

## Прогноз выхода из вегетативного состояния

Ю. И. Вайншенкер<sup>1\*</sup>, Н. В. Цыган<sup>2,3,4</sup>,  
М. М. Одинак<sup>2</sup>, И. В. Литвиненко<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Институт экспериментальной медицины,  
Россия, 197376, г. Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, д. 12

<sup>2</sup> Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова,  
Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

<sup>3</sup> Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова  
Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»,  
Россия, 188300, Ленинградская обл., г. Гатчина, мкр. Орлова роща, д. 1

<sup>4</sup> Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»,  
Россия, 123182, г. Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1

**Для цитирования:** Ю. И. Вайншенкер, Н. В. Цыган, М. М. Одинак, И. В. Литвиненко. Прогноз выхода из вегетативного состояния. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (6): 13–24. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-6-13-24> [На русск. и англ.]

\*Адрес для корреспонденции: Юлия Исааковна Вайншенкер, [juliavajn@mail.ru](mailto:juliavajn@mail.ru)

### Резюме

Прогноз выхода из вегетативного состояния (ВС) во многом остается неразработанным.

**Цель.** Установить значимость прогноза выхода из ВС, сформированного при клиническом сопоставлении данных ПЭТ с 18 фтордезоксиглюкозой (ПЭТ18-ФДГ) и МРТ (СКТ).

**Материалы и методы.** Ретроспективно, в сплошной выборке из 39 больных, находившихся в ВС разной этиологии более 2 мес. от времени повреждения мозга (из них в хроническом ВС — 18 человек), анализировали результаты сопоставления данных ПЭТ и МРТ (СКТ) головного мозга, а также ряда других прогностических критериев и катамнеза через 6 мес. — 7 лет (CRS-R). Использовали попарное сравнение групп (уровень значимости  $p < 0,05$ ) и, дополнительно, множественное сравнение для трех групп (поправка Бонферрони для трех групп,  $p < 0,017$ ).

**Результаты.** Выделили три варианта нейровизуализационных сопоставлений: I — площадь функциональных нарушений превышала структурные, II — полное совпадение нарушений, III — смешанный. Вариант I (69% случаев) встречали чаще, чем II (18%), и чем III (13%),  $p < 0,001$ . Различий по этиологии, срокам ВС, баллам CRS-R, полу и возрасту пациентов, распределенных по вариантам этих сопоставлений, не установили. Исход при I варианте (все вышли из ВС) был лучше, чем при II и III вариантах,  $p < 0,001$ , а при III — лучше, чем при II (все остались в ВС),  $p = 0,018$ . В целом прирост общего балла CRS-R составил при варианте I —  $12,1 \pm 4,46$  (4–19, [Me=12],  $n=27$ ), при II —  $0 \pm 1,54$  (–2–1, [0],  $n=7$ ), при III —  $5,20 \pm 4,09$  (1–10, [4],  $n=5$ ). При варианте I улучшение было более выраженным у пациентов с нехроническим ВС, чем с хроническим ВС,  $p = 0,003$ .

**Заключение.** Клиническое сопоставление ПЭТ/МРТ (СКТ)-данных показало возможность прогнозировать выход из ВС в 87% случаев. Подтвержденный ретроспективно благоприятный прогноз (вариант I) составил 69%, неблагоприятный (вариант II) — 18%, причем независимо от других прогностических критериев, включая хроническое ВС. Это подтверждает правильность нейрофизиологического обоснования и целесообразность практического применения предлагаемого способа прогнозирования.

**Ключевые слова:** хроническое нарушение сознания; хроническое вегетативное состояние; выход из вегетативного состояния; прогнозирование; потенциал восстановления сознания

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Благодарности.** Авторы выражают признательность академику РАН С. В. Медведеву и всем сотрудникам Института мозга человека им. Н. П. Бехтеревой Российской академии наук, участвовавшим в обследовании и лечении пациентов.

## Prognosis for Recovery from a Vegetative State

Yulia I. Vainshenker<sup>1\*</sup>, Nikolay V. Tsygan<sup>2,3</sup>, Miroslav M. Odinak<sup>2</sup>, Igor V. Litvinenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institute of experimental medicine,  
12 Akad. Pavlov Str., 197376, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Kirov Military Medical Academy,  
6 Akad. Lebedev Str., 194044 Saint Petersburg, Russia

<sup>3</sup> Konstantinov St. Petersburg Institute for Nuclear Physics, National Research Center «Kurchatov Institute»,  
1 Orlova roshcha mkr., 188300 Gatchina, Leningrad region, Russia

<sup>4</sup> National Research Center «Kurchatov Institute»,  
1 Akad. Kurchatova Sq., 123182 Moscow, Russia

## Summary

The prognosis for recovery from a vegetative state (VS) remains underdeveloped.

**Objective.** To determine the feasibility of prognosis for recovery from a vegetative state based on clinical comparison of 18-fluorodeoxyglucose-PET (18FDGPET) and MRI (SCT) data.

**Materials and methods.** We compared and analyzed retrospectively cerebral PET and MRI (SCT) scans and relevant prognostic criteria (including revised coma recovery scale — CRS-R scores) prospectively during 6–84 months of follow-up in a cohort of 39 VS patients. All VS cases were of different etiologies, lasting for more than 2 months after brain damage (including 18 patients in chronic VS).

Pairwise comparison of groups was used (significance level  $P < 0.05$ ) and multiple comparison for three groups with a Bonferroni correction at  $P < 0.017$  was employed.

**Results.** Three patterns were identified when comparing 18FDGPET and MRI (SCT) neuro-images: pattern I — the area of functional alterations was larger than the area of structural damage, pattern II — complete matching of areas of structural and functional alterations, III — mixed pattern. Pattern I (69% of cases) was more common than patterns II (18%), and III (13%),  $P < 0.001$ . There were no differences in VS etiology, VC duration, CRS-R scores, patients' gender and age between the groups of patients each falling into one of patterns. The outcome in a group with pattern I patients (all of them recovered from VS) was better than in other two groups exhibiting patterns II or III, each,  $P < 0.001$ . In a group of patients with pattern III the recovery was better than in pattern II (all patients remained in VS),  $P = 0.018$ . The increases in the total CRS-R score values were as follows:  $12,1 \pm 4,46$ ;  $Me = 12$  (4–19),  $N = 27$  (patients with a pattern I);  $0 \pm 1,54$  (–2–1,  $Me = 0$ ,  $N = 7$  (patients with a pattern II); and  $5,20 \pm 4,09$ ;  $Me = 4$  (1–10),  $N = 5$  (patients with a pattern III). Significant increases in neurological improvement were revealed in pattern I patients with non-chronic VS versus chronic VS,  $P = 0.003$ .

**Conclusion.** Clinical comparison of PET/MRI (SCT) data showed certain potential to predict patient's recovery from VS in 87% of cases. A retrospectively confirmed favorable prognosis in patients with pattern I was established in 69% cases, unfavorable (pattern II patients) was defined in 18% cases, regardless of other prognostic criteria, including chronic VS. Therefore, the data confirms the feasibility and clinical relevance of neurophysiological justification as a candidate approach for evaluating the prospect of recovering patients from VS.

**Keywords:** *chronic disorders of consciousness; chronic vegetative state; recovery from a vegetative state; prediction; potential for recovery of consciousness*

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgments.** The authors are grateful to Academician of RAS Svyatoslav V. Medvedev and all staff members of IHB RAS who participated in the examination and treatment of the patients.

Read the full-text English version at [www.reanimatology.com](http://www.reanimatology.com)

## Введение

Значительные успехи экстренной медицины в лечении острых тяжелых повреждений головного мозга имеют, как оказалось, обратную сторону. С повышением выживаемости отмечен рост инвалидизации, включая наиболее тяжелые и все еще недостаточно понятные случаи — хронические нарушения сознания (ХНС) (*англ.* Prolonged disorders of consciousness) [1, 2]. Под ХНС, диагностируемым через 4 нед. от повреждения мозга, понимают первые этапы выхода из комы: вегетативное состояние (ВС) — восстановление бодрствования без признаков осознанности, а также состояние малого сознания (СМС) — появление минимальных признаков осознанных поведенческих реакций, по выраженности которых выделяют СМС- и СМС+. Следующий этап — выход из СМС (ВСМС) — появление функциональной коммуникации, уже не относится к ХНС [1, 3, 4].

ВС, как и любой этап выхода из комы, может оказаться финалом восстановления сознания, хотя дожитие пациента может продолжаться годами и десятилетиями, что влечет за собой множество медико-социальных, экономических, а также этических проблем [2, 4–6]. В этой связи прогнозирование исхода, особенно по части улучшения сознания, становится важнейшим вопросом [4, 6, 7]. За последние два де-

сятилетия достигнут значительный прогресс в диагностике, прогнозировании и содействии восстановлению сознания у пациентов с ХНС [8]. Однако при целом арсенале прогностических факторов и критериев, предложенных на основе фактически всех применяемых для изучения ХНС методов диагностики, многие из которых непрерывно усложняются [7–11], высокодостоверного патогенетически и клинически обоснованного прогноза, как и лечения, не разработано [3, 4]. Ключевыми прогностическими критериями остаются клиничко-эпидемиологические [4]. В значительной мере это обусловлено отсутствием общепризнанной нейрофизиологической концепции, объясняющей механизмы формирования ВС и выхода из него [12].

Несмотря на то, что эмпирический подход без опоры на патогенез может нивелировать прогностическую составляющую полученных данных [13], прорыв в вопросах прогнозирования ожидают от мультицентровых исследований, а также комплексного подхода, особенно с использованием методов неактивационной функциональной нейровизуализации [14–16]. Рассматривая ВС с позиции теории Н. П. Бехтерева об устойчивом патологическом состоянии (УПС) мозга, нами ранее [17] было предложено использовать сопоставление визуализируемых структурных (МРТ, СКТ) и функциональных

ПЭТ с 18 — фтордезоксиглюкозой (ПЭТ 18ФДГ) нарушений головного мозга для определения потенциала восстановления сознания. Притом, что этот параметр является основополагающим при формировании значимого прогноза [8], эффективность такого прогнозирования не была установлена.

*Цель исследования* — установить значимость прогноза выхода из ВС, сформированного при клиническом сопоставлении данных ПЭТ 18ФДГ и МРТ (СКТ).

## Материал и методы

Выполнили ретроспективный анализ и сопоставление данных ПЭТ 18ФДГ и МРТ (СКТ), а также ряда известных прогностических факторов, критериев и катамнеза у пациентов с ХНС (ВС), в 2007–2016 гг. поступивших для комплексного пошагового обследования и лечения в отделении анестезиологии-реанимации на базе клиники Института мозга человека им. Н. П. Бехтерева Российской академии наук (ИМЧ РАН; ИИВ RAS). Все виды обследования и лечение осуществляли при наличии письменного добровольного информированного согласия от родственников/опекунов пациентов. Протокол комплексных пошаговых исследований и лечения был одобрен Комитетом по Этике и Ученым Советом ИМЧ РАН.

Оценивали сплошную выборку из 39 пациентов в ВС, которым при первой госпитализации в ИМЧ РАН до начала специализированного лечения выполняли ПЭТ 18ФДГ и МРТ (или СКТ при противопоказаниях к МРТ) при уточненной оценке психоневрологического статуса, что принимали за исходные показатели.

Критерием невключения считали неизвестный катамнез. Катамнез оценивали через 6 мес. и далее (до 7 лет), определяя максимально достигнутый за этот период уровень сознания. Длительность одной госпитализации в ИМЧ РАН составляла не менее 1 мес. (1–3 мес.). Повторные госпитализации, в том числе неоднократно со всем комплексом обследований, имели место у 26 больных.

Распределение больных в ВС по этиологии, срокам, с выделением хронического ВС (при травматической этиологии >12 мес. от поражения мозга, при нетравматической >3 мес.), а также определение уровня и динамики сознания по пересмотренной шкале восстановления после комы (Coma Recovery Scale-Revised, CRS-R), проводили в соответствии с международными требованиями и критериями, рекомендуемыми в РФ [1, 3, 4, 18].

Из 39 пациентов (женщин — 13, мужчин — 26; возраст  $29,8 \pm 10,5$  лет (min 14 — max 54,  $Me=27$ ), травматическое ВС (ВСт) установили у 23, нетравматическое (ВСнт) — у 16.

У 18 пациентов (ВСт — 9, ВСнт — 9) имело место хроническое ВС. При ВСт его фактические сроки со-

ставляли от 18 мес. до 10 лет от повреждения мозга, а при ВСнт — от 6 мес. до 5 лет.

У остальных — 21 пациент (ВСт — 14, ВСнт — 7), срок ВС составил >2 мес. (до 12 мес. при ВСт, до 3 мес. при ВСнт) от повреждения мозга; далее для четкости изложения его обозначили как нехроническое ВС.

Причиной ВСнт послужило гипоксическое-ишемическое, аноксическое повреждение мозга — у 13, воспалительное — у 2, токсическое — у 1 пациента. Черепно-мозговая травма у всех 23 пациентов с ВСт была тяжелой (ушиб головного мозга тяжелой степени с/без сдавления мозга у 23, диффузное аксональное повреждение II–III степени у 20), из них 17 перенесли различные нейрохирургические вмешательства. До госпитализации в ИМЧ РАН все 39 пациентов получали интенсивное лечение в специализированных стационарах не менее 2 мес. от момента повреждения мозга, а затем госпитализировались как по поводу развития жизнеугрожающих осложнений, так и для нерегулярных попыток реабилитации (реже). В остальное время пациенты находились дома или учреждениях по уходу. В первые 6 мес. ВС у всех больных регистрировали различные осложнения (гнойно-септические — у 39, синдром пароксизмальной симпатической гиперактивности — у 39, гипертензионно-гидроцефальный синдром — у 17, эпилептический синдром — у 18 и прочее). У всех 18 пациентов в хроническом ВС по данным неоднократных МРТ (СКТ) отмечалась прогрессирующая атрофия мозгового вещества различной степени, в том числе захватывающая таламус, подкорковые ядра, мозжечок; об изменении (улучшении) сознания с момента выхода из комы по медицинским документам не сообщалось. Бензодиазепиновый тест [12] был проведен у 11 пациентов. На момент госпитализации в ИМЧ РАН состояние всех пациентов было тяжелым, витальные функции компенсированы.

МРТ проводили на томографах 1,5 Тесла (General Electric) — до 2009 г. и 3 Тесла (Philips Achieva 3T) — с 2009 г. Использовали импульсные последовательности: T2 ВИ (взвешенные изображения); T2 FLAIR ВИ; T1 ВИ нативное и, при необходимости, с контрастным усилением (Gadadiomide (Omniscan)). СКТ проводили на сканере Gemini TF Base (Philips, Голландия).

Для проведения ПЭТ 18ФДГ использовали ПЭТ томографы PC2048-15B (Scanditronix), Gemini TF Base (Philips).

Функциональное состояние мозга в его отдельных областях определяли по скорости метаболизма глюкозы (СМГ) с оценкой изображений в каждой серии исследований визуальным и полуколичественным методом. Если СМГ находилась в пределах физиологической вариабельности [19] определяли «норму», если СМГ выходила за рамки референтных значений (степень нарушения не учитывали) — «нарушение». Исследование проводили стандартно в одинаковых условиях. Соответствие (совпадение/несовпадение) областей структурных нарушений (МРТ,

СКТ) и функциональных нарушений (ПЭТ) в отдельных областях мозга проводили визуально. В частности, определяли области функциональных нарушений (ПЭТ) и области структурного поражения (МРТ 1,5Т или МРТ 3Т или СКТ), после чего сопоставляли их между собой с опорой на топографическую анатомию мозга. При этом, совпадение функциональных и структурных нарушений констатировали при совпадении анатомической локализации очага соответствующих нарушений (с точностью до частей отдельных структур — извилин, подкорковых ядер, ствола мозга, определяемых по общепринятым известным анатомическим ориентирам) и различии площади нарушений не более чем на 15–20%. В отдельных случаях (когда площадь нарушений была незначительна), для уточнения могли проводить совмещение изображений разных модальностей (так называемый Fusion) при помощи коммерческого программного обеспечения последнего поколения и количественное сопоставление площадей областей поражения, определяемых на ПЭТ и МРТ(СКТ) изображениях. В тех случаях, когда было возможно провести повторные (многократные) ПЭТ исследования, наличие динамики изменений метаболических нарушений между последовательными ПЭТ сканированиями констатировали при увеличении/снижении метаболизма, превышающем физиологическую вариабельность этого показателя для соответствующей структуры (обычно — 7–15% [19]) и/или изменении площади нарушения СМГ более чем на 20–25%.

Варианты лечения пациентов не учитывали. Лечение осуществляли с учетом клинической необходимости, что в целом согласуется с актуальными руководствами и рекомендациям [3, 4, 20, 21]. При этом дополнительно проводили диагностику и лечение маломанифестной инфекции [22], а при лечении генерализованной спастичности-дистонии приме-

няли высокодозную мультипаттерную ботулинотерапию (IncobotulinumtoxinA) [23].

Клинические данные анализировали с помощью системы Statistica for Windows V11.0 (Serie 0112, SN — AXA207F396330FA-5) Использовали непараметрические методы. Частотные показатели сравнивали с помощью критериев  $\chi^2$  и  $\chi^2$  с поправкой Йетса (для малых групп), критерия Фишера. Для оценки количественных параметров рассчитывали средние значения, ошибки средних, среднеквадратические отклонения, размах разброса данных (min–max), медианы [median], использовали описательную статистику (абсолютная и относительная частоты, соотношения). Количественные показатели сравнивали с помощью критериев Манна–Уитни, Вальда, медианного  $\chi^2$ . Все сравнения выполнили при попарном сравнении групп (значимыми считали отличия при  $p < 0,05$ ). В качестве дополнительного подтверждения ряда закономерностей применяли множественное сравнение групп, используя поправку Бонферрони для трех групп, значимыми считали отличия при  $p < 0,017$ . Рассчитывали коэффициенты ранговой корреляции Спирмена.

## Результаты

При клиническом сопоставлении данных ПЭТ и МРТ (СКТ) выделили 3 следующих варианта (без учета топики) повреждения мозга.

Вариант I: площадь области нарушения энергетического метаболизма превышала площадь области структурного повреждения. Наряду с грубым снижением (вплоть до отсутствия) метаболизма непосредственно в областях структурных повреждений, перифокально и/или в визуально сохранных областях мозга также имелись его нарушения различной степени (рис.).

Вариант II: площадь области нарушения энергетического метаболизма полностью со-

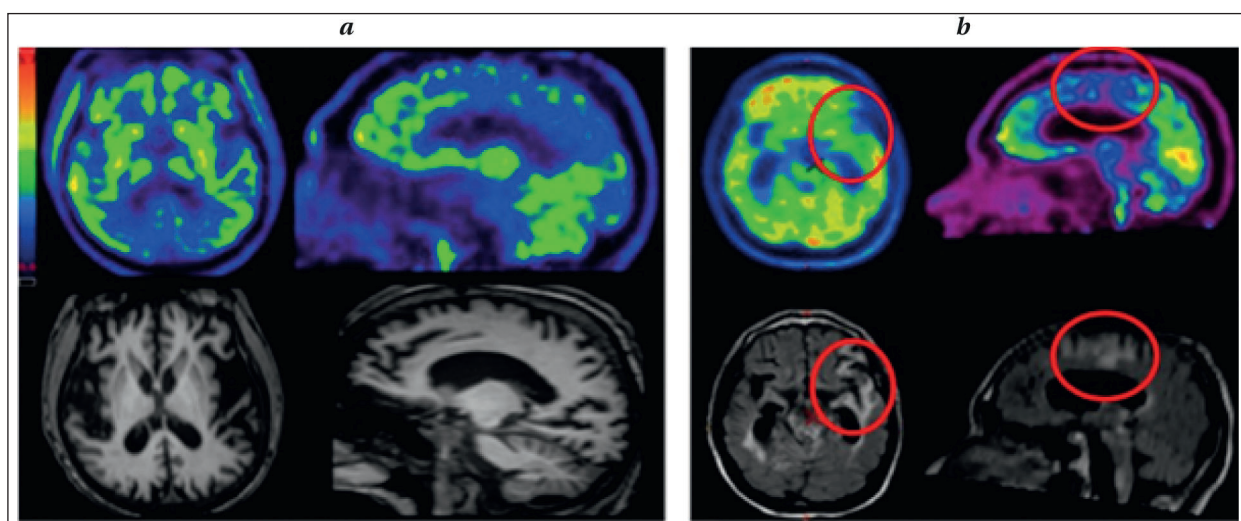


Рис. Стандартная оценка и сопоставление индивидуальных изображений ПЭТ 18ФДГ (верхний ряд) и МРТ / СКТ (нижний ряд) для формирования прогноза.

**Примечание.** *a* — вариант I (благоприятный прогноз): области сниженного метаболизма глюкозы (ПЭТ) значительно обширнее соответственных областей структурных повреждений (МРТ, Т1); *b* — вариант II (неблагоприятный прогноз): области сниженного метаболизма глюкозы (ПЭТ) совпадают с областями структурных повреждений (СКТ). В момент обследования оба пациента в хроническом травматическом ВС.

**Таблица. Варианты ПЭТ / МРТ (СКТ) сопоставлений: встречаемость, характеристики и исходы ВС.**

Показатели, ед. измерений	Значения показателей при вариантах сопоставления, n=39			p		
	I	II	III	I/II	I/III	III/II
Встречаемость, n (%)	27 (69)	7 (18)	5 (13)	<0,001; <0,017	<0,001; <0,017	>0,05; >0,017
Характеристика случаев ВС						
Пол (женщины : мужчины), n	9 : 18	2 : 5	2 : 3	>0,05; >0,017	>0,05; >0,017	>0,05; >0,017
Возраст, лет	30,44±9,85	31,28±13,90	24,40±9,15	>0,05;	>0,05;	>0,05;
M±σ (min-max), [Me]	(17-54), [27]	(15-54), [26]	(14-39), [23]	>0,017	>0,017	>0,017
ВСнх : ВСх, n	14 : 13	4 : 3	3 : 2	>0,05; >0,017	>0,05; >0,017	>0,05; >0,017
ВСт : ВСнт, n	15 : 12	4 : 3	4 : 1	>0,05; >0,017	>0,05; >0,017	>0,05; >0,017
CRS-R, общий балл,	4,11±1,37	4,0±0,82	3,80±1,64	>0,05;	>0,05;	>0,05;
M±σ (min-max), [Me]	(1-6), [4]	(3-5), [4]	(2-6), [3]	>0,017	>0,017	>0,017
Катамнез: Δ CRS-R, M±σ (min-max) [Me]						
Все случаи ВС	12,1±4,46	0±1,54	5,20±4,09	<0,001; <0,017	<0,01; <0,017	<0,05; >0,017
ВСнх	14,28±4,45	0,25±1,15	4,33±4,93	<0,001; <0,017	<0,001; <0,017	>0,05; >0,017
ВСх	9,77±3,19	0,33±0,58	6,50±3,53	<0,001; <0,017	>0,05; >0,017	>0,05; >0,017
p <sup>ВСнх/ВСх</sup>	<0,01	>0,05	>0,05*	—	—	—
Катамнез: максимальный уровень сознания						
Остались в ВС:	0 : 27	7 : 0	2 : 3	<0,001; <0,017	<0,001; <0,017	<0,05; >0,017*
Вышли из ВС все случаи ВС, n						
СМС- : СМС+ : ВСМС						
Все случаи ВС, n	7 : 14 : 6	0 : 0 : 0	2 : 1 : 0	н/п	н/п	н/п
ВСнх, n	1 : 8 : 5	0 : 0 : 0	1 : 0 : 0	н/п	н/п	н/п
ВСх, n	6 : 6 : 1	0 : 0 : 0	1 : 1 : 0	н/п	н/п	н/п

**Примечание.** ВС — вегетативное состояние; нх/х — нехроническое/хроническое; т/нт — травматическое/нетравматическое; СМС-/+ — состояние минимального сознания «минус/плюс»; ВСМС — выход из состояния минимального сознания; CRS-R — пересмотренная шкала восстановления после комы; ΔCRS-R — прирост общего балла CRS-R; н/п — не проводили. Уровень статистической значимости (p) при попарном сравнении групп: <0,001 — мощное различие; <0,01 — выраженное различие; <0,05 — различие; >0,05 — нет различия; >0,05\* — тенденция к различию (p=0,052). Дополнительно с поправкой Бонферрони для трех групп: <0,017 — значимое различие; >0,017 — нет различия; >0,017\* — тенденция к различию (p=0,018). Точные значения p представили в тексте.

ответствовала и/или была меньше площади структурных повреждений (рис.).

Вариант III (смешанный): в одних анатомических структурах нарушения соответствовали варианту I, а в других анатомических структурах — варианту II. Этот (III) вариант выделяли в случаях, не подпадающих под I и II варианты.

Встречаемость всех трех вариантов ПЭТ/МРТ (СКТ) сопоставлений, а также соответственные этим вариантам характеристики ВС с данными катамнеза по изменению сознания отразили в таблице.

Вариант I встречался значительно чаще, чем II (p<0,001) и III (p<0,001). Частота встречаемости II и III вариантов не различалась (p=0,54). При этом пациенты, отнесенные к различным вариантам сопоставлений, не различались по полу (p=0,79 и более), возрасту (p=0,47 и более), срокам ВС (нехроническое/хроническое) (p=0,74 и более), встречаемости ВС разной этиологии (травматическое/нетравматическое) (p=0,29 и более), общему баллу CRS-R (p=0,88 и более). Особенностью всех пациентов, имевших III вариант сопоставлений, явилась воспалительная эпилепсия.

Исход при I варианте (все вышли из ВС) был лучше, чем при II (p<0,001) и чем при III (p<0,001), а при III — лучше, чем при II (все остались в ВС), p=0,018.

Наилучший результат по приросту общего балла CRS-R также был при I варианте (по сравнению со II — p<0,001, по сравнению с III — p=0,001), наихудший — при II варианте (прирост общего балла меньше, чем при варианте III, p=0,035). Результаты при I варианте были лучше (p<0,001), чем при II, как при хроническом, так и при нехроническом ВС, а по сравнению с III вариантом — при нехроническом ВС (p<0,001).

У пациентов «в рамках» варианта I прирост общего балла CRS-R при исходно хроническом ВС, был меньше, чем при нехроническом ВС (p=0,003). «В рамках» варианта II прирост баллов в зависимости от сроков ВС не отличался (p=0,84), а «в рамках» варианта III намечалась тенденция с большим приростом в случаях хронического ВС (p=0,052).

При множественном сравнении групп с использованием поправки Бонферрони все параметры исхода у пациентов с I вариантом оказались лучше, чем у пациентов с II и III вариан-

том ( $p < 0,017$ ). Худший исход при варианте II, относительно варианта III, регистрировали лишь как тенденцию ( $p = 0,018$ ) по параметру «остались в ВС/вышли из ВС», который является для прогноза ключевым.

Соответственно, вариант I (69% пациентов) прогностически благоприятен. При попарном сравнении групп различия в исходах при варианте II (18% пациентов) и III (13% пациентов) оказались значимы, что косвенно подтверждала и установленная тенденция по ключевому показателю при множественном сравнении групп, при малочисленности наблюдений. Это позволило считать вариант II прогностически неблагоприятным (рис.), вариант III — неопределенным. С учетом вышесказанного, точность прогноза (благоприятный/неблагоприятный) фактически составила 87%, из них прогноз был благоприятным у 69% пациентов, неблагоприятным — у 18%, а оставался неопределенным — у 13%.

Динамику показателей ПЭТ в комплексе с некоторыми особенностями клинических изменений анализировали у 26 из 39 пациентов в ВС.

I вариант: продолженные наблюдения 21 пациентов (12 — ВСт, 9 — ВСнт) с улучшением сознания. У всех пациентов в динамике отмечали нормализацию энергетического метаболизма (ПЭТ), заключавшуюся в уменьшении площади нарушенного метаболизма (обычно вне зоны структурного повреждения) и/или степени нарушения СМГ. У 18 пациентов (хроническое и нехроническое ВС разной этиологии) ПЭТ-изменения регистрировали до/или одновременно с появлением поведенческих признаков осознанности. У одного из них, кроме того, сопоставили клинические и нейровизуализационные показатели, полученные по мере улучшения сознания, с посмертными морфологическими данными (острая сердечная смерть), что подробно представили отдельно [23]. У трех остальных пациентов (все в хроническом ВС разной этиологии), начальное улучшение СМГ не превышало уровень физиологической вариабельности, но стало очевидным уже после клинических изменений. У всех пациентов улучшение СМГ происходило не во всех областях мозга и не сразу. Поначалу, когда нарушения метаболизма сохранялись, улучшение этого показателя происходило постепенно, по мере улучшения сознания (в наших наблюдениях — при повторных курсах лечения). Если в динамике уровень сознания пациентов не менялся или даже ухудшался (по сравнению с предыдущим исследованием), СМГ не менялась, а иногда ухудшалась. Изменения энергетического метаболизма всех или части областей мозга проявлялись в динамике очаговой нев-

рологической симптоматики и/или электрофизиологических показателей [23].

II вариант: продолженные наблюдения 4 больных, оставшихся в ВС.

У 2 пациентов (ВСт) данные ПЭТ, как и уровень сознания, в динамике не изменились.

У третьего пациента (ВСт) отмечали эпизод минимального улучшения в виде появления неубедительной и транзиторной фиксации взгляда без изменений показателей ПЭТ. По настоянию родственников лечение прекратили, далее осуществляли только уход. Через год при контрольном исследовании уровень сознания соответствовал ВС. Имелась отрицательная динамика (относительно исходных данных) по шкале CRS-R с увеличением площади структурно-функционального повреждения.

У четвертой пациентки, находившейся при поступлении в ИМЧ РАН уже 5 лет в ВС, по данным анамнеза на этапе нехронического ВС имелись области мозга со снижением СМГ вне структурного повреждения. Результат бензодиазепиновой пробы предполагал благоприятный прогноз [12], что стало поводом инициации интенсивной фармакотерапии. При этом метаболизм мозга восстановился до нормы, сохраняясь таковым по результатам повторных ПЭТ. Однако ожидаемого улучшения сознания так и не произошло, вплоть до смерти пациентки.

III вариант: наблюдение 1 пациентки, поступившей в хроническом ВСт. В динамике площадь области сниженной СМГ уменьшилась, а сознание улучшилось до СМС-. В последующие три года дожития, несмотря на попытки лечения, уровень сознания и показатели ПЭТ не менялись.

Данные по состоянию энергетического метаболизма отдельных областей мозга в контексте настоящего исследования не рассматривали.

Представили результаты использования некоторых известных прогностических факторов и критериев. Из 18 больных с хроническим ВС, против ожидания, остались в этом состоянии лишь 17% (3 больных: ВСт — 1, ВСн — 2); причем у 100% (18/18) больных в хроническом ВС имелись признаки атрофии мозга, у 78% (14/18) отсутствовала или была крайне вялой реакция зрачков на свет, у 44% (8/18) имелся симптом «жующий кролик». По этиологии ВС значимых отличий также не установили: в ВС остались 22% (5/23) пациентов при ВСт и 25% (5/23) при ВСн,  $p = 0,87$ . Средний общий балл CRS-R сохранялся  $< 6$  у всех 39 пациентов, причем без значимых различий между теми, кто в дальнейшем остался в ВС:  $3,63 \pm 0,74$  (3–5,  $Me = 3,5$ ,  $n = 8$ ) и теми, кто восстановился до СМС и более значимо:  $4,16 \pm 1,39$  (1–6,  $Me = 4$ ,  $n = 31$ ),  $p = 0,21$ . Прогноз по результатам бензодиазепиновой пробы (точно определенный у

10 из 11 пациентов) был неблагоприятным у 8 больных, но подтвердился лишь у одного (при варианте II); благоприятным — у 2, но подтвердился у одного (при варианте I).

### Обсуждение

Большинство работ, касающихся прогнозирования исходов при ХНС (ВС), не выделяют отдельно критерии для функционального восстановления, возвращения к обычной жизни (что является стратегической целью реабилитации) и просто для выхода из ВС [4]. Мы же фокусировались на последнем — установлении потенциала для достижения хотя бы СМС, что расширяет возможности дальнейшего лечения.

Подчеркнем, исходные характеристики и анамнез обследованных пациентов в ВС в целом не отличались от известных из литературы [24]. Однако отметим некоторые их особенности, связанные со сроками и исходами ВС. Как известно, при ВС в сроки до 4 нед. от повреждения мозга прогноз на восстановление является «осторожным» (несмотря на то, что прогностически ВС менее благоприятно, чем СМС) [3, 4].

У обследованных больных длительность нарушения сознания превышала 2 мес., причем почти у половины из них имело место хроническое ВС, что существенно снижало их шансы на улучшение сознания [3, 4]. Более того, случаи хронического ВС соответствовали так называемому перманентному ВС (отсутствие динамики при хронических ВСт и ВСнт, продолжающихся свыше 6 и 3 мес., соответственно), крайне сомнительный выход из которого, в том числе, служит поводом к обсуждению целесообразности поддержания жизни таких пациентов [4].

Именно поэтому обращает на себя внимание достаточно высокий процент пациентов с улучшением сознания, что, с другой стороны, послужило опорной точкой для оценки точности предложенного способа прогнозирования. Сознание улучшилось у 77% (30/39) пациентов, причем при исходно нехроническом ВС — у 71% (15/21), а при хроническом ВС — у 83% (15/18). Такие результаты, как и доля подтвержденного благоприятного прогноза (благоприятный у 69%, неблагоприятный у 18%), позитивнее, чем у ряда других исследователей. Для сравнения, прогностическая значимость теста с бензодиазепином, по данным его разработчиков, подтверждалась в 76% случаев ВС, из них лишь в 28% прогноз был благоприятным [12]. По другим данным улучшение сознания следует ожидать лишь у 20% больных в хроническом ВС [5].

Травматическую этиологию ВС считают прогностически более благоприятной, чем нетравматическую (самая неблагоприятная — аноксическая) [4, 25]. По полученным данным,

частота выхода из ВС не зависела от этиологии повреждения мозга, что соответствует результатам недавнего многоцентрового исследования по выявлению предикторов краткосрочного исхода [15].

У всех пациентов имелись церебральные и экстрацеребральные осложнения в раннем и последующих периодах от повреждения мозга [4, 26]; у большинства оценка по шкале CRS-R составляла <6 баллов [18, 27]; у многих, особенно в хроническом ВС, наблюдался симптом «жующий кролик» и отсутствовала реакция зрачков на свет [24], что считается неблагоприятными клиническими прогностическими критериями. Притом, что клиническую оценку ХНС некоторые исследователи считают основополагающей для формирования прогноза [28], заметим, что даже отсутствие всех стволовых рефлексов при длительной постоянной ИВЛ не обязательный атрибут смерти мозга, более того, не исключает наличие осознанности (так называемый синдром «реактивного отсутствия бодрствования») [29].

При ВСт у всех имелись разнообразные структурные повреждения мозга, в том числе прогностически неблагоприятные — повреждение мозолистого тела, ствола (в том числе оральных отделов дорсолатерально) или лучистого венца, встречалось повреждение левой (доминантной) или обеих лобных долей [3]. При хроническом ВС (независимо от этиологии) у всех пациентов была выраженная атрофия мозга [30], иногда включающая таламус и мозжечок [25]. Все эти структурные изменения встречались, в том числе, у больных при варианте I нейровизуализационных сопоставлений, что соответственно, уменьшает их прогностическую ценность. Кроме того, как известно, области мозга, однозначно связанные с осознанностью, не выявлены [11, 29].

Ряд факторов, считающихся благоприятными, например, молодой возраст [4, 25] и специализированное лечение в раннем периоде [31] реализовались только при варианте I, хотя встречались с одинаковой частотой при всех вариантах, в том числе при варианте II. Это дает основание полагать, что они могут быть более значимы для прогноза выживания или длительности дожития, чем неврологического восстановления.

Соответственно тому, что нарушения сознания определяют преимущественно функциональные, а не структурные нарушения мозга [32], предложено множество нейрофизиологических критериев прогноза, сформированных на электрофизиологических показателях, данных ПЭТ и функциональной МРТ [7, 8, 10, 12, 13]. Проанализировав данные литературы, можно прийти к заключению, что по большей

части благоприятным при ВС считают обнаружение паттернов, более ожидаемых при СМС и ВСМС. Их выявление может иметь диагностическое значение (с учетом высокого риска ошибочного клинического диагноза ВС [1, 3, 4, 18]), или служить предиктором выхода из ВС, отражая начавшийся (спонтанно или под воздействием определенных проб) [33] процесс реорганизации устойчиво нарушенного функционального состояния мозга [34].

Как недавно было установлено, нейрофизиологические показатели в целом предсказывали переход от ВС к СМС лучше, чем от ВС/СМС к ВСМС. Однако их значимость для прогноза все же часто не подтверждалась [35]. Например, не подтвердили свою «благоприятность» Р300 (вызванные потенциалы мозга) [35, 15] и активационные паттерны фМРТ — классические с точки зрения неврологии [35]. Электрофизиологические показатели, неэффективность анализа некоторых показана нами ранее, не оценивали [23], но заметим, что неблагоприятный прогноз бензодиазепиновой пробы [12] у пациентов с вариантом I не подтвердился.

Притом, что рассмотренные общеизвестные прогностические критерии оказались малосущественны для предсказания выхода из ВС при варианте I, следует подчеркнуть, что по большей части они ориентированы на достаточно короткий период от времени повреждения мозга, в то время как маркеры позднего восстановления не идентифицированы [7]. С другой стороны, поскольку при варианте I степень восстановления из нехронического ВС была больше, чем из хронического ВС, то не исключено, что все известные из литературы критерии (или часть из них) могут быть существенны для прогноза степени восстановления сознания и/или функционального восстановления. Это предположение, отвечающее современным запросам [4], требует дальнейшего изучения с набором данных при проведении патогенетически обоснованной терапии.

Подавляющее большинство пациентов, особенно при хроническом ВС, при улучшении сознания достигали лишь уровня СМС; однако факт перехода из ВС в СМС увеличивает не только вероятность дальнейшего восстановления, но доступность лечения [4, 36]. Считаем, что улучшение сознания пациентов (особенно при хроническом/перманентном ВС) было связано с используемыми лечебными подходами, которые, как и прогнозирование, обоснованы с позиции теории Н. П. Бехтеревой об устойчивом патологическом состоянии мозга (УПС). Доказательства эффективности этих методов были изложены ранее [22, 23].

При рассмотрении ВС с позиции указанной теории [17, 37], оно представляется результатом

активации защитной реакции мозга, которая, стабилизировавшись, перешла в новое качество — УПС. Не затрагивая механизмы, которые этому способствовали, подчеркнем: УПС не может быть разрушено, а лишь дестабилизировано и разбалансировано, что клинически (у пациентов в ВС) отражается в переходе на следующий уровень сознания, который, в свою очередь, представляет собой новое УПС и так далее. Визуализация областей мозга с нарушением функционального состояния вне структурных повреждений — свидетельство УПС — означает наличие потенциала для улучшения сознания, что прогностически благоприятно (вариант I), а отсутствие таких областей (вариант II) соответствует неблагоприятному прогнозу. Выделение III варианта связано с тем, что ПЭТ чувствительный, но неспецифичный метод исследования [1, 19], поэтому в дальнейшем, в том числе при соответствующем лечении, III вариант трансформировался в I или II.

Опора на вышеуказанные представления принципиальна. При попарном сравнении групп различия в исходах у пациентов всех вариантов нейровизуализационных сопоставлений оказались значимыми. Между тем, с формальной точки зрения значимо выделение только благоприятного варианта I, хотя это само по себе очень существенно, принимая во внимание преобладающее число пациентов с таким вариантом. Ключевой показатель (выход из ВС) не различался при вариантах II и III при межгрупповом сравнении с использованием поправки Бонферрони, что проявилось лишь в виде выраженной тенденции, и, вероятно, было обусловлено малочисленностью подобных пациентов.

Все это, принимая во внимание теорию Н. П. Бехтеревой об УПС, особенности метода ПЭТ и подтвержденный катамнез, позволило нам считать вариант II прогностически неблагоприятным, а вариант III — неопределенным.

В доступной литературе не нашли аналогов предлагаемому прогнозированию, равно как и его результатам, свидетельствующим о утраченном (часто нереализованном) потенциале для улучшения сознания в большинстве случаев ВС. При увеличении числа наблюдений встречаемость всех трех вариантов прогноза может измениться. Однако с учетом известных сведений об энергетическом метаболизме головного мозга при ХНС, принципиальных изменений, очевидно, ожидать не следует.

Обычно нарушения энергетического метаболизма (ПЭТ) при ВС описывают, как более обширные по площади и более грубые, по сравнению с таковыми при СМС, а при СМС — более обширные, по сравнению с ВСМС [1, 12]. По мере



улучшения сознания происходит уменьшение площади областей нарушенного метаболизма вплоть до границ зоны структурного поражения (при сопоставлении с МРТ) [38]. Фактически это «обычное» описание соответствует варианту I, что косвенно подтверждает его частую встречаемость (по нашим данным — 69%). Напротив, имеются лишь отдельные упоминания о случаях подтвержденного ВС, при которых, против ожидания, метаболизм в коре головного мозга представлялся достаточно сохранным [1, 32], что соответствовало сравнительно более редкому варианту II (18%).

«Необычные» случаи ВС (при варианте II), дают основание полагать, что сохранный метаболизм мозга (ПЭТ) не доказывает наличие сознания, и объяснимы особенностью нейропластичности мозга [32]. Однако сведений об «обычной» нейропластичности (при варианте I) в литературе недостаточно.

С учетом пошагового наблюдения пациентки, отнесенной к варианту I (случай смерти при улучшении сознания с нейроморфологическим исследованием) [23] можно предположить, что «обычно» улучшение сознания сопровождается активацией аксоногенеза и, так называемого, функционального нейрогенеза с появлением единичных новообразованных клеток в тех областях мозга, где происходит функциональное улучшение (клинически и по данным ПЭТ). При варианте II, если активация нейрогенеза и аксоногенеза происходит, то вероятнее всего является aberrантной. Это нуждается в дальнейших исследованиях, однако указанные структурно-функциональные изменения, выявленные при варианте I, не противоречат теории об УПС, а лишь расширяют сферу ее применения.

С клинической позиции важно отметить следующее. Благоприятный прогноз (потенциал восстановления сознания) может остаться не реализованным или даже перейти в разряд неблагоприятных по многим причинам, в том числе при неадекватной терапии, что продемонстрировал анамнез наших пациентов.

Многие пациенты, достигшие ВСМС, оставались грубо инвалидизированными, особенно при выходе из хронического многолетнего ВС. Как и по данным зарубежных исследований разных лет [24, 39], это было обусловлено, в том числе, «медицинской запущенностью».

При наличии целого ряда неврологических осложнений и сопутствующих заболеваний [40], пациенты в ХНС часто страдают от недостаточной паллиативной помощи, неадекватной реабилитации и даже сегрегации при лечении хронических заболеваний [39, 41]. Это не способствует как улучшению общего состояния пациентов, так и улучшению сознания.

В связи с этим, несмотря на отсутствие общепринятого подхода к лечению ВС, считаем целесообразным выделение пациентов в ВС с I и III вариантами (благоприятный и неопределенный прогноз независимо от сроков ВС) в «целевую группу» для адекватного наблюдения и проведения обоснованных лечебных мероприятий.

С учетом благоприятного прогноза, включение варианта I в «целевую группу» не требует объяснения. Вместе с тем, включение в эту группу варианта III, несмотря на неопределенность прогноза, также оправдано. Хотя, с одной стороны, вариант III встречался по нашим данным лишь у 5 пациентов. У 3-х из них сознание улучшилось, и они вышли из ВС: двое достигли уровня СМС (-), один — СМС (+). К сожалению, лишь у одного из этих трех пациентов выполнялись повторные исследования ПЭТ при улучшении и прекращении улучшения сознания за годы дожития. С другой стороны, у всех пациентов с вариантом III имелась воспалительная эпилепсия, что также могло отразиться на изменении показателей метаболизма в момент ПЭТ-исследования [22].

Представленное сопоставление ПЭТ/МРТ (СКТ)-данных показало фактическую возможность прогнозировать выход из ВС в 87% случаев: благоприятный прогноз — 69% (вариант I), неблагоприятный (II) — 18%, причем независимо от других факторов и критериев. При этом анализ функциональных и структурных патологических изменений мозга, в отличие от ряда известных работ [1, 14], был проведен на основе стандартной оценки индивидуальных изображений ПЭТ и МРТ/СКТ, используемых при комплексной рутинной диагностике.

Использование сканеров различных моделей для оценки как структурных, так и функциональных изменений в головном мозге пациентов не влияет на валидность используемой полуколичественной оценки взаимоотношения между объемами структурных и функциональных поражений головного мозга [42–44]. Такой подход, учитывая вариабельность локализации и объема поражения мозга у пациентов в ВС [1, 12], позволяет существенно облегчить трансляционный аспект исследований.

Заметим, что по современным требованиям функциональная нейровизуализация фактически обязательна (наряду со стандартизированной клинической оценкой и методами на основе ЭЭГ) при обследовании пациентов с ХНС [18]. При этом ПЭТ 18 ФДГ считают одним из наиболее информативных исследований при изучении функционального состояния мозга [1, 12, 14].

Немаловажны и следующие факторы: все необходимые томографы уже широко распро-

странены, МРТ и СКТ взаимозаменяемы (при наличии противопоказаний к МРТ), а визуальное сопоставление данных не представляет сложности. Для сравнения, модель на основе неактивационной фМРТ с аналогичной точностью (88%), прогнозирующая возможность восстановления сознания в течение года, реализуема лишь при отсутствии противопоказаний к МРТ, при условии незначительных (менее 30%) структурных повреждений мозга и, кроме того, опирается на три главных эпидемиологических критерия (этиология, сроки, возраст) [16].

**Ограничения.** Мы не можем утверждать, что сформированные критерии прогноза распространятся на более ранний период ВС (до 2 мес. с момента поражения мозга) и не знаем, останется ли неблагоприятный прогноз (вариант II) таковым при развитии медицинских технологий.

В данном исследовании не оценивали значимость критериев, сформированных на основе неактивационной фМРТ, лабораторных данных, а также, с учетом разнообразия клинических показателей (осложнения, лечение, питание и прочее), не изучали вероятные сроки улучшения сознания.

## Заключение

По результатам стандартной оценки и сопоставления индивидуальных изображений

ПЭТ 18ФДГ и МРТ (СКТ) головного мозга, используемых при комплексной рутинной диагностике ХНС, рассматривая ВС с позиции теории Н. П. Бехтеревой об устойчивом патологическом состоянии мозга, определили 3 прогностических варианта нейровизуализационных сопоставлений, отражающих потенциал для выхода из ВС со сроком >2 мес. от поражения мозга. Вариант I — площадь функциональных нарушений превышает структурные, прогноз благоприятный (69% случаев); вариант II — полное совпадение этих нарушений, прогноз неблагоприятный (18%); III — «смешанный», прогноз неопределенный (13%).

Ретроспективная оценка прогноза на основании вариантов нейровизуализационных сопоставлений показала, что он позволил прогнозировать выход из ВС в 87% случаев (69% и 18% — вариант I и II, соответственно), причем независимо от других прогностических критериев, включая хроническое ВС.

С учетом патофизиологической обоснованности, доступности и простоты оценки, целесообразно применение ПЭТ/МРТ (СКТ) прогнозирования на практике с выделением пациентов в ВС с I и III вариантами в «целевую группу» для активного наблюдения и проведения клинически и патогенетически обоснованных лечебных мероприятий.

## Литература

1. *Пирадов М.А.* (ред.) Хронические нарушения сознания. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Горячая линия-Телеком; 2021: 288. [*Piradov M.A.* (ed.) Chronic disorders of consciousness. 2nd ed., revised and updated M.: Hotline-Telecom; 2020: 288. (in Rus.)]. DOI: 10. 25780/006. ISBN 978-5-9912-0856-7.
2. *Schnakers C., Monti M.M.* Towards improving care for disorders of consciousness. *Nat Rev Neurol.* 2020; 16 (8): 405–406. DOI: 10.1038/s41582-020-0358-y. PMID: 32273598
3. *Giacino J.T., Katz D.I., Schiff N.D., Whyte J., Ashman E.J., Ashwal S., Barbano R., et al.* Practice guideline update recommendations summary: Disorders of consciousness: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology; the American Congress of Rehabilitation Medicine; and the National Institute on Disability, Independent Living, and Rehabilitation Research. *Neurology.* 2018; 91 (10): 450–460. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005926. PMID: 30089618.
4. *Royal College of Physicians.* Prolonged disorders of consciousness following sudden onset brain injury: National clinical guidelines. Report of a working party 2020. London: RCP; 2020: 200. ISBN 978-1-86016-793-5. URL: <https://bit.ly/38rdU5q> (accessed on/ дата обращения: 12.12.2021).
5. *Giacino J.T., Katz D.I., Schiff N.D., Whyte J., Ashman E.J., Ashwal S., Barbano R., et al.* Comprehensive systematic review update summary: Disorders of consciousness: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology; the American Congress of Rehabilitation Medicine; and the National Institute on Disability, Independent Living,

- and Rehabilitation Research. *Neurology.* 2018; 91 (10): 461–470. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005928. PMID: 30089617.
6. *Fins J.J., Bernat J.L.* Ethical, palliative, and policy considerations in disorders of consciousness. *Neurology.* 2018; 91 (10): 471–475. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005927. PMID: 30089621.
7. *Estraneo A., Trojano L.* Prognosis in disorders of consciousness. In: Schnakers C., Laureys S. (ed.) Coma and disorders of consciousness, second edition. Cham: Springer International Publishing; 2018: 17–36. DOI: 10.1007/978-3-319-55964-3\_2. ISBN: 978-3-319-55964-3
8. *Edlow B.L., Claassen J., Schiff N.D., Greer D.M.* Recovery from disorders of consciousness: mechanisms, prognosis and emerging therapies. *Nature Reviews Neurology.* 2021; 17 (3): 135–156. DOI: 10.1038/s41582-020-00428-x.1.
9. *Bagnato S., D'Ippolito M.E., Boccagni C., De Tanti A., Lucca L.F., Nardone A., Salucci P., et al.* Sustained axonal degeneration in prolonged disorders of consciousness. *Brain Sci.* 2021; 11 (8): 1068. DOI: 10.3390/brainsci11081068. PMID: 34439687.
10. *Comanducci A., Boly M., Claassen J., De Lucia M., Gibson R.M., Juan E., Laureys S., et al.* Clinical and advanced neurophysiology in the prognostic and diagnostic evaluation of disorders of consciousness: review of an IFCN-endorsed expert group. *Clinical Neurophysiol.* 2020; 131 (11): 2736–2765. DOI: 10.1016/j.clinph.2020.07.015. PMID: 32917521.
11. *Snider S.B., Edlow B.L.* MRI in disorders of consciousness. *Curr Opin Neurol.* 2020; 33 (6): 676–683. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000873. PMID: 33044234.
12. *Кондратьева Е.А., Авдюнина И.А., Кондратьев А.Н., Улитин А.Ю., Иванова Н.Е., Петрова М.В., Лугинина Е.В., с соавт.* Определение признаков сознания и прогнозирования исхода у пациентов в вегетативном состоянии.

- Вестник РАМН.* 2016; 71 (4): 273–280. [Kondratieva E.A., Avdunina I.A., Kondratyev A.N., Ulitin A.U., Ivanova N.E., Petrova M.V., Luginina E.V., et al. Vegetative state: difficulties in identifying consciousness and predicting outcome. *Vestn Ross Acad Med Nauk.* 2016; 71 (4): 273–280. (in Russ.). DOI: 10.15690/vramn728. PMID: 29297644.]
13. Threlkeld Z.D., Bodien Y.G., Rosenthal E.S., Giacino J.T., Nieto-Castanon A., Wu O., Whitfield-Gabrieli S., et al. Functional networks reemerge during recovery of consciousness after acute severe traumatic brain injury. *Cortex.* 2018; 106: 299–308. DOI: 10.1016/j.cortex.2018.05.004. PMID: 29871771.
  14. Cavaliere C., Kandeepan S., Aiello M., Ribeiro de Paula D., Marchitelli R., Fiorenza S., Orsini M., et al. Multimodal neuroimaging approach to variability of functional connectivity in disorders of consciousness: a PET/MRI pilot study. *Front Neurol.* 2018; 9: 861. DOI: 10.3389/fneur.2018.00861. PMID: 30405513.
  15. Estraneo A., Fiorenza S., Magliacano A., Formisano R., Mattia D., Grippo A., Romoli A.M., et al., IBLA DoC-SIG. Multicenter prospective study on predictors of short-term outcome in disorders of consciousness. *Neurology.* 2020; 95 (11): 1488–1499. DOI: 10.1212/WNL.00000000000010254. PMID: 32661102.
  16. Song M., Yang Y., He J., Yang Z., Yu S., Xie Q., Xia X., et al. Prognostication of chronic disorders of consciousness using brain functional networks and clinical characteristics. *eLife.* 2018; 7: 36173. DOI: 10.7554/eLife.36173. PMID: 30106378.
  17. Vainshenker Yu.I., Ivchenko I.M., Korotkov A.D., Melyucheva L.A., Kataeva G.V., Medvedev S.V. The vegetative state as a manifestation of a stable pathological state. *Human Physiology.* 2010; 36 (1): 118–120. DOI: 10.1134/s0362119710010160.
  18. Kondziella D., Bender A., Diserens K., van Erp W., Estraneo A., Formisano R., Laureys S., et al., EAN Panel on Coma, Disorders of Consciousness. European Academy of Neurology guideline on the diagnosis of coma and other disorders of consciousness. *Eur J Neurol.* 2020; 27 (5): 741–756. DOI: 10.1111/ene.14151. PMID: 32090418.
  19. Катаева Г.В., Коротков А.Д., Мельничук К.В. Паттерны относительных оценок регионарного мозгового кровотока и скорости метаболизма глюкозы в здоровом мозге человека. *Медицинская визуализация.* 2007; 2: 84–92. [Kataeva G.V., Korotkov A.D., Melnichuk K.V. Patterns of relative evaluations of regional cerebral blood flow and cerebral metabolism of glucose in a brain of a normal person. *Medical imaging/ Meditsinskaya Vizualizatsiya.* 2007; 2: 84–92. (in Russ.). URL: [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_11746472\\_36186959.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_11746472_36186959.pdf). (дата обращения/ accessed 15.01.2022).]
  20. Гельфанд Б.Р., Заболотских И.Б. (ред.). Интенсивная терапия. Национальное руководство. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017: 928. ISBN 978-5-9704-4161-9. [Gelfand B.R., Zabolotskikh I.B. (ed.). Intensive care. National guidelines. 2nd ed., rev& exp. M.: GEOTAR-Media; 2017: 928. ISBN 978-5-9704-4161-9. (in Russ.)] URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970441619.html> (Дата обращения/ Accessed: 15.01.2022).
  21. Giacino J.T., White J., Nakase-Richardson R., Katz D.I., Arciniegas D.B., Blum S., Day K., et al. Minimum competency recommendations for programs that provide rehabilitation services for persons with disorders of consciousness: a position statement of the American Congress of rehabilitation medicine and the National Institute on Disability, independent living and rehabilitation research traumatic brain injury model systems. *Arch Phys Med Rehabil.* 2020; 101 (6): 1072–89. DOI: 10.1016/j.apmr.2020.01.013. PMID: 32087109.
  22. Zinserling V., Vainshenker Y.I. Hidden encephalitis in prolonged disorders of consciousness. In: Zinserling V. Infectious lesions of the central nervous system. Cham.: Springer; 2022: 271–279. DOI: 10.1007/978-3-030-96260-9. ISBN 978-3-030-96259-3.
  23. Вайншиенкер Ю.И., Цинзерлинг В.А., Мелючева Л.А., Боброва В.В., Коротков А.Д., Ивченко И.М., Цыган Н.В. с соавт. Центральные эффекты мультипаттерной ботулинотерапии при посткомагозных длительных бессознательных состояниях. *Вестник Российской Военно-медицинской академии.* 2019; 2 (66): 78–87. [Vainshenker Yu.I., Zinserling V.A., Melyucheva L.A. Bobrova V.V., Korotkov A.D., Ivchenko I.M., Tsygan N.V., et al. Central effects of multipattern botulinum therapy in patients with prolonged postcomatous unconsciousness. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy/ Vestnik Rossiyskoy Voennno- Meditsinskoy Akademii.* 2019; 2 (66): 78–87. (in Russ.). DOI: 10.17816/brmma25924.]
  24. Dolce G., Sazbon L. (ed). The post-traumatic vegetative state. Stuttgart, New York: Thieme. 2002: 158. ISBN: 1588901165.
  25. Vargas A.G.A., Morales C.E., Machado C.C. Clinical and imaging description of patients with prolonged consciousness disorders. *Rev Cubana Neurol Neurocir.* 2020; 10 (3): 1–21. URL: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubneuro/cnn2020/cnn203a.pdf>. (Accessed/Дата обращения: 12.12.2021).
  26. Estraneo A., Loreto V., Masotta O., Pascarella A., Trojano L. Do medical complications impact long-term outcomes in prolonged disorders of consciousness? *Arch Phys Med Rehabil.* 2018; 99 (12): 2523–31.e3. DOI: 10.1016/j.apmr.2018.04.024. PMID: 29807003.
  27. Lucca L.F., Lofaro D., Pignolo L., Leto E., Ursino M., Cortese M.D., Conforti D., et al. Outcome prediction in disorders of consciousness: the role of coma recovery scale revised. *BMC Neurology.* 2019; 19 (1): 68. DOI: 10.1186/s12883-019-1293-7. PMID: 30999877.
  28. Hermann B., Goudard G., Courcoux K., Valente M., Labat S., Despois L., Bourmaleau J., et al.; Pitié-Salpêtrière hospital Neuro-ICU. Wisdom of the caregivers: pooling individual subjective reports to diagnose states of consciousness in brain-injured patients, a monocentric prospective study. *BMJ Open.* 2019; 9 (2): e026211. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-026211. PMID: 30792234.
  29. Machado C. Jahi McMath, a new disorder of consciousness. *Rev. Latinoam. Bioet.* 2021; 21 (1): 137–154. DOI: 10.18359/rubi.5635.
  30. Weiss N., Galanaud D., Carpentier A., Tezenas de Montcel S., Naccache L., Coriat P., Puybasset L. A combined clinical and MRI approach for outcome assessment of traumatic head injured comatose patients. *J Neurol.* 2008; 255 (2): 217–223. DOI: 10.1007/s00415-008-0658-4. PMID: 18283406.
  31. Seel R.T., Douglas J., Dennison A.C., Heaner S., Farris K., Rogers C. Specialized early treatment for persons with disorders of consciousness: program components and outcomes. *Arch Phys Med Rehabil.* 2013; 94 (10): 1908–1923. DOI: 10.1016/j.apmr.2012.11.052. PMID: 23732166.
  32. Gosseries O., Di H., Laureys S., Boly M. Measuring consciousness in severely damaged brains. *Annu Rev Neurosci.* 2014; 37: 457–478. DOI: 10.1146/annurev-neuro-062012-170339. PMID: 25002279.
  33. Cheng L., Cortese D., Monti M.M., Wang F., Riganello F., Arcuri F., Di H., et al. Do sensory stimulation programs have an impact on consciousness recovery? *Front. Neurol.* 2018; 9: 826. DOI: 10.3389/fneur.2018.00826. PMID: 30333789.
  34. Vainshenker Y.I., Melucheva L.A., Bobrova V.V., Starchenko M.G. EEG reflection of clinical effects dynamics during botulinum toxin therapy of movement disorders under long-term consciousness disorders. *Human Physiology.* 2018; 44 (2): 216–225. DOI: 10.1134/s036211971801019x.
  35. Kotchoubey B., Pavlov Y.G. A systematic review and meta-analysis of the relationship between brain data and the outcome in disorders of consciousness. *Front. Neurol.* 2018; 9: 315. DOI: 10.3389/fneur.2018.00315. PMID: 29867725.
  36. Dolce G., Arcuri F., Carozzo S., Cortese M.D., Greco P., Lucca L.F., Pignolo L., et al. Care and neurorehabilitation in the disorder of consciousness: a model in progress. *Scientific World Journal.* 2015; 2015: 463829. DOI: 10.1155/2015/463829. PMID: 25893211.
  37. Бехтерева Н.П., Камбарова Д.К., Поздеев В.К. Устойчивое патологическое состояние при болезнях мозга. Л.: Ме-

- дицина; 1978: 240. [Bekhtereva N.P., Kambarova D.K., Pozdeev V.K. Stable pathological condition in brain diseases. L.: Medicine; 1978: 240. (in Russ.)].
38. Aubinet C., Murphy L., Bahri M.A., Larroque S.K., Cassol H., Annen J., Carrière M., et al. Brain, behavior, and cognitive interplay in disorders of consciousness: a multiple case study. *Front Neurol.* 2018; 9: 665. DOI: 10.3389/fneur.2018.00665. PMID: 30154755.
39. Fins J.J., Wright M.S., Bagenstos S.R. Disorders of consciousness and disability law. *Mayo Clin Proc.* 2020; 95 (8): 1732–1739. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.02.008. PMID: 32753147.
40. Zhang B., Huang K., Karri J., O'Brien K., DiTommaso C., Li S. Many faces of the hidden souls: medical and neurological complications and comorbidities in disorders of consciousness. *Brain Sci.* 2021; 11 (5): 608. DOI: 10.3390/brainsci11050608. PMID: 34068604.
41. Goss A. L., Creutzfeldt C.J. Prognostication, ethical issues, and palliative care in disorders of consciousness. *Neurologic Clinics.* 2022; 40 (1): 59–75. DOI: 10.1016/j.ncl.2021.08.005. PMID: 34798975.
42. Guo H., Song X., Vandorpe R., Zhang Y., Chen W., Zhang N., Schmidt M. H., et al. Alzheimer's disease neuroimaging initiative. Evaluation of common structural brain changes in aging and Alzheimer disease with the use of an MRI-based brain atrophy and lesion index: a comparison between T1WI and T2WI at 1.5T and 3T. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014; 35 (3): 504–512. DOI: 10.3174/ajnr.A3709. PMID: 23988753.
43. Wittens M.M.J., Allemeersch G.-J., Sima D.M., Naeyaert M., Vanderhasselt T., Vanbinst A.-M., Buls N., et al. Inter- and intra-scanner variability of automated brain volumetry on three magnetic resonance imaging systems in Alzheimer's disease and controls. *Front Aging Neurosci.* 2021; 13: 746982. DOI: 10.3389/fnagi.2021.746982. PMID: 34690745.
44. Souvatzoglou M., Ziegler S. I., Martinez M. J., Busch R., Dzewas G., Schwaiger M., Bengel F. Standardised uptake values from PET/CT images: comparison with conventional attenuation-corrected PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007; 34 (3): 405–412. DOI: 10.1007/s00259-006-0196-1. PMID: 16953402.

Поступила 26.12.2022  
Принята 15.09.2023