальных отделов лобной доли. Формируются динамические нейронные ансамбли, крупномасштабные нейронные сети, включающие в себя нейроны префронтальной, теменной и поясной коры, которые характеризуются синхронизированной активностью, независимо от их анатомической удаленности. Благодаря этому происходит обработка поступающей и уже имеющейся информации, которая доступна всем элементам сети (глобальное нейронное пространство), и возникает осознанное восприятие [80]. В отличие от этого при ХНС имеет место структурное и/или функциональное разобщение групп нейронов. Резкое снижения уровня афферентных активизирующих воздействий на кору и таламус нижележащих структур и других нейронов коры вследствие их гибели или нарушения связей приводит к невозможности перехода сохранных групп нейронов в деполаризованное состояние, тем самым блокируется обработка информации

на локальном уровне и взаимодействие с другими компонентами сетей. Это выражается в формировании медленноволновой активности, снижении метаболизма коры, нарушении структурной и функциональной связности и появлении низкодифференцированных/деинтегрированных ответов нейронов на внешние стимулы.

Полученные данные лежат в основе разработки подходов к диагностике и лечению ХНС. В их числе: выявление объективных признаков сознания; создание методов лечения, направленных на восстановление нарушенных связей между нейронными сетями (таких как неинвазивная ритмическая ТМС и стимуляция постоянным электрическим током [tDCS], прямая электрическая стимуляция ядер таламуса [англ.: *deep brain stimulation*, DBS]), а также методов коммуникации с пациентами с нарушениями сознания (интерфейс «мозг—компьютер»). Более того, детальное изучение механизмов нарушения сознания, возможно, приблизит нас к пониманию одного из глобальных вопросов — природы сознания.

## Список литературы

1. Rosenblath W. Uber einen bemerkenswerten Fall von Himerschutternun (aus dem Landkrankenhaus Kassel). *Arch Klin Med* 1899; 64: 406–424.
2. Kretschmer E. Das apallische Syndrom. *Zges Neurol Psychiat* 1940; 169: 576–579. DOI: 10.1007/BF02871384.
3. Jennett B., Plum F. Persistent vegetative state after brain damage. A syndrome in search of a name. *Lancet* 1972; 1(7753): 734–7. PMID: 4111204.
4. Giacino J.T., Ashwal S., Childs N. et al. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology* 2002; 58: 349–353. PMID: 11839831.
5. Laureys S., Celesia G.G., Cohadon F. et al. Unresponsive wakefulness syndrome: A new name for the vegetative state or apallic syndrome. *BMC Med* 2010; 8: 68. DOI: 10.1186/1741-7015-8-68. PMID: 21040571.
6. Giacino G.T., Katz D.I., Schiff N.D. et al. Practice guideline update recommendations summary: Disorders of consciousness. *Neurology* 2018; 91(10):450–460. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005926. PMID: 30089618.
7. Giacino G.T., Katz D.I., Schiff N.D. et al. Comprehensive systematic review update summary: Disorders of consciousness. *Neurology* 2018; 91(10): 461–470. DOI:10.1212/WNL.0000000000005928. PMID: 30089617.
8. Bruno M.A., Vanhaudenhuyse A., Thibaut A. et al. From unresponsive wakefulness to minimally conscious PLUS and functional locked-in syndromes: recent advances in our understanding of disorders of consciousness. *J Neurol* 2011; 258: 1373–1384. DOI: 10.1007/s00415-011-6114-x. PMID: 21674197.
9. Bruno M.A., Schnakers C., Boly M. et al. Subcategorizing the minimally conscious state based on cerebral metabolism PET studies. In: *19th Meeting of the European Neurological Society* 2009.
10. Edelman G.M., Tononi G. *A Universe of Consciousness: How Matter Becomes Imagination*. New York.: Basic Books, 2003. 274 p.
11. Edlow B.L.; Haynes, R.L., Takahashi E. et al. Disconnection of the Ascending Arousal System in Traumatic Coma. *J Neuropathol Exp Neurol* 2013; 72: 505–523. DOI: 10.1097/NEN.0b013e3182945bf6. PMID: 23656993.
12. Sherer M., Nakase-Thompson R., Yablon S.A. et al. Multidimensional assessment of acute confusion after traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86(5): 896–904. DOI: 10.1016/j.apmr.2004.09.029. PMID: 1589533.
13. Eapen B.C., Georgekutty J., Subbarao B. et al. Disorders of Consciousness. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2017; 28(2): 245–258. DOI: 10.1016/j.pmr.2016.12.003. PMID: 28390511.
14. Laureys S. The neural correlate of (un)awareness: lessons from the vegetative state. *Trends Cogn Sci* 2005; 9: 556–559. DOI: 10.1016/j.tics.2005.10.010. PMID: 16271507.
15. Schnakers C., Laureys S. (Eds.) *Coma and Disorders of Consciousness*, 2nd edition. Springer eBooks, 2018. 276 p.
16. Adams J.H., Graham D.I., Jennett B. The neuropathology of the vegetative state after an acute brain insult. *Brain* 2000; 123: 1327–1338. PMID: 10869046.
17. Giacino J., Malone R. The vegetative and minimally conscious states. In: *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 90 (3rd series). Disorders of consciousness. G.B. Young, E.F. Wijdicks, (Eds.), 773–786.
18. Dougherty J.H., Rawlinson D.G., Levy D.E. et al. Hypoxicischemic brain injury and the vegetative state: clinical and neuropathologic correlation. *Neurology* 1981; 31: 991–997. PMID: 7196525.
19. Kinney H.C., Korein J., Panigrahy A. et al. Neuropathological findings in the brain of Karen Ann Quinlan: the role of the thalamus in the persistent vegetative state. *N Engl J Med* 1994; 330: 1469–1475. DOI: 10.1056/NEJM199405263302101. PMID: 8164698.

## References

1. Rosenblath W. Uber einen bemerkenswerten Fall von Himerschutternun (aus dem Landkrankenhaus Kassel). *Arch Klin Med* 1899; 64: 406–424.
2. Kretschmer E. Das apallische Syndrom. *Zges Neurol Psychiat* 1940; 169: 576–579. DOI: 10.1007/BF02871384.
3. Jennett B., Plum F. Persistent vegetative state after brain damage. A syndrome in search of a name. *Lancet* 1972; 1(7753): 734–7. PMID: 4111204.
4. Giacino J.T., Ashwal S., Childs N. et al. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology* 2002; 58: 349–353. PMID: 11839831.
5. Laureys S., Celesia G.G., Cohadon F. et al. Unresponsive wakefulness syndrome: A new name for the vegetative state or apallic syndrome. *BMC Med* 2010; 8: 68. DOI: 10.1186/1741-7015-8-68. PMID: 21040571.
6. Giacino G.T., Katz D.I., Schiff N.D. et al. Practice guideline update recommendations summary: Disorders of consciousness. *Neurology* 2018; 91(10):450–460. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005926. PMID: 30089618.
7. Giacino G.T., Katz D.I., Schiff N.D. et al. Comprehensive systematic review update summary: Disorders of consciousness. *Neurology* 2018; 91(10): 461–470. DOI:10.1212/WNL.0000000000005928. PMID: 30089617.
8. Bruno M.A., Vanhaudenhuyse A., Thibaut A. et al. From unresponsive wakefulness to minimally conscious PLUS and functional locked-in syndromes: recent advances in our understanding of disorders of consciousness. *J Neurol* 2011; 258: 1373–1384. DOI: 10.1007/s00415-011-6114-x. PMID: 21674197.
9. Bruno M.A., Schnakers C., Boly M. et al. Subcategorizing the minimally conscious state based on cerebral metabolism PET studies. In: *19th Meeting of the European Neurological Society* 2009.
10. Edelman G.M., Tononi G. *A Universe of Consciousness: How Matter Becomes Imagination*. New York.: Basic Books, 2003. 274 p.
11. Edlow B.L.; Haynes, R.L., Takahashi E. et al. Disconnection of the Ascending Arousal System in Traumatic Coma. *J Neuropathol Exp Neurol* 2013; 72: 505–523. DOI: 10.1097/NEN.0b013e3182945bf6. PMID: 23656993.
12. Sherer M., Nakase-Thompson R., Yablon S.A. et al. Multidimensional assessment of acute confusion after traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86(5): 896–904. DOI: 10.1016/j.apmr.2004.09.029. PMID: 1589533.
13. Eapen B.C., Georgekutty J., Subbarao B. et al. Disorders of Consciousness. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2017; 28(2): 245–258. DOI: 10.1016/j.pmr.2016.12.003. PMID: 28390511.
14. Laureys S. The neural correlate of (un)awareness: lessons from the vegetative state. *Trends Cogn Sci* 2005; 9: 556–559. DOI: 10.1016/j.tics.2005.10.010. PMID: 16271507.
15. Schnakers C., Laureys S. (Eds.) *Coma and Disorders of Consciousness*, 2nd edition. Springer eBooks, 2018. 276 p.
16. Adams J.H., Graham D.I., Jennett B. The neuropathology of the vegetative state after an acute brain insult. *Brain* 2000; 123: 1327–1338. PMID: 10869046.
17. Giacino J., Malone R. The vegetative and minimally conscious states. In: *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 90 (3rd series). Disorders of consciousness. G.B. Young, E.F. Wijdicks, (Eds.), 773–786.
18. Dougherty J.H., Rawlinson D.G., Levy D.E. et al. Hypoxicischemic brain injury and the vegetative state: clinical and neuropathologic correlation. *Neurology* 1981; 31: 991–997. PMID: 7196525.
19. Kinney H.C., Korein J., Panigrahy A. et al. Neuropathological findings in the brain of Karen Ann Quinlan: the role of the thalamus in the persistent vegetative state. *N Engl J Med* 1994; 330: 1469–1475. DOI: 10.1056/NEJM199405263302101. PMID: 8164698.

20. Rosenblum W.I. Immediate, irreversible, posttraumatic coma: a review indicating that bilateral brainstem injury rather than widespread hemispheric damage is essential for its production. *J Neuropathol Exp Neurol* 2015; 274, 198–202. DOI: 10.1097/NEN.000000000000170. PMID: 25668566.
21. Lutkenhoff E.S., Chiang J., Tshibanda L. et al. Thalamic and extrathalamic mechanisms of consciousness after severe brain injury. *Ann Neurol* 2015; 78(1): 68–76. DOI: 10.1002/ana.24423. PMID: 25893530.
22. Schnakers C., Vanhauwenhuyse A., Giacino J. et al. Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: Clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment. *BMC Neurol* 2009; 9(1): 35. DOI: 10.1186/1471-2377-9-35. PMID: 19622138.
23. Легостаева Л.А., Мочалова Е.Г., Супонева Н.А. и др. Сложности клинической диагностики хронических нарушений сознания и рекомендации по клинико-инструментальной оценке пациентов после их выхода из комы. *Анестезиология и реаниматология* 2017; 6(62): 449–456.
24. Fernandez-Espejo D., Junque C., Bernabeu M. et al. Reductions of thalamic volume and regional shape changes in the vegetative and the minimally conscious states. *J Neurotrauma* 2010; 27: 1187–1193. DOI: 10.1089/neu.2010.1297. PMID: 20392136.
25. Annen J., Frasso G., Crone J.S. et al. Regional brain volumetry and brain function in severely brain-injured patients. *Ann Neurol* 2018; 83(4): 842–853. DOI: 10.1002/ana.25214. PMID: 29572926.
26. Kampfl A., Schmutzhard E., Franz G. et al. Prediction of recovery from post-traumatic vegetative state with cerebral magnetic-resonance imaging. *Lancet* 1998; 351: 1763–67. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)10301-4. PMID: 9635948.
27. Morozova S., Kremneva E., Sergeev D. et al. Conventional Structural Magnetic Resonance Imaging in Differentiating Chronic Disorders of Consciousness. *Brain Sci* 2018; 8(8): E144. DOI: 10.3390/brainsci8080144. PMID: 30081605.
28. Fernandez-Espejo D., Bekinschtein T., Monti M.M. et al. Diffusion weighted imaging distinguishes the vegetative state from the minimally conscious state. *Neuroimage* 2011; 54: 103–112. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.08.035. PMID: 20728553.
29. Fernandez-Espejo D., Soddu A., Cruse D. et al. A role for the default mode network in the bases of disorders of consciousness. *Ann Neurol* 2012; 72: 335–343. DOI: 10.1002/ana.23635. PMID: 23034909.
30. Annen J., Heine L., Ziegler E. et al. Function-structure connectivity in patients with severe brain injury as measured by MRI-DWI and FDG-PET. *Hum Brain Map* 2016; 37(11): 3707–3720. DOI: 10.1002/hbm.23269. PMID: 27273334.
31. Jensen JH, Helpert JA. MRI quantification of non-Gaussian water diffusion by kurtosis analysis. *NMR Biomed* 2010; 23(7): 698–710. DOI: 10.1002/nbm.1518. PMID: 20632416.
32. De Volder, A.G., Goffinet, A.M., Bol, A. et al. Brain glucose metabolism in postanoxic syndrome. Positron emission tomographic study. *Arch Neurol* 1990; 47: 197–204. PMID: 2302091.
33. Stender J., Kupers R., Rodell A., et al. Quantitative rates of brain glucose metabolism distinguish minimally conscious from vegetative state patients. *J Cereb Blood Flow Metab* 2015; 35(1):58–65. DOI: 10.1038/jcbfm.2014. PMID: 25294128.
34. Laureys S., Lemaire C., Maquet P. et al. Cerebral metabolism during vegetative state and after recovery to consciousness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 121. PMID: 10454871.
35. Laureys S., Pellas F., Van Eeckhout P. et al. The locked-in syndrome: what is it like to be conscious but paralyzed and voiceless? *Prog Brain Res* 2005; 150: 495–511. DOI: 10.1016/S0079-6123(05)50034-7. PMID: 16186044.
36. Laureys S., Goldman S., Phillips C. et al. Impaired effective cortical connectivity in vegetative state. *NeuroImage* 1999; 9: 377–382. DOI: 10.1006/nimg.1998.0414. PMID: 10191166.
37. Lull N., Noé E., Lull J. et al. Voxel-based statistical analysis of thalamic glucose metabolism in traumatic brain injury: relationship with consciousness and cognition. *Brain Inj* 2010; 24: 1098–1107. DOI: 10.3109/02699052.2010.494592. PMID: 20597637.
38. Vogt B.A., Laureys S. Posterior cingulate, precuneal and retrosplenial cortices: cytology and components of the neural network correlates of consciousness. *Prog Brain Res* 2005; 150:205–217. DOI: 10.1016/S0079-6123(05)50015-3. PMID: 16186025.
39. Laureys S., Antoine S., Boly M. et al. Brain function in the vegetative state. *Acta Neurol Belg* 2002; 102(4): 177–185. PMID: 12534245.
40. Laureys S. The neural correlate of (un)awareness: lessons from the vegetative state. *Trends Cogn Sci* 2005; 9(12): 556–559. DOI: 10.1016/j.tics.2005.10.010. PMID: 16271507.
41. The Neurology of Consciousness. 2nd Edition. Laureys S., Gosseries J., Tononi G. (eds). Academic Press, 2015. 488 p.
42. Schiff ND. Recovery of consciousness after brain injury: a mesocircuit hypothesis. *Trends Neurosci* 2010; 33(1): 1–9. DOI: 10.1016/j.tics.2009.11.002. PMID: 19954851.
43. Laureys S., Faymonville M.E., Luxen A. et al. Restoration of thalamocortical connectivity after recovery from persistent vegetative state. *Lancet* 2000; 355: 1790–1791. PMID: 10832834.
44. Пирадов М.А., Танашян М.М., Кротенкова М.В. и др. Передовые технологии нейровизуализации. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2015; 9(4): 11–18.
20. Rosenblum W.I. Immediate, irreversible, posttraumatic coma: a review indicating that bilateral brainstem injury rather than widespread hemispheric damage is essential for its production. *J Neuropathol Exp Neurol* 2015, 274, 198–202. DOI: 10.1097/NEN.000000000000170. PMID: 25668566.
21. Lutkenhoff E.S., Chiang J., Tshibanda L. et al. Thalamic and extrathalamic mechanisms of consciousness after severe brain injury. *Ann Neurol* 2015; 78(1): 68–76. DOI: 10.1002/ana.24423. PMID: 25893530.
22. Schnakers C., Vanhauwenhuyse A., Giacino J. et al. Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: Clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment. *BMC Neurol* 2009; 9(1): 35. DOI: 10.1186/1471-2377-9-35. PMID: 19622138.
23. Legostayeva L. A., Mochalova E. G., Suponeva N. A. et al. [The complications of the clinical diagnosis of chronic impairment of consciousness and recommendations for the clinical and instrumental assessment of patients after they leave the coma]. *Anesteziology i reanimatologiya* 2017; 6 (62): 449–456. (In Russ.).
24. Fernandez-Espejo D., Junque C., Bernabeu M. et al. Reductions of thalamic volume and regional shape changes in the vegetative and the minimally conscious states. *J Neurotrauma* 2010; 27: 1187–1193. DOI: 10.1089/neu.2010.1297. PMID: 20392136.
25. Annen J., Frasso G., Crone J.S. et al. Regional brain volumetry and brain function in severely brain-injured patients. *Ann Neurol* 2018; 83(4): 842–853. DOI: 10.1002/ana.25214. PMID: 29572926.
26. Kampfl A., Schmutzhard E., Franz G. et al. Prediction of recovery from post-traumatic vegetative state with cerebral magnetic-resonance imaging. *Lancet* 1998; 351: 1763–67. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)10301-4. PMID: 9635948.
27. Morozova S., Kremneva E., Sergeev D. et al. Conventional Structural Magnetic Resonance Imaging in Differentiating Chronic Disorders of Consciousness. *Brain Sci* 2018; 8(8): E144. DOI: 10.3390/brainsci8080144. PMID: 30081605.
28. Fernandez-Espejo D., Bekinschtein T., Monti M.M. et al. Diffusion weighted imaging distinguishes the vegetative state from the minimally conscious state. *Neuroimage* 2011; 54: 103–112. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.08.035. PMID: 20728553.
29. Fernandez-Espejo D., Soddu A., Cruse D. et al. A role for the default mode network in the bases of disorders of consciousness. *Ann Neurol* 2012; 72: 335–343. DOI: 10.1002/ana.23635. PMID: 23034909.
30. Annen J., Heine L., Ziegler E. et al. Function-structure connectivity in patients with severe brain injury as measured by MRI-DWI and FDG-PET. *Hum Brain Map* 2016; 37(11): 3707–3720. DOI: 10.1002/hbm.23269. PMID: 27273334.
31. Jensen JH, Helpert JA. MRI quantification of non-Gaussian water diffusion by kurtosis analysis. *NMR Biomed* 2010; 23(7): 698–710. DOI: 10.1002/nbm.1518. PMID: 20632416.
32. De Volder, A.G., Goffinet, A.M., Bol, A. et al. Brain glucose metabolism in postanoxic syndrome. Positron emission tomographic study. *Arch Neurol* 1990; 47: 197–204. PMID: 2302091.
33. Stender J., Kupers R., Rodell A., et al. Quantitative rates of brain glucose metabolism distinguish minimally conscious from vegetative state patients. *J Cereb Blood Flow Metab* 2015; 35(1):58–65. DOI: 10.1038/jcbfm.2014. PMID: 25294128.
34. Laureys S., Lemaire C., Maquet P. et al. Cerebral metabolism during vegetative state and after recovery to consciousness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 121. PMID: 10454871.
35. Laureys S., Pellas F., Van Eeckhout P. et al. The locked-in syndrome: what is it like to be conscious but paralyzed and voiceless? *Prog Brain Res* 2005; 150: 495–511. DOI: 10.1016/S0079-6123(05)50034-7. PMID: 16186044.
36. Laureys S., Goldman S., Phillips C. et al. Impaired effective cortical connectivity in vegetative state. *NeuroImage* 1999; 9: 377–382. DOI: 10.1006/nimg.1998.0414. PMID: 10191166.
37. Lull N., Noé E., Lull J. et al. Voxel-based statistical analysis of thalamic glucose metabolism in traumatic brain injury: relationship with consciousness and cognition. *Brain Inj* 2010; 24: 1098–1107. DOI: 10.3109/02699052.2010.494592. PMID: 20597637.
38. Vogt B.A., Laureys S. Posterior cingulate, precuneal and retrosplenial cortices: cytology and components of the neural network correlates of consciousness. *Prog Brain Res* 2005; 150:205–217. DOI: 10.1016/S0079-6123(05)50015-3. PMID: 16186025.
39. Laureys S., Antoine S., Boly M. et al. Brain function in the vegetative state. *Acta Neurol Belg* 2002; 102(4): 177–185. PMID: 12534245.
40. Laureys S. The neural correlate of (un)awareness: lessons from the vegetative state. *Trends Cogn Sci* 2005; 9(12): 556–559. DOI: 10.1016/j.tics.2005.10.010. PMID: 16271507.
41. The Neurology of Consciousness. 2nd Edition. Laureys S., Gosseries J., Tononi G. (eds). Academic Press, 2015. 488 p.
42. Schiff ND. Recovery of consciousness after brain injury: a mesocircuit hypothesis. *Trends Neurosci* 2010; 33(1): 1–9. DOI: 10.1016/j.tics.2009.11.002. PMID: 19954851.
43. Laureys S., Faymonville M.E., Luxen A. et al. Restoration of thalamocortical connectivity after recovery from persistent vegetative state. *Lancet* 2000; 355: 1790–1791. PMID: 10832834.
44. Piradov M.A., Tanashyan M.M., Krotchenkova M.V. et al. [Advanced non-visualization technology] *Annals of clinical and experimental neurology* 2015; 9(4): 11–18. (In Russ.)

45. Bruno M.A., Boly M., Vanhaudenhuyse A. Functional neuroanatomy underlying the clinical subcategorization of minimally conscious state patients. *J Neurol* 2012; 259:1087–1098. DOI: 10.1007/s00415-011-6303-7. PMID: 22081100.
46. Laureys S., Schiff N.D. Coma and consciousness: paradigms (re)framed by neuroimaging. *Neuroimage* 2012; 61: 478–491. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.12.041. PMID: 22227888.
47. Di H., Boly M., Weng X. et al. Neuroimaging activation studies in the vegetative state: predictors of recovery? *Clin Med (Lond)* 2008; 8(5): 502–507. PMID: 18975482.
48. Monti M.M., Vanhaudenhuyse A., Coleman M.R. et al. Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness. *N Engl J Med* 2010; 362: 579–589. DOI: 10.1056/NEJMoa0905370. PMID: 20130250.
49. Owen A.M., Coleman M.R., Boly M. et al. Detecting awareness in the vegetative state. *Science* 2006; 313 (5792): 1402. PMID: 16959998.
50. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Селиверстов Ю.А. и др. Возможности современных методов нейровизуализации в изучении спонтанной активности головного мозга в состоянии покоя. *Неврологический журнал* 2016; 21(1): 4–12.
51. Guldenmund P., Vanhaudenhuyse A., Boly M. et al. A default mode of brain function in altered states of consciousness. *Arch Ital Biol* 2012; 150: 107–121. DOI: 10.4449/aib.v150i2.1373. PMID: 23165872.
52. Demertzi A., Soddu A., Laureys S. Consciousness supporting networks. *Curr Opin Neurobiol* 2013; 23: 239–244. DOI: 10.1016/j.conb.2012.12.003. PMID: 23273731.
53. Vanhaudenhuyse A., Noirhomme Q., Tshibanda L.J. et al. Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients. *Brain* 133, 161–171 (2010). DOI: 10.1093/brain/awp313 PMID: 2003492.
54. Demertzi, A., Antonopoulos, G., Heine, L. et al. Intrinsic functional connectivity differentiates minimally conscious from unresponsive patients. *Brain* 2015; 138(Pt 9): 2619–2631. DOI: 10.1093/brain/awv169. PMID: 26117367.
55. Rosazza C., Andronache A., Sattin D. et al. Multimodal study of default-mode network integrity in disorders of consciousness. *Ann Neurol* 2016; 79 (5): 841–853. DOI: 10.1002/ana.24634. PMID: 26970235.
56. Vanhaudenhuyse A., Demertzi A., Schabus M. et al. Two Distinct Neuronal Networks Mediate the Awareness of Environment and of Self. *J Cogn Neurosci* 2011; 23(3): 570–578. DOI: 10.1162/jocn.2010.21488. PMID: 20515407
57. Boly M., Phillips C., Tshibanda L. et al. Intrinsic brain activity in altered states of consciousness: how conscious is the default mode of brain function? *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1129:119–129. DOI: 10.1196/annals.1417.015. PMID: 18591474.
58. Thibaut A., Bruno M.A., Chatelle C. et al. Metabolic activity in external and internal awareness networks in severely brain-damaged patients. *J Rehab Med* 2012; 44(6): 487–494. DOI: 10.2340/16501977-0940. PMID: 22366927.
59. Demertzi A., Gomez F., Crone J. S. et al. Multiple fMRI system-level baseline connectivity is disrupted in patients with consciousness alterations. *Cortex* 2014; 52: 35–46. DOI: 10.1016/j.cortex.2013.11.005. PMID: 24480455.
60. Wu X., Zou Q., Hu J. et al. Intrinsic functional connectivity patterns predict consciousness level and recovery outcome in acquired brain injury. *J Neurosci* 2015; 35(37): 12932–12946. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0415-15.2015. PMID: 26377477.
61. Sinitsyn D.O., Legostaeva L.A., Kremneva E.I. et al. Degrees of functional connectome abnormality in disorders of consciousness. *Hum Brain Mapp* 2018; 10: 1–12. DOI: 10.1002/hbm.24050. PMID: 29575425.
62. Giacino J.T., Fins J.J., Laureys S., Schiff N.D. Disorders of consciousness after acquired brain injury: the state of the science. *Nat Rev Neurol* 2014; 10(2): 99–114. DOI: 10.1038/nrneurol.2013.279. PMID: 24468878.
63. Gnezditskiy V.V., Piradov M.A. Нейрофизиология комы и нарушения сознания (Анализ и интерпретация клинических наблюдений). Иваново: ПресСто, 2015.
64. Estraneo A., Loreto V., Guarino I. et al. Standard EEG in diagnostic process of prolonged disorders of consciousness. *Clin Neurophysiol* 2016; 127: 2379–2385. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.03.021. PMID: 27178856.
65. Forgacs P.B., Conte M.M., Fridman E.A. et al. Preservation of electroencephalographic organization in patients with impaired consciousness and imaging-based evidence of command-following. *Ann Neurol* 2014; 76(6): 869–79. DOI: 10.1002/ana.24283. PMID: 2527003.
66. Cologan V., Drouot X., Parapatics S. et al. Sleep in the unresponsive wakefulness syndrome and minimally conscious state. *J Neurotrauma* 2013; 30: 339–346. DOI: 10.1089/neu.2012.2654. PMID: 23121471.
67. Landsness E., Bruno M.A., Noirhomme Q. et al. Electrophysiological correlates of behavioural changes in vigilance in vegetative state and minimally conscious state. *Brain* 2011; 134: 2222–2232. DOI: 10.1093/brain/awr152. PMID: 21841201.
68. Kotchoubey B., Lang S., Mezger G. et al. Information processing in severe disorders of consciousness: vegetative state and minimally conscious state. *Clin Neurophysiol* 2005; 116(10): 2441–2453. DOI: 10.1016/j.clinph.2005.03.028. PMID: 16002333.
69. Schnakers C., Perrin F., Schabus M. et al. Voluntary brain processing in disorders of consciousness. *Neurology* 2008; 71: 1614–1620. DOI: 10.1212/01.wnl.0000334754.15330.69. PMID: 19001251.
70. Chennu S., Finoia P., Kamau E. et al. Dissociable endogenous and exogenous attention in disorders of consciousness. *Neuroimage Clin* 2013; 3: 450–461.
45. Bruno M.A., Boly M., Vanhaudenhuyse A. Functional neuroanatomy underlying the clinical subcategorization of minimally conscious state patients. *J Neurol* 2012; 259:1087–1098. DOI: 10.1007/s00415-011-6303-7. PMID: 22081100.
46. Laureys S., Schiff N.D. Coma and consciousness: paradigms (re)framed by neuroimaging. *Neuroimage* 2012; 61: 478–491. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.12.041. PMID: 22227888.
47. Di H., Boly M., Weng X. et al. Neuroimaging activation studies in the vegetative state: predictors of recovery? *Clin Med (Lond)* 2008; 8(5): 502–507. PMID: 18975482.
48. Monti M.M., Vanhaudenhuyse A., Coleman M.R. et al. Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness. *N Engl J Med* 2010; 362: 579–589. DOI: 10.1056/NEJMoa0905370. PMID: 20130250.
49. Owen A.M., Coleman M.R., Boly M. et al. Detecting awareness in the vegetative state. *Science* 2006; 313 (5792): 1402. PMID: 16959998.
50. Piradov M.A., Супонева Н.А., Селиверстов Ю.А. et al. [Possibilities of modern non-visualization methods in the study of spontaneous activity of the brain at rest] *Неврологический журнал* 2016; 21(1): 4–12. (In Russ.)
51. Guldenmund P., Vanhaudenhuyse A., Boly M. et al. A default mode of brain function in altered states of consciousness. *Arch Ital Biol* 2012; 150: 107–121. DOI: 10.4449/aib.v150i2.1373. PMID: 23165872.
52. Demertzi A., Soddu A., Laureys S. Consciousness supporting networks. *Curr Opin Neurobiol* 2013; 23: 239–244. DOI: 10.1016/j.conb.2012.12.003. PMID: 23273731.
53. Vanhaudenhuyse A., Noirhomme Q., Tshibanda L.J. et al. Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients. *Brain* 133, 161–171 (2010). DOI: 10.1093/brain/awp313 PMID: 2003492.
54. Demertzi, A., Antonopoulos, G., Heine, L. et al. Intrinsic functional connectivity differentiates minimally conscious from unresponsive patients. *Brain* 2015; 138(Pt 9): 2619–2631. DOI: 10.1093/brain/awv169. PMID: 26117367.
55. Rosazza C., Andronache A., Sattin D. et al. Multimodal study of default-mode network integrity in disorders of consciousness. *Ann Neurol* 2016; 79 (5): 841–853. DOI: 10.1002/ana.24634. PMID: 26970235.
56. Vanhaudenhuyse A., Demertzi A., Schabus M. et al. Two Distinct Neuronal Networks Mediate the Awareness of Environment and of Self. *J Cogn Neurosci* 2011; 23(3): 570–578. DOI: 10.1162/jocn.2010.21488. PMID: 20515407
57. Boly M., Phillips C., Tshibanda L. et al. Intrinsic brain activity in altered states of consciousness: how conscious is the default mode of brain function? *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1129:119–129. DOI: 10.1196/annals.1417.015. PMID: 18591474.
58. Thibaut A., Bruno M.A., Chatelle C. et al. Metabolic activity in external and internal awareness networks in severely brain-damaged patients. *J Rehab Med* 2012; 44(6): 487–494. DOI: 10.2340/16501977-0940. PMID: 22366927.
59. Demertzi A., Gomez F., Crone J. S. et al. Multiple fMRI system-level baseline connectivity is disrupted in patients with consciousness alterations. *Cortex* 2014; 52: 35–46. DOI: 10.1016/j.cortex.2013.11.005. PMID: 24480455.
60. Wu X., Zou Q., Hu J. et al. Intrinsic functional connectivity patterns predict consciousness level and recovery outcome in acquired brain injury. *J Neurosci* 2015; 35(37): 12932–12946. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0415-15.2015. PMID: 26377477.
61. Sinitsyn D.O., Legostaeva L.A., Kremneva E.I. et al. Degrees of functional connectome abnormality in disorders of consciousness. *Hum Brain Mapp* 2018; 10: 1–12. DOI: 10.1002/hbm.24050. PMID: 29575425.
62. Giacino J.T., Fins J.J., Laureys S., Schiff N.D. Disorders of consciousness after acquired brain injury: the state of the science. *Nat Rev Neurol* 2014; 10(2): 99–114. DOI: 10.1038/nrneurol.2013.279. PMID: 24468878.
63. Gnezditskiy V.V., Piradov M.A. Нейрофизиология комы и нарушения сознания (Анализ и интерпретация клинических наблюдений). Иваново: ПресСто, 2015.
64. Estraneo A., Loreto V., Guarino I. et al. Standard EEG in diagnostic process of prolonged disorders of consciousness. *Clin Neurophysiol* 2016; 127: 2379–2385. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.03.021. PMID: 27178856.
65. Forgacs P.B., Conte M.M., Fridman E.A. et al. Preservation of electroencephalographic organization in patients with impaired consciousness and imaging-based evidence of command-following. *Ann Neurol* 2014; 76(6): 869–79. DOI: 10.1002/ana.24283. PMID: 2527003.
66. Cologan V., Drouot X., Parapatics S. et al. Sleep in the unresponsive wakefulness syndrome and minimally conscious state. *J Neurotrauma* 2013; 30: 339–346. DOI: 10.1089/neu.2012.2654. PMID: 23121471.
67. Landsness E., Bruno M.A., Noirhomme Q. et al. Electrophysiological correlates of behavioural changes in vigilance in vegetative state and minimally conscious state. *Brain* 2011; 134: 2222–2232. DOI: 10.1093/brain/awr152. PMID: 21841201.
68. Kotchoubey B., Lang S., Mezger G. et al. Information processing in severe disorders of consciousness: vegetative state and minimally conscious state. *Clin Neurophysiol* 2005; 116(10): 2441–2453. DOI: 10.1016/j.clinph.2005.03.028. PMID: 16002333.
69. Schnakers C., Perrin F., Schabus M. et al. Voluntary brain processing in disorders of consciousness. *Neurology* 2008; 71: 1614–1620. DOI: 10.1212/01.wnl.0000334754.15330.69. PMID: 19001251.
70. Chennu S., Finoia P., Kamau E. et al. Dissociable endogenous and exogenous attention in disorders of consciousness. *Neuroimage Clin* 2013; 3: 450–461.

DOI: 10.1016/j.nicl.2013.10.008. PMID: 24273727.

71. Faugeras F., Rohaut B., Weiss N. et al. Probing consciousness with event-related potentials in the vegetative state. *Neurology* 2011; 77(3): 264–268. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182217ee8. PMID: 21593438.

72. Ilmoniemi R.J., Kicić D. Methodology for combined TMS and EEG. *Brain Topogr* 2010; 22 (4): 233–248. PMID: 20012350.

73. Червяков А.В., Пирадов М.А., Савицкая Н.Г., Черникова Л.А., Кремнева Е.И. Новый шаг к персонализированной медицине. навигационная система транскраниальной магнитной стимуляции (NBS EXIMIA NEXSTIM) *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2012; 6(3): 37–46.

74. Casali A.G., Gosseries O., Rosanova M. et al. A Theoretically Based Index of Consciousness Independent of Sensory Processing and Behavior. *Sci Transl Med* 2013; 5(198): 198ra105. DOI: 10.1126/scitranslmed.3006294. PMID: 23946194.

75. Sarasso S., Rosanova M., Casali A.G. et al. Quantifying Cortical EEG Responses to TMS in (un)consciousness. *Clin EEG Neurosci* 2014; 45 (1): 40–49. DOI: 10.1177/1550059413513723. PMID: 24403317.

76. Tononi G. Integrated information theory of consciousness: an updated account. *Arch Ital Biol* 2012; 150 (4): 293–329. PMID: 23802335.

77. Casarotto S., Comanducci A., Rosanova M. et al. Stratification of unresponsive patients by an independently validated index of brain complexity. *Ann Neurol* 2016; 80(5): 718–729. DOI: 10.1002/ana.24779. PMID: 27717082.

78. Legostaeva L., Mochalova E., Poydasheva A. et al. Feasibility of individual diagnostic approach for patients with chronic disorders of consciousness. *Eur J Neurol* 2017; 22 (S1): 147.

79. Legostaeva L.A., Zmeykina E.A., Poydasheva A.G. et al. A new approach to the study of consciousness from the theory of integrated information point of view. *Sovrem Tehnol v Med* 2016; 8 (4): 251–258.

80. Dehaene S., Changeux J.P. Experimental and theoretical approaches to conscious processing. *Neuron*. 2011;70(2): 200–27. DOI: 10.1016/j.neuron.2011.03.018. PMID: 21521609.

DOI: 10.1016/j.nicl.2013.10.008. PMID: 24273727.

71. Faugeras F., Rohaut B., Weiss N. et al. Probing consciousness with event-related potentials in the vegetative state. *Neurology* 2011; 77(3): 264–268. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182217ee8. PMID: 21593438.

72. Ilmoniemi R.J., Kicić D. Methodology for combined TMS and EEG. *Brain Topogr* 2010; 22 (4): 233–248. PMID: 20012350.

73. Chervyakov A.V., Piradov M.A., Savitskaya N.G. et al. [New step to personalized medicine. Transcranial Magnetic Stimulation Navigation System (NBS EXIMIA N-EXSTIM)] *Annals of clinical and experimental neurology* 2012; 6(3): 37–46. (In Russ.)

74. Casali A.G., Gosseries O., Rosanova M. et al. A Theoretically Based Index of Consciousness Independent of Sensory Processing and Behavior. *Sci Transl Med* 2013; 5(198): 198ra105. DOI: 10.1126/scitranslmed.3006294. PMID: 23946194.

75. Sarasso S., Rosanova M., Casali A.G. et al. Quantifying Cortical EEG Responses to TMS in (un)consciousness. *Clin EEG Neurosci* 2014; 45 (1): 40–49. DOI: 10.1177/1550059413513723. PMID: 24403317.

76. Tononi G. Integrated information theory of consciousness: an updated account. *Arch Ital Biol* 2012; 150 (4): 293–329. PMID: 23802335.

77. Casarotto S., Comanducci A., Rosanova M. et al. Stratification of unresponsive patients by an independently validated index of brain complexity. *Ann Neurol* 2016; 80(5): 718–729. DOI: 10.1002/ana.24779. PMID: 27717082.

78. Legostaeva L., Mochalova E., Poydasheva A. et al. Feasibility of individual diagnostic approach for patients with chronic disorders of consciousness. *Eur J Neurol* 2017; 22 (S1): 147.

79. Legostaeva L.A., Zmeykina E.A., Poydasheva A.G. et al. A new approach to the study of consciousness from the theory of integrated information point of view. *Sovrem Tehnol v Med* 2016; 8 (4): 251–258.

80. Dehaene S., Changeux J.P. Experimental and theoretical approaches to conscious processing. *Neuron*. 2011;70(2): 200–27. DOI: 10.1016/j.neuron.2011.03.018. PMID: 21521609.

**Информация об авторах:** Пирадов Михаил Александрович — академик РАН, директор ФГБНУ НЦН, Москва, Россия; Супонева Наталья Александровна — д.м.н., зав. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия; Червяков Александр Владимирович — к.м.н., ст.н.с. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия; Рябинкина Юлия Валерьевна — д.м.н., в.н.с. отд. анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;

Синицын Дмитрий Олегович — к.ф.-м.н., н.с. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;

Пойдашева Александра Георгиевна — м.н.с. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;

Кремнева Елена Игоревна — к.м.н., н.с. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;

Морозова Софья Николаевна — к.м.н., н.с. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;

Язева Елизавета Григорьевна — аспирант отд. анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;

Легостаева Людмила Александровна — к.м.н., м.н.с. отделения нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;

Сергеев Дмитрий Владимирович — к.м.н., врач-невролог отд. анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия.

**Information about the authors:** Michael A. Piradov, Prof., D.Sci (Med.), academician of RAS, director, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Natalia A. Suponeva, D.Sci (Med.), Head of Neurorehabilitation department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Alexandr V. Chervyakov, PhD, senior researcher, Neurorehabilitation department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Yulia V. Ryabinkina, D.Sci (Med.), leading researcher, Department of intensive care, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Dmitry O. Sinityn, PhD, researcher, Neurorehabilitation department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Alexandra G. Poydasheva, junior researcher, Neurorehabilitation department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Elena I. Kremneva, PhD, researcher, Department of neuroimaging, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Sofia N. Morozova, PhD, researcher, Department of neuroimaging, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Elizaveta G. Yazeva, PhD student, Department of intensive care, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Lyudmila A. Legostayeva, PhD, junior researcher, Neurorehabilitation department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Dmitry V. Sergeev, PhD, neurologist, Department of intensive care, Research Center of Neurology, Moscow, Russia.