

Результаты применения комплекса парадигм функциональной магнитно-резонансной томографии для диагностики феномена «скрытого сознания» у пациентов с хроническими нарушениями сознания



Пирадов М.А.¹, Яцко К.А.^{1,2}, Черкасова А.Н.^{1,3}, Рябинкина Ю.В.¹, Ковязина М.С.^{1,3,4},
Варако Н.А.^{1,3,4}, Белкин А.А.^{5,6}, Кремнева Е.И.¹, Кротенкова М.В.¹, Супонева Н.А.¹

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва; ²факультет фундаментальной медицины
и ³факультет психологии ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва;
⁴ФГБНУ «Федеральный научный центр психологических и междисциплинарных исследований», Москва;
⁵АНО ДПО «Клинический институт мозга», Екатеринбург; ⁶ФГБОУ ВО «Уральский государственный
медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

¹Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80; ²Россия, 119991, Москва, Ломоносовский просп., 27, корп. 1;
³Россия, 125009, Москва, ул. Моховая, 11, стр. 9; ⁴Россия, 125009, Москва, ул. Моховая, 9, стр. 4; ⁵Россия, 623702,
Свердловская обл., Березовский, ул. Шиловская, 28/6; ⁶Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3

За последние годы развитие инструментальной диагностики позволило выделить среди пациентов с хроническими нарушениями сознания (ХНС) подгруппу с наличием феномена «скрытого сознания», который характеризуется диссоциацией между клинической оценкой и данными инструментальных методов исследования. Для выявления этого феномена нами был использован комплекс диагностических парадигм, разработанный на базе Научного центра неврологии в коллаборации с группой нейропсихологов Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова и апробированный на выборке здоровых добровольцев ($n=10$) под контролем функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ).

Цель исследования – оценить результаты применения комплекса парадигм для диагностики феномена «скрытого сознания» на русскоязычной выборке пациентов с ХНС.

Материал и методы. В данный фрагмент проспективного исследования после анализа медицинской документации 138 пациентов было включено 10 человек со сформированным ХНС различной этиологии. Пациентам проведен тщательный неврологический осмотр, а также комплексное нейрофизиологическое и нейровизуализационное исследование с акцентом на фМРТ с парадигмами.

Результаты. При анализе данных фМРТ значимые кластеры активации, частично соотносимые с представленными у здоровых добровольцев, были выявлены у пяти пациентов в ответ на некоторые пассивные парадигмы.

Заключение. Продемонстрирована возможность выявления с помощью предложенного комплекса парадигм фМРТ феномена «скрытого сознания» на русскоязычной выборке пациентов в вегетативном состоянии / с синдромом ареактивного бодрствования (1/6), а также инструментально подтверждена сохранность отдельных аспектов сознания у пациентов в состоянии минимального сознания «минус» (4/4).

Ключевые слова: парадигмы; феномен «скрытого сознания»; когнитивно-моторное разобщение; хронические нарушения сознания; функциональная магнитно-резонансная томография.

Контакты: Ксения Александровна Яцко; kseniiia.a.yatsko@gmail.com

Для ссылки: Пирадов МА, Яцко КА, Черкасова АН, Рябинкина ЮВ, Ковязина МС, Варако НА, Белкин АА, Кремнева ЕИ, Кротенкова МВ, Супонева НА. Результаты применения комплекса парадигм функциональной магнитно-резонансной томографии для диагностики феномена «скрытого сознания» у пациентов с хроническими нарушениями сознания. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(4):28–34. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-4-28-34

**Results of the application of a set of functional MRI paradigms to diagnose
“covert cognition” phenomenon in patients with prolonged disorders of consciousness**
Piradov M.A.¹, Yatsko K.A.^{1,2}, Cherkasova A.N.^{1,3}, Ryabinkina Yu.V.¹, Kovyazina M.S.^{1,3,4},
Varako N.A.^{1,3,4}, Belkin A.A.^{5,6}, Kremneva E.I.¹, Krotenkova M.V.¹, Suponeva N.A.¹

¹Research Center of Neurology, Moscow; ²Faculty of Fundamental Medicine and ³Faculty of Psychology, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow; ⁴Federal Scientific Center for Psychological and Interdisciplinary Research, Moscow;
⁵Clinical Institute of the Brain, Ekaterinburg; ⁶Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ekaterinburg
¹80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia; ²27, Lomonosovskiy Prosp., Build. 1, Moscow 119991, Russia;
³11, Mohovaya St., Build. 9, Moscow 125009, Russia; ⁴9, Mohovaya St., Build. 4, Moscow 125009, Russia;
⁵28/6, Shilovskaya St., Sverdlovsk Region, Berezovsky 623702, Russia; ⁶3, Repina St., Ekaterinburg 620028, Russia

In recent years, the development of instrumental diagnostics has made it possible to identify a subgroup among patients with prolonged disorders of consciousness (PDoC) in which the phenomenon of “covert cognition” occurs, characterized by a dissociation between the clinical assessment and the data of instrumental diagnostic methods. To identify this phenomenon, we used a set of diagnostic paradigms developed at the Scientific Centre of Neurology in collaboration with a group of neuropsychologists from M.V. Lomonosov Moscow State University and tested on a cohort of healthy volunteers (n=10) under the control of functional magnetic resonance imaging (fMRI).

Objective: *to evaluate the results of applying a set of paradigms to diagnose the phenomenon of “covert cognition” in a Russian-speaking cohort of patients with PDoC.*

Material and methods. *In this fragment of a prospective study, after analyzing the medical records of 138 patients, 10 individuals with PDoC of various etiologies were included. Patients underwent a thorough neurological examination and a comprehensive neurophysiological and imaging study with emphasis on fMRI with paradigms.*

Results. *When analyzing the fMRI data, significant activation clusters were detected in five patients in response to some passive paradigms, some of which were comparable to those of healthy subjects.*

Conclusion. *Using the proposed set of fMRI paradigms, we demonstrated the possibility of identifying the phenomenon of “covert cognition” in a Russian-speaking cohort of patients in vegetative state / with unresponsive wakefulness syndrome (1/6), and confirmed by instrumental methods preservation of individual aspects of consciousness in patients in minimally conscious state “minus” (4/4).*

Keywords: *paradigms; the phenomenon of “covert cognition”; cognitive-motor dissociation; prolonged disorders of consciousness; functional magnetic resonance imaging.*

Contact: *Ksenia Aleksandrovna Yatsko; ksenia.a.yatsko@gmail.com*

For reference: *Piradov MA, Yatsko KA, Cherkasova AN, Ryabinkina YuV, Kovyazina MS, Varako NA, Belkin AA, Kremneva EI, Krotenkova MV, Suponeva NA. Results of the application of a set of functional MRI paradigms to diagnose “covert cognition” phenomenon in patients with prolonged disorders of consciousness. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(4):28–34. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-4-28-34*

Область хронических нарушений сознания (ХНС) является одной из самых молодых, но вместе с тем активно развивающихся в современной неврологии. Ее зарождение стало возможным благодаря достижениям реаниматологии [1]. Безусловно, клинический подход к диагностике ХНС был и остается первостепенным. Подробные осмотры пациентов после выхода из комы позволили внедрить основную терминологию в рамках ХНС: вегетативное состояние / синдром ареактивного бодрствования (ВС/САБ) [2], состояние минимального сознания «минус» и «плюс» (СМС- и СМС+) [3]. По мере накопления клинических данных происходило постепенное усовершенствование критериев диагностики этих состояний [4, 5]. В нашей стране была организована Российская рабочая группа по проблемам ХНС. В 2020 г. по результатам первого заседания этой группы был составлен русскоязычный перечень терминов для описания ХНС и обозначены соответствующие им диагностические критерии [6].

Современные возможности инструментальных методов позволили выделить в рамках ХНС еще одну группу пациентов – пациентов со «скрытым сознанием». Термин «скрытое сознание» был впервые использован британским нейробиологом А.М. Оуэном в публикации 2007 г. [7]. Годом ранее под его руководством вышла работа с описанием этого состояния, всколыхнувшая мир исследователей нарушений сознания. В ней была представлена пациентка в ВС/САБ, у которой с помощью метода функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) удалось выявить корректный ответ (изменения BOLD-сигнала, аналогичные таковым у здоровых добровольцев) при предъявлении двух инструкций, направленных на представление игры в теннис и перемещений по дому [8].

Понятие «скрытое сознание» является собирательным, включает в себя несколько модусов проявления сознания и отражает диссоциацию между клинической оценкой

пациента и данными инструментальных исследований. Оно может принимать самые разные формы – от базовой обработки стимулов той или иной модальности до сохранного следования командам и коммуникации. Вариантом «скрытого сознания», которому в последние годы уделяется особое внимание, является когнитивно-моторное разобщение (КМР). Этот термин был введен американским ученым Н. Шиффом в 2015 г. для обозначения тех пациентов, которые клинически подходят под определение ВС/САБ или СМС-, тогда как нейровизуализационные или нейрофизиологические методы исследования демонстрируют, что они способны выполнять инструкции [9]. В России существенный вклад в становление данного направления и его терминологии был внесен группой авторов под руководством А.А. Белкина, продемонстрировавшей эффективность навигационной транскраниальной магнитной стимуляции как метода диагностики КМР [10].

Согласно недавнему метаанализу, «скрытое» следование командам доступно 14% пациентов в ВС/САБ и 32% – в СМС, а наличие церебрального ответа на те или иные стимулы имеется у 26% пациентов в ВС/САБ и 55% – в СМС. Выполнение инструкций чаще отмечается при черепно-мозговой травме, чем при нетравматических поражениях головного мозга (32% против 19%) [11].

Для определения стандарта диагностики «скрытого сознания» проводится большое количество научных работ. В настоящее время преобладающим считается метод событийно-обусловленных исследований (англ. event-related monitoring), под которым подразумевается оценка динамики тех или иных наблюдаемых показателей на фоне предлагаемых парадигм под контролем нейрофизиологического или нейровизуализационного мониторинга.

Парадигмы (задания), применяемые с этой целью, подразделяют на пассивные и активные. Первые направлены на выявление активации головного мозга в ответ на сти-

мулы той или иной модальности (зрительной, слуховой, соматосенсорной, вкусовой, обонятельной), а вторые — в ответ на побуждение к выполнению инструкций. Отдельно подчеркивается важность включения в парадигмы стимулов, которые могли бы вызвать эмоциональный отклик, были бы значимы для пациента [12].

С момента зарождения интереса к феномену «скрытого сознания» большинство исследований по разработке и применению парадигм проводится за рубежом, в основном на англоязычной популяции с учетом ее культурных особенностей, что затрудняет перенос этих парадигм на русскоязычную популяцию и требует предварительного проведения валидационного исследования. Также сохраняется актуальность создания новых парадигм. В этих целях на базе Научного центра неврологии в коллаборации с группой нейропсихологов факультета психологии Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова был разработан комплекс диагностических парадигм для пациентов с ХНС (табл. 1). Разработка осуществлялась с опорой на анализ зарубежных и отечественных фМРТ-исследований «скрытого сознания» [13] и данные общей психологии и нейропсихологии [14].

Представленный комплекс парадигм был апробирован на выборке здоровых добровольцев (n=10) с помощью метода фМРТ. При анализе данных по группе значимые кластеры активации отмечались в шести пассивных парадигмах (№ 2, 3, 4, 5, 8, 9). При индивидуальном анализе наилучшим образом себя зарекомендовали указанные слуховые речевые парадигмы. Подробно эти данные отражены в отдельной статье [15].

Целью настоящей публикации является представление результатов применения предложенного комплекса парадигм для выявления феномена «скрытого сознания» на русскоязычной выборке пациентов с ХНС под контролем метода фМРТ.

Материал и методы. Набор пациентов в рамках данного фрагмента проспективного моноцентрового исследования осуществлялся на базе Научного центра неврологии в отделении анестезиологии и реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии в период с июня 2020 г. по июнь 2021 г. Нейровизуализационное исследование выполнено в отделении лучевой диагностики Научного центра неврологии.

Критериями включения были сформированное ХНС у лиц старше 18 лет со времени завершения продленного нарушения сознания и подписанное информированное согласие законных представителей пациента. **Критериями не включения** послужили тяжелая соматическая патология, наличие противопоказаний и ограничений для проведения МРТ головного мозга (кардиостимуляторы, программируемые вентрикулоперитонеальные шунты, металлические импланты и др.), а также психические нарушения, ограничивающие возможности проведения исследования и восстановительного лечения. **Критериями исключения** являлись декомпенсация соматической патологии во время исследования и отказ законных представителей пациента от дальнейшего участия. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Научного центра неврологии (протокол №1-5/23 от 25.01.2023).

Сотрудниками отделения анестезиологии и реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии Науч-

ного центра неврологии была проанализирована медицинская документация (первичная и запрашиваемая для уточнения) 138 пациентов по трем каналам обращений (ответы на информационные письма; эпикризы пациентов с ХНС, проходивших ранее стационарное лечение в Научном центре неврологии; самообращения). Критериям включения соответствовали 80 человек, из них госпитализировано 14 пациентов, четверо из которых выбыли из исследования по медицинским и техническим причинам (см. рисунок).

Таким образом, в исследование было включено 10 пациентов (семь женщин и три мужчины; средний возраст — $46,2 \pm 13,8$ года), из них шесть — в ВС/САБ и четверо — в СМС-. Средний срок от повреждения головного мозга на момент госпитализации составил 16 мес. У большинства пациентов (n=4) ХНС сформировалось как результат аноксического повреждения головного мозга. Реже встречались метаболическая этиология (n=2) и черепно-мозговая травма вследствие дорожно-транспортного происшествия (n=2) как основные причины развития ХНС. Наиболее редкими причинными факторами в данной группе стали кровоизлияние в головной мозг (n=1) и острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ; n=1). У одного пациента по результатам тщательного анализа медицинской документации и заключения МРТ головного мозга в отделении лучевой диагно-

Таблица 1. *Комплекс парадигм, разработанный для диагностики феномена «скрытого сознания» на русскоязычной популяции пациентов с ХНС*

Table 1. *A set of paradigms developed to diagnose the phenomenon of “covert cognition” in the Russian-speaking population of patients with pDoC*

№	Содержание парадигмы	Характеристика
1	Надавливание на ногтевое ложе указательного пальца правой руки	Пассивные соматосенсорные
2	Написание буквы «М» на животе	
3	Прослушивание звука будильника	Пассивные слуховые неречевые
4	Прослушивание марша Ф. Мендельсона	
5	Прослушивание мелодии песни «В лесу родилась елочка»	
6	Прослушивание смеха ребенка	
7	Прослушивание рассказов на русском и японском языках	Пассивные слуховые речевые
8	Прослушивание собственного имени в рамках эффекта «коктейльной вечеринки»	
9	Прослушивание фрагмента из фильма, содержащего обсценную лексику	
10	Представление перемещений по дому	Активные
11	Представление чистки зубов	
12	Пение про себя песни «В лесу родилась елочка»	

стики Научного центра неврологии была выявлена смешанная этиология (подтверждена вторичная гипоксия у пациента с первично установленной травматической причиной развития ХНС).

За время госпитализации (2 нед) пациентам был проведен тщательный неврологический осмотр, включая многократную оценку по пересмотренной Шкале восстановления после комы (Coma Recovery Scale-Revised, CRS-R), пересмотренной Шкале восприятия болевого стимула при коме (Nociception Coma Scale-Revised, NCS-R), Шкале оцен-

ки сопутствующих заболеваний у ареактивных пациентов (Comorbidities Coma Scale, CoCoS), Шкале оценки инвалидизации (Disability Rating Scale, DRS) и Расширенной шкале исходов Глазго (Glasgow Outcome Scale-Extended, GOSE). Подробная характеристика выборки с данными по шкалам представлена в табл. 2. Нейропсихолог принимал участие в диагностике актуального уровня сознания и разных параметров психической деятельности пациентов.

Всем пациентам выполнялись структурная МРТ и фМРТ головного мозга на томографе Siemens MAGNETOM Verio с величиной магнитной индукции 3 Тл с использованием

8-канальной головной катушки. Протокол сканирования включал следующие импульсные последовательности: режим T2-взвешенных изображений в аксиальной проекции и 3D-T1-взвешенных изображений в сагиттальной проекции. С целью снижения выраженности артефактов от звуков, издаваемых при работе томографа, и для предъявления слуховых стимулов в рамках парадигм использовались специальные МР-совместимые наушники. Пациентке №1 с миоклоническим гиперкинезом в мышцах верхних и нижних конечностей проводилась седация непрерывным введением дексметомидина со скоростью 1 мкг/кг в час с целью минимизации двигательных артефактов под контролем витальных функций при помощи мониторинга артериального давления, пульса и сатурации. Выбор дексметомидина был обусловлен



Схема набора пациентов в исследование
The scheme of patient recruitment to the study

Таблица 2. Клиническая характеристика выборки пациентов с ХНС
Table 2. Clinical characteristics of patients with pDoC

№ пациента	Пол	Возраст, годы	Вид ХНС	Срок, мес	Этиология ХНС*	Оценка по шкале CRS-R	Оценка по шкале NCS-R	Оценка по шкале CoCoS, общий балл	Оценка по шкале DRS, общий балл	Оценка по шкале GOSE
1	Ж	61	ВС/САБ	5	1	5 (1-0-1-1-0-2)	2 (1-0-1)	18	23	2
2	Ж	29	ВС/САБ	2	3	5 (1-0-2-1-0-1)	4 (2-0-2)	13	23	2
3	Ж	69	ВС/САБ	1	4	5 (1-1-1-0-0-2)	3 (2-0-1)	19	23	2
4	Ж	54	ВС/САБ	2	3	5 (1-1-1-0-0-2)	3 (1-0-2)	15	24	2
5	Ж	44	СМС-	8	1	10 (2-3-2-1-0-2)	6 (2-1-3)	13	22	2
6	М	28	СМС-	7	1	9 (1-1-3-2-0-2)	7 (3-1-3)	10	20	2
7	М	38	СМС-	15	6	11 (2-3-2-2-0-2)	4 (2-0-2)	11	23	2
8	М	35	СМС-	9	2	9 (2-3-2-0-0-2)	5 (2-1-2)	14	21	2
9	Ж	49	ВС/САБ	114	1	7 (1-1-2-1-0-2)	1 (0-0-1)	5	23	2
10	Ж	55	ВС/САБ	1	5	4 (1-1-0-0-0-2)	1 (1-0-0)	18	23	2

Примечание. *Этиология ХНС: 1 – аноксическая, 2 – травматическая, 3 – метаболическая, 4 – кровоизлияние в головной мозг, 5 – ОРЭМ, 6 – смешанная.

данными, показывающими, что из всех препаратов для наркоза именно он наименьшим образом влияет на уровень сознания [16].

В ходе фМРТ-исследования пациентам предъявлялся комплекс парадигм, представленный в табл. 1. Последовательность заданий соответствовала нумерации в таблице. Подробная характеристика каждой парадигмы (содержание пассивного и активного блоков, инструкция по выполнению, временные параметры), а также описание сбора данных фМРТ приведены в публикации по апробации парадигм на здоровых добровольцах и идентичны для пациентов [15].

Для обработки данных фМРТ применялся пакет программ SPM12 (Statistical parametric mapping, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, Великобритания). Постобработка состояла из коррекции движений головы пациента с использованием алгоритма трансформации твердого тела, корегистрации функциональных и анатомических данных, пространственной нормализации по пространственной системе координат Монреальского неврологического института и сглаживания функциональных данных. Для составления карт активации посредством повоксельного сравнения использовалась общая линейная модель (general linear model). В результатах будут представлены зоны активации только с $p_{\text{коррект}} < 0,05$ на кластерном уровне. Групповой анализ в отношении пациентов не проводился, так как для выявления феномена «скрытого сознания» нас интересовало наличие значимых кластеров активации на уровне отдельного субъекта, а также в связи с индивидуальными особенностями повреждения головного мозга в каждом конкретном случае.

Результаты. У пациенток №1 и 9 не удалось провести достоверный анализ данных фМРТ из-за крайне выраженных структурных повреждений головного мозга. Данные пациентки №10 были утрачены на этапе их извлечения.

Остальные пациенты оценивались на предмет наличия значимых кластеров активации в ответ на каждую из парадигм комплекса. При визуальном анализе были исключены случаи регистрации ложной активации в проекции верхнего сагиттального синуса. Выявленные у пациентов кластеры были сопоставлены со значимыми кластерами активации, полученными ранее на группе здоровых добровольцев (для шести пассивных парадигм, оказавшихся эффективными в норме). Наличие кластеров, частично соотносимых со среднегрупповыми нормативными данными, в ответ на некоторые пассивные парадигмы отмечалось у пяти пациентов (одного в ВС/САБ, четырех – в СМС-; табл. 3).

Обсуждение. В первую очередь стоит отметить, что, начиная с ранних работ, в этой области сформировался подход, подразумевающий сопостав-

ление церебральной активации, выявляемой у пациентов с ХНС, с активацией, регистрируемой у здоровых людей, в ответ на одни и те же парадигмы [8, 17]. При этом наиболее эффективными считаются задания, которые в норме демонстрируют не только наличие групповой активации, но и ее воспроизводимость на индивидуальном уровне [18]. В соответствии с этим подходом нами были выделены шесть пассивных парадигм, зарекомендовавших себя при групповом анализе данных здоровых добровольцев, две из которых наиболее эффективны на уровне отдельного субъекта. Затем было проведено сопоставление данных фМРТ пациентов с нормативными именно по этим шести пассивным парадигмам. В результате было выявлено пять пациентов с ХНС (один в ВС/САБ, четыре – в СМС-), которые продемонстрировали значимые кластеры активации, частично соотносимые со среднегрупповыми в норме, в ответ на некоторые из этих парадигм.

Как указывалось ранее, феномен «скрытого сознания» является неоднородным. Пассивные парадигмы направлены на оценку сохранности у пациентов способности к восприятию стимулов той или иной модальности, о которой судят на основании церебральной активации вторичных и третичных ассоциативных областей головного мозга. Они в большей степени применимы к пациентам с клинически установленным диагнозом ВС/САБ. При отсутствии признаков поведенческого реагирования на любые стимулы наличие такой активации демонстрирует тот самый феномен «скрытого сознания». В нашем исследовании он был выявлен у одного из шести пациентов в ВС/САБ (16%).

Таблица 3. Результаты предъявления парадигм пациентам с ХНС под контролем фМРТ

Table 3. The results of presenting paradigms to patients with pDoC under the control of the fMRI method

Номер парадигмы	Номер пациента											
	1	2**	3**	4**	5**	6	7	8**	9**	10	11	12
1	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-/+
4*	-	+/-	+/-	+/-	-	-	-/+	+	+	-	-	-/+
5*	-/+	+	+/-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
6*	-	-	-	+	+	-/+	-	+	+	-	-/+	-/+
7*	-	+/-	+	+	+	-/+	-/+	-	-	-	-	-
8*	-	+	+/-	+/-	-	-	-	-	-	-	-/+	-
9	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
10	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Примечание. «+» – наличие значимых кластеров активации, частично соотносимых со среднегрупповыми данными здоровых добровольцев; «+/-» – наличие значимых кластеров активации в зонах, отличных от среднегрупповых данных здоровых добровольцев; «-/+» – наличие значимых кластеров активации в парадигмах, оказавшихся неэффективными при групповом анализе данных здоровых добровольцев; «-» – отсутствие значимых кластеров активации; «--» – невозможность анализа данных. Звездочкой (*) выделены номера парадигм, в которых у здоровых добровольцев при групповом анализе были выявлены значимые кластеры активации; двумя звездочками (**) выделены номера пациентов, продемонстрировавших значимые результаты при сравнении с нормативными данными.

Пациенты в СМС-, в соответствии с диагностическими критериями, способны поведенчески реагировать на те или иные внешние стимулы [6]. В их случае активация в ответ на пассивные парадигмы выступает скорее в качестве инструментального подтверждения сохранности остаточных проявлений когнитивного функционирования. В нашей работе такое подтверждение было получено у каждого из четырех пациентов в СМС- (100%). Стоит отметить, что не все пассивные парадигмы оказались у них одинаково эффективными. Так, соматосенсорная парадигма выявила кластеры активации, соотносимые с нормативными, у двух из четырех пациентов в СМС- (без учета данных нормы — у трех из четырех), слуховые неречевые парадигмы — у трех из четырех (без учета данных нормы — у всех четверых), а слуховые речевые — только у одного из четырех пациентов (без учета данных нормы — аналогично). Это указывает на важность применения парадигм, направленных на разные модальности. Необходим дальнейший анализ клинических случаев этих пациентов для сопоставления поведенческой и инструментальной реактивности на стимулы с целью более полного охвата сохраненных компонентов их когнитивной сферы.

Обратим внимание на то, что и в данных здоровых добровольцев наблюдался разброс в эффективности этих пассивных парадигм на индивидуальном уровне [15]. Он может быть связан с длительностью проведения исследования (общее время предъявления парадигм составило 40 мин 42 с). Даже в норме при долгом выполнении однотипных заданий у людей могут возникать пресыщение, истощаемость и колебания внимания. А для пациентов с ХНС, помимо этого, характерны переходы из состояния бодрствования в состояние сна, а также флуктуации уровня сознательной деятельности в течение периода бодрствования. Таким образом, исследование могло быть проведено в тот момент, когда пациент не мог продемонстрировать свои когнитивные возможности в полной мере. С целью контроля за пребыванием пациента в состоянии бодрствования в качестве рекомендации для последующих исследований можно предложить использование электроэнцефалографии, совместимой с проведением фМРТ. Кроме этого, нужно учитывать факт наличия медикаментозной седации, которая, несмотря на выбранный препарат, может в легкой степени влиять на состояние когнитивной сферы. В представленном фрагменте исследования она потребовалась одной пациентке в ВС/САБ и не сыграла существенной роли, так как данные фМРТ в ее случае оказались недоступны для обработки из-за грубых повреждений головного мозга. Структурные изменения мозга вследствие первичного поражения (область гематом,

ишемии, травмы) выступают еще одним фактором, осложняющим проведение исследования у пациентов с ХНС. Все эти ограничения могут приводить к наличию у пациентов ложноотрицательных результатов в ответ на те или иные парадигмы или на весь комплекс в целом. Таким образом, отсутствие активации не может быть использовано в качестве доказательства отсутствия сознания или отдельных его проявлений.

Обсуждаемый подход к диагностике «скрытого сознания», безусловно, важен, но оставляет за рамками рассмотрения случаи регистрации у пациентов активации, которая не соотносится с нормативной. При этом у пациентов с ХНС, с учетом выраженных повреждений головного мозга, может наблюдаться изменение функциональных систем, обеспечивающих реализацию той или иной психической функции, вовлечение в процесс иных мозговых структур. Кроме этого, из-за отсутствия среднегрупповых кластеров и высокой межиндивидуальной изменчивости у здоровых добровольцев вне фокуса анализа оказались остальные шесть парадигм комплекса (включая три активные). А именно активные парадигмы позволяют с большей степенью достоверности указывать на сохранность сознания. Согласно представленным результатам, некоторые пациенты продемонстрировали кластеры активации в ответ на эти парадигмы, однако их сравнение с нормативными провести невозможно. Таким образом, подход сопоставления активации в норме и при наличии ХНС имеет ряд ограничений, в связи с чем требуется разработка альтернативных способов выявления феномена «скрытого сознания» и его варианта КМР. Один из таких способов в отношении активных парадигм будет представлен в последующих публикациях авторов.

Заключение. В результате проведенного исследования была показана возможность выявления феномена «скрытого сознания» на русскоязычной выборке пациентов с ХНС с помощью предложенного комплекса парадигм фМРТ. У одного из шести пациентов с клинически установленным диагнозом ВС/САБ были выявлены признаки «скрытого сознания». У всех четырех пациентов с клинически установленным диагнозом СМС- было получено инструментальное подтверждение сохранности отдельных аспектов сознания.

Благодарности

Авторы выражают благодарность сотрудникам отделения анестезиологии и реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии и отделения лучевой диагностики ФГБНУ «Научный центр неврологии».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Schnakers C, Laureys S. Coma and Disorders of Consciousness. Springer International Publishing; 2018. 293 p. doi: 10.1007/978-3-319-55964-3
2. Jennett B, Plum F. Persistent vegetative state after brain damage. A syndrome in search of a name. *Lancet*. 1972 Apr 1;1(7753):734-7. doi: 10.1016/s0140-6736(72)90242-5
3. Giacino JT, Ashwal S, Childs N, et al. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology*. 2002 Feb 12;58(3):349-53. doi: 10.1212/wnl.58.3.349
4. Fins JJ, Bernat JL. Ethical, palliative, and policy considerations in disorders of consciousness. *Neurology*. 2018 Sep 4;91(10):471-5. doi: 10.1212/WNL.0000000000005927. Epub 2018 Aug 8.
5. Recommendations for use of uniform nomenclature pertinent to patients with severe alterations in consciousness. American Congress of Rehabilitation Medicine. *Arch Phys Med Rehabil*. 1995 Feb;76(2):205-9. doi: 10.1016/s0003-9993(95)80031-x. Erratum in: *Arch Phys Med Rehabil*. 1995 Apr;76(4):397.
6. Пирадов МА, Супонева НА, Вознюк ИА и др.; Российская рабочая группа по проблемам хронических нарушений сознания. Хронические нарушения сознания:

терминология и диагностические критерии. Результаты первого заседания Российской рабочей группы по проблемам хронических нарушений сознания. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2020;14(1):5-16. doi: 10.25692/ACEN.2020.1.1 [Piradov MA, Suponeva NA, Voznyuk IA, et al; Russian workgroup on chronic disorders of consciousness. Chronic disorders of consciousness: terminology and diagnostic criteria. The results of the first meeting of the Russian Working Group for Chronic Disorders of Consciousness. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi nevrologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2020;14(1):5-16. doi: 10.25692/ACEN.2020.1.1 (In Russ.)].

7. Owen AM, Coleman MR, Boly M, et al. Using functional magnetic resonance imaging to detect covert awareness in the vegetative state. *Arch Neurol*. 2007 Aug;64(8):1098-102. doi: 10.1001/archneur.64.8.1098

8. Owen AM, Coleman MR, Boly M, et al. Detecting awareness in the vegetative state. *Science*. 2006 Sep;313(5792):1402. doi: 10.1126/science.1130197

9. Schiff ND. Cognitive Motor Dissociation Following Severe Brain Injuries. *JAMA Neurol*. 2015 Dec;72(12):1413-5. doi: 10.1001/jama-neurol.2015.2899

10. Белкин ВА, Поздняков ДГ, Белкин АА. Диагностика феномена когнитивно-моторного разобщения у пациентов с хроническими нарушениями сознания. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(Прил. 3):46-51. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-46-51 [Belkin VA, Pozdnyakov DG, Belkin AA. Diagnosis of the phenomenon of cognitive-motor dissociation in patients with chronic

consciousness disorders. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(Suppl. 3):46-51. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-46-51 (In Russ.)].

11. Kondziella D, Friberg CK, Frokjaer VG, et al. Preserved consciousness in vegetative and minimal conscious states: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 May;87(5):485-92. doi: 10.1136/jnnp-2015-310958. Epub 2015 Jul 2.

12. Kondziella D, Bender A, Diserens K, et al. European Academy of Neurology guideline on the diagnosis of coma and other disorders of consciousness. *Eur J Neurol*. 2020 May;27(5):741-56. doi: 10.1111/ene.14151. Epub 2020 Feb 23.

13. Черкасова АН, Яцко КА, Ковязина МС и др. Выявление феномена «скрытого сознания» у пациентов с хроническими нарушениями сознания: обзор данных фМРТ с парадигмами. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2023;73(3):291-310. doi: 10.31857/S0044467723030048 [Cherkasova AN, Yatsko KA, Kovyazina MS, et al. Detection of the “covert cognition” phenomenon in patients with chronic disorders of consciousness: a review of fMRI data with paradigms. *Zhurnal vysshei nervnoi deyatel'nosti imeni I.P. Pavlova = I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity*. 2023;73(3):291-310. doi: 10.31857/S0044467723030048 (In Russ.)].

14. Черкасова АН, Яцко КА, Ковязина МС и др. Разработка комплекса парадигм фМРТ для выявления феномена «скрытого сознания»: нейропсихологические аспекты. *Национальный психологический журнал*. 2024;19(2):68-80. doi: 10.11621/npj.2024.0206

[Cherkasova AN, Yatsko KA, Kovyazina MS, et al. Development of a set of fMRI paradigms to detecting the “covert cognition” phenomenon: neuropsychological aspects. *Natsional'nyi psikhologicheskii zhurnal = National Psychological Journal*. 2024;19(2):68-80. doi: 10.11621/npj.2024.0206 (In Russ.)].

15. Черкасова АН, Яцко КА, Ковязина МС и др. Апробация на выборке здоровых добровольцев комплекса парадигм фМРТ для выявления феномена «скрытого сознания». *Вестник Московского университета. Серия 14. Психология*. 2024;47(2):219-42. doi: 10.11621/LPJ-24-22 [Cherkasova AN, Yatsko KA, Kovyazina MS, et al. Testing a set of fMRI paradigms to detecting the “covert cognition” phenomenon on a sample of healthy volunteers. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 14. Psikhologiya = Lomonosov Psychology Journal*. 2024;47(2):219-42. doi: 10.11621/LPJ-24-22 (In Russ.)].

16. Kim WH, Cho D, Lee B, et al. Changes in brain activation during sedation induced by dexmedetomidine. *J Int Med Res*. 2017 Jun;45(3):1158-67. doi: 10.1177/0300060517705477. Epub 2017 May 8.

17. Coleman MR, Davis MN, Rodd JM, et al. Towards the routine use of brain imaging to aid the clinical diagnosis of disorders of consciousness. *Brain*. 2009 Sep;132(Pt 9):2541-52. doi: 10.1093/brain/awp183

18. Boly M, Coleman MR, Davis MN, et al. When thoughts become action: an fMRI paradigm to study volitional brain activity in non-communicative brain injured patients. *Neuroimage*. 2007 Jul;36(3):979-92. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.02.047. Epub 2007 Mar 13.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
06.03.2024/12.06.2024/13.06.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Пирадов М.А. <https://orcid.org/0000-0002-6338-0392>
Яцко К.А. <https://orcid.org/0000-0002-3014-4350>
Черкасова А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-7019-474X>
Рябинкина Ю.В. <https://orcid.org/0000-0001-8576-9983>
Ковязина М.С. <https://orcid.org/0000-0002-1795-6645>
Варако Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-8310-8169>
Белкин А.А. <https://orcid.org/0000-0002-0544-1492>
Кремнева Е.И. <https://orcid.org/0000-0001-9396-6063>
Кротенкова М.В. <https://orcid.org/0000-0003-3820-4554>
Супонева Н.А. <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>