

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ»**

*На правах рукописи*

**БЕЛКИН ВЛАДИМИР АНДРЕЕВИЧ**

**ФЕНОМЕН КОГНИТИВНО-МОТОРНОГО РАЗОБЩЕНИЯ У  
ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ СОЗНАНИЯ**

3.1.24. – Неврология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук

Ю.В. Рябинкина

Москва – 2021

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ .....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	13
1.1. Эволюция представлений о нарушениях сознания .....	13
1.2. Проблема диссоциации клинических и инструментальных признаков сознания. Понятие когнитивно-моторного разобщения.....	14
1.3. Современные подходы к диагностике когнитивно-моторного разобщения	18
1.4. Социальные и этические аспекты когнитивно-моторного разобщения .....	23
Резюме литературного обзора .....	26
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	27
2.1. Отбор пациентов для исследования.....	27
2.1.1. Существующие принципы маршрутизации пациентов с хроническими нарушениями сознания в специализированный реабилитационный центр .....	27
2.1.2. Характеристика клинического материала .....	30
2.2. Методы исследования .....	33
2.2.1. Общеклиническое обследование .....	35
2.2.2. Неврологический осмотр.....	36
2.2.3. Шкалы Coma Recovery Scale (Revised) и Nociceptive Coma Scale .....	38
2.2.4. Логопедическая оценка.....	41
2.2.5. Оценка гравитационного градиента .....	44
2.2.6. Электроэнцефалографический мониторинг .....	44
2.2.7. Вызванные потенциалы .....	49
2.2.8. Электромиография .....	51
2.2.9. Навигационная транскраниальная магнитная стимуляция.....	52
2.3. Индивидуальная регистрационная карта и интерпретация данных.....	55
2.4. Статистическая обработка данных .....	58

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	60
3.1. Факторы, маскирующие истинный уровень сознания.....	60
3.2. Клинические и анамнестические предикторы восстановления сознания. Анализ прогностической значимости.....	61
3.2.1. Генез нарушения сознания .....	62
3.2.2. Демографические и антропометрические данные .....	64
3.2.2.1. Пол.....	64
3.2.2.2. Возраст .....	65
3.2.2.3. Антропометрические данные .....	66
3.2.2.4. Гравитационный градиент .....	69
3.2.3. Клиническая оценка состояния пациента. Оценка по клиническим шкалам .....	71
3.2.3.1. Оценка по шкале Coma Recovery Scale (Revised).....	71
3.2.3.2. Оценка по шкале Nociceptive Coma Scale .....	73
3.2.3.3. Оценка по шкале болевого поведения Behavioral Pain Scale .....	74
3.2.3.4. Оценка мышечного тонуса по шкале Эшворт .....	75
3.2.3.5. Оценка глотания.....	75
3.3. Результаты инструментальных методов исследования как предикторы восстановления сознания. Анализ прогностической значимости .....	79
3.3.1. Суточный электроэнцефалографический мониторинг.....	79
3.3.2. Мультимодальные вызванные потенциалы.....	82
3.3.2.1. Акустические стволовые вызванные потенциалы .....	82
3.3.2.2. Зрительные вызванные потенциалы .....	83
3.3.2.3. Соматосенсорные вызванные потенциалы .....	85
3.3.2.4. Когнитивные вызванные потенциалы P300 .....	86
3.3.3. Электромиография .....	87
3.3.4. Навигационная транскраниальная магнитная стимуляция.....	89

3.4. Прогностическое значение клинических и инструментальных критериев для исхода хронических нарушений сознания. Пересмотр клинико-диагностического протокола .....	93
3.5. Клинические случаи .....	97
3.5.1. Диагностика когнитивно-моторного разобщения у пациентов с хроническими нарушениями сознания травматического генеза.....	97
3.5.2. Диагностика когнитивно-моторного разобщения у пациентов с хроническими нарушениями сознания нетравматического генеза.....	107
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	115
4.1. Определение когнитивно-моторного разобщения .....	115
4.2. Пересмотр клинико-диагностического протокола.....	118
4.3. Когнитивно-моторное разобщение как предиктор восстановления сознания .....	124
4.4. Практическое использование клинико-диагностического протокола .....	127
4.5. Применение модифицированного алгоритма маршрутизации пациентов с нарушениями сознания .....	129
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	133
ВЫВОДЫ .....	134
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	135
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	136
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	139
ПРИЛОЖЕНИЯ .....	154
БЛАГОДАРНОСТЬ.....	159

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность и степень разработанности темы исследования**

Хронические нарушения сознания (ХНС) объединяют в себе все виды сознания, отличные от ясного, сохраняющиеся или развившиеся после момента нарушения сознания без восстановления в течение острого периода, т. е. срока в 4 недели, вне зависимости от генеза церебрального повреждения [Giacino J.T. et al., 2018]. Проблематика пациентов с хроническими нарушениями сознания заключается в неопределенности прогноза на повышение содержания сознания, крайне высокой зависимости от наличия и качества ухода, большого количества осложнений, возникающих по мере течения заболевания [Пирадов М.А. и соавт., 2019; Giacino J.T. et al., 2018; Kondziella D. et al., 2020; Royal College of Physicians, 2020].

Одним из наихудших возможных исходов для пациентов, переживших тяжелое повреждение головного мозга травматического или нетравматического генеза, является вегетативное состояние (ВС), из этических соображений ныне переименованное в синдром ареактивного бодрствования (САБ) [Laureys S. et al., 2010]. Пациента в ВС/САБ характеризует исключительно рефлекторное поведение, такое как спонтанное открывание глаз и дыхание, при этом не отмечается никаких признаков осознания пациентом себя или окружающей среды [Кондратьева Е.А., 2005; Jennett B., Plum F., 1972; The Multi-Society Task Force on PVS., 1994]. Пациенты в состоянии минимального сознания (СМС) демонстрируют восстановление целенаправленного поведения, но остаются недоступными для полноценного общения [Giacino J.T. et al., 2002]. В рамках СМС выделяют СМС+ и СМС- в зависимости от присутствия или отсутствия выполнения инструкций, доступной пониманию речи либо стойкого невербального контакта [Bruno M.A. et al., 2011]. Когда у пациента формируются функциональная речевая активность (способность ориентироваться в ситуации) и/или возможность целенаправленного взаимодействия с двумя разными предметами, можно говорить о состоянии выхода из состояния минимального сознания (ВСМС). Кроме того, нарушения сознания

могут быть ошибочно диагностированы у пациентов с синдромом «запертого человека» вследствие ограничения коммуникации из-за полного паралича произвольно сокращающихся мышц за исключением движений глазных яблок. Выявление скрытого сознания у пациентов, переживших кому, имеет существенное влияние на постановку диагноза, определение прогноза и терапии, включая купирование боли, реабилитационное лечение и дальнейшую судьбу пациента. При этом, по данным литературы, частота ошибочной дифференциальной диагностики между ВС/САБ и СМС достигает 40% [Gosseries O. et al., 2014]. Для точной постановки диагноза требуется не менее 5 повторных осмотров с оценкой по утвержденным стандартизированным шкалам, а именно – с использованием Шкалы восстановления комы (CRS-R) [Iazeva E. et al., 2019].

Помимо вышеупомянутых видов в ХНС в последние годы началось обсуждение феномена когнитивно-моторного разобщения (КМР) [Schiff N., 2015; Белкин В.А. и соавт., 2019] при котором пациенты внешне недоступны контакту, но демонстрируют признаки наличия когнитивного следа при использовании активных парадигм нейрофизиологических методов исследования [Пирадов М.А. и соавт., 2016; Monti M. et al. 2010], таких как функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) или комбинации транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) с высокоплотной электроэнцефалографией (ЭЭГ) [Пойдашева А.Г. и соавт., 2019; Cruse et al., 2011]. Обнаружение таких данных у пациентов, клинически соответствующих ВС/САБ, является доказательством сохранности высших корковых центров, и, предположительно, признаком положительного прогноза возможного восстановления сознания.

В России описания случаев установленного КМР до настоящего времени отсутствуют. Также не разработаны критерии и алгоритмы диагностики КМР, применимые для использования в отечественном здравоохранении. Работы, посвященные комплексному нейрофизиологическому и нейровизуализационному обследованию таких пациентов, отсутствуют.

В мировой практике до настоящего времени основные подходы к диагностике КМР заключаются в использовании фМРТ, сложной и дорогостоящей методики, а также ЭЭГ, являющейся более доступным методом; в то же время, стандартизированного протокола ЭЭГ для диагностики КМР не существует, и вариации, используемые в разных клинических центрах, могут значительно отличаться друг от друга, а моноцентровые исследования не обладают достаточной мощностью и объемом выборки. В выборке российских пациентов с ХНС подобные исследования ранее не проводились.

### **Цель исследования**

Изучить феномен когнитивно-моторного разобщения в выборке российских пациентов с хроническими нарушениями сознания различного генеза и определить его значимость в качестве предиктора восстановления сознания и индикатора реабилитационного потенциала при оказании помощи в условиях специализированных реабилитационных центров.

### **Задачи исследования**

1. Разработать критерии диагностики феномена когнитивно-моторного разобщения у ареактивных пациентов с ХНС различного генеза.
2. Установить частоту феномена когнитивно-моторного разобщения среди данной группы пациентов.
3. Определить наличие связи между феноменом когнитивно-моторного разобщения у пациентов с ХНС и последующим восстановлением уровня сознания.
4. Оценить прогностическую значимость факта выявления феномена когнитивно-моторного разобщения в сравнении с другими клиническими и нейрофизиологическими признаками на основании изучения анамнеза данной категории пациентов и сопоставления их исходов с наличием у них

предполагаемых клинических и нейрофизиологических предикторов восстановления сознания.

5. Модифицировать существующий алгоритм маршрутизации пациентов с хроническими нарушениями сознания путем интеграции в него клинико-диагностического протокола диагностики КМР для определения этапности оказания реабилитационной помощи и оценить его эффективность.

### **Научная новизна**

Впервые в России доказано, что выборка российских пациентов с ХНС, расцениваемых как пациенты в вегетативном состоянии, неоднородна и включает подгруппу пациентов в статусе «скрытого сознания», одним из вариантов которого является феномен когнитивно – моторного разобщения.

Получено нейрофизиологическое обоснование существования феномена когнитивно-моторного разобщения, описана его клиническая и инструментальная семиотика.

Показана необходимость мультимодального подхода к клинической и нейрофизиологической оценке различных форм хронических нарушений сознания.

Впервые в мировой науке продемонстрирована чувствительность и специфичность методики диагностической навигационной транскраниальной магнитной стимуляции (нТМС) для выявления феномена когнитивно-моторного разобщения.

Впервые в отечественной науке установлено, что выявление феномена КМР повышает вероятность восстановления сознания у пациентов с ХНС.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Теоретическое значение работы заключается в разработке клинических и нейрофизиологических критериев диагностики феномена когнитивно-моторного разобщения. Вопреки высказанному ведущими специалистами мнению о высокой сложности диагностики этого состояния, была не только доказана теоретическая



возможность его диагностики, но и создан и внедрён в повседневную практику клинико-диагностический протокол. Переоценено значение широко применяемых для изучения хронических нарушений сознания модальностей нейрофизиологической функциональной диагностики и показано их прогностическое значение.

Практическое значение работы заключается в разработке клинико-диагностического протокола по выявлению пациентов с КМР среди других ХНС и внедрении данного феномена в клиническую практику в качестве показателя высокого реабилитационного потенциала, служащего обоснованием для направления пациента на реабилитационное лечение.

### **Методология и методы исследования**

С использованием комплексного алгоритма проведено обследование 100 пациентов взрослого возраста с ХНС травматического и нетравматического генеза. В ходе первого этапа исследования проводился подробный неврологический осмотр с использованием специализированных шкал и комплекс нейрофизиологических исследований. На втором этапе исследования при помощи телемедицинского консультирования пациентов были установлены исходы. На основании полученных данных проводилось сопоставление клинических и нейрофизиологических характеристик пациентов с исходами. На третьем этапе на основании проведенного статистического анализа была оценена значимость использованных методик с точки зрения диагностики скрытого сознания, в результате чего диагностический протокол был пересмотрен. На основании данных катамнеза были исследованы закономерности исходов у пациентов с признаками КМР и без таковых; сформулирован клинико-диагностический протокол и алгоритм маршрутизации пациентов с ХНС для диагностики КМР и определения дальнейшей тактики ведения.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Феномен когнитивно-моторного разобщения может быть выявлен у пациентов с ХНС при помощи клинико-диагностического протокола, основанного на нТМС-КМР-тесте, включающем в себя регистрацию активации коркового моторного центра в ответ на слуховую команду исследователя без двигательной реализации.
2. Метод навигационной транскраниальной магнитной стимуляции является чувствительным, специфичным и воспроизводимым инструментом диагностики КМР. Остальные исследованные инструментальные методики не могут служить инструментами непосредственного выявления КМР, однако обладают прогностической ценностью для определения долгосрочного исхода и необходимы для исключения ложноотрицательной диагностики КМР.
3. Выявление КМР у пациентов с ХНС ассоциировано с более высокой вероятностью восстановления сознания по сравнению с пациентами с ХНС без признаков КМР.
4. Наличие КМР указывает на наличие реабилитационного потенциала и показаний к интенсивному реабилитационному лечению.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Степень достоверности результатов обусловлена достаточным объёмом группы обследованных пациентов, чёткой постановкой цели и задач, применением современных и нейрофизиологических методов исследования, адекватной статистической обработкой полученных результатов.

Диссертация апробирована и рекомендована к защите на заседании сотрудников 1, 2, 3, 5 неврологических и научно-консультативного отделения с лабораторией нейроурологии и уродинамики, отделения анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии, отделения лучевой диагностики, клинической нейрофизиологии, научно-координационного и

образовательного отделов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии», а также сотрудников отделения реанимации и интенсивной терапии общества с ограниченной ответственностью «Клиника Института Мозга» (Протокол № 3 от 22 апреля 2021 года).

Материалы диссертации были представлены в виде постерных и устных докладов на следующих конференциях: X Международном конгрессе «Нейрореабилитация – 2018» (Москва, Россия, 31 мая - 1 июля 2018 г.); XVII Съезд Федерации Анестезиологов и Реаниматологов (Санкт-Петербург, Россия, 28-30 сентября 2018 г.); 21<sup>st</sup> European Congress of Physical and Rehabilitation Medicine (Вильнюс, Литва, 1-6 мая 2018 г.), 1<sup>st</sup> International Conference on Teleneurorehabilitation, (Кротоне, Италия, 10-11 мая 2019 г.), 22<sup>nd</sup> European Congress of Physical and Rehabilitation Medicine (Белград, Сербия, в режиме он-лайн, 19-22 сентября 2020 г.), 11<sup>th</sup> World Congress for Neurorehabilitation (Лион, Франция, в режиме он-лайн, 7-11 октября 2020 г.), XII Международный конгресс «Нейрореабилитация – 2020» (он-лайн, 15 - 16 октября 2020 г.), 11-ой научно-практической конференции «Современные проблемы анестезиологии и реаниматологии. Уральский форум 2020. Европа-Азия» (он-лайн, 16-17 октября 2020 г.), IV Российском конгрессе с международным участием «Физическая и реабилитационная медицина» (он-лайн, 17-18 декабря 2020 г.), VIII Международном конгрессе РУНЕЙРО 2020 (он-лайн, 22-23 декабря 2020 г.), Межрегиональной научно-практической конференции неврологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа РФ «XIX Северная школа» (он-лайн, 18-20 марта 2021 г.).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе 6 статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

### **Внедрение результатов работы**

Полученные результаты использованы в деятельности ФГБНУ НЦН при обследовании и лечении пациентов с хроническими нарушениями сознания травматического и нетравматического генеза.

Разработанный в ходе исследования клиничко-диагностический протокол внедрен в практику работы отделения реанимационной реабилитации Клиники Института Мозга (г. Березовский, Свердловская область). Разработанный алгоритм мониторинга и маршрутизации внедрен в практику реабилитационной службы Свердловской области Российской Федерации.

### **Личный вклад автора**

Автору принадлежит определяющая роль в модификации и реализации клиничко-диагностического протокола, постановке цели и задач исследования, обосновании выводов и практических рекомендаций. Все этапы клинического осмотра и интерпретация нейрофизиологических данных выполнены автором лично. Автором также проведена интерпретация результатов статистической обработки данных, сформулированы выводы по итогам работы, подготовлены статьи с их публикацией в научных журналах.

### **Структура и объём диссертации**

Диссертация изложена на 159 листах машинописного текста, содержит 41 таблицу и иллюстрирована 45 рисунками. Диссертация построена из следующих разделов: оглавление, введение, обзор литературы, материалы, методология и методы исследования, результаты исследования, обсуждение, выводы и практические рекомендации, список литературы, приложения. Библиографический указатель содержит 28 отечественных и 70 зарубежных источников литературы, а также 8 собственных публикаций автора, подготовленных по теме диссертационной работы.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Эволюция представлений о нарушениях сознания

Попытки создать единую классификацию нарушений сознания не обходятся без разногласий и противоречий на всем протяжении изучения данного вопроса. К настоящему моменту продолжаются споры по поводу терминологии и методологии, используемой для установления диагноза [Zasler N.D. et al., 2004; Gosseries O. et al., 2014]. Сложности создания классификации связаны с отсутствием последовательности в использовании терминологии, с недостаточным уровнем знаний об описываемых явлениях; с неадекватным использованием мультимодальных диагностических протоколов, которые могли бы позволить проводить более точную дифференциальную диагностику сознания как динамически меняющегося явления с учетом клинических и инструментальных данных.

До 1990-х годов набор определений для проведения дифференциальной диагностики и обозначения форм хронических нарушений сознания (ХНС) был весьма ограничен. Диагнозы выставлялись без учета явных различий в поведенческих и клинических особенностях пациентов.

Номенклатура ХНС продолжает развиваться, и в последние 15 лет в терминологию был внесен ряд изменений. Даже с учетом нынешнего уровня понимания сложности диагностики нарушений сознания и прогнозирования исходов, продолжаются споры о том, какие категории должны быть включены в классификацию [Zasler N.D. et al., 2019]. Двумя ключевыми нововведениями последних 20 лет были разработка критериев "состояния минимального сознания" (СМС) [Giacino J.T. et al., 2002] и введение альтернативного, не носящего негативную окраску, термина для вегетативного состояния (ВС), - синдрома ареактивного бодрствования (САБ) [Fins J.J., Bernat J.L., 2018]. Понятие САБ пока остается в стадии принятия [Gosseries O. et al., 2011] нейробиологическим сообществом, что, очевидно, обусловлено тем, что термин ВС успел прочно укорениться в нейрохирургической и неврологической литературе и практике

[Zasler N.D. et al., 2019]. Новизной термина САБ является замещение "состояния" (вегетативное состояние) на "синдром" (синдром ареактивного бодрствования). Кроме того, САБ, по сути, объединяет в себе такие старые термины как "бодрствующая кома" и "апатический синдром". Понятие СМС получило дальнейшее развитие. Впоследствии для более точной дифференцировки клинических особенностей в рамках этой категории были выделены две подгруппы, СМС - и СМС+ [Bruno M.A. et al., 2011].

Неверные представления и толкование терминологии продолжают быть основным препятствием для профессиональной и исследовательской деятельности в отношении пациентов с ХНС [Royal College of Physicians, 2020]. Оптимизация использования и применения терминологии ХНС в настоящее время обусловлена распространением клинических рекомендаций, некоторые из которых были направлены на решение данных проблем и содержат конкретные предложения [Zasler N.D. et al., 2019, Белкин В.А., 2019]. Тем не менее, сохраняется несогласованность и/или некорректное применение таких терминов, как "персистирующее" и "перманентное" ВС, кома, акинетический мутизм, СМС и синдром запятого человека (СЗЧ).

## **1.2. Проблема диссоциации клинических и инструментальных признаков сознания. Понятие когнитивно-моторного разобщения**

Классическим и достаточно изученным примером диссоциации между высоким уровнем когнитивных функций и дефицитом их внешних проявлений является синдром «запертого человека (СЗЧ)», который не относится к ХНС, но может быть ошибочно расценен как таковое по причине затрудненного контакта с пациентом. СЗЧ представляет собой комплекс неврологических нарушений, включающих в себя тетраплегию и оролингвальный паралич за счет тяжелого поражения вентральных отделов варолиева моста. Такой пациент доступен контакту только за счет вертикальных движений глазных яблок и смыкания век. В случае протяженного поражения, распространяющегося на весь варолиев мост до

уровня среднего мозга, может отмечаться "тотальный" СЗЧ (ТСЗЧ) с полным окуломоторным параличом, препятствующим какому-либо функциональному контакту с пациентом [Schnakers C. et al., 2009]. Пациенты с тотальным СЗЧ с большой вероятностью могут быть неверно расценены как пациенты с ХНС. В то же время результаты исследований "скрытого сознания" с применением активных парадигм под контролем нейрофизиологических методов показывают, что частота встречаемости пациентов с сохраненным сознанием, имеющих диагноз ВС/САБ, находится между 5% и 15% [Bardin J.C. et al., 2011; Naci L. et al., 2015]. Сложность осуществления коммуникации с такими пациентами, для которой требуется сочетание клинической оценки с функциональной нейровизуализацией, сопоставима с диагностикой тотального СЗЧ [Rohaut V. et al, 2019].

Развитие такого понятия как «скрытое сознание», выявляемое у пациентов в ВС/САБ с использованием активных парадигм, начало которому было положено работой Owen et al. в 2006 году, значительно повлияло на представления о границах между ВС/САБ и СМС [Owen A.M. et al., 2006]. Для обнаружения признаков сознания у таких пациентов использовались нейрофизиологические методики, не предполагающие наличия непосредственного двигательного ответа; к таким методикам относятся фМРТ и ЭЭГ [Пирадов М.А. и соавт., 2016; Monti M. et al., 2010, Fernandez-Espejo D., Owen A.M., 2013]; при этом в ходе исследования пациенту давалась инструкция осуществить движение, в частности - попытаться совершить отведение руки назад и затем резко вперед, будто ударяя ракеткой по теннисному мячу. В случае, если при этом отмечалась активация моторных центров, такие данные расценивались как доказательство имеющегося скрытого понимания и попытки выполнения инструкции, т. е. сохранности сложных когнитивных процессов, указывающих на возможное наличие сознания.

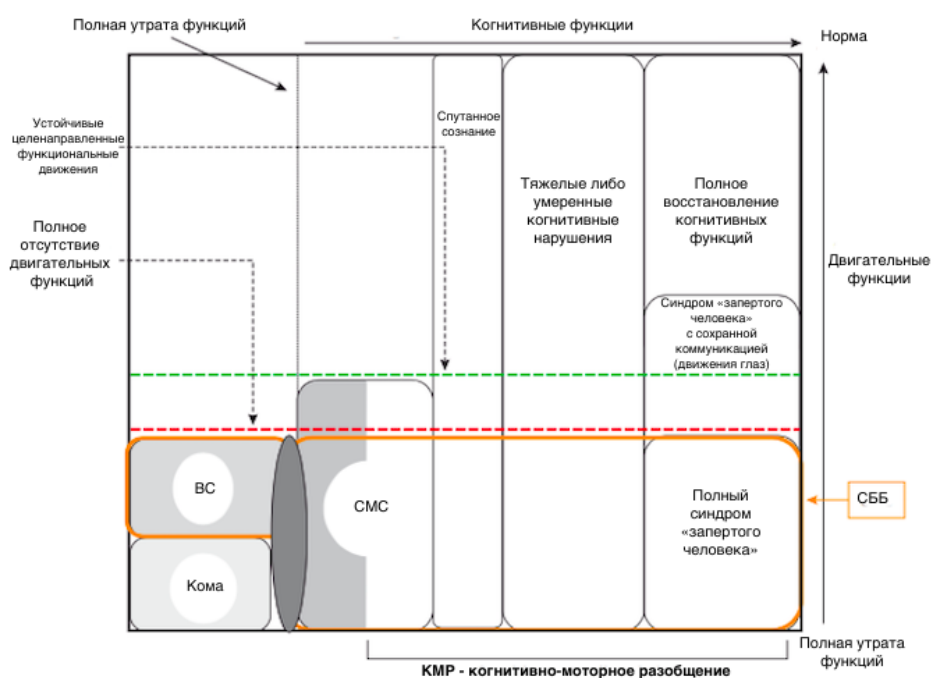
Большой интерес исследователей вызывает морфологический субстрат «скрытого сознания» - повреждение каких структур составляет физиологическую основу данного синдрома? Важным вкладом в изучение этого вопроса стала работа D. Fernández-Espejo, опубликованная в 2015 году, в которой авторы, учитывая

имеющиеся данные о связях между таламусом и моторными зонами коры сознанием [Parent A. et al, 1995], вкупе с предполагаемой ролью таламуса в двигательном контроле, предположили, что дисфункция в моторной таламокортикальной цепи объясняет отсутствие произвольных движений у пациентов со скрытым сознанием [Fernández-Espejo D. et al., 2015]. Основываясь на сопоставлении анализа данных фМРТ и диффузионно-тензорной МРТ пациентов с ХНС и здоровых добровольцев, авторы выдвинули гипотезу, что структурное повреждение кортикоталамических волокон нарушает поток информации от таламуса к первичной моторной коре и препятствует осуществлению движений в ответ на инструкцию исследователя. Авторы работы пришли к выводу, что разная локализация повреждения таламокортикальных путей при ЧМТ может приводить к развитию 2 разных клинических синдромов: при повреждении центральных ядер таламуса и его корковых проекций у пациента будет иметь место истинное ВС/САБ, при повреждении же вентролатеральных ядер и волокон, ведущих к соответствующим зонам коры у пациента разовьется не имевшее названия (на момент публикации работы) состояние «скрытого сознания» с отсутствием каких-либо двигательных проявлений [Fernández-Espejo D. et al., 2015].

Данная работа вызвала отклик в научном сообществе, в частности, развернутый комментарий опубликовал исследователь нарушений сознания Nicholas D. Schiff, по мнению которого примененный авторами подход доказывает значение селективного прерывания возбуждающего влияния таламуса на моторную кору [Schiff N. D., 2015]. Schiff также заострил внимание на отсутствии подходящего обозначения пациентов со скрытым сознанием: по его мнению, термин "функциональный синдром "запертого" человека" не характеризует уровень и качество когнитивных процессов и не подразумевает использования упомянутых выше современных инструментальных методов, применять которые у всех пациентов с тяжелыми повреждениями головного мозга, демонстрирующих признаки наличия скрытого сознания, не представляется возможным [Schiff N. D., 2015]. Понятие же синдрома ареактивного бодрствования, по сути, определяет пациентов в вегетативном состоянии и пациентов со скрытым сознанием в одну



категорию (Рисунок 1) [Laureys S., Schiff N.D., 2012]. Если сравнивать САБ с термином ВС, который САБ и призван заменить, то понятие ВС заключало в себе более конкретное явление, заключающееся в сохранении основных автономных регуляторных функций и отсутствии более высоких интегративных функций. В своем обзоре Schiff предлагает альтернативный термин - когнитивно-моторное разобщение (КМР), подчеркивающий диссоциацию между клинической оценкой сознания, проведенной прикроватно, и данными нейрофизиологических исследований.



**Рисунок 1** - Виды нарушений сознания по N. Schiff

Пациенты с КМР клинически соответствуют ВС/САБ или состоянию минимального сознания "минус" (представленного элементами нерелефторного поведения, такими как спонтанная фиксация взгляда и слежение за предметом без соответствующей инструкции), но демонстрируют способность выполнять инструкции по данным фМРТ или электрофизиологических методик [Schiff N.D., 2015]. Практическая ценность выделения такой категории как КМР заключается в том, что в свете этого возникают основания для дообследования пациентов с установленным клинически ВС/САБ с сохранными таламокортикальными связями. Электроэнцефалография является относительно доступным методом,

поэтому, по мнению Schiff, хотя бы короткий электроэнцефалографический скрининг всех пациентов в ВС/САБ мог бы способствовать выявлению КМР [Schiff N.D., 2015].

Таким образом, в данной публикации 2015 года впервые было сформулировано понятие КМР как одного из вариантов «скрытого сознания». В заключение автор, ссылаясь также на биомедицинского этика J.J. Fins, привел довод в пользу дальнейших исследований КМР: тот факт, что в ходе 2 независимых исследований, проходивших в разных исследовательских центрах [Monti M. et al., 2010; Forgacs et al., 2014; Fins J.J., 2015], каждое из которых включало порядка 50 пациентов с ХНС, было выявлено по 4 - 5 пациентов с КМР, указывает на необходимость приложить все возможные усилия для восстановления коммуникации с такими пациентами, включая высокотехнологичную медицинскую помощь.

### **1.3. Современные подходы к диагностике когнитивно-моторного разобщения**

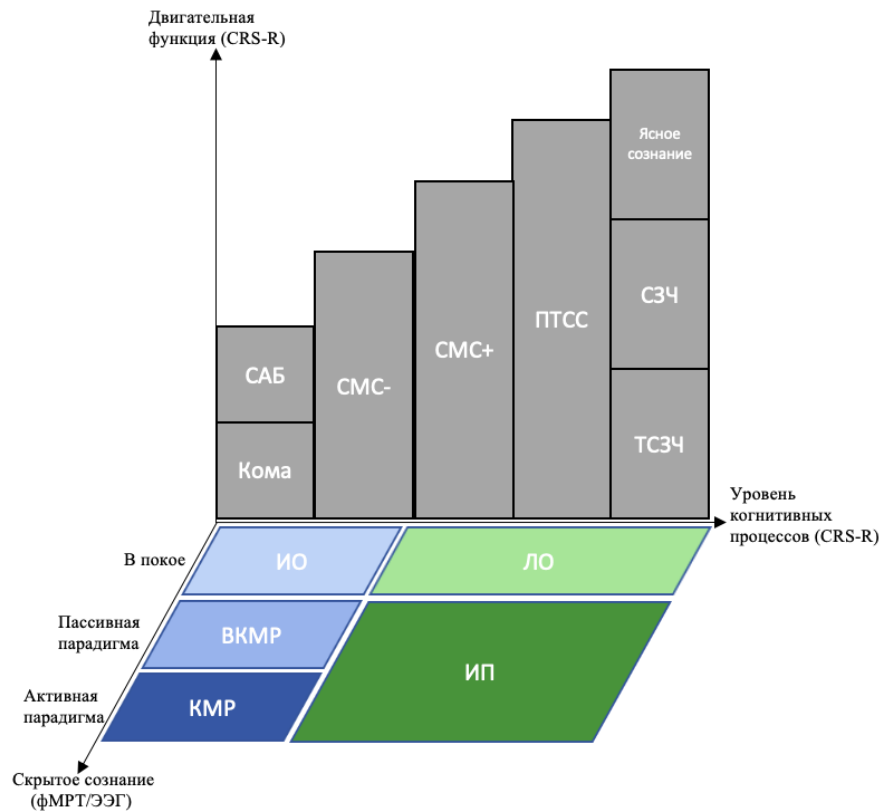
Диагностика и прогнозирование исходов нарушений сознания на всем протяжении изучения данного вопроса предполагали использование наиболее современных инструментальных методов исследования.

Согласно Kondziella, существуют 3 основных подхода к выявлению скрытого сознания у пациентов с нарушениями сознания: во-первых, использование активных парадигм, в рамках которых от пациентов требуется выполнять инструкции; во-вторых, пассивные парадигмы, в основе которых лежит подтверждение сохранности функциональной корковой коннективности в ответ на внешний стимул и, в-третьих, анализ мозговой активности покоя, при проведении которого заключение об уровне сознания пациента производится путем экстраполяции паттерна фоновой мозговой активности [Kondziella D. et al., 2015]. Активные парадигмы, теоретически, являются более достоверными нежели пассивные парадигмы и анализ активности покоя, однако последние допускают обнаружение признаков сознания и у пациентов, которые не в состоянии

выполнять инструкции из-за афазии, негативизма, неглекта, нарушения управляющих функций, тяжелой депрессии или снижения слуха.

Современные теории сознания предполагают, что ранние пики вызванных потенциалов соответствуют первичным, неосознанным стадиям обработки информации, тогда как потенциалы, связанные с событием (ПСС), обладают широким топографическим корковым представительством и отражают процессы, указывающие на наличие сознания [Edlow B. et al., 2018]. В ходе проведенного Kondziella et al. мета-анализа было обнаружено, что пассивные парадигмы чаще сочетались с признаками сохранного сознания, чем активные парадигмы (38% против 24%). Активные парадигмы с использованием ЭЭГ и фМРТ с точки зрения выполнения инструкций значимо между собой не различались. Оценка, основанная на использовании ПСС, нагляднее демонстрировала корковую активацию во время пассивных парадигм (40% против 28%). Из 292 пациентов с диагнозом ВС/САБ, установленным клинически, 42 (14,4%) смогли произвольно активизировать корковые зоны в соответствии с озвученной инструкцией, что позволяет утверждать, что они находились в сознании, но не могли продемонстрировать этого, т. е. соответствовали критериям КМР [Kondziella D. et al., 2015].

В работе Edlow et al. по оценке скрытого сознания у пациентов с тяжелыми повреждениями головного мозга, находящихся в отделении интенсивной терапии и клинически соответствующих ВС/САБ, в качестве методик определения «скрытого» сознания использовались фМРТ и ЭЭГ. Выборка пациентов была немногочисленной (всего 16 пациентов), однако в данной работе авторы представили заслуживающую внимания схему нарушения в виде системы координат (Рисунок 2) [Edlow B. et al., 2018].



**Рисунок 2** - Виды нарушений сознания по Edlow et al.

*Примечание:* САБ – синдром ареактивного бодрствования; СМС – состояние минимального сознания; ПТСС – посттравматическая спутанность сознания; СЗЧ – синдром запертого человека; ТСЗЧ – тотальный синдром запертого человека; ВКМР – разобщение высших корковых и моторных функций; КМР – когнитивно-моторное разобщение; ИО – истинно отрицательный результат; ИП – истинно положительный результат; ЛО – ложноотрицательный результат.

Определение видимого уровня сознания у пациентов проводилось путем оценки по шкале восстановления после комы Coma Recovery Scale (CRS-R) [Iazeva E. et al., 2019]. Скрытое сознание оценивалось при помощи фМРТ и ЭЭГ. Среди видимых уровней сознания были выделены следующие категории: кома, ВС/САБ, СМС-, СМС+, посттравматическая спутанность сознания (ПТСС), СЗЧ, ТСЗЧ и полное восстановление сознания (ясное сознание). Наличие попыток выполнения инструкций, связанных с выполнением движений, по данным фМРТ или ЭЭГ в отсутствие видимых движений расценивались как когнитивно-моторное разобщение (т. е. активная парадигма). Также, в качестве отдельной категории авторами было выделено разобщение высших корковых и моторных функций

(ВКМР), определяемое как возбуждение ассоциативной коры (например, зоны Вернике) в ответ на пассивные стимулы, такие как речь или музыка (пассивная парадигма). Таким образом, по Edlow et al., отсутствие нейрофизиологических признаков сложных когнитивных процессов у пациентов, клинически расцененных как находящихся в коме, ВС/САБ, СМС-, является истинно отрицательным (ИО); такие же нейрофизиологические данные у пациентов с СМС+, ПТСС, СЗЧ, ТСЗЧ и ясным сознанием являются ложноотрицательными (ЛО). Наличие соответствующих реакций на активные и пассивные парадигмы по данным фМРТ или ЭЭГ у пациентов с уровнем сознания выше СМС- расценивается как истинно-положительный (ИП) результат.

В 2019 году были опубликованы результаты более крупного исследования Claassen et al., в которое были включены 104 пациента с нарушениями сознания различной этиологии [Claassen J. et al., 2019]. Оценка наличия когнитивно-моторного разобщения проводилась путем фиксации реактивности ЭЭГ в ответ на инструкцию по осуществлению движения («сжимайте и разжимайте правую руку»/«перестаньте сжимать и разжимать правую руку»). ЭЭГ-мониторинг проводился с использованием стандартного 21-электродного монтажа; для каждого пациента записывалось по 3 блока сжимания/разжимания для правой и для левой руки. Общая продолжительность записи реакций на озвучиваемые инструкции составляла не менее 25 минут. По результатам статистического анализа данных ЭЭГ из 104 пациентов у 16 (15%) было выявлено КМР. По данным катамнеза, спустя 1 год восстановление качества жизни до уровня 4 и выше баллов по расширенной Шкале исходов Глазго (GOS-E) составило 44% в группе пациентов с выявленным КМР и 14% среди пациентов без признаков КМР. Авторы обращают внимание на тот факт, что по данным литературы среди пациентов с ХНС травматического генеза распространенность КМР оценивается на уровне 14%, в то время как в данной работе доля пациентов с КМР в выборке составила 15%, несмотря на то, что для диагностики скрытого сознания использовалась только ЭЭГ, и высказывают предположение, что использование фМРТ в дополнение к ЭЭГ могло бы привести к еще более частому выявлению КМР. С другой стороны,

в предшествовавших работах [Cruse D. et al., 2011; Curley W.H. et al., 2018] преобладали пациенты с травматическим генезом нарушения сознания и более длительным сроком давности заболевания; в исследовании же Claassen et al. значительная доля пациентов (85%) имели нетравматический генез нарушения сознания и включались в исследование в раннем периоде заболевания, что сами авторы считают ограничениями своей работы. Данное исследование было высоко оценено J. T. Giacino, корифеем в сфере нарушений сознания и создателем шкалы CRS-R: в своем комментарии он высказал мнение, что подход Claassen et al., подразумевающий раннюю диагностику скрытого сознания на этапе пребывания пациента в палате интенсивной терапии, может кардинально изменить клиническую практику, подчеркивая, что выявление КМР у пациента с нарушением сознания существенно повышает его шансы в течение 12 месяцев восстановиться до уровня, который позволит оставаться без посторонней помощи до 8 часов в сутки, т. е. повышает реабилитационный потенциал такого пациента [Giacino J.T. et al., 2019].

Значительный интерес представляет работа коллектива отделения ранней реабилитации Университетского госпиталя г. Лозанна, Швейцария [Johr J. et al., 2020]. В данном случае, принципиальным отличием от других исследований было использование клинических шкал как основного инструмента диагностики КМР, а именно - разработанной авторами шкалы оценки двигательных и поведенческих реакций Motor Behavior tool (МВТ-R); примечательно, что шкала МВТ-R была создана непосредственно для диагностики КМР. В течение периода с ноября 2011 г. по август 2018 г. в исследование был включен 141 пациент, путем тестирования по МВТ-R когнитивно-моторное разобщение было выявлено у 105 из них. По результатам статистического анализа было обнаружено, что распределение исходов у пациентов КМР значительно отличается от пациентов с ХНС, оказавшись схожим с исходами пациентов, перенесших тяжелое повреждение головного мозга без длительного нарушения сознания, т. е. выявление КМР на основании оценки по МВТ-R служило достоверным признаком более благоприятного исхода. В то же время авторы отметили, что считают ограничением

своего исследования отсутствие сопоставления клинических данных с нейрофизиологическими методиками, использование которых, вероятно, позволило бы выявить КМР у ряда пациентов, не отнесенных к таковым на основании оценки по МВТ-R.

Одним из наиболее масштабных исследований скрытого сознания, в настоящее время находящихся в стадии набора пациентов, является CONNECT-ME под руководством D. Kondziella [Kondziella D. et al., 2018]. Дизайн исследования помимо фМРТ, ЭЭГ и клинической оценки по шкале CRS-R предполагает проведение пупиллометрии и сбор биоматериалов (кровь, цереброспинальная жидкость и, при наличии возможности, ткань мозга) для последующего геномного и микробиомного исследования с целью выявления маркеров восстановления сознания. Целью работы является создание передового подхода к ведению пациентов с нарушениями сознания, включающего в себя разработку и валидацию активных и пассивных парадигм фМРТ и ЭЭГ для повышения достоверности выявления скрытого сознания и осуществления контакта с такими пациентами в условиях отделений интенсивной терапии, неврологических и нейрохирургических отделений, а также разработка всеобъемлющего мультидисциплинарного подхода к изучению нарушений сознания.

Таким образом, технологии, основанные на ЭЭГ, фМРТ и ПСС не заменяют, а, скорее, дополняют друг друга [Kondziella D. et al., 2015]. В свете этого оптимальным решением было бы исследовать уровень сознания и сохранность высших корковых функций у пациентов с ХНС, сочетая все эти методы. Клинические шкалы, такие как CRS-R, и методы, основанные на технологиях ЭЭГ, фМРТ и ПСС могли бы составить комплексный диагностический стандарт [Reitsma J.V. et al., 2009].

#### **1.4. Социальные и этические аспекты когнитивно-моторного разобщения**

Как уже упоминалось выше, выявление пациентов с КМР ставит новые задачи не только перед клиницистами, но и перед обществом в целом. В некоторых

европейских странах практикуется прекращение нутритивной поддержки и гидратации пациентов с хроническими нарушениями сознания, которых лечащие врачи сочли бесперспективными с точки зрения восстановления сознания [Van Eyr W.S. et al., 2014]. В США за последние 30 лет имели место несколько случаев противостояния родственников пациентов с ХНС и врачей либо представителей государства, сопровождавшихся общественным резонансом. К примеру, в случае пациенток N. Cruzan и T. Schiavo за прекращение нутритивной поддержки и гидратации выступали родственники, считавшие жизнь с нарушением сознания мучительной и не желавшие дальнейшего пребывания своих близких в таком состоянии [Fins J.J., Bernat J.L., 2018]. Разрешение ситуации в этих случаях затягивалось на несколько лет и сопровождалось судебными процессами. В частности, на суде по делу K. Quinlan в качестве эксперта был приглашен F. Plum, соавтор термина «вегетативное состояние», основываясь на свидетельствах которого судья постановил, что “государство не заинтересовано в том, чтобы заставить пациентку выносить невыносимое только ради того, чтобы прозябать еще несколько месяцев без реальных шансов для возвращения к любому подобию полноценной жизни” [Fins J.J., Bernat J.L., 2018]. С учетом обнаружения феномена когнитивно-моторного разобщения невозможно исключать, что среди абсолютно ареактивных внешне пациентов были и индивидуумы со скрытым сознанием, расцененные как не имеющие перспектив для восстановления сознания, лишённые вследствие этого нутритивной поддержки и гидратации, и, таким образом, обреченные на гибель.

В своих комментариях к Клиническим рекомендациям Американской Академии неврологии (AAN) и Американского конгресса реабилитационной медицины (ACRM) по диагностике и лечению пациентов с хроническим нарушением сознания американские врачи и специалисты в области биоэтики и юриспруденции J.J. Fins и J. Bernat отметили, что появление новых данных о природе нарушений сознания может указывать на возможную целесообразность пересмотра их классификации не только с научной, но и с практической точки



зрения [Fins J.J., Bernat J.L., 2018]. По их мнению, возможно выделение нескольких групп пациентов с неясным диагнозом.

Первая группа — это пациенты, которым просто был поставлен неверный диагноз, что является нередкой ситуацией из-за высокой распространенности диагностических ошибок [Schnakers C. et al., 2009]. Для минимизации таких ошибок необходим тщательный неврологический осмотр с использованием специализированных инструментов, таких как Шкала восстановления комы (CRS-R) [Iazeva E., 2019]. Вторая группа - те, кто действительно исходно находился на уровне ВС/САБ, но достиг уровня СМС на фоне медикаментозного лечения или немедикаментозной стимуляции (глубокая стимуляция мозга, транскраниальная магнитная стимуляция или стимуляция блуждающего нерва) [Brefel-Courbon C. et al., 2007; Zasler N.D. et al., 2019]. Таких пациентов было бы более правильно расценивать как пациентов с СМС, у которых нейронные сети в целом остались интактны, но без стимуляции находились в неактивном состоянии. По этой причине клинически они могли быть исходно оценены как ВС/САБ. Третья категория - пациенты с когнитивно-моторным разобщением (КМР), которые не демонстрировали поведенческих признаков осознанности, но при проведении экспертизы с использованием дополнительных методов исследования обнаружили наличие сознания [Fins J.J., Bernat J.L., 2018]. Среди пациентов этой группы отмечается наибольшее разнообразие функциональных статусов: от СМС до ясного сознания на фоне синдрома запертого человека [Zasler N.D. et al., 2019]. К четвертой группе относятся те пациенты, у которых спустя длительный период времени восстановились нейронные связи между структурами, ответственными за наличие сознания [Thengone D.J. et al., 2016]. Пациенты из этой группы в дальнейшем могут начать демонстрировать поведенческие признаки сознания, что позволило бы расценить их как СМС; также у таких пациентов возможно развитие КМР.

Несмотря на то, что самым доказанным методом диагностики является тестирование с использованием шкалы CRS-R, в свете появления такого понятия,

как КМР, Fins и Bernat настаивают на применении вспомогательных инструментов оценки, если имеют место какие-либо сомнения в диагнозе. Учитывая, что сознание — это непреодолимый компонент индивидуальности личности, использование таких дополнительных методов вполне соответствует принципам доклада Бельмонта, одного из краеугольных камней современной биоэтики: обеспечение защиты лиц с нарушением автономии, максимизация пользы и минимизация вреда для пациента [Fins J.J., Bernat J.L., 2018].

### **Резюме литературного обзора**

К длительным нарушениям сознания относится ряд состояний, значительно различающихся между собой как клинической, так и нейрофизиологической картиной. С развитием медицинских технологий дифференциальная диагностика нарушений сознания выходит за рамки чисто клинической работы, что делает классификацию нарушений сознания еще менее однозначной и однородной.

Медленная (либо отсутствующая) клиническая динамика у пациентов с ХНС, их абсолютная зависимость от постороннего ухода, высокий риск вторичных осложнений и неопределенный прогноз являются факторами, препятствующими полноценному сбору анамнеза и выявлению закономерностей, которые могли бы сформировать алгоритм для определения положительного прогноза. Ввиду этого приобретает принципиальное значение разработка методик, которые бы позволили определить наличие у ареактивного пациента скрытого сознания как индикатора высокого потенциала к восстановлению, в частности — выявить когнитивно-моторное разобщение.

## **ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Основой научно-исследовательской работы явилось доказательство существования феномена когнитивно-моторного разобщения в выборке российских пациентов с хроническими нарушениями сознания и его значимости в качестве индикатора благоприятного реабилитационного и медико-социального прогноза при оказании помощи в условиях специализированного реабилитационного центра.

Исследование выполнено на базе круглосуточного стационара Клиники Института Мозга (КИМ), г. Березовский, Свердловская область. Отбор пациентов для госпитализации проводился путем предварительного телемедицинского консультирования с ЛПУ по месту нахождения пациента с нарушением сознания более 28 суток. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН (протокол №1-4/20 от 12.02.2020 г.).

### **2.1. Отбор пациентов для исследования**

#### **2.1.1. Существующие принципы маршрутизации пациентов с хроническими нарушениями сознания в специализированный реабилитационный центр**

Направление пациентов с ХНС в специализированный реабилитационный центр (КИМ) с возможностью проведения клинической и инструментальной диагностики сознания в Свердловской области Российской Федерации в ходе данного исследования было организовано и реализовано за счет многоступенчатой системы мониторинга пациентов с острой церебральной недостаточностью (ОЦН) [Белкин А. А. и соавт., 2016]. Согласно приказу №1530-п Министерства Здравоохранения Свердловской области (МЗ СО) от 29.12.2012, все пациенты с ОЦН, развившейся вследствие как первичного, так и вторичного поражения центральной нервной системы и госпитализированные в реанимационно-анестезиологические отделения (РАО), подлежали постановке на телемедицинский

мониторинг специалистов регионального сосудистого центра (РСЦ), который продолжался вплоть до наступления исхода ОЦН (перевод пациента из палаты реанимационного отделения ввиду стабилизации состояния либо наступление летального исхода) вне зависимости от длительности этого периода [Приказ №1530-п]. При необходимости выездная бригада РСЦ проводила нейрофизиологические исследования (ЭЭГ, транскраниальная доплерография) по месту пребывания пациента.

В случае, если по прошествии 4 недель у пациента не восстанавливалось ясное сознание, согласно клиническим рекомендациям Американской академии неврологии (AAN) и Американского конгресса реабилитационной медицины (ACRM) по диагностике и лечению пациентов с хроническим нарушением сознания, он был расценен как пациент с ХНС [Белкин В. А., 2019]. По достижении данного срока, согласно приказу №1049-п МЗ СО от 22.07.2015 г., помимо мониторинга РСЦ осуществлялось первичное телемедицинское консультирование (ТМК) специалистами-реабилитологами КИМ [Приказ №1049-п].

Целью первичной консультации был скрининг нарушения сознания, предполагающий установление отсутствия факторов, сказывающихся на уровне сознания (таких как прием лекарственных препаратов, способных угнетать деятельность коры головного мозга, водно-электролитные нарушения, нарушения гомеостаза и т.д.) в ходе беседы с лечащим врачом пациента в РАО и изучения предоставленных результатов лабораторных и инструментальных исследований, а также проведение телемедицинского осмотра пациента при помощи врача, представляющего пациента по месту его пребывания. В ходе осмотра использовались элементы шкалы восстановления комы CRS-R: проводилась оценка зрительных, слуховых, двигательных, оро motorных и коммуникативных функций, также оценивалось наличие бодрствования на фоне стимуляции и без таковой. В случае, если результаты скрининга подтверждали наличие нарушения сознания и отсутствие соматических противопоказаний для пребывания в реабилитационном стационаре, пациент маршрутизировался на госпитализацию в

КИМ для проведения экспертизы сознания. Таким образом, для данной работы была модифицирована схема маршрутизации, сформировавшая основной пул пациентов, включенных в исследование. Следует отметить, что описанный выше алгоритм маршрутизации пациентов с нарушениями сознания и концентрации их в одном медицинском центре для диагностики и реабилитационного лечения не имеет описанных в литературе аналогов, в том числе в мировой практике.

При реализации описанной выше схемы маршрутизации на первом этапе проводились телемедицинские консультации, в ходе которых за период с 2015 по 2019 гг. были осмотрены 595 пациентов из различных стационаров Свердловской области, представленные лечащими врачами как пациенты с нарушением сознания. 249 из них по результатам ТМК были расценены как не соответствующие критериям ХНС либо по сроку заболевания (не достигнут срок в 28 дней), либо по клинической картине (очевидно высокий уровень сознания – не ниже СМС+). Из оставшихся 346 пациентов у 187 пациентов имели место противопоказания к пребыванию в условиях реабилитационного стационара, заключающиеся в нестабильности соматического статуса, либо отсутствии технической возможности для транспортировки. По результатам телемедицинского отбора на второй этап исследования было направлено 159 пациентов. В ходе второго, стационарного этапа всем пациентам был проведен комплекс лечебно-диагностических мероприятий в рамках стандартного протокола КИМ.

### 2.1.2. Характеристика клинического материала

В диссертационную работу включено 100 пациентов (68 мужчин и 32 женщины) с хроническими нарушениями сознания травматического и нетравматического генеза, находившихся на стационарном лечении в КИМ с 2015 по 2019 гг.

**Критерии включения:** возраст 18 лет и более; наличие установленного хронического нарушения сознания на момент госпитализации на стационарный этап; отсутствие противопоказаний к пребыванию в условиях реабилитационного стационара, связанных с выраженными нарушениями соматических функций.

**Критерии невключения:** возраст менее 18 лет; обнаружение у пациента ясного сознания при поступлении в стационар, не выявленного на этапе отбора в силу причин, не связанных с органическим поражением головного мозга (неполное прекращение действия седативных препаратов, некупированные гиповолемия и электролитные нарушения, выявление синдрома «запертого человека», обусловленного поражением ствола головного мозга и проч.), декомпенсация соматической патологии.

**Критерии исключения:** наличие у пациента противопоказаний к нахождению в условиях реабилитационного стационара, ведущих к преждевременному выбыванию из клиники и неполному проведению протокола исследования; потеря контакта с родственниками пациента, не позволяющая установить отдаленный исход.

Соотношение мужчин и женщин составило 68 и 32 соответственно. Средний возраст на момент включения в исследование составил 38,5 лет (от 18 до 76 лет). Средняя длительность нарушения сознания на момент включения в исследования составила 104 дня (от 38 до 690 дней). Распределение пациентов по генезу ОЦН было следующим: травматический генез – 46%, нетравматический генез - 54%. (% от общего количества всех пациентов с ХНС). Характеристика клинического материала представлена в Таблице 1.

**Таблица 1 - Характеристика пациентов, включенных в исследование**

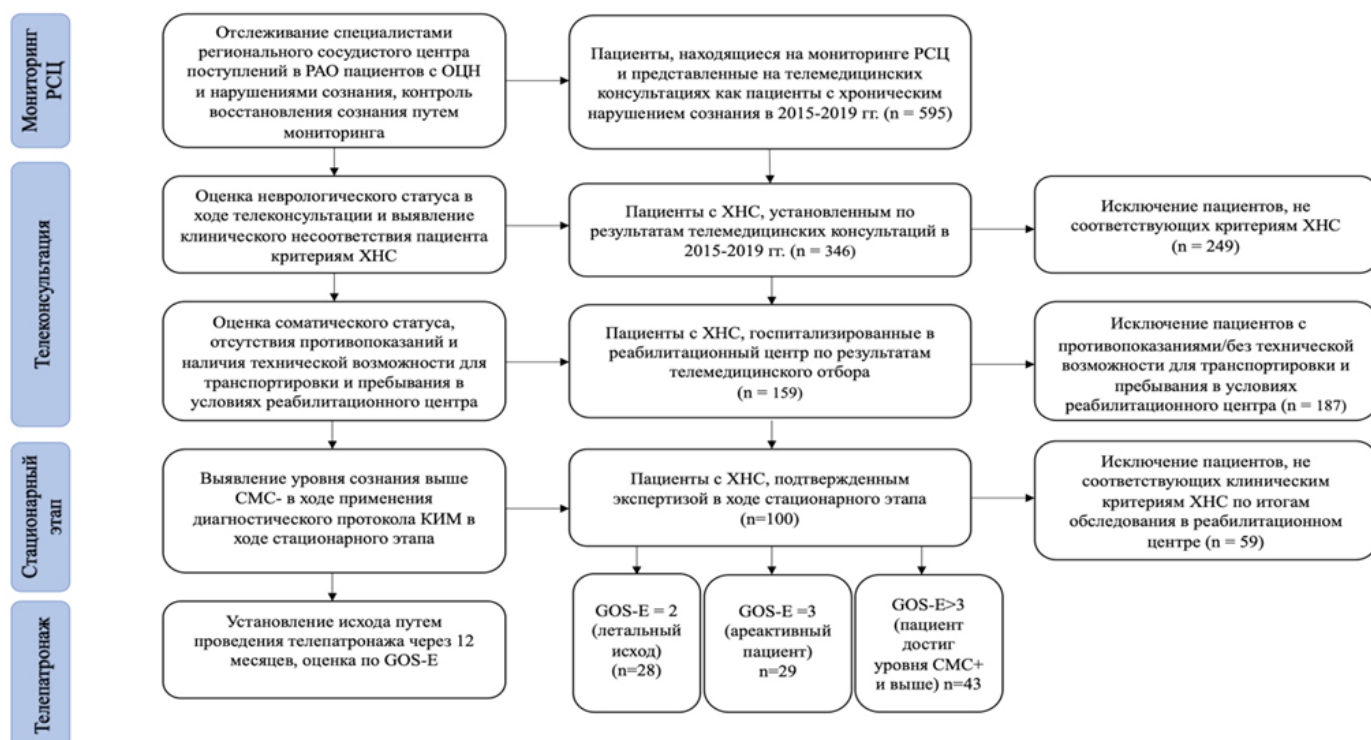
Характеристика пациентов	Количество пациентов, доля
Пол, м/ж	68 (68%)/32 (32%)
Средний возраст на момент включения в исследование, лет	38,5 (18;76)
Длительность нарушения сознания на момент включения в исследование, сутки (медиана/ср. арифметическое)	65,3/104,2 (38; 690)
Генез нарушения сознания:	
Нетравматический (Н)	54 (%)
Травматический (Т)	46 (46%)
Случаи восстановления сознания выше САБ	40 (40%)
Летальный исход	36 (36%)

До поступления в клинику длительность ХНС у пациентов составила от 38 до 690 суток. После выписки из КИМ пациенты продолжали находиться под наблюдением исследователей. Наблюдение осуществлялось путем телемедицинского патронажа, который проводился с использованием защищенного канала видеоконференцсвязи TrueConf. В ходе телепатронажа пациент осматривался исследователем при помощи лиц, оказывающих уход за пациентом по месту его пребывания. В ходе осмотра оценивалось наличие или отсутствие признаков эволюции уровня сознания: появления фиксации взора и/или слежения за предметом для пациентов, на момент завершения стационарного этапа соответствовавших САБ; выполнение простых инструкций, целенаправленные движения и вербальный контакт для пациентов, чей уровень сознания к моменту выписки расценивался как СМС-. При этом сроки от момента выписки до проведения последнего телепатронажа варьировали от 12 до 52 месяцев (в среднем 38,2 месяца). 29 пациентов из представленной выборки продолжают находиться под наблюдением в настоящее время. За время наблюдения у 40 пациентов

отмечалось восстановление сознания выше уровня ВС/САБ. В 36 случаях был зафиксирован летальный исход. Средний срок наступления летального исхода от момента развития ХНС составил среди пациентов с исходом GOS-E <3 составил 288 суток.

Регламент телепатронажа согласовывался с родственниками пациентов при завершении стационарного этапа обследования. При отсутствии технической возможности для проведения сеанса видеосвязи контакт осуществлялся по телефону. Контроль проводился спустя 6 и 12 месяцев после выписки из КИМ, при запросе родственников (например, в случае появления отчетливого контакта с пациентом) проводился дополнительный внеочередной телепатронаж.

На Рисунке 3 представлены этапы исследования: маршрутизация, отбор пациентов для включения в исследование и сбор данных об их исходах.



**Рисунок 3** - Структура исследования: отбор пациентов на стационарный этап, установление исходов.



## 2.2. Методы исследования

Обследование пациентов проходило в два этапа: стационарный (согласно представленному ниже протоколу) и внебольничный – сбор катамнеза.

В рамках данного исследования, принимая во внимание данные литературы [Алексеева Е.В. с соавт., 2010; Daltrozzo J. et al., 2007; Kotchoubey et al., 2005; Cavinato M. et al., 2009; Kondziella et al., 2014; Bender A. et al., 2015], был сформирован клинико-диагностический протокол для пациентов с ХНС, использовавшийся на этапе госпитализации в КИМ (Таблица 2).

**Таблица 2** - Клинико-диагностический протокол для пациентов с ХНС

Пункт протокола	Стационарный этап, сутки госпитализации													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Информированное согласие	x													
Сбор анамнеза	x													
Сбор демографических и антропометрических данных (пол, возраст, рост, вес до развития ХНС и при поступлении)	x													
Общеклинические исследования: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, ЭКГ в 12 отведениях и рентгенография органов грудной клетки	x													
Оценка неврологического статуса с использованием шкал MRC, BPS, Эшворт	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Оценка уровня сознания по шкале CRS-R		x			x			x			x			x



Информированное согласие заполнялось при поступлении пациента в приемном покое с участием официальных опекунов пациента, при их отсутствии – консилиумом врачей. Сбор анамнеза проводился на основании медицинской документации, данных первичной ТМК и опроса представителей пациента (в случае их наличия). Оценка роста пациента для последующего расчета ИМТ проводилась путем непосредственного измерения, масса тела – путем взвешивания на электроподъемнике Arnold Rebotec 150 со встроенными весами.

### **2.2.1. Общеклиническое обследование**

Основной целью общеклинического обследования в ходе данной работы было исключение воздействия каких-либо соматических факторов на сознание пациента. В значительной степени эта задача решалась на этапе телемедицинской консультации, однако в ряде случаев при госпитализации в реабилитационный стационар пациента с предполагаемым ХНС выявлялся ряд факторов, скрывающих истинный уровень сознания пациента, среди которых чаще встречались выраженная гиповолемия, тяжелая афазия, бессудорожный эпилептический статус [Легостаева Л.А. с соавт., 2017].

При поступлении в приемное отделение все пациенты осматривались анестезиологом-реаниматологом, проводилась термометрия, измерение артериального давления и частоты сердечных сокращений, определение частоты дыхательных движений, аускультация легких, пульсоксиметрия под контролем монитора Nihon Kohden BSM. Для оценки волемиического и нутритивного статуса пациентов использовались общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови с определением уровня альбумина. Также в протокол обследования КИМ входили ультразвуковое исследование вен нижних конечностей (Mindray M5), по показаниям - рентгенография органов грудной клетки.

В ряде случаев сонливость и заторможенность реакций у пациентов, расцененных как имеющих ХНС в ходе телемедицинских консультаций,

регрессировала на фоне коррекции гиповолемии (26 случаев) и прекращения приема гипнотиков и нейролептиков, назначенных в предыдущем ЛПУ (7 случаев).

У пациентов с признаками гидроцефалии по данным нейровизуализации головного мозга проводилась транскраниальная доплерография с определением расчетного внутричерепного давления [Алашеев А.М., Инюшкин С.Н., 2004] на аппарате «Angiodin-ПМД» («Биосс»). В случае выявления расчетной внутричерепной гипертензии проводилась люмбальная пункция с прямой манометрией и определением краниоспинального комплайнса. При подтверждении наличия внутричерепной гипертензии пациент направлялся на консультацию нейрохирурга для определения тактики лечения. В 5 случаях после нормализации внутричерепного давления, как путем шунтирующих операций, так медикаментозно, у пациентов восстанавливалось ясное сознание.

### **2.2.2. Неврологический осмотр**

Как известно, стандартный неврологический осмотр не в полной мере применим для пациентов с ХНС [Кондратьева Е. А., Вознюк И.А., 2019]. В силу их пассивного положения какие-либо пробы, предполагающие участие самого пациента, остаются недоступными. Таким образом, оценка неврологического статуса у пациентов с ХНС носила в основном описательный характер. Анализировалось положение пациента в постели, уровень бодрствования, наличие общемозговой, менингеальной и очаговой неврологической симптоматики. Менингеальная симптоматика оценивалась при поступлении в стационар и в динамике, поскольку в случае появления ранее не наблюдаемых симптомов пациенту требовалась нейровизуализация головного мозга и консультация нейрохирурга при необходимости. Из очаговой неврологической симптоматики, доступной для оценки у пациента с ХНС, оценивалось положение глазных яблок, форма и размеры зрачков, фотореакция, окулоцефалический и окуловестибулярный рефлекс; также оценивалась симметрия лица, тип и степень выраженности нарушений глотания, наличие/отсутствие каких-либо спонтанных

движений, наличие гиперкинезов и миоклоний, тонус мышц, наличие/отсутствие способности к выведению конечностей из приданного исследователем нефизиологического положения. Отдельно стоит отметить пациентов, у которых ввиду топики поражения имелись основания заподозрить нарушения функции речевых корковых центров: на фоне снижения нейродинамики ввиду влияния таких экстрацеребральных факторов, как гиповолемиа, таким пациентам требовалась дифференциальная диагностика с ХНС. По мере устранения воздействия экстрацеребральных факторов такие пациенты демонстрировали целенаправленную двигательную активность, в ряде случаев – становились доступны для невербальной коммуникации. Выявление таких случаев позволило исключить из группы пациентов с предполагаемым ХНС 13 пациентов.

Для удобства динамического контроля изменений объема и силы спонтанных движений при их наличии использовалась шкала Medical Research Council (MRC) в 60-балльной интерпретации, в соответствии с которой движения в каждом сегменте каждой конечности оценивались по 5-балльной шкале [Kleyweg et al., 1991]. Тонус мышц конечностей оценивался по 4-балльной шкале Эшворта. В основе применения данной шкалы лежало предположение, что пациент с выраженным спастическим гипертонусом, часто встречающимся осложнением ХНС, может быть ограничен в демонстрации признаков осознания из-за сниженного объема движений [Хатькова С.Е., 2017]. Ввиду отсутствия возможности оценки боли по визуально-аналоговой шкале, наличие у пациента болевого синдрома оценивается по 10-балльной шкале болевого поведения Behavioral Pain Scale (BPS) [Приложение 4]. В данном случае гипотеза исследования заключалась в том, что некупированная боль может препятствовать полноценной коммуникации с пациентом и снижать его способность к выполнению инструкций, то есть скрывать истинный уровень сознания. Теоретически, пациенты с КМР не должны демонстрировать выраженного болевого поведения в силу своей клинической ареактивности и нарушения эфферентации. Наконец, в качестве интегративного показателя, определяющего степень восстановления сознания и функционирования, была принята расширенная

шкала исходов Глазго (GOS-E). При этом исходы пациентов, у которых уровень восстановления сознания не превысил СМС-, были оценены как 3 балла по GOS-E, более высокий уровень – как 4 балла и более в соответствии с критериями данной шкалы.

### **2.2.3. Шкалы Coma Recovery Scale (Revised) и Nociceptive Coma Scale**

Пересмотренная шкала *Coma Recovery Scale - Revised (CRS-R)*, представленная J. Giacino в 2004 году, является золотым стандартом клинической дифференциальной диагностики и мониторинга уровня сознания пациентов с ХНС [Giacino J. et al., 2004; Giacino J. et al., 2018]. Главная цель использования CRS-R — выявление наличия минимальных признаков сознания и подтверждение их воспроизводимости в ответ на определенные предъявляемые стимулы. Иными словами, во время осмотра врач должен не только заметить то или иное проявление осознанной деятельности, но и удостовериться в том, что это не было случайным стечением обстоятельств, когда какие-либо спонтанные или рефлекторные движения могли быть расценены как целенаправленное действие в ответ на раздражитель.

Процесс оценки по CRS-R представляет собой поочередное применение разных проб, направленных на выявление сознательных реакций пациента. При этом исследование проводится, начиная с более сложных задач, переходя к более простым рефлекторным реакциям. Оценка по CRS-R производится согласно установленной структуре, что обеспечивает стандартизированный для всех пациентов осмотр [Мочалова Е.Г. и соавт., 2018]. Шкала разделена на 6 функциональных подшкал: слуховая, зрительная, двигательная, вербальная функции, коммуникация и бодрствование. Кроме того, в ней присутствуют дополнительные таблицы для оценки стволовых рефлексов, протокол поддержания бодрствования, протокол выполнения команд, протокол исследования коммуникации и оценка ситуационно обусловленного поведения. Вышеуказанные разделы не входят в оценку по шкале, но существенно дополняют неврологический

осмотр и служат удобным инструментом для фиксации и отслеживания изменений клинической картины ХНС.

Осмотр пациентов с использованием CRS-R проводился всем пациентам на вторые и предпоследние сутки госпитализации, а также не менее 3 раз между первичным и заключительным осмотром с интервалом 1-2 суток, т. е. не менее 5 раз в течение стандартной 14-дневной госпитализации. Осмотры проводились двумя врачами независимо друг от друга, результаты осмотров специалистов сопоставлялись.

Время суток для проведения осмотра определялось для каждого пациента индивидуально с учетом наблюдений, в какое время пациент чаще бодрствует и наиболее активен. Перед началом проведения осмотра врач удостоверился, что пациент не спит, по необходимости применяя протокол поддержания бодрствования. При этом прежде, чем предлагать пациенту выполнить инструкцию, он оценивал спонтанно возникающие движения глаз, мимической мускулатуры, конечностей для более точной дифференцировки произвольных движений в ответ на предъявляемые инструкции.

Для проведения осмотра по CRS-R использовались следующие инструменты: медицинские перчатки, шпатель, марлевые салфетки (бинт), фонарик, ручное зеркало, яркие предметы разных цветов (массажные мячи, игрушки) и предметы повседневного обихода (кружка, ложка, расческа, ручка, блокнот, маркер — как минимум 2 разных предмета из представленных), предметы, издающие громкие звуки (погремушка, аудиоплеер с личными аудиозаписями).

Для оценки устойчивости наблюдаемых проявлений каждый стимул предъявлялся пациенту 4—6 раз, при этом фиксировалось количество осознанных ответов на стимул, в зависимости от числа и качества получаемых признаков определялось количество баллов. Предъявление пациенту команд или стимулов осуществлялось с учетом характера неврологического дефицита. В ходе совещания мультидисциплинарной бригады по каждому пациенту врач-невролог информировал остальных специалистов, в том числе нейропсихолога, об

особенностях неврологического статуса пациента, в частности о тех, что могли оказывать влияния на корректность оценки по CRS-R. Например, при оценке зрительных проб учитывалась вероятное наличие корковой слепоты у пациента с обширным поражением затылочных отделов коры на фоне аноксического поражения головного мозга; двигательная функция могла быть ограничена ввиду грубых мышечных контрактур, коммуникативная – в силу предполагаемых афатических нарушений (при соответствующей топике повреждения); наконец, выраженное нарушение слуха могло служить препятствием для усвоения пациентом каких-либо инструкций.

#### *Интерпретация данных.*

В соответствии с литературными данными в качестве условной границы, отделяющей ВС/САБ от СМС, было принято значение суммы баллов всех разделов CRS-R 8 баллов [Bodien Y.G. et al., 2016]. В то же время, в ряде случаев имели место сочетания небольшого количества баллов в нескольких функциональных блоках с достоверными признаками СМС по данным блока: например, устойчивое и воспроизводимое проявление орального праксиса (показ языка по команде) на фоне грубых мышечных контрактур и корковой слепоты, либо фиксация взгляда и слежение за предметом у пациента с выраженным нарушением слуха. В связи с этим, заключение об актуальном уровне сознания не было строго привязано к конкретному значению шкалы CRS-R и в каждом случае основывалось на индивидуальной клинической картине пациента.

Таким образом, оценка по шкале CRS-R в ходе данного исследования была референтным клиническим инструментом определения уровня сознания, на основании данных которого формировалось заключение об актуальном уровне сознания пациентов.

В дополнение к CRS-R, в те же сроки, проводилась оценка по ноцицептивной шкале сознания *Nociceptive Coma Scale (NCS-R)* [Chatelle, C. et al., 2016]. В рамках данной шкалы оценивались двигательные, словесные, зрительные и мимические



реакции пациента на стимулы разных модальностей, за каждый подраздел засчитывалось от 0 до 3 баллов [Приложение 3].

#### **2.2.4. Логопедическая оценка**

В контексте ХНС осмотр логопеда предполагал оценку функций, не требующих активного участия самого пациента. В связи с этим, учитывая невозможность оценки афазии и дизартрии, в соответствии с консенсусом 2019 г., участие логопедов заключалось в оценке нарушений оро motorной функции [Roberts H., Greenwood N., 2019]. У части пациентов (44%) имел место тризм жевательной мускулатуры, однако во всех случаях он был преодолен при помощи логопедического массажа и сопутствующих физиотерапевтических методик.

Клиническая оценка оральной фазы глотания: Основным элементом акта глотания, доступным для оценки у пациентов с ХНС, является оральная фаза. Данная фаза контролируется первичной сенсомоторной, премоторной корой и дополнительной моторной областью, т. е. является произвольной. По данным современной литературы, оральная фаза глотания является самостоятельным клиническим признаком уровня сознания не ниже СМС-, не отражаемым в ходе оценки сознания по шкале CRS-R [Melotte E, et al., 2020]. Вывод о наличии либо отсутствии оральной фазы глотания делался на основании проведенного теста оценки глотания с продуктами различной плотности и объема Volume Viscosity Swallowing Test (VVST-тест) [Rofes L. Et al., 2012].

Шкала дисфагии КИМ: в рамках протокола проводилась оценка дисфагии по оригинальной, к настоящему моменту невалидированной, шкале дисфагии КИМ (Таблица 3). Данная шкала учитывает наличие у пациента разобщения дыхательных путей и пищеварительного тракта. Шкала позволяет оценить нарушения глотания у пациентов-носителей трахеостомы и назогастрального зонда. При этом все элементы шкалы являются доступными для исследования в том числе и у пациентов с нарушениями сознания. На основании оценки по данной

шкале делается вывод о степени выраженности дисфагии и возможности перорального питания.

**Таблица 3 - Шкала дисфагии КИМ**

№п/п	Признаки	Баллы	
<b>1</b>	<b>Положение мягкого неба</b>		
	Подвижно	0	
	Незначительно провисает (справа/слева), но при фонации поднимается	1	
	Провисает и при фонации слабо поднимается	2	
	Значительно провисает и при фонации неподвижно	3	
<b>2</b>	<b>Глоточные рефлексы</b>		
	Живые	0	
	Повышены/понижены (справа/слева)	1	
	Высокие/низкие или отсутствуют (справа/слева)	2	
	Отсутствуют	3	
<b>3</b>	<b>Состояние артикуляционной мускулатуры</b>		
	Губы	тонус в норме	0
		тонус изменен (повышен/понижен)	1
	Язык	в норме	0
		тонус изменен (повышен/понижен)	1

## Продолжение Таблицы 3

	Жевательная мускулатура	в норме	0
		тонус изменен (повышен/понижен)	1
		тризм	2
<b>4</b>	<b>Кашлевой рефлекс</b>		
	Адекватный		0
	Ослаблен		1
	Отсутствует		2
<b>5</b>	<b>Тест глотания</b>		
	Пенетрация отсутствует		0
	Пенетрация на 90 мл (1/2 ст. воды)		1
	Пенетрация на 40 мл (2x20 мл)		2
	Пенетрация на 10 мл (2x5 мл)		3
<b>Всего</b>			

Интерпретация результатов балльной оценки по этой шкале представлена в Таблице 4.

**Таблица 4 - Интерпретация результатов по шкале дисфагии КИМ**

<b>Оценка результатов</b>	
<b>0-2</b>	дисфагии нет; диета без ограничений
<b>3-7</b>	дисфагия легкой степени; правильное позиционирование во время кормления и диета с ограничением (мягкая пища и загущение жидкости 1 мерной ложкой загустителя x 100мл)
<b>8-9</b>	дисфагия средней степени выраженности; диета с ограничением (протертая пища и загущение жидкости 2 мерных ложки загустителя x 100мл; 3 мерных ложки загустителя x 100мл)
<b>10-15</b>	дисфагия тяжелой степени; зондовое питание; тренировочное кормление пудингом, густым йогуртом во время реабилитационных мероприятий. Рекомендации к проведению фиброларингоскопического исследования

### 2.2.5. Оценка гравитационного градиента

Для оценки гравитационного градиента (ГГ) на основании ауторегуляции мозгового кровообращения проводился тест проходящей гиперемии [Белкин А. А. и соавт., 2016]. Физиологический смысл пробы заключался в создании внезапного локального падения перфузионного давления в результате кратковременного пережатия общей сонной артерии (ОСА). При сохранной ауторегуляции имела место вазодилатация средней мозговой артерии (СМА) и проходящая гиперемия сразу после восстановления кровотока. С помощью транскраниальной ультразвуковой доплерографии оценивался кровоток по СМА до, во время и после компрессии ипсилатеральной ОСА на 5-6 секунд. Ключевым оцениваемым параметром был коэффициент овершута – отношение средней линейной скорости первых двух доплерограмм СМА после восстановления кровотока к средней линейной скорости по СМА до компрессии. Тест проводился при нахождении пациента на поворотном столе-вертикализаторе. В точках подъема  $0^{\circ}$ ,  $20^{\circ}$ ,  $40^{\circ}$ ,  $60^{\circ}$ ,  $80^{\circ}$  показатели гемодинамики фиксировались и проводился расчет коэффициент овершута. Исследование проводилось на аппарате «Angiodin-ПМД» («Биосс»). За значение ГГ принималась максимальная точка подъема, в которой сохраняется нормальное значение коэффициент овершута. Нормальное функционирование механизма ауторегуляции при достижении угла  $60^{\circ}$  и более расценивалось как вероятный предиктор восстановления сознания [Лейдерман И.Н. и соавт., 2020; Rudolf J. et al., 2000].

### 2.2.6. Электроэнцефалографический мониторинг

Электроэнцефалография (ЭЭГ) – метод регистрации спонтанной биоэлектрической активности, возникающей на дендритах и телах пирамидных нейронов коры головного мозга в результате суммации синхронных колебаний тормозящих и возбуждающих постсинаптических потенциалов [Синкин М.В. и соавт., 2019]. В данной работе была использована продленная разновидность ЭЭГ: всем пациентам в ходе госпитализации как минимум однократно проводился 24-

часовой мониторинг ЭЭГ на аппарате «Нейрон-Спектр-СМ» (Нейрософт, Россия) с применением биполярного кольцевого монтажа (21 электрод, считая 1 электрод заземления), расположенными по международной системе «10-20», и использованием программного обеспечения «Нейрософт Нейрон-спектр 64 бит».

Базовой задачей ЭЭГ был анализ фоновой биоэлектрической активности и выявление эпилептиформной активности [Синкин М.В., Крылов В.В., 2018].

В ряде случаев у пациентов с предполагаемым ХНС были выявлены частые спорадические эпилептиформные разряды без каких-либо клинических проявлений, что трактовалось как бессудорожный эпилептический статус (БСЭС). Если частота эпилептиформных разрядов превышала 2,5 Гц, картину ЭЭГ расценивали как электрографический эпилептический приступ, а его длительность превышала 10 минут, то в отсутствие каких-либо клинических проявлений данные трактовались как БСЭС [Leitinger M. et al., 2015]. В этих случаях немедленно назначалась противосудорожная терапия [Beniczky S. et al., 2013]. После купирования пароксизмальной активности проводилась повторная оценка уровня сознания.

В качестве одного из предполагаемых признаков восстановления сознания оценивался сон, зафиксированный при проведении 24-часового мониторинга ЭЭГ [Алексеева Е.В. и соавт., 2010; Белкин А.А. и соавт., 2017]. Для последующей статистической оценки были приняты 3 градации сохранности сна. В случае, если в ходе ночной части записи у пациента регистрировались К-комплексы и сонные веретена, сон считался нормальным. При регистрации лишь одного из данных признаков сон считался сохранным, но измененным; при этом циклический характер сна, как правило, не был выражен вне зависимости от наличия паттернов сна. Наконец, отдельно выделялись случаи, когда в течение 24-часового мониторинга не отмечалось даже отдельных элементов сна.

Второй параметр, регистрировавшийся в ходе 24-часового мониторинга ЭЭГ и рассматривавшийся как маркер восстановления сознания – это реактивность ЭЭГ в ответ на стимулы. Под реактивностью подразумевалось значимое и

воспроизводимое визуальное изменение электроэнцефалографической картины в ответ на какую-либо внешнюю стимуляцию. Как проявление реактивности расценивалась десинхронизация/перестройка фонового ритма активности продолжительностью не менее 4 с. Во избежание совпадения со спонтанными перестройками фона все стимулы наносились неоднократно, не менее 4 раз каждый, с интервалами не менее 30 секунд. В рамках данного исследования использовался пакет стимулов, включавший в себя блоки стандартных стимулов и несколько индивидуальных стимулов, с использованием персонализированных данных (фотографии, видео- и аудиозаписи). (см. Таблица 5).

**Таблица 5** - Протокол стимуляционных проб для ЭЭГ-мониторинга

№	Метка	Расшифровка	Дата и время подачи стимула	Комментарии (дополнения, наблюдения)
			дд. мм. гг	
1.	Ноцицепция 1	Оказывается давление на ногтевые ложа правой руки	чч:мм	-
2.	Ноцицепция 2	Оказывается давление на ногтевые ложа левой руки	чч:мм	-
3.	Ноцицепция 3	Оказывается давление на ногтевые ложа правой ноги	чч:мм	-

*Продолжение Таблицы 5*

4.	Ноцицепция 4	Оказывается давление на ногтевые ложа левой ноги	чч:мм	-
5.	Ноцицепция 5	Оказывается давление на грудину	чч:мм	-
6.	Запах 1	Проводится раздражение запахом раствора аммиака	чч:мм	-
7.	Запах 2	Проводится раздражение запахом кофе	чч:мм	-
8.	Запах 3	Проводится раздражение запахом чеснока	чч:мм	-
9.	Запах 4	Проводится раздражение запахом мяты	чч:мм	-
10.	Запах 5	Проводится раздражение запахом лимона	чч:мм	-
11.	Запах 6	Проводится раздражение запахом личного парфюма пациента (при наличии)	чч:мм	-
12.	Звук 1	Проводится раздражение звуком хлопка	чч:мм	-
13.	Звук 2	Проводится раздражение звуком погремушки	чч:мм	-
14.	Звук 3	В наушники подается Гимн РФ	чч:мм	-
15.	Звук 4	В наушники подается звук плача ребёнка	чч:мм	-
16.	Звук 5	В наушники подается звук сирены	чч:мм	-

*Продолжение Таблицы 5*

17.	Звук 6	Обращение по имени голосом родственника	чч:мм	-
18.	Зрительный стимул 1	Оценка реакции на угрозу	чч:мм	-
19.	Зрительный стимул 2	Попытка обратить внимание пациента при помощи яркого предмета	чч:мм	-
20.	Зрительный стимул 3	Оценивается наличие слежения за зеркалом	чч:мм	-
21.	Зрительный стимул 4	Попытка привлечь внимание пациента при помощи фото/видео его близких	чч:мм	-
22.	Коммуникация 1	Обращение по имени	чч:мм	-
23.	Коммуникация 2	Приветствие	чч:мм	-
24.	Вкус-1	Стимуляция оральной фазы соком лимона	чч:мм	-
25.	Манипуляция логопеда	Проведение зондового массажа языка, щек, губ, скул	чч:мм	-
26.	Манипуляция ОРИТ-1	Санация ТБД	чч:мм	-
27.	Манипуляция ЛФК 1	Проведение стретчинга	чч:мм	-
28.	Манипуляция ЛФК 2	Проведение велокинеза	чч:мм	-
29.	Манипуляция ЛФК 3	Вертикализация: подъем на 20 градусов	чч:мм	-
30.	Манипуляция ЛФК 4	Вертикализация: подъем на 40 градусов	чч:мм	-
31.	Манипуляция ЛФК 5	Вертикализация: подъем на 60 градусов	чч:мм	-



### 2.2.7. Вызванные потенциалы

Вызванные потенциалы (ВП) – это электрические потенциалы, записанные из определенной части нервной системы, возникшие в ответ на внешние стимулы разной модальности. ВП относятся к потенциалам, связанным с событием (ПСС). Различные типы потенциалов являются результатом стимулов разных модальностей и типов, что отличает их от спонтанных потенциалов, обнаруженных с помощью ЭЭГ, ЭМГ или другого метода электрофизиологической записи [Гнездицкий В.В., 2004]. В данной работы результаты различных модальностей вызванных потенциалов использовались и как вспомогательные методики, определяющие степень сохранности проводящих путей, и как самостоятельные прогностические признаки. Исследования вызванных потенциалов проводились с использованием электронейромиографа Nicolet Viking Quest IV (США).

Акустические стволовые вызванные потенциалы (АСВП) представляют собой субмикроволновые коротколатентные слуховые вызванные потенциалы, получаемые при большом числе усреднений со скальпа. Они являются потенциалами отдаленного поля, регистрируются за счет объемного проведения и отражают состояние слуховых стволовых ядер разного уровня и состояние слухового нерва [Гнездицкий В.В., 2004]. Регистрация проводилась по стандартной методике с размещением активного электрода в точке Cz по схеме «10-20%», референтные электроды в точках А1 и А2 в зависимости от исследуемой стороны, заземляющий электрод – в точке Fpz.

Для оценки состояния слуховых путей анализировалась межпиковая латентность с I по V пик. Было принято считать показателем нормального проведения по слуховому пути латентность между I и V пиком до 4,1 мс, частично нарушенного проведения – от 4,1 до 4,4 мс, тяжело нарушенного проведения – более 4,4 мс либо отсутствие проведения до V пика. Соматосенсорные вызванные потенциалы (ССВП) – это ВП, регистрируемые в головном или спинном мозге при повторной стимуляции периферических нервов. ССВП отражают проведение афферентной волны возбуждения по путям общей чувствительности, проходящим

преимущественно в задних столбах спинного мозга, затем через стволовые отделы мозга и через спинно-таламический тракт в кору [Гнездицкий В.В., 2004]. При исследовании ССВП первый электрод располагался в точке Эрба для регистрации периферического ответа от плечевого сплетения, следующий электрод - на уровне VII шейного позвонка, а для регистрации корковых ответов использовались электроды, находящиеся на 2 см сзади от электродов С3 или С4 международной системы отведений «10-20%». В качестве референтного электрода использовался скальповый электрод Fz системы «10-20%».

В качестве основного показателя, характеризующего сохранность проведения по чувствительным путям, анализировался пик N20, регистрирующийся в соматосенсорной области коры головного мозга при стимуляции срединного нерва. Пик N20 с латентностью 21,9 мс и менее считался показателем нормального проведения, более 22 мс – нарушенного. При отсутствии регистрации данного пика делался вывод об отсутствии проведения сенсорных импульсов к соответствующей зоне коры.

Зрительные вызванные потенциалы (ЗВП) представляют собой электрические сигналы, генерируемые зрительной корой в ответ на визуальную стимуляцию [Гнездицкий В.В., 2004]. В рамках диагностического протокола всем пациентам проводилось исследование ЗВП на вспышечный стимул. Активный электрод размещался в точке Oz международной схемы «10-20%», референтный электрод – в точку Fz, второй конец – на второй плюсовый вход усилителя. Заземляющий электрод устанавливают на сосцевидный отросток височной кости. Основным критерием сохранности зрительных путей служила латентность пика P100, генерируемого зрительным корковым анализатором, как наиболее стабильно воспроизводимого и обладающего самой большой амплитудой. Проведение по зрительным путям считалось сохранным или умеренно нарушенным при латентности до 110 мс, тяжело нарушенным при латентности более 110 мс. При отсутствии пика P100 констатировалось отсутствие у пациента субстрата для восприятия зрительного стимула.

Когнитивные вызванные потенциалы P300. Сущность метода анализа когнитивных процессов мозга заключается в том, что выделяются не просто реакции на тот или иной стимул, связанные с приходом афферентации, а анализируются эндогенные события, происходящие в мозге, связанные с распознаванием и запоминанием стимула [Гнездицкий В.В., 2004]. Метод когнитивных вызванных потенциалов относится к ПСС. Предполагается, что когнитивный вызванный потенциал генерируется таламусом, гиппокампом, лобными долями, теменной областью коры головного мозга и подкорковыми структурами, при этом компонент N2 отражает процессы, происходящие в височной области, а пик P300 совпадает с активацией лобных долей.

В рамках протокола КИМ на основании результатов АСВП определялся более сохраненный слуховой путь, референтный электрод располагался на мочке уха со стороны этого пути. Активный электрод размещался в точке Cz, заземляющий электрод — Fz. Основным анализируемым показателем был пик P300. В случае латентности данного пика менее 370 мс считалось, что способность к распознаванию стимула сохранена, более 370 мс – нарушена. При отсутствии регистрации пика P300 предполагалось отсутствие у пациента возможности распознать стимул.

#### **2.2.8. Электромиография**

Электромиография - метод регистрации и изучения биоэлектрической активности мышц в покое и при произвольном напряжении. В протоколе КИМ электромиография применялась для оценки степени полинейропатии критических состояний, как фактора, потенциально ограничивающего произвольную двигательную активность [Алашеев А.М. и соавт., 2013]. В силу пассивного положения пациентов с ХНС использовалась стимуляционная ЭМГ – как метод регистрации и изучения биоэлектрической активности мышц, вызванной активацией нерва на протяжении или рецепторов нейронов электрическим или механическим стимулом. ЭМГ проводились с использованием

электронейромиографа Nicolet Viking Quest IV (США). Степень нарушения проведения импульса по периферическим нервам определялась по усредненным амплитудам моторных ответов, при этом выделялись норма, умеренная, выраженная и тяжелая полинейропатия (см. Таблица 6).

**Таблица 6** - Степень выраженности полинейропатии критических состояний по данным ЭМГ

Исследуемый нерв	Амплитуда М-ответа, mV			
	Норма	Умеренная полинейропатия	Выраженная полинейропатия	Тяжелая полинейропатия
n. medianus	≥10	7-10	4-7	≤4
n. ulnaris	≥8	6,6-8	3,2-6,6	≤3,2
n. radialis	≥6	4,8-6	2,4-4,8	≤2,4
n. tibialis	≥10	7-10	4-7	≤4
n. peroneus	≥4	2,8-4	1,2-2,8	≤1,2

### 2.2.9. Навигационная транскраниальная магнитная стимуляция

Навигационная ТМС использовалась для оценки изменения функционального состояния мотонейронов исследуемой области и определения расположения и свойств индивидуальной моторной зоны у пациентов после ОЦН. Регистрировались вызванные моторные ответы (ВМО) с короткой мышцы, отводящей большой палец кисти (*m. abductor pollicis brevis*) и мышцы, отводящей мизинец (*m. abductor digiti minimi*). Оценивались такие параметры, как порог возбуждения моторной коры, латентный период ВМО, амплитуда ВМО при оказании стимула с обеих сторон в «покое» и, затем, после воздействия фасилитирующего фактора – устных инструкции по осуществлению сжатия пальцев кисти в кулак и разжатия пальцев кисти. Магнитную стимуляцию осуществляли при помощи системы навигационной стимуляции мозга Nexstim NBS eXimia (Финляндия), которая представляет собой прибор, стимулирующий

нервную ткань и включающий в себя совокупность аппаратных модулей (основной блок компьютера с программами, позволяющими интегрировать данные МРТ с последующей визуализацией анатомические структуры коры головного мозга; оптический модуль позиционирования Polaris® Spektra, включающий в себя сенсор положения с инфракрасными датчиками позиционирования головы пациента, индуктора ТМС с использованием 3-х мерной системы координат, позволяющий точно определить положение индуктора ТМС относительно головы обследуемого; модуль ЭМГ, интегрированный в основную систему). Для создания магнитного поля использовалась встроенная в систему биполярная магнитная катушка.

Для эффективного проведения оценки индивидуальной чувствительности коры головного мозга предварительно проводилось картирование моторного представительства исследуемой мышцы, включающее в себя исследование индивидуальной площади коркового представительства путем определения наилучшего ответа ВМО; как правило, площадь этой зоны не превышала 2 мм<sup>2</sup>. В данной точке определяли контрольное измерение параметров ВМО латентности и амплитуды с мощностью 110%, 120%, 130% от порога возбуждения. Величины амплитуды и латентности, полученные путем выделения среднего значения на основании предъявлении 10 стимулов с интервалом 5-10 сек., принимались за исходные значения, индивидуальные для каждого пациента. Абсолютные значения этих величин у разных пациентов значительно варьировали между собой, в силу разного функционального состояния пирамидных трактов, наличия/отсутствия гипертонуса и иных индивидуальных факторов. По этой причине анализировались не абсолютные значения амплитуды и латентности моторных ответов, а их относительный прирост на фоне фасилитации.

В контексте настоящего исследования применение данной методики основывалось на патентованном способе диагностики нарушения сознания - нТМС-КМР-тест (патент РФ № 2596049 от 21.04.2015), подразумевающим, что наличие реакции соответствующего коркового моторного центра на предлагаемую инструкцию у пациента в ареактивном состоянии доказывает наличие «скрытого»

сознания. Иными словами, представление о том, как выполнить инструкцию, активирует моторный центр, ответственный за выполнение поставленной задачи, в то время как видимые признаки движения отсутствуют. В качестве воздействующего фактора была принята устная инструкция по осуществлению сжатия пальцев кисти в кулак, разжатия пальцев кисти, произнесенная врачом-исследователем и, при возможности, родственником пациента; при этом проводилась регистрация миографического ответа с *m. abductor pollicis brevis* и *m. abductor digiti minimi*. Тест считался положительным в случае повышения амплитуды ВМО на 20% и более. В случае прироста амплитуды менее чем на 20, либо его отсутствия, тест считался отрицательным.

Использование нТМС предполагало предварительное проведение МРТ головного мозга в режиме картирования с соблюдением ряда технических требований: область сканирования должна была включать в себя лоб, глазные яблоки, уши и нос целиком; требовались T1-взвешенные изображения с размером вокселя 0,9-1,1, последовательные срезы толщиной 1 мм без промежутков; размер пикселя, матрицы и положение стола во время исследования должны были оставаться неизменными. Принимая во внимания данные требования, для 46 пациентов исследование оказалось недоступно по техническим или организационным причинам. В 5 случаях у пациентов были противопоказания для проведения МРТ. Еще в 6 случаях исследование оказалось неинформативным ввиду низкого качества предоставленных результатов МРТ. Таким образом, в статистический анализ были включены результаты нТМС-КМР-теста 43 пациентов.

### **2.3. Индивидуальная регистрационная карта и интерпретация данных**

На основании представленного выше клинико-диагностического протокола была сформирована Индивидуальная регистрационная карта (Таблица 7). Она заполнялась по мере проведения всех входящих в него исследований.

На основании данных литературы в карту были внесены и обсуждаемые в литературе предполагаемые предикторы восстановления сознания. К ним относятся: черепно-мозговая травма как причина нарушения сознания, суммарный балл по CRS-R не менее 9 баллов хотя бы при одной из оценок специалистом в течение госпитализации, наличие выведения руки из неудобного положения, выраженность гипертонуса мышц по шкале Эшворт не более 2 баллов, наличие оральной фазы глотания, оценка по шкале дисфагии КИМ не более 10 баллов, гравитационный градиент не менее  $60^{\circ}$  к моменту завершения стационарного этапа.

Среди параклинических признаков в качестве предикторов восстановления сознания были приняты наличие как минимум поверхностных фаз сна и реакций активации на какие-либо стимулы по данным суточного мониторинга ЭЭГ, наличие по крайней мере частичного проведения по слуховым, зрительным, соматосенсорным, моторным и ассоциативным путям по данным соответствующих модальностей вызванных потенциалов, легкая степень выраженности поражения периферической нервной системы либо его отсутствие по данным электромиографии, а также регистрация признаков попытки выполнения инструкции по данным навигационной ТМС.

**Таблица 7 - Структура клинико-инструментальных критериев, включенных в индивидуальную регистрационную карту**

<b>Критерий</b>	<b>Вариабельность</b>	<b>Результат</b>
Генез ХНС	0 – нетравматический <i>1 – травматический</i>	нет
Пол	Мужской/женский	Нет
Возраст	18-44/44-60/60-90	Годы
Антропометрия		
Вес	-	Кг
ИМТ	-	Кг/м <sup>2</sup>
Дефицит массы тела	-	%
CRS-R, разделы по функциям	Сумма	баллы
	0-23(>9)	
- Зрение	0-5 (>2)	
- Слух	0-4 (>3)	
- Движение	0-6 (>3)	
- Оромоторные	0-3 (>2)	
- Коммуникативные	0-2 (>1)	
- Бодрствование	0-3 (>2)	
Nociceptive Coma Scale	0-12	баллы
Behavioral Pain Scale	0-12	баллы
Тонус по Эшворт	0-4 (>2)	баллы



## Продолжение Таблицы 7

Выведение руки из неудобного положения	0 – выведения нет <i>1 - выведение есть</i>	Нет
ЭЭГ мониторинг 24 часа: реакции активации	0 – реакций активации нет <i>1 – реакции активации есть</i>	нет
ЭЭГ мониторинг 24 часа: структура сна	0 – признаки сна отсутствуют <i>1 – поверхностный сон</i> <i>2 – глубокий сон</i>	нет
Вызванные потенциалы, модальности: АСВП, ССВП, ЗВП, Р300	0 – проведение отсутствует <i>1 – проведение частично сохранено</i> <i>2 – нормальное проведение</i>	нет
Навигационная транскраниальная магнитная стимуляция (нТМС-КМР-тест)	0 – проведение отсутствует 1 – проведение есть, но данные за попытку выполнения инструкции отсутствуют <i>2 – регистрируются данные за попытку выполнения инструкции.</i>	нет
Электромиография	0 – тяжелая полинейропатия 1 – полинейропатия средней тяжести <i>2 - полинейропатия легкой степени/норма</i>	нет
Шкала дисфагии КИМ	0-15 ( <i>&gt;10</i> )	баллы
Оральная фаза глотания	0 – не сформирована <i>1 – сформирована</i>	нет
Гравитационный градиент при поступлении и при выписке	0-20-40-60-80-90 (стандартные положения поворотного стола-вертикализатора) <i>(гравитационный градиент при выписке &gt; 60°)</i>	угол, градусы

\*предикторы восстановления сознания выделены курсивом.

Спустя 12 месяцев и более после завершения стационарного этапа всем пациентам проводился сбор катамнеза с оценкой динамики уровня сознания, исходов заболевания. В ходе этой работы ряд анамнестических, клинических и нейрофизиологических признаков, полученных в ходе выполнения протокола на стационарном этапе и считавшихся предикторами восстановления сознания, сопоставлялся с данными исхода, оцененного по расширенной шкале исходов Glasgow [Приложение 1], согласно которой оценка 4 балла и более указывала на появление контакта с пациентом, 3 балла соответствовали сохраняющемуся ареактивному состоянию, 2 балла - летальному исходу [McMillan T. et al., 2016]. Необходимо отметить, что к моменту подведения итогов и передаче данных для статистического анализа (на 12.2019) под наблюдением продолжают находиться 29 пациентов, потому как сохранявшийся на указанный момент ареактивный статус пациента не исключал эволюции в более позднем периоде.

#### **2.4. Статистическая обработка данных**

Для проведения статистического анализа был использован язык программирования статистических расчетов R версии 3.4.3. За уровень статистической значимости было принято значение  $p < 0,05$ . Значения  $p$  были представлены в отчете с точностью до тысячных.

Количественные показатели были представлены в виде:  $N$  – числа непропущенных значений показателя,  $Mean$  – среднего арифметического,  $SD$  – стандартного отклонения, 95% ДИ – 95% доверительного интервала для среднего,  $Min$  – минимума,  $Max$  – максимума,  $Me$  – медианы,  $IQR$  – 25%-75% квартилей.

Качественные показатели были представлены в виде:  $n$  – числа пациентов с конкретным значением показателя,  $N$  – общего числа пациентов в популяции/группе, % – доли пациентов с конкретным значением показателя, 95% ДИ – 95% доверительного интервала для доли.

Для оценки нелинейных связей между оценкой по GOS-E, полученной в различные периоды, и различными характеристиками пациентов были разработаны

логистические регрессионные модели. Зависимым признаком (исходом) являлась оценка по GOS-E. Он определял вероятность отсутствия восстановления контакта с пациентом и был выражен как «1» (100%) при достижении оценке по GOS-E 3 балла и менее и как «0» (0%) при оценке по GOS-E 4 балл и более (то есть, при появлении контакта с пациентом).

Модель логистической регрессии признавалась статистически значимой при уровне  $p$  для модели равном  $<0,05$ . В этом случае конкретный показатель считался предиктором отсутствия восстановления сознания при оценке по GOS-E.

Для статистически значимых моделей проводился анализ их чувствительности и специфичности с помощью ROC-кривых. Порог отсечения оценки по модели определялся методом максимальной суммарной чувствительности и специфичности либо методом определения баланса чувствительности и специфичности.

Результаты были представлены для каждой статистически значимой модели в виде:

- Числа случаев, использованных для построения модели;
- Значения критерия  $\chi^2$  для модели;
- Уровня  $p$  для модели;
- Уровней  $p$  для отдельных предикторов в модели;
- Уравнения логистической регрессии;
- Отношение шансов (OR) для каждого предиктора с 95% ДИ для OR;
- Чувствительности модели;
- Специфичности модели;
- Порога отсечения оценки модели;
- Площади под ROC-кривой;

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1. Факторы, маскирующие истинный уровень сознания

По результатам использования предложенного клинико-диагностического протокола у 59 из 159 пациентов (37%) пациентов был выявлен уровень сознания выше предполагаемого на втором этапе (Рисунок 4).



**Рисунок 4 - Факторы, маскирующие истинный уровень сознания**

В 38 случаях факторы, препятствующие демонстрации пациентами истинного уровня сознания были выявлены в ходе проведения общеклинического протокола обследования КИМ, из них в 26 случаях (44%) причиной для ошибочного заключения об ареактивном состоянии служила гиповолемия. У 7 (12%) пациентов отмечалось восстановление сознания после прекращения эффекта седативных препаратов, гипнотиков либо нейролептиков, назначенных в предыдущем ЛПУ. В 5 случаях (8%) по результатам ТКДГ были зафиксированы повышенные значения внутричерепного давления, обусловленные сформировавшейся гидроцефалией, подтвержденной по результатам нейровизуализации. Четырем пациентам из описанных пяти были проведены

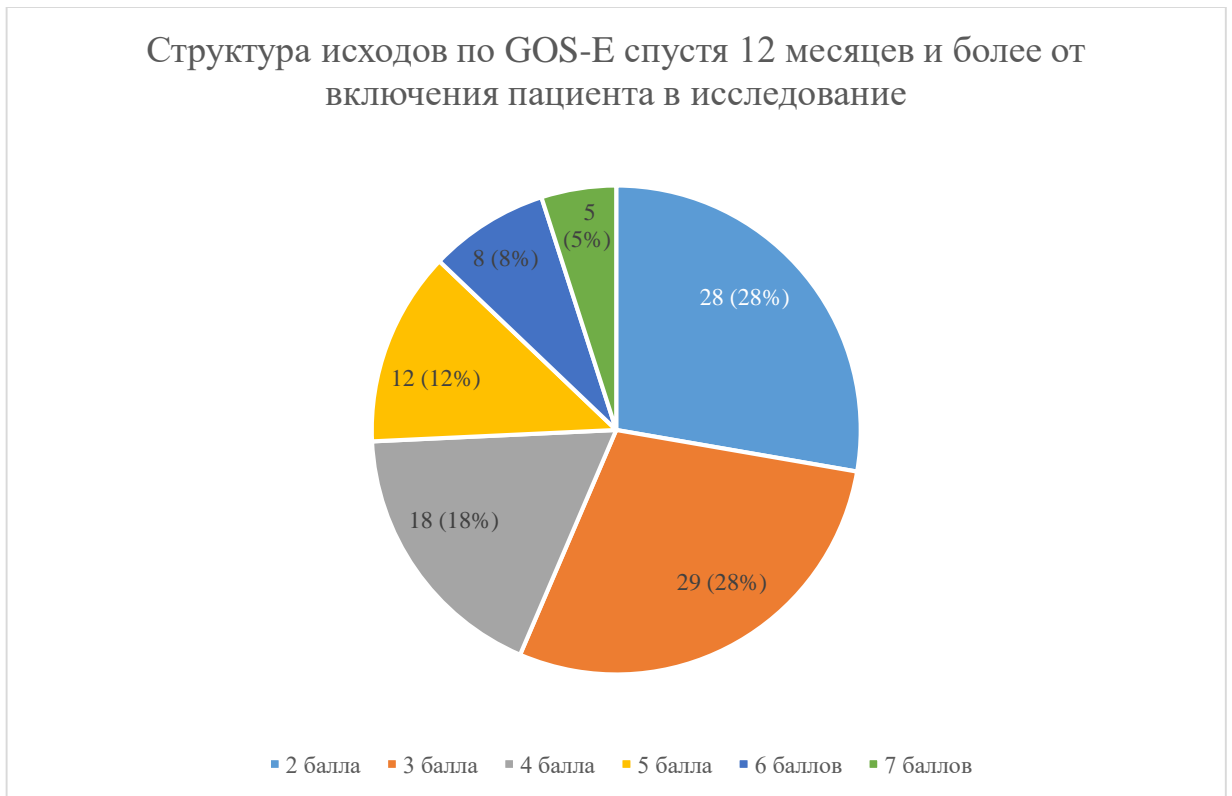
шунтирующие нейрохирургические вмешательства, на фоне чего отмечалось относительное повышение уровня сознания, у пятого пациента восстановление сознания было достигнуто на фоне консервативной терапии (прием ацетазоламида). Еще в 13 случаях (22%) истинный уровень сознания был установлен после проведения неврологического осмотра с учетом топики поражения: у данных пациентов имели место выраженные афатические нарушения, ошибочно расцененные на предыдущих этапах как нарушения сознания. Наконец, еще у 8 (14%) пациентов истинный уровень сознания был установлен после купирования БСЭС, выявленного при проведении электроэнцефалографического мониторинга.

Таким образом, лидирующие позиции среди причин, маскирующих истинный уровень сознания пациентов занимают гиповолемиа и афатические нарушения.

### **3.2. Клинические и анамнестические предикторы восстановления сознания.**

#### **Анализ прогностической значимости**

По результатам телемедицинского патронажа долгосрочные исходы были установлены у всех включенных в исследование пациентов. Исходы по GOS-E спустя 12 месяцев от момента включения в исследования варьировали от 2 до 7 баллов (Рисунок 5).



**Рисунок 5 - Структура исходов пациентов выборки**

Полученные данные легли в основу статистического анализа.

### 3.2.1. Генез нарушения сознания

Ключевой характеристикой, влияющей на отдаленный исход ХНС и относящейся к анамнестическим данным, является генез церебрального повреждения.

Среди пациентов, вошедших в выборку, травматический генез повреждения имел место в 46 случаях (46%), аноксический – в 31 случае (31%), ассоциированный с цереброваскулярным заболеванием – в 23 случаях (23%).

Травматический генез нарушения сознания как предиктор восстановления сознания, по результатам статистического анализа подтвердил свою значимость (Таблица 8).

**Таблица 8** - Статистическая характеристика признака "Травматический генез" как предиктора восстановления сознания

Параметр	Значение
Критерий $\chi^2$ для модели	124,79
Общий уровень p для модели	0,002
Уровень p для свободного члена	0,001
Уровень p для предиктора	0,002
OR для предиктора	0,27
95% ДИ для OR	0,11-0,62
Se, %	66,67
Spe, %	65
Threshold	0,59
AUROC, %	65,83

В то же время аноксический генез нарушения сознания оказался значимым предиктором отсутствия восстановления сознания, определенный как  $GOS-E \leq 3$ , что также было подтверждено статистическим анализом (Таблица 9).

**Таблица 9** - Статистическая характеристика признака "Аноксический генез" как предиктора восстановления сознания

Параметр	Значение
Критерий $\chi^2$ для модели	126,1
Общий уровень p для модели	0,004
Уровень p для свободного члена	0,904
Уровень p для предиктора	0,007
OR для предиктора	4,05

*Продолжение Таблицы 9*

95% ДИ для OR	1,55-12,01
Se, %	41,67
Spe, %	85
Threshold	0,66
AUROC, %	63,33

Цереброваскулярный генез нарушения сознания как предиктор его восстановления по результатам статистического анализа не продемонстрировал связи с вероятностью восстановления сознания (Таблица 10).

**Таблица 10** - Статистическая характеристика признака "Цереброваскулярный генез" как предиктора восстановления сознания

Параметр	Значение
Значение критерия $\chi^2$ для модели	134,26
Общий уровень p для модели	0,558
Уровень p для свободного члена	0,14
Уровень p для предиктора	0,561

### 3.2.2. Демографические и антропометрические данные

#### 3.2.2.1. Пол

В литературе отсутствуют указания на влияние пола пациента на вероятность восстановления сознания. В данной выборке отмечается преобладание пациентов мужского пола (Таблица 11).

**Таблица 11** - Распределение выборки по полу

Мужчины n/N (%) 95% ДИ	Женщины n/N (%) 95% ДИ
62/100 (62%) 51,71%-71,36%	38/100 (38%) 28,64%-48,29%



В отсутствие оснований полагать, что восстановления сознания с большей вероятностью может произойти у мужчин либо у женщин, статистический анализ подтвердил незначимость данной характеристики пациента как предиктора исхода (Таблица 12).

**Таблица 12** - Статистическая характеристика признака пола пациента как предиктора восстановления сознания

Параметр	Значение
Число законченных случаев	100
Значение критерия $\chi^2$ для модели	132,06
Общий уровень $p$ для модели	0,111
Уровень $p$ для свободного члена	0,013
Уровень $p$ для предиктора	0,112

### 3.2.2.2. Возраст

Данные о преобладание КМР в какой-либо возрастной группе пациентов отсутствуют в литературе. Выборка пациентов включала разнообразные вариации данного параметра (Таблица 13).

**Таблица 13** - Описательная статистика возраста в выборке

Параметр	Возраст, лет
N	100
Mean	38,46
SD	15,41
95% ДИ	37,44-43,48
Min	18
Max	76
Me	38
IQR	28,75-55

Предположительно, данный фактор не должен влиять на наличие либо отсутствие КМР, равно как и на отдаленный исход ХНС. Для проверки данного тезиса пациента были распределены на 3 возрастные группы (Таблица 14).

**Таблица 14** - Распределение выборки по возрасту на группы

Группа по возрасту	n/N
18-44 лет	59/100 (59%)
45-60 лет	23/100 (23%)
61-90 лет	18/100 (18%)

Статистический анализ подтвердил отсутствие влияния возрастного фактора на наличие КМР и вероятность восстановления сознания (Таблица 15).

**Таблица 15** - Статистическая характеристика фактора возраста как предиктора восстановления сознания

Параметр	Значение
Число законченных случаев	100
Критерий $\chi^2$ для модели	134,6
Общий уровень p для модели	0,964
Уровень p для свободного члена	0,508
Уровень p для предиктора	0,964

### ***3.2.2.3. Антропометрические данные***

Литературные данные о влиянии антропометрических данных на наличие КМР и в целом на исходы ХНС также отсутствуют в литературе. В данной работе анализировались такие антропометрические показатели как рост, вес, % снижения массы тела за время, прошедшее с момента острого церебрального повреждения, а также индекс массы тела Кетле (Таблица 16).

**Таблица 16** - Описательная статистика антропометрических параметров

Параметр	Рост, см	Вес при выписке, кг	Дефицит массы, %	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>
N	100	100	100	100
Mean	170,8	55,55	20,22	19,04
SD	8,55	12,53	12,4	4,16
95% ДИ	169,12-172,48	53,09-58,01	17,79-22,65	18,22-19,86
Min	151	29,1	0	11,64062
Max	190	105	57	38,56749
Me	170	55,25	19,5	18,73
IQR	165-175	46-62,05	10,75-27,5	16,24-21,48

В анализ включен показатель веса при выписке, так как за время госпитализации проводилась коррекция нутритивного дефицита, имевшегося у 60 % пациентов, что на наш взгляд, повышает корректность анализа. Рост пациента оказался статистически незначимым признаком, никак не влияющим на вероятность выявления КМР и на характер отдаленного исхода ХНС (Таблица 17).

**Таблица 17** - Статистическая характеристика признака "Рост пациента" как предиктора восстановления сознания

Параметр	Значение
Число законченных случаев	100
Критерий $\chi^2$ для модели	134,42
Общий уровень p для модели	0,665
Уровень p для свободного члена	0,739
Уровень p для предиктора	0,666

Между весом пациента и исходом ХНС была обнаружена статистически значимая связь: увеличение значения показателя "Вес, кг" увеличивало вероятность развития перманентного ареактивного состояния, соответствующего GOS-E $\leq$ 3, и,

наоборот, уменьшение значения показателя "Вес при выписке, кг" уменьшало вероятность такого исхода (Таблица 18).

**Таблица 18** - Статистическая характеристика признака "Вес при выписке, кг" как предиктора восстановления сознания

Параметр	Значение
Число законченных случаев	100
Критерий $\chi^2$ для модели	128,7
Общий уровень p для модели	0,015
Уровень p для свободного члена	0,06
Уровень p для предиктора	0,022
OR для предиктора	1,04
95% ДИ для OR	1,01-1,09
Se, %	51,67
Spe, %	75
Threshold	0,64
AUROC, %	63,27

При этом дефицит массы, развившийся с момента церебрального повреждения, не показал себя значимым предиктором выявления КМР и не оказывал влияния на характер исхода (Таблица 19).

**Таблица 19** - Статистическая характеристика признака "Дефицит массы тела, %" как предиктора восстановления сознания

Параметр	Значение
Число законченных случаев	100
Значение критерия $\chi^2$ для модели	133,99

*Продолжение Таблицы 19*

Общий уровень p для модели	0,435
Уровень p для свободного члена	0,093
Уровень p для предиктора	0,436

Индекс массы тела Кетле продемонстрировал наличие прямой корреляции с развитием перманентного ареактивного состояния: увеличение значения показателя "ИМТ, кг/м<sup>2</sup>" увеличивало вероятность такого исхода, а уменьшение того же показателя снижало данную вероятность (Таблица 20).

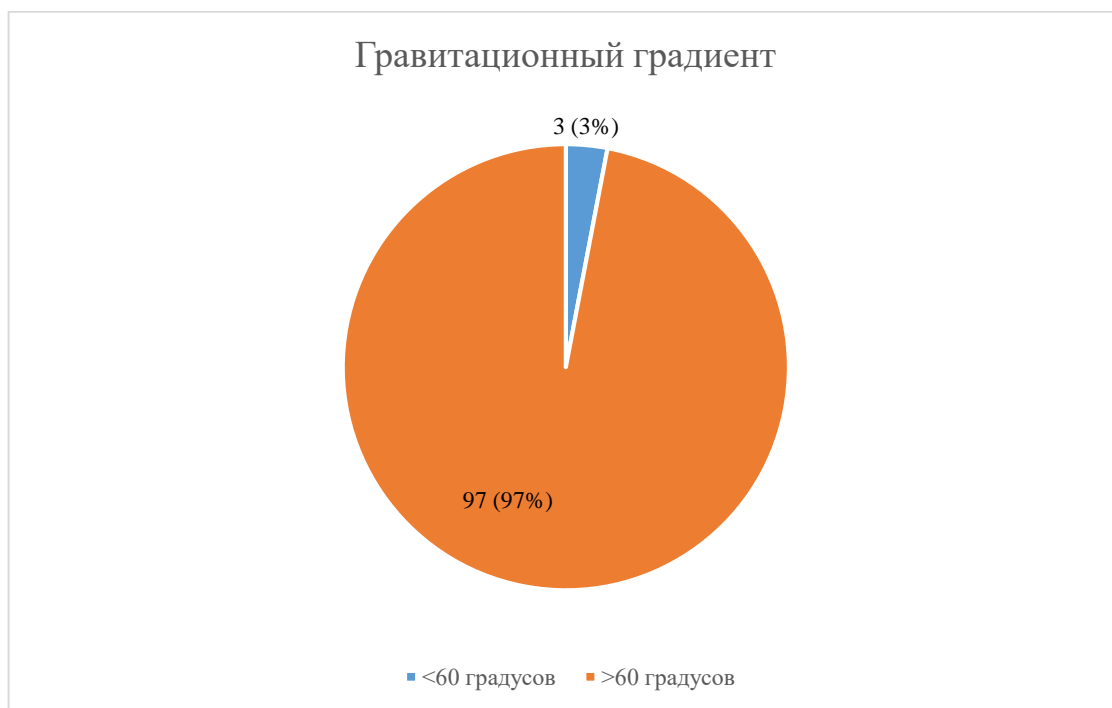
**Таблица 20** - Статистическая характеристика признака "ИМТ, кг/м<sup>2</sup>" как предиктора восстановления сознания

Параметр	Значение
Число законченных случаев	100
Критерий $\chi^2$ для модели	129,24
Общий уровень p для модели	0,021
Уровень p для свободного члена	0,073
Уровень p для предиктора	0,029
OR для предиктора	1,13
95% ДИ для OR	1,02-1,28
Se, %	58,33
Spe, %	67,5
Threshold	0,61
AUROC, %	62,46

**3.2.2.4. Гравитационный градиент**

В статистический анализ были включены данные гравитационного градиента при выписке и при поступлении. Гравитационный градиент более 60 градусов

соответствует уровню вертикализации, при которой пациент может находиться в кресле без признаков ортостатической недостаточности [Суворов А.Ю. и соавт., 2015]. Этот признак, считавшийся прогностически благоприятным, за время стационарного этапа лечения был достигнут в 97% случаев (Рисунок 6).



**Рисунок 6** - Распределение пациентов выборки по признаку гравитационного градиента при выписке

У пациентов, не достигших гравитационного градиента 60 градусов и более, имели место исходы, соответствующее 3 и менее баллам по GOS-E, таким образом, для всех случаев восстановления сознания среди пациентов нашей выборки был характерен гравитационный градиент 60 градусов и более. Оба признака оказались статистически незначимыми (Таблицы 21 и 22).

**Таблица 21** - Статистическая характеристика признака "Гравитационный градиент при поступлении" как предиктора восстановления сознания

Параметр	Значение
Число законченных случаев	100

*Продолжение Таблицы 21*

Значение критерия $\chi^2$ для модели	133,01
Общий уровень $p$ для модели	0,207
Уровень $p$ для свободного члена	0,035
Уровень $p$ для предиктора	0,21

**Таблица 22** - Статистическая характеристика признака "Гравитационный градиент при выписке" как предиктора восстановления сознания

Параметр	Значение
Число законченных случаев	100
Значение критерия $\chi^2$ для модели	132,09
Общий уровень $p$ для модели	0,113
Уровень $p$ для свободного члена	0,063
Уровень $p$ для предиктора	0,121

### **3.2.3. Клиническая оценка состояния пациента. Оценка по клиническим шкалам**

#### ***3.2.3.1. Оценка по шкале Coma Recovery Scale (Revised)***

Оценка по шкале CRS-R в ходе стационарного этапа лечения проводилась не менее 5 раз за госпитализацию. При этом дважды (при поступлении и при выписке) оценка проводилась врачом-неврологом, еще трижды – нейропсихологом. Оба специалиста выставляли свою оценку по каждому разделу шкалы и суммарно. В ходе статистического анализа оценивалась связь между количеством баллов по CRS-R, полученным каждым из исследователей, и долгосрочными исходами по GOS-E (Таблицы 23 и 24).

**Таблица 23** - Статистическая характеристика оценки врача по шкале Coma Recovery Scale (Revised) как предиктора восстановления сознания

Параметр	Значение
Число законченных случаев	100
Значение критерия $\chi^2$ для модели	46,56
Общий уровень p для модели	<0,001
Уровень p для свободного члена	<0,001
Уровень p для предиктора	<0,001
OR для предиктора	0,59
95% ДИ для OR	0,42-0,75
Se, %	82,35
Spe, %	75
Threshold	0,63
AUROC, %	83,82

Связь данного предиктора с исходами, соответствующими 4 и более баллам по GOS-E, оказалась прямой: увеличение количества баллов по CRS-R при оценке врачом коррелировало с повышением вероятности таких исходов.

**Таблица 24** - Статистическая характеристика оценки нейропсихолога по шкале Coma Recovery Scale (Revised) как предиктора восстановления сознания

Параметр	Значение
Число законченных случаев	100
Критерий $\chi^2$ для модели	100,66
Общий уровень p для модели	<0,001
Уровень p для свободного члена	<0,001
Уровень p для предиктора	<0,001
OR для предиктора	0,64
95% ДИ для OR	0,52-0,76



Продолжение Таблицы 24

Se, %	78,33
Spe, %	70
Threshold	0,61
AUROC, %	80,42

По результатам статистического анализа оценка по шкале CRS-R нейропсихологом практически полностью совпадала с оценкой врача и, соответственно, демонстрировала такую же явную прямую корреляцию с восстановлением сознания по мере повышения количества баллов.

Таким образом, был сделан вывод, что оценка клинического статуса пациента по шкале CRS-R специалистами КИМ является достоверной, вне зависимости от специальности исследователя. При этом средняя оценка по CRS-R пациентов, расцененных по итогам исследования как имеющих КМР, составила 6,07 баллов, т. е. указывала на клиническое соответствие ВС/САБ.

### 3.2.3.2. Оценка по шкале *Nociceptive Coma Scale*

Оценка по шкале ноцицепции производилась врачом-неврологом одновременно с оценкой по CRS-R (Таблица 25).

**Таблица 25** - Статистическая характеристика оценки врача по шкале *Nociceptive Coma Scale* как предиктора восстановления сознания

Параметр	Значение
Число законченных случаев	100
Критерий $\chi^2$ для модели	113,87
Общий уровень p для модели	<0,001
Уровень p для свободного члена	<0,001
Уровень p для предиктора	<0,001

*Продолжение Таблицы 25*

OR для предиктора	0,62
95% ДИ для OR	0,49-0,77
Se, %	80
Spe, %	62,5
Threshold	0,55
AUROC, %	74,77

Связь данного показателя с вероятностью восстановления сознания оказалась прямой: увеличение количества баллов по шкале NCS повышало вероятность исходов, соответствующих 4 и более баллам по GOS-E, и, наоборот, низкий балл по шкале NCS был ассоциирован с более высокой вероятностью сохранения ареактивного состояния. Использование данной шкалы совместно с CRS-R для динамической оценки уровня сознания было признано целесообразным.

**3.2.3.3. Оценка по шкале болевого поведения *Behavioral Pain Scale***

Оценка по шкале болевого поведения проводилась врачом-неврологом в динамике, в том числе на фоне проводимой анальгезии, необходимость которой была обусловлена клиническими проявлениями боли (Таблица 26).

**Таблица 26** - Статистическая характеристика оценки врача по шкале болевого поведения BPS как предиктора восстановления сознания

Параметр	Значение
Число законченных случаев	100
Критерий $\chi^2$ для модели	132,83
Общий уровень p для модели	0,183
Уровень p для свободного члена	0,02
Уровень p для предиктора	0,186

С точки зрения связи с исходом ХНС в ходе статистического анализа оценка по шкале болевого поведения BPS не показала своей значимости. Был сделан вывод, что оценка по данной шкале в отношении диагностики КМР нецелесообразна, и шкала была исключена из клинико-диагностического протокола.

#### **3.2.3.4. Оценка мышечного тонуса по шкале Эшворт**

Теоретически уменьшение балла по шкале Эшворт должно было сопровождаться повышением оценки по CRS-R, а сочетание высокого спастического гипертонуса и наличия параклинических предикторов восстановления сознания – указывать на возможное КМР. Однако, по результатам статистического анализа данная гипотеза не нашла подтверждения (Таблица 27).

**Таблица 27** - Статистическая характеристика оценки врачом по шкале Эшворт как предиктора восстановления сознания

Параметр	Значение
Число законченных случаев	100
Критерий $\chi^2$ для модели	134,59
Общий уровень p для модели	0,923
Уровень p для свободного члена	0,236
Уровень p для предиктора	0,923

Шкала Эшворт была исключена из протокола диагностики нарушений сознания.

#### **3.2.3.5. Оценка глотания**

##### **Оральная фаза глотания**

Вывод о наличии либо отсутствии оральной фазы глотания делался на основании осмотра клинического логопеда. Среди пациентов данной выборки

оральная фаза глотания была сохранена у 40 пациентов и отсутствовала у 60 пациентов (Рисунок 7). Среди 40 пациентов с сохраненной оральной фазой глотания восстановление сознания, соответствующее функциональным исходам градации 4 и выше по шкале GOS-E, отмечалось в 29 случаях (72,5%). Из 60 пациентов с отсутствующей оральной фазой глотания долгосрочные исходы, оцененные как  $GOS-E \geq 4$ , были зафиксированы в 14 случаях (23%).



**Рисунок 7** - Распределение пациентов выборки по признаку наличия оральной фазы глотания

Статистический анализ подтвердил значимость сохраненной оральной фазы как предиктора восстановления сознания, на основании чего данный показатель был включен в клинико-диагностический протокол (Таблица 28).

**Таблица 28** - Статистическая характеристика наличия оральной фазы глотания как предиктора восстановления сознания

Параметр	Значение
Число законченных случаев	100
Критерий $\chi^2$ для модели	126,08
Общий уровень p для модели	0,004
Уровень p для свободного члена	0,001
Уровень p для предиктора	0,004

*Продолжение Таблицы 28*

OR для предиктора	0,29
95% ДИ для OR	0,12-0,67
Se, %	71,67
Spe, %	57,5
Threshold	0,57
AUROC, %	64,58

**Шкала дисфагии Клиники Института Мозга**

Оценка дисфагии по 15-балльной шкале КИМ также проводилась клиническим логопедом и, в зависимости от количества набранных баллов, нарушения глотания классифицировались как дисфагия легкой, средней либо тяжелой степени. Оценка от 0 до 2 баллов предполагала отсутствие дисфагии. Среди пациентов, включенных в исследование, превалировала дисфагия тяжелой степени (89%) (Рисунок 8). В ряде случаев дисфагия являлась проявлением очагового неврологического дефицита, возникшего вследствие поражения стволовых структур (37%). Во всех остальных случаях дисфагия расценивалась, как дисфагия бездействия в рамках синдрома «последствий интенсивной терапии» (ПИТ-синдром). При этом дисфагия бездействия имела место и у пациентов с исходным нарушением глотания в рамках очаговой неврологической симптоматики, наслаиваясь на нее и усугубляя тяжесть дисфагии. Этим объясняется и отсутствие пациентов без нарушений глотания.



**Рисунок 8** - Распределение пациентов выборки по признаку оценки по шкале дисфагии

Также стоит отметить, что анализировалась оценка по шкале дисфагии КИМ при выписке, т. е. после частичной коррекции дисфагии на фоне занятий клинического логопеда (Таблица 29).

**Таблица 29** - Статистическая характеристика оценки клиническим логопедом по шкале дисфагии КИМ как предиктора восстановления сознания

Параметр	Значение
Число законченных случаев	100
Критерий $\chi^2$ для модели	123,82
Общий уровень $p$ для модели	0,001
Уровень $p$ для свободного члена	0,01
Уровень $p$ для предиктора	0,003
OR для предиктора	1,34
95% ДИ для OR	1,12-1,66

*Продолжение Таблицы 29*

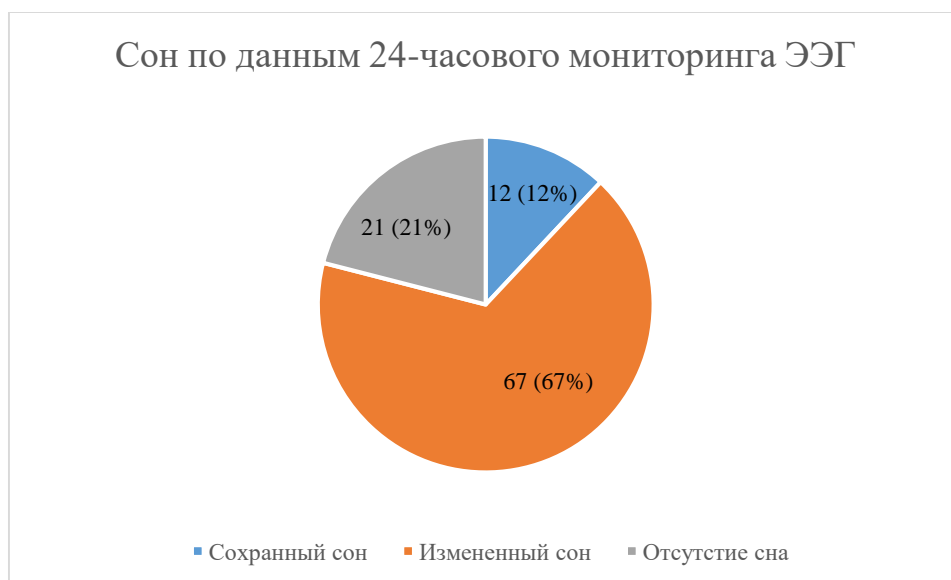
Se, %	53,33
Spe, %	77,5
Threshold	0,67
AUROC, %	69,71

Исходы, соответствующие 4 и более баллам по GOS-E, были определены у 5 пациентов (83%) с дисфагией легкой степени, 3 пациентов (60%) с дисфагией средней степени; в остальных случаях такие исходы наступали у пациентов с дисфагией тяжелой степени и наблюдались в 35 случаях (39%) Статистический анализ показал значимую связь оценки по шкале дисфагии с исходом: повышение количества баллов по шкале дисфагии, отражающее тяжесть нарушения, снижало вероятность восстановления сознания, а снижение количества баллов по данной шкале коррелировало с более высокой вероятностью восстановления сознания.

### **3.3. Результаты инструментальных методов исследования как предикторы восстановления сознания. Анализ прогностической значимости**

#### **3.3.1. Суточный электроэнцефалографический мониторинг**

Наличие структурированного сна было выявлено у 12 пациентов, частично сохранного или измененного сна – у большей части выборки (67 пациентов). У 21 пациента элементов сна зарегистрировано не было (Рисунок 9). Среди пациентов с сохранной структурой сна исходы, соответствующие  $GOS-E \geq 4$ , были отмечены в 9 случаях (75%), у пациентов с измененной структурой сна – в 30 случаях (45%); наступление таких исходов у пациентов без признаков сна по данным мониторинга ЭЭГ наблюдалось в 4 случаях (19%).



**Рисунок 9** - Распределение пациентов выборки по сохранности сна

По результатам сопоставления зарегистрированных показателей сна с исходами ХНС наличие сна оказалось статистически значимым предиктором: более высокий уровень организации структуры сна коррелировал с последующим появлением контакта с пациентом (Таблица 30).

**Таблица 30** - Статистическая характеристика признака "Сон по данным 24-часового мониторинга ЭЭГ" как предиктора восстановления сознания

Параметр	Значение
Число законченных случаев	100
Критерий $\chi^2$ для модели	130,45
Общий уровень p для модели	0,042
Уровень p для свободного члена	0,008
Уровень p для предиктора	0,049
OR для предиктора	0,47
95% ДИ для OR	0,21-0,97
Se, %	26,67
Spe, %	87,5
Threshold	0,67



В контексте непосредственной диагностики КМР суточный мониторинг ЭЭГ предполагал наличие явных реакций активации на двигательные инструкции в течение периода наблюдения. В данной выборке реакции активации по данным мониторинга ЭЭГ были зафиксированы у 39 пациентов (39%). У 61 пациента (61%) реакций активации выявлено не было (Рисунок 10).



**Рисунок 10** - Распределение пациентов выборки по признаку реактивности ЭЭГ

При сопоставлении исходов в данных группах, восстановление сознания, соответствующее  $GOS-E \geq 4$ , наблюдалось у 17 пациентов (44%) с зарегистрированной реактивностью ЭЭГ на стимулы и у 26 пациентов (42%) с ареактивной ЭЭГ. Статистический анализ не обнаружил значимой корреляции между реактивностью ЭЭГ в ответ на двигательные инструкции и восстановлением сознания (Таблица 31).

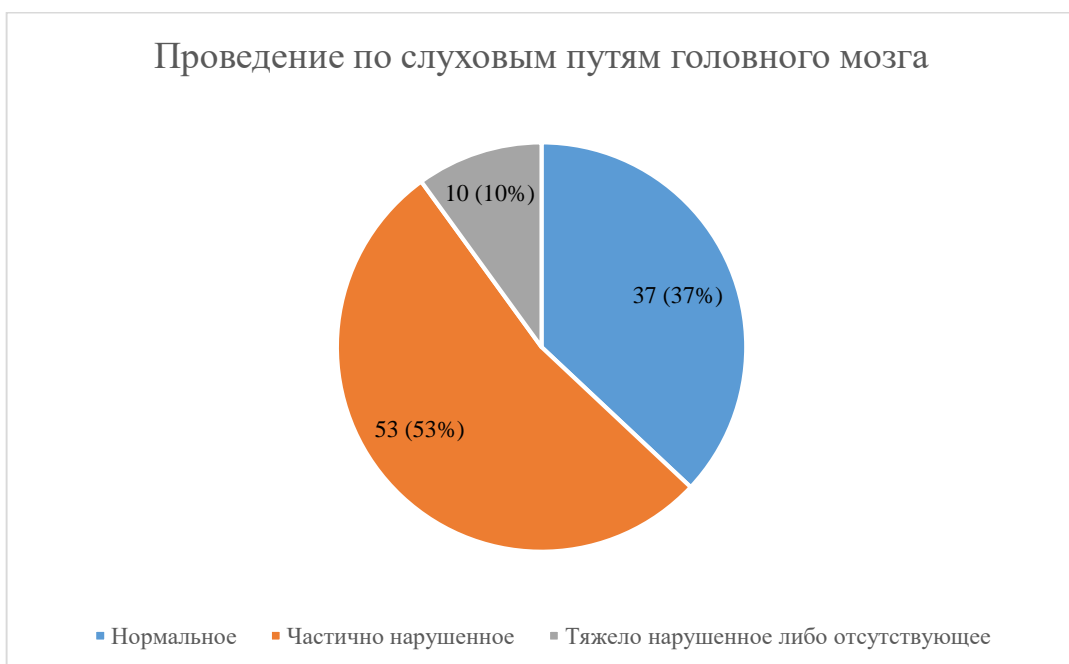
**Таблица 31** - Статистическая характеристика реактивности ЭЭГ как предиктора восстановления сознания

Параметр	Значение
Число законченных случаев	100
Критерий хи-квадрат для модели	134,26
Общий уровень р для модели	0,558
Уровень р для свободного члена	0,057
Уровень р для предиктора	0,558

### 3.3.2. Мультимодальные вызванные потенциалы

#### 3.3.2.1. Акустические стволовые вызванные потенциалы

Проведение по слуховым путям было сохранено у 37 пациентов, еще у 53 отмечались умеренные нарушения проведения. У 10 пациентов отмечались тяжелые нарушения проведения либо его отсутствие (Рисунок 11). Исходы, соответствующие GOS-E  $\geq 4$ , были зарегистрированы у 24 пациентов (65%) с нормальным проведением по результатам АСВП и 19 пациентов (36%) с частично нарушенным проведением.



**Рисунок 11** - Распределение пациентов выборки по признаку проведения по слуховым путям

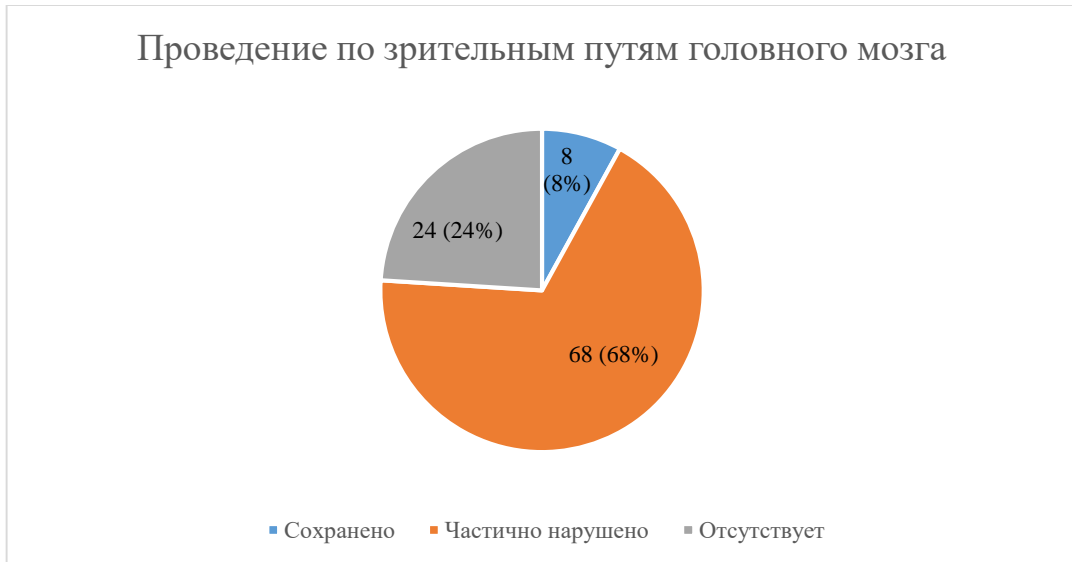
У пациентов с тяжело нарушенным либо отсутствующим проведением таких исходов зафиксировано не было. Статистический анализ подтвердил корреляцию сохранного проведения по АСВП со снижением вероятности сохранения ареактивного статуса (Таблица 32).

**Таблица 32** - Статистическая характеристика проведения по слуховым путям по данным АСВП как предиктора восстановления сознания

Параметр	Значение
Число законченных случаев	100
Значение критерия $\chi^2$ для модели	129,92
Общий уровень p для модели	0,03
Уровень p для свободного члена	0,007
Уровень p для предиктора	0,036
OR для предиктора	0,49
95% ДИ для OR	0,25-0,94
Se, %	70
Spe, %	47,5
Threshold	0,57
AUROC, %	60,88

### ***3.3.2.2. Зрительные вызванные потенциалы***

Сохранное проведение по зрительным путям головного мозга было зарегистрировано у 8 пациентов. Нарушенное проведение имело место у 68 пациентов, у оставшихся 24 пациентов отмечалось отсутствие проведения импульса по зрительным путям (Рисунок 12). Исходы, соответствующие GOS-E  $\geq$  4, наблюдались у 7 пациентов (87,5%) с нормальным проведением по данным ЗВП, 20 пациентов (83%) с частично нарушенным проведением и 16 пациентов (24%) с отсутствующим проведением по зрительным путям.



**Рисунок 12** - Распределение пациентов выборки по признаку проведения по зрительным путям

Данный признак по результатам анализа оказался статистически значимым с точки зрения последующего восстановления сознания и целесообразным для включения в клинико-диагностический протокол (Таблица 33).

**Таблица 33** - Статистическая характеристика проведения по зрительным путям по данным ЗВП как предиктора восстановления сознания

Параметр	Значение
Число законченных случаев	100
Критерий $\chi^2$ для модели	117,27
Общий уровень p для модели	<0,001
Уровень p для свободного члена	<0,001
Уровень p для предиктора	0,001
OR для предиктора	0,16
95% ДИ для OR	0,05-0,41
Se, %	36,67

Продолжение Таблицы 33

Spe, %	95
Threshold	0,72
AUROC, %	69,04

### 3.3.2.3. Соматосенсорные вызванные потенциалы

Нормальное проведение по соматосенсорным путям головного мозга было обнаружено у 30 (30%) пациентов, умеренно нарушенное - у 45 (45%) пациентов. У 25 (25%) пациентов проведения по восходящим чувствительным путям зарегистрировано не было (Рисунок 13). Исходы, соответствующие GOS-E  $\geq$  4, отмечались у 17 пациентов (57%) с нормальным проведением по ССВП и 22 пациентов (49%) с частично нарушенным проведением. Среди пациентов с отсутствующим проведением по соматосенсорным путям такие исходы имели место в 4 случаях (16%).



**Рисунок 13** - Распределение пациентов выборки по признаку проведения по соматосенсорным путям

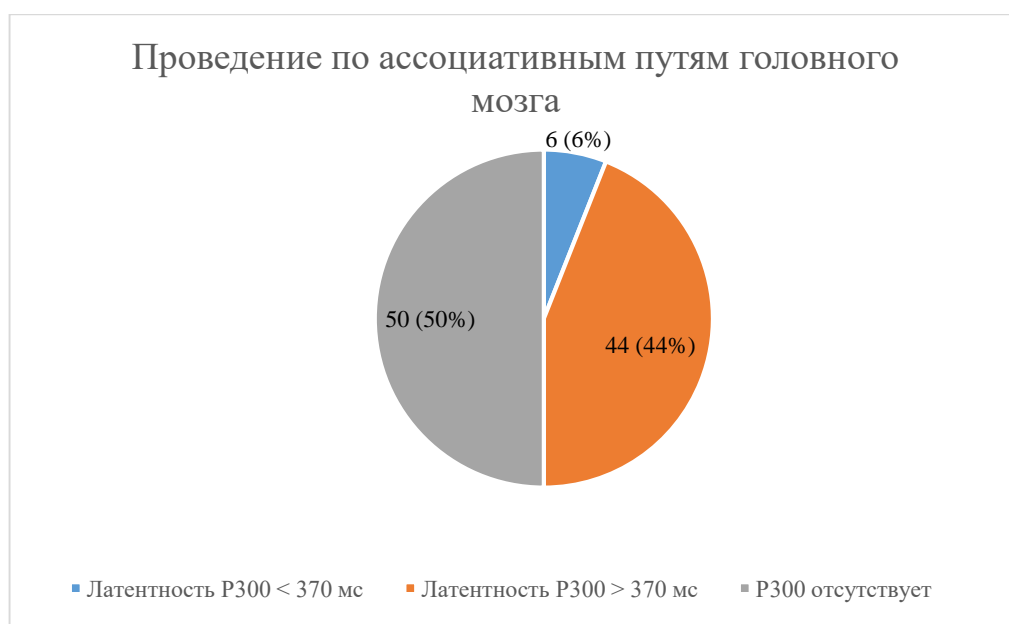
По результатам статистического анализа в данной выборке сохранность проведения по данным ССВП подтвердила свою значимость как предиктора восстановления сознания (Таблица 34).

**Таблица 34** - Статистическая характеристика проведения по соматосенсорным путям по данным ССВП как предиктора восстановления сознания

Параметр	Значение
Число законченных случаев	100
Значение критерия $\chi^2$ для модели	122,63
Общий уровень p для модели	0,001
Уровень p для свободного члена	<0,001
Уровень p для предиктора	0,001
OR для предиктора	0,37
95% ДИ для OR	0,2-0,66
Se,	78,33
Spe, %	42,5
Threshold	0,51
AUROC, %	68,29

#### 3.3.2.4. Когнитивные вызванные потенциалы P300

По результатам исследования P300 сохранный способность к распознаванию стимула была обнаружена у 6 пациентов, нарушена – у 44 пациентов. В 50 случаях возможности распознать стимул обнаружено не было ввиду отсутствия проведения по ассоциативным путям головного мозга (Рисунок 14).



**Рисунок 14** - Распределение пациентов выборки по признаку проведения по ассоциативным путям

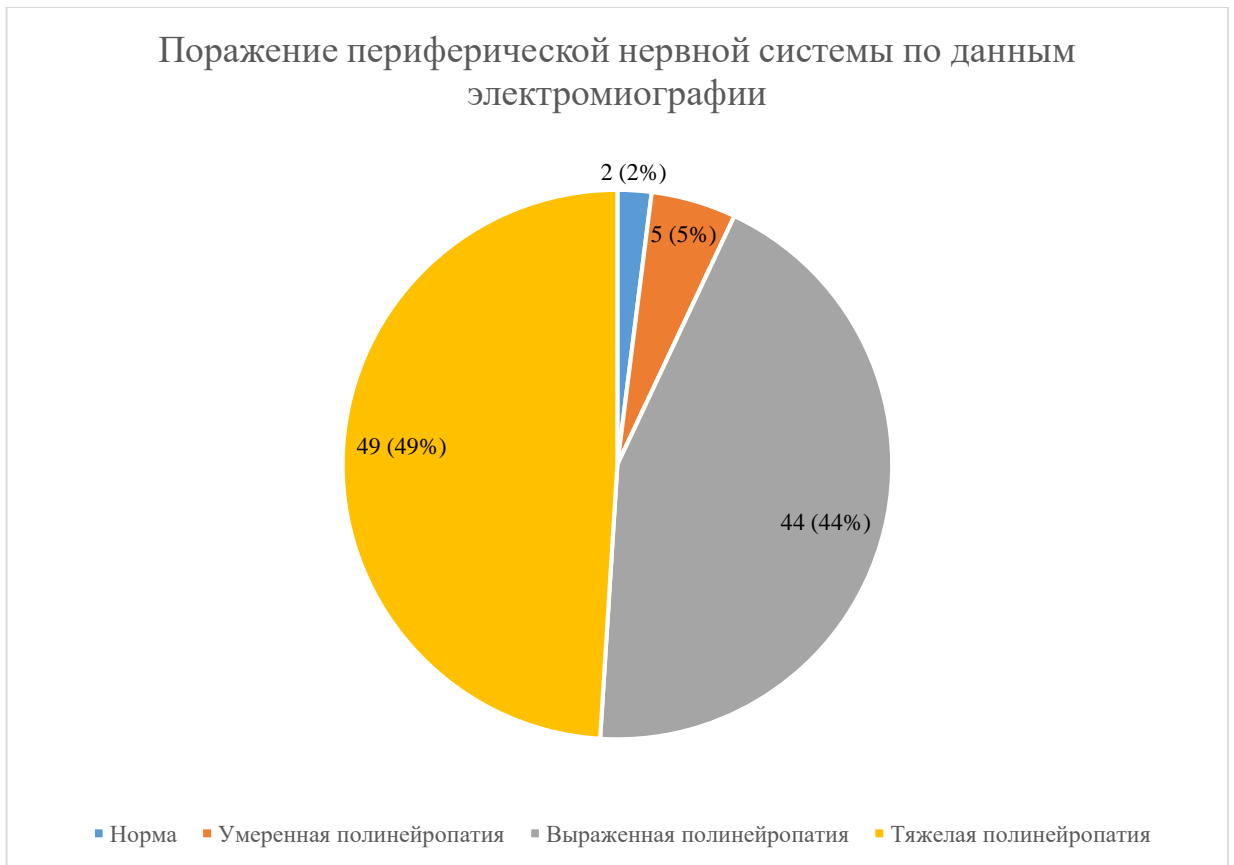
Среди 6 пациентов с зарегистрированной латентностью пика P300 менее 370 мс исходы, соответствующие GOS-E  $\geq 4$ , были зафиксированы у 2 пациентов (33%), с латентностью более 370 мс - у 17 пациентов (39%). У пациентов с отсутствием проведения по ассоциативным путям исходы, соответствующие GOS-E  $\geq 4$ , наблюдались в 24 случаях (48%). По результатам статистического анализа данный признак оказался незначимым предиктором исхода (Таблица 35).

**Таблица 35** - Статистическая характеристика проведения по ассоциативным путям по данным ВП P300 как предиктора восстановления сознания

Параметр	Значение
Число законченных случаев	100
Критерий хи-квадрат для модели	131,91
Общий уровень р для модели	0,101
Уровень р для свободного члена	0,012
Уровень р для предиктора	0,103

### 3.3.3. Электромиография

По результатам проведения ЭМГ нормальное проведение импульса по периферическим нервам отмечалось у 2 (2%) пациентов выборки. Умеренная тяжесть полинейропатия была выявлена у 5 (5%) пациентов, выраженная – у 44 (44%) пациентов. В 49 (49%) случаях имела место полинейропатия тяжелой степени (Рисунок 15). Восстановление сознания, соответствующее GOS-E  $\geq 4$ , наблюдалось у 1 пациента (50%) с нормальным проведением импульса по периферическим нервам, 3 пациентов (60%) с умеренной полинейропатией, 18 пациентов (41%) с выраженной полинейропатией и 21 пациента (43%) с тяжелой полинейропатией.



**Рисунок 15** - Распределение пациентов выборки по степени тяжести полинейропатии

Таким образом, степень тяжести полинейропатии по данным ЭМГ по результатам статистического анализа не продемонстрировала связи с характером исхода (Таблица 36).

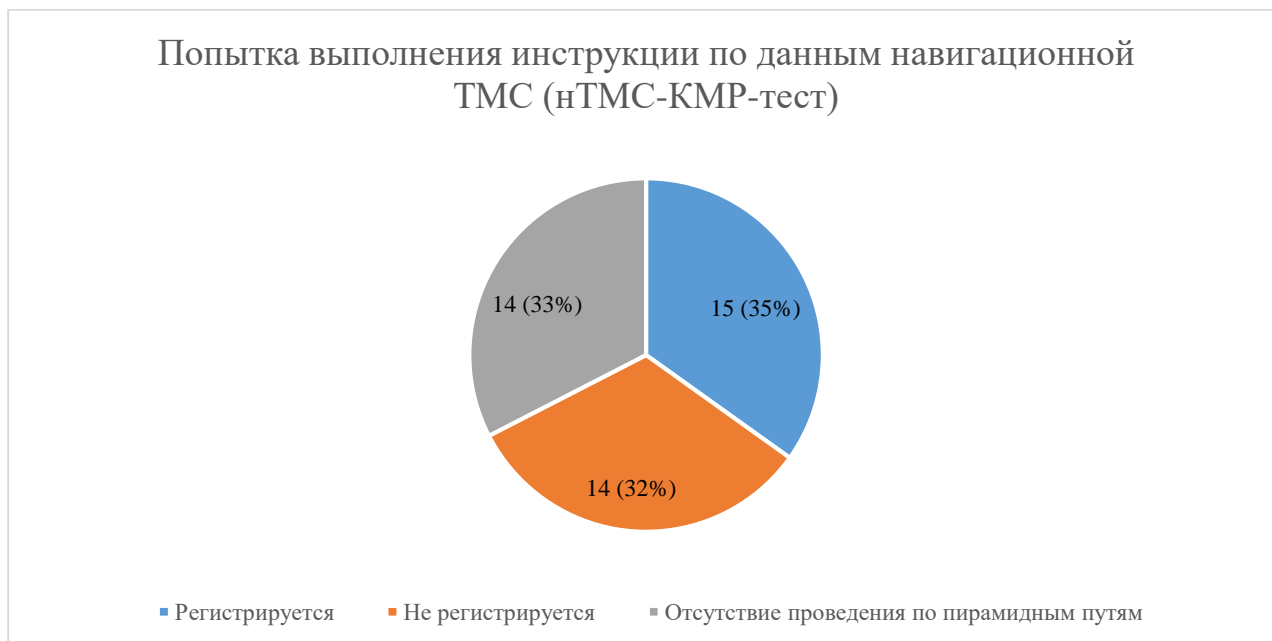
**Таблица 36** - Статистическая характеристика степени выраженности полинейропатии как предиктора восстановления сознания

Параметр	Значение
Число законченных случаев	99
Значение критерия $\chi^2$ для модели	130,2
Общий уровень $p$ для модели	0,11
Уровень $p$ для свободного члена	0,011
Уровень $p$ для предиктора	0,116



### 3.3.4. Навигационная транскраниальная магнитная стимуляция

Положительный тест, т. е. повышение амплитуды ВМО на 20% и более был зафиксирован у 15 пациентов. Отрицательный результат исследования, с приростом амплитуды менее чем на 20% либо без такого, был получен у 14 пациентов. Еще у 14 пациентов в ходе исследования было выявлено отсутствие проведения по пирамидным путям (Рисунок 16).



**Рисунок 16** - Распределение пациентов выборки по наличию попытки выполнения инструкции по данным нТМС

В Таблице 37 представлены усредненные данные амплитуды и латентности моторных ответов в сочетании с установленным исходом по GOS-E спустя 12 месяцев и более.



## Продолжение Таблицы 37

Отсутствие значимого прироста амплитуд моторных ответов (<20%)										
15	А.Р.Р.	23,0	21,3	-	-7%	294	285	-	-3%	2
16	Н.И.О.	20,0	21,0	-	+ 5%	430	360	-	-16%	2
17	Н.В.Ю.	25,0	25,0	-	0%	76	73		-4%	3
18	О.Д.Г.	22,7	21,0	22,0	-5%	146	128	136	-10%	4
19	О.Г.Н.	23,0	24,0	22,3	+ 1%	74	58	64	-18%	3
20	П.С.А	23,7	23,4	22,9	-2%	280	273	358	+13%	3
21	П.А.А.	21,7	25,7	22,0	+ 10%	239	180	262	-8%	2
22	Р.А.М.	26,3	21,7	22,4	-16%	268	293	255	2%	3
23	С.З.В.	23,0	22,0	22,5	-3%	679	559	634	-12%	5
24	С.С.Л.	29,3	29,7	-	+ 1%	377	424	-	+12%	2
25	Ф.Н.Е.	24,3	25,7	27,3	+ 9%	92	82	75	-15%	2
26	Ц.Т.П.	21,3	20,7	21,3	-1%	268	242	281	-2%	5
27	Ч.З.А.	22,0	22,3	22,0	+1%	527	465	445	-14%	3
28	Ю.Ю.Е.	22,7	22,0	20,7	-6%	473	513	458	3%	3
Значимый прирост амплитуд моторных ответов (>20%)										
29	А.Е.И.	50,7	40,3	41,3	-20%	298	560	576	+91%	3
30	Б.В.К.	20,7	22,0	21,3	+ 5%	289	454	657	+92%	2
31	В.С.А.	22,3	21,7	21,0	-4%	484	527	754	+32%	4
32	В.Р.Н.	25,3	23,0	-	-9%	215	430	-	+100%	4
33	Г.А.Р.	24,3	24,3	24,7	+ 1%	406	416	803	+50%	6
34	Г.Т.Н.	22,7	20,7	21,3	-7%	530	639	719	+22%	5
35	Д.И.Л.	22,0	23,7	25,0	+ 11%	851	963	1362	+37%	4
36	Е.Т.П.	20,0	19,0	20,0	-3%	984	1264	1364	+34%	3
37	З.К.В.	25,3	24,3	26,0	-1%	176	341	753	+211%	4

*Продолжение Таблицы 37*

38	К.М.А.	20,0	19,3	-	-3%	327	451	-	+38%	4
39	Л.М.А.	20,7	20,7	20,7	0%	627	879	1246	+69%	5
40	Л.Н.С.	24,7	23,3	22,0	-8%	235	515	853	+191%	7
41	Р.О.И.	22,7	20,7	21,3	-7%	530	619	678	+22%	4
42	Т.А.П.	22,0	22,0	22,3	+1%	133	317	511	+211%	5
43	Т.М.В.	21,0	20,7	-	-1%	79	131	-	+66%	4

По мере определения исходов ХНС ни у одного из пациентов с отсутствующим проведением по пирамидным путям значение GOS-E не превысило 3. У пациентов с отрицательным результатом нТМС-КМР-теста восстановление сознания, позволяющее классифицировать исход как GOS-E  $\geq 4$ , было отмечено в 3 случаях (21%). Среди пациентов с положительным результатом нТМС-КМР-теста исходы, соответствующие GOS-E  $\geq 4$ , были зафиксированы у 13 (87%) пациентов.

Статистический анализ выявил корреляцию между попыткой выполнения инструкции по данным нТМС и последующим появлением восстановлением сознания до уровня появления функционального контакта (Таблица 38).

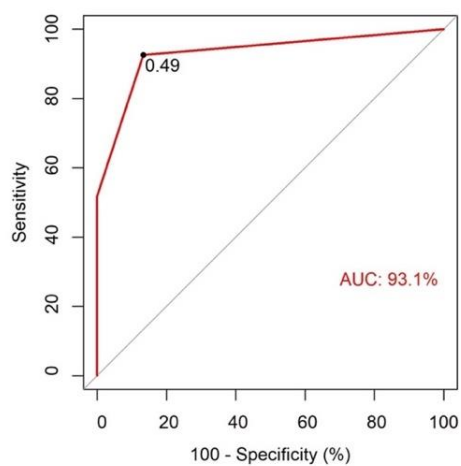
**Таблица 38** - Статистическая характеристика нТМС-КМР-теста как предиктора восстановления сознания

Параметр	Значение
Число законченных случаев	43
Критерий $\chi^2$ для модели	23,07
Общий уровень p для модели	<0,001
Уровень p для свободного члена	0,001
Уровень p для предиктора	<0,001
OR для предиктора	0,03

## Продолжение Таблицы 38

95% ДИ для OR	0-0,14
Se, %	92,59
Spe, %	86,67
Threshold	0,49
AUROC, %	93,09

Методика подтвердила прогностическую значимость (Рисунок 17) и была включена в клинико-диагностический протокол.



**Рисунок 17** - Количественная интерпретация значимости нТМС-КМР-теста как предиктора восстановления сознания (ROC-анализ)

### **3.4. Прогностическое значение клинических и инструментальных критериев для исхода хронических нарушений сознания. Пересмотр клинико-диагностического протокола**

Результаты всех проведенных клинических и инструментальных методик вносились в базу данных, при этом для таких параметров, как возраст, вес и оценки по различным шкалам в базу вносились непосредственные цифровые значения, а данные нейрофизиологических методик зашифровывались в соответствии со степенью выраженности выявленных нарушений (как представлено в круговых диаграммах). После изучения катамнеза и установления исходов ХНС у всех 100 пациентов, а также проведения статистического анализа, некоторые из модальностей были признаны незначимыми с точки зрения прогноза ХНС. На этом основании первоначальный клинико-диагностический протокол нами был пересмотрен. Из протокола были исключены: анализ антропометрических показателей, гравитационный градиент, оценка болевого поведения по шкале BPS и ряд параклинических методик - вызванные потенциалы в модальности P300, оценка реактивности ЭЭГ и электромиография мышц верхних и нижних конечностей. Соотношение статистической значимости результатов клинических и инструментальных исследований как предикторов восстановления сознания представлено на Рисунке 18.







Ниже приведены клинические случаи, иллюстрирующие выявление КМР на основании проведения клинико-диагностического протокола с использованием нТМС-КМР-теста у пациентов с ХНС различного генеза.

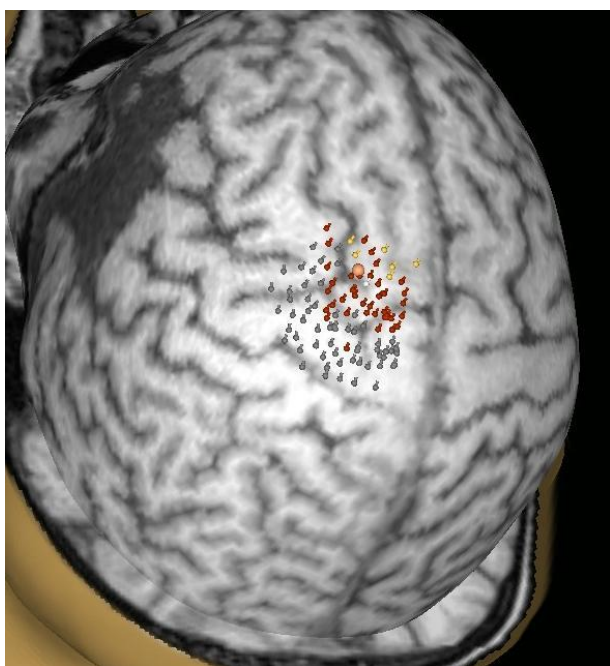
### 3.5. Клинические случаи

#### 3.5.1. Диагностика когнитивно-моторного разобщения у пациентов с хроническими нарушениями сознания травматического генеза

Клинический случай 1. Пациент *Г.А.Р.*, 22 лет, поступил в клинику с диагнозом «Закрытая черепно-мозговая травма (ЗЧМТ), ушиб головного мозга тяжелой степени» после дорожно-транспортного происшествия. Срок после травмы на момент поступления составлял 128 суток, при этом клинически пациент соответствовал ВС/САБ, оценка по CRS-R в течение госпитализации варьировала от 7 до 10 баллов (в связи с флуктуациями сознания, допустимыми у таких пациентов). Оральная фаза глотания была сохранена, оценка по шкале дисфагии на фоне лечения регрессировала с 13 до 11 баллов.

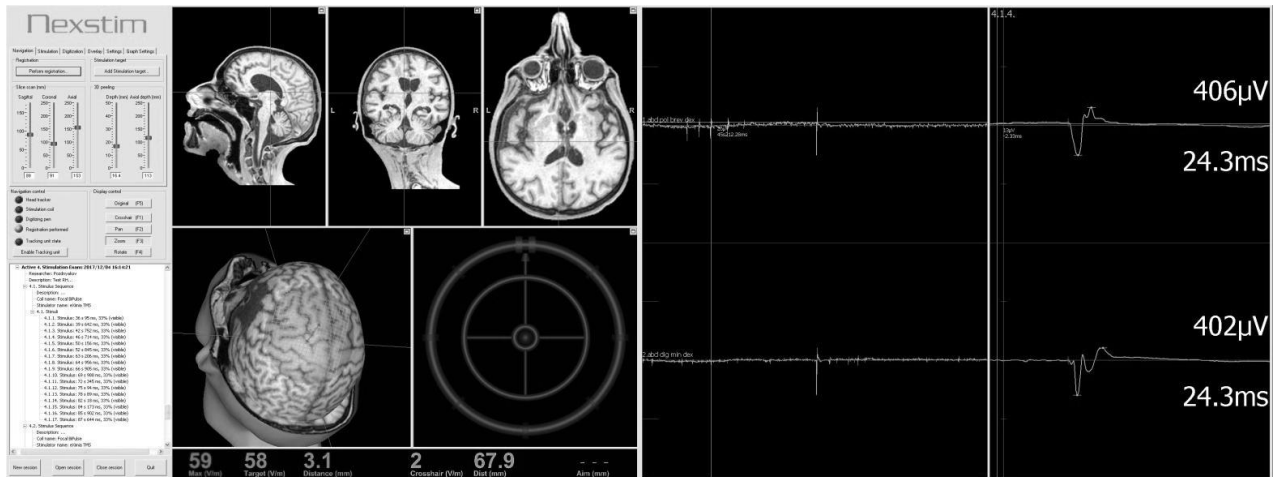
Данные ЭЭГ свидетельствовали о наличии элементов сна с доминированием тета-активности в виде групп волн частотой 4,0-5,5 Гц с фокусом в лобно-центрально-теменной области, отмечалась реактивность на звуковые стимулы. По результатам исследования ВП было установлено сохранное проведение по АСВП и ССВП, частичное проведение по ЗВП с умеренным замедлением проведения импульса по зрительному пути на прехиазмальном уровне с обеих сторон с атрофическим поражением справа. По ассоциативным теменно-лобным путям проведение импульса не регистрировалось. Пациенту было проведено ТМС-картирование моторной коры (поле 4, 6) с определением моторного порога возбуждения и определением реакции на устную команду. При проведении ТМС с регистрацией ответов с *mm. abductor pollicis dex, abductor digiti minimi dex (m. APB/m. ADM)* корковые вызванные моторные ответы определялись с нормальной латентностью и амплитудой корковых ВМО; мощность моторного порога и

напряженность моторного поля была снижена, площадь моторного поля также была снижена. На Рисунке 19 и на последующих аналогичных изображениях моторные зоны пациентов обозначены следующим образом: белыми точками - зоны с амплитудой коркового ВМО более 1000 мкВ, желтыми точками - зоны с амплитудой коркового ВМО 500-1000 мкВ, красными точками - зоны с амплитудой коркового ВМО 50-500 мкВ, серыми точками - незначимые зоны с амплитудой коркового ВМО <50 мкВ или с отсутствием миографического ответа.

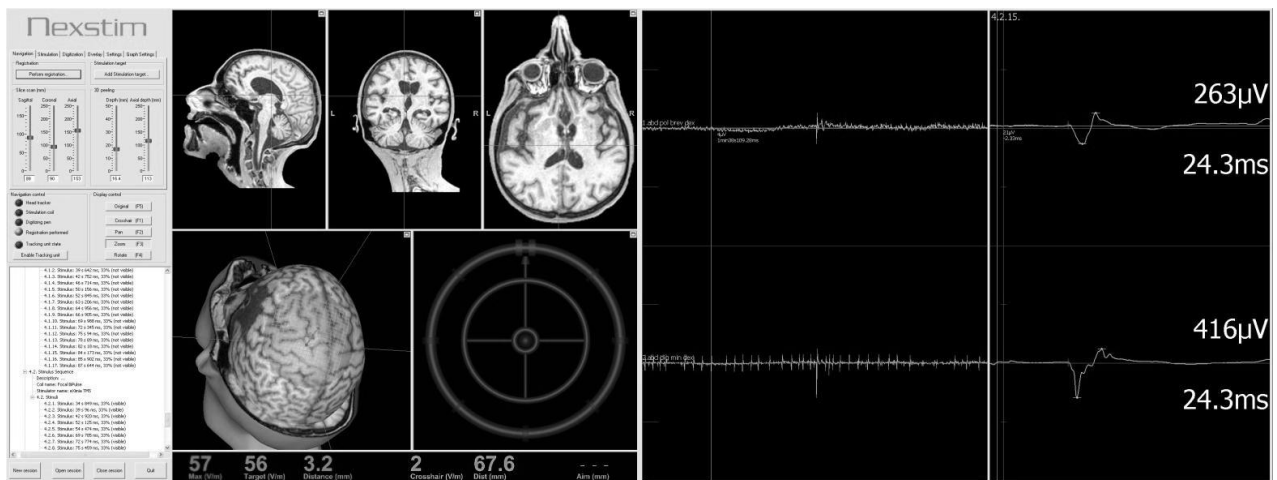


**Рисунок 19** - Моторные зоны пациента *Г.А.Р.*

На общей ЭМГ наблюдалась умеренная тоническая активность. После картирования моторного поля для правой верхней конечности при стимуляции «горячей точки» на фоне произвольной активности (Рисунок 20) рук на просьбу осуществить движение (поднять руку, сжать в кулак, разжать кулак) голосом врача (Рисунок 21) и матери (Рисунок 22) отмечалось увеличение амплитуды и снижение латентности корковых ВМО в исследуемых мышцах, преимущественно в *m. abductor digiti minimi dex*, без видимого сокращения пальцев кисти.

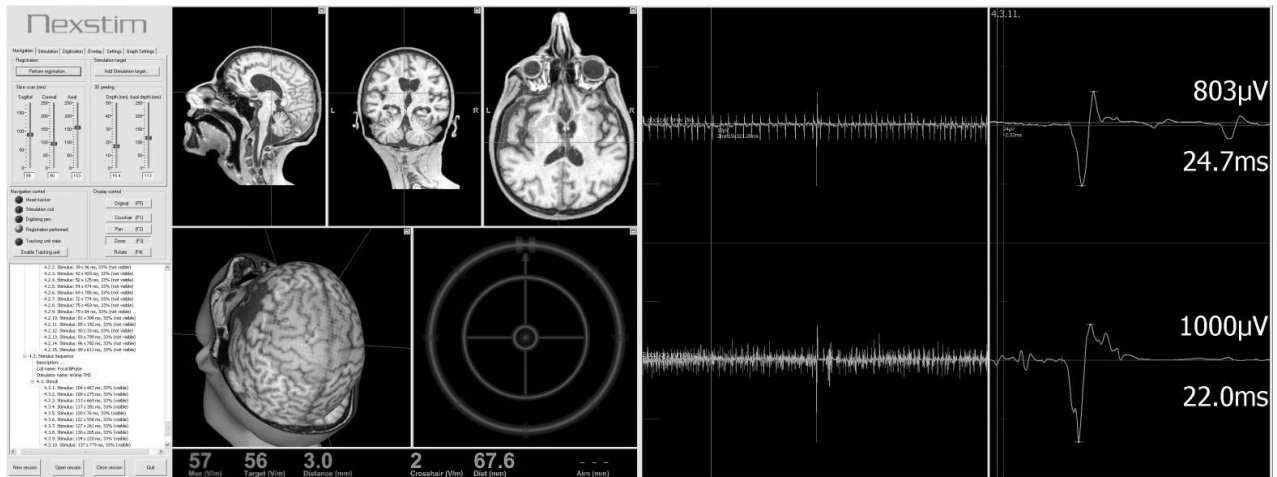


**Рисунок 20** - кВМО пациента *Г.А.Р.* в покое



**Рисунок 21** - кВМО пациента *Г.А.Р.* на команду поднять руку и сжать/разжать кулак голосом врача

Усредненные значения ВМО на речевую команду в мкВ (m. APB/ m. ADM) составили 404 / 412 мкВ в покое, 265 / 532 мкВ в ответ на команду врача и 546 / 873 мкВ в ответ на команду матери, т. е. в ходе исследования были зафиксированы попытки на команды матери поднять руку и сжать/разжать кулак в виде увеличения амплитуды и снижения латентности корковых ВМО в мышцах правой кисти.



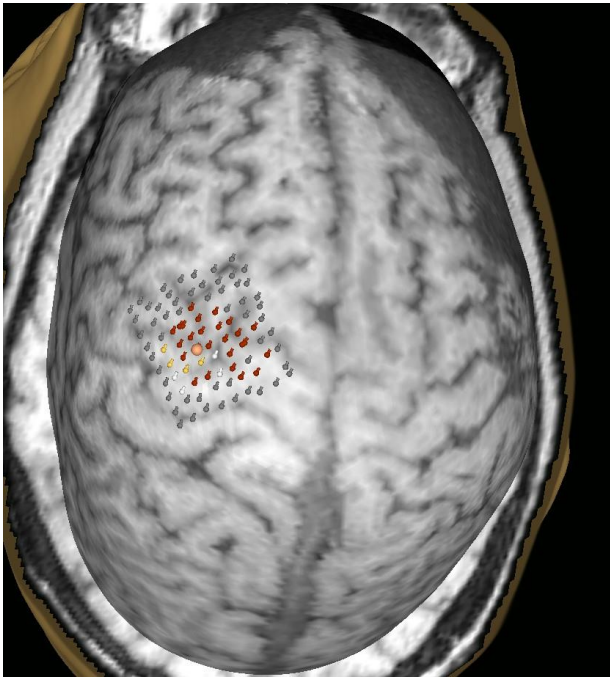
**Рисунок 22** - кВМО пациента *Г.А.Р.* на команду поднять руку и сжать/разжать кулак голосом матери

В течение месяца пациент получал полный объем интенсивного реабилитационного лечения. Родственники пациента принимали участие в процессе, обучались навыкам реабилитации, доступным для воспроизведения в домашних условиях. К моменту следующей госпитализации спустя 3 месяца пациент достиг уровня СМС+, стойко демонстрируя доступность продуктивному контакту, оценка по CRS-R поднялась до 15 баллов. Спустя 2 года состоялась повторная госпитализация пациента в реабилитационный стационар, при осмотре отмечалось восстановление ясного сознания с остаточным неврологическим дефицитом в виде псевдобульбарной дизартрии средней степени тяжести, спастического тетрапареза и нарушения краткосрочной памяти; уровень мобильности и самообслуживания пациента позволяет ему самостоятельно переходить из положения лежа в положение сидя, вставать у опоры, принимать пищу и осуществлять гигиенические мероприятия. Таким образом, в данном случае положительный прогноз, сформулированный на основании результатов нТМС, реализовался.

Клинический случай 2. Пациент *З.К.В.*, 32 лет, также перенес ЗЧМТ в результате дорожно-транспортного происшествия. При нейровизуализации отмечались множественные очаги геморрагического пропитывания лобных, височных, левой теменной доли и моста, субдуральная гематома левой лобно-

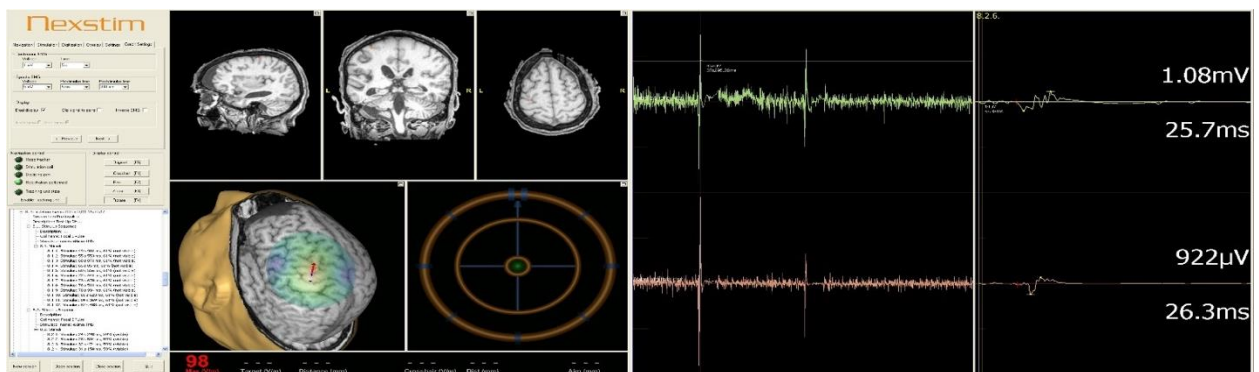
височной области, КТ-признаки массивного субарахноидального кровоизлияния. Спустя 3 недели после ДТП при очередном КТ-контроле у пациента были выявлены билатеральные гигромы лобно-височно-теменных областей, в связи с чем была проведена трепанация черепа справа. Пациент был госпитализирован в реабилитационный центр КИМ спустя 65 суток после момента травмы и его уровень сознания клинически расценивался как ВС/САБ, оценка по CRS-R за время госпитализации не превышала 6 баллов. Оральная фаза глотания была замедлена, но сохранена, оценка по шкале дисфагии КИМ составляла 13 баллов с последующим уменьшением до 12 на фоне реабилитационных мероприятий. По данным суточного ЭЭГ мониторинга отмечалось наличие сонных веретен и К-комплексов, что было расценено как предиктор восстановления сознания. По данным ЗВП имело место выраженное нарушение проведения по зрительным волокнам; по результатам ССВП проведение по соматосенсорным путям не регистрировалось. Наличие сохранного проведения по слуховым путям по данным АСВП делало возможным применение методики нТМС.

При проведении нТМС-КМР-теста оценить влияние устных инструкций по осуществлению движений на амплитуду моторных ответов не удалось ввиду спонтанного повышения мышечного тонуса: за 2 месяца постельного режима у пациента сформировался спастический синдром до 4 баллов по Эшворт в верхних и нижних конечностях. Отмечалось легкое замедление проведения по пирамидному тракту к правой верхней конечности со снижением площади моторной коры и повышением напряженности моторного поля (Рисунок 23).



**Рисунок 23** – Моторные зоны пациента *З.К.В.*

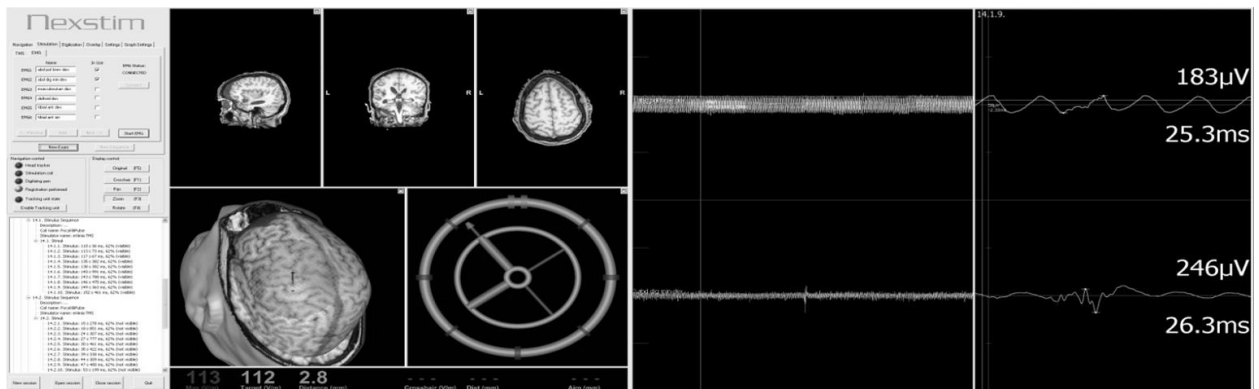
Данных за исполнение пациентом команды поднять руку и сжать/разжать кулак получено не было, положительные изменения амплитуды кВМО на команду не регистрировались ввиду низкой воспроизводимости кВМО в покое, обусловленной спонтанным повышением мышечного тонуса (Рисунок 24).



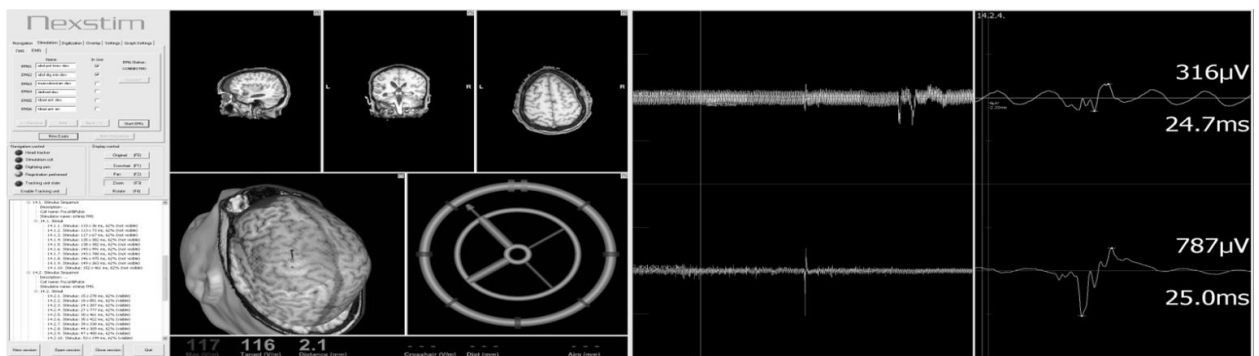
**Рисунок 24** - Паттерн спастичности на миограмме пациента *З.К.В.*

В дальнейшем на фоне кинезиотерапии и медикаментозной коррекции выраженность спастического синдрома уменьшилась до 2 баллов по Эшворт, в ходе очередного телепатронажа в сроке 4 месяцев от момента травмы пациент продемонстрировал 3-кратное выполнение устной инструкции по подъему от постели и опусканию правой нижней конечности. Спустя еще 1 месяц (155-е сутки после травмы) пациент был вновь госпитализирован в КИМ для курса

интенсивного реабилитационного лечения. В ходе повторных осмотров оценки по шкале CRS-R в основном варьировали от 6 до 7 баллов, лишь однажды достигнув 9 баллов, что может быть объяснено высокой истощаемостью пациента и смещением его циркадных ритмов. При повторном проведении нТМС-КМР-теста на фоне уменьшения выраженности спастического синдрома отмечается отчетливое повышение амплитуд моторных ответов на команду врача по сравнению с покоем (Рисунки 25 и 26) – при усреднении с 176 до 341 мкВ для *m. APB*, с 113 до 627 мкВ для *m. ADM*.

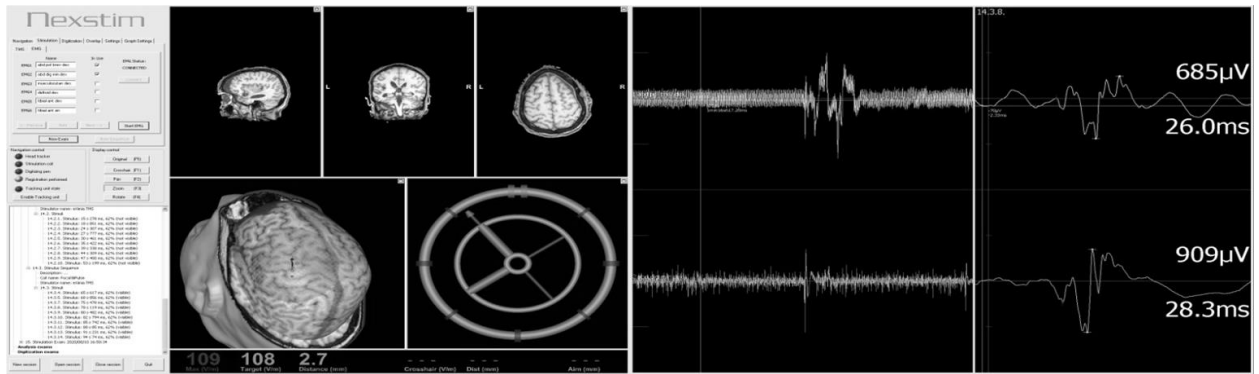


**Рисунок 25** - кВМО пациента *З.К.В.* в покое



**Рисунок 26** - кВМО пациента *З.К.В.* на команду поднять руку и сжать/разжать кулак голосом врача

Особенно убедительные признаки попыток исполнения пациентом инструкции по поднятию руки и сжатию/разжатию пальцев в кулак были получены в ходе озвучивания инструкций супругой пациента: средние амплитуды ВМО для *m. APB* и *m. ADM* составили 753 и 912 мкВ соответственно (Рисунок 27).



**Рисунок 27** - кВМО пациента *З.К.В.* на команду поднять руку и сжать/разжать кулак голосом супруги

Данный случай наглядно иллюстрирует наличие ограничений нТМС как диагностической методики при выраженных изменениях мышечного тонуса, и, в то же время, указывает на значение спастического синдрома как фактора, скрывающего истинный уровень сознания пациента. Также, как и в случае с описанным выше пациентом *Г.А.Р.*, отмечается дополнительное повышение амплитуд моторных ответов при использовании голоса близких людей, что может трактоваться как узнавание пациентом знакомого голоса. В силу малой выборки (не у всех пациентов родственники смогли поучаствовать в исследовании) данный дополнительный признак скрытого сознания не анализировался.

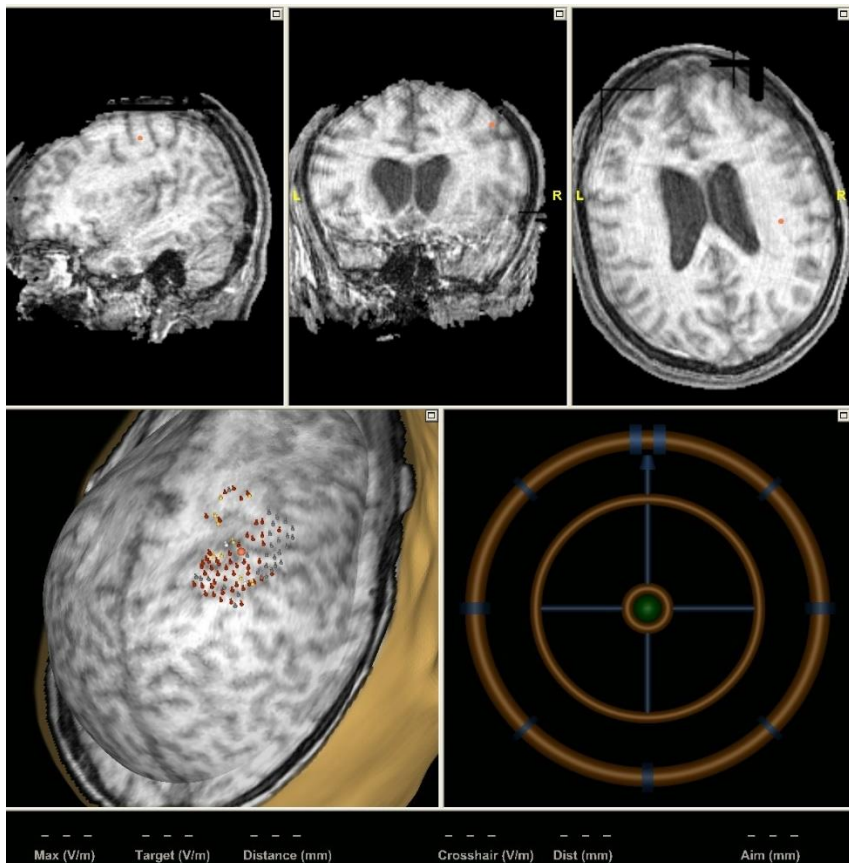
Клинический случай 3. В случае с пациентом *Н.И.О.*, 28 лет, вследствие ДТП перенесшим черепно-мозговую травму с развитием отека мозга и субарахноидально-вентрикулярного кровоизлияния, клиническая оценка уровня сознания, проведенная спустя 39 суток после травмы, соответствовала ВС/САБ, оценка по CRS-R при повторных осмотрах составляла от 4 до 6 баллов. Оральная фаза глотания отсутствовала, оценка по шкале дисфагии составляла максимальные 15 баллов, указывая на бульбарно-псевдобульбарную дисфагию тяжелой степени.

При этом ряд инструментальных предикторов указывал на относительно благоприятный прогноз: по результатам мультимодальных ВП отмечалась сохранность проведения импульса по зрительным, слуховым ассоциативным теменно-лобным путям, путям глубокомышечной чувствительности. Данные ЭЭГ-



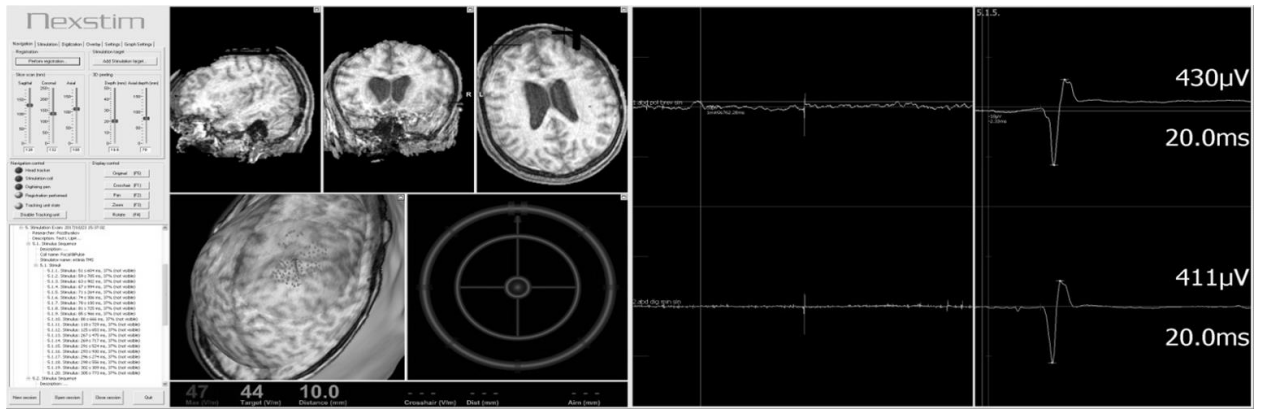
мониторинга указывали на наличие структурированного сна и отсутствие какой-либо пароксизмальной активности.

После картирования моторного поля для левой верхней конечности при стимуляции «горячей точки» на фоне покоя мышц рук (Рисунок 28) на просьбу осуществить движение (поднять руку, сжать/разжать пальцы в кулак) на команду врача изменений характеристик корковых ВМО в исследуемых мышцах (m. APB и m. ADM) видимого исполнения команды не отмечалось.



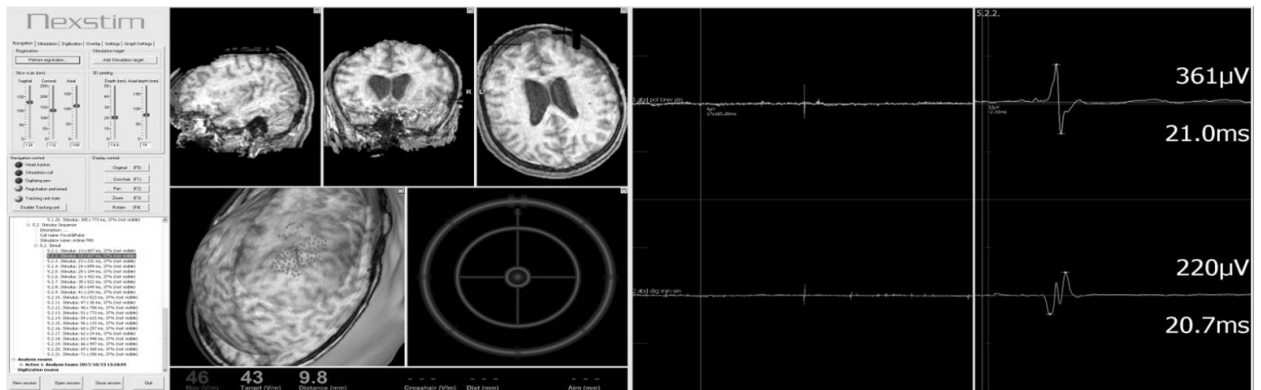
**Рисунок 28** - Моторные зоны пациента *Н.И.О.*

Усредненные значения кВМО в покое составили для m. APB/m. ADM составили 430 и 411 мкВ соответственно (Рисунок 29).



**Рисунок 29** - кВМО пациента *Н.И.О.* в покое

В ответ на команду врача усредненные значения кВМО в покое для *m. APB/m. ADM* составили 361 и 220 мкВ (Рисунок 30).



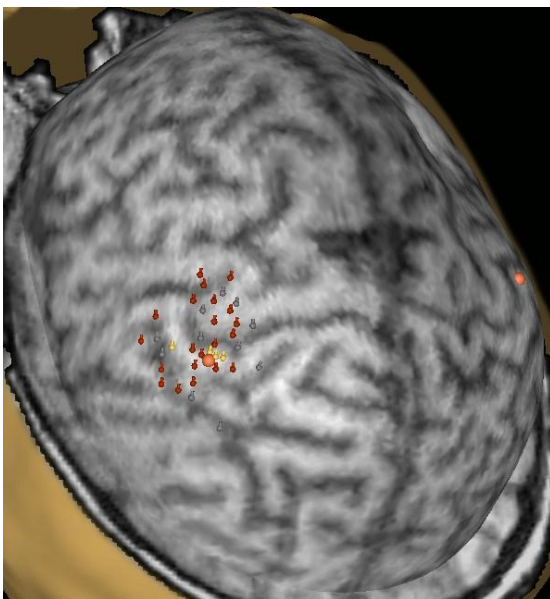
**Рисунок 30** - кВМО пациента *Н.И.О.* на команду поднять руку и сжать/разжать кулак голосом врача

Данные нТМС-КМР-теста на фоне отсутствия спастичности и нормального проведения по пирамидным путям не выявили каких-либо попыток исполнения инструкции по осуществлению движений у верхней конечности. Таким образом, признаков КМР выявлено не было, прогноз восстановления сознания оценивался как маловероятный. При сборе анамнеза в сроке 4 месяцев после выписки (6 месяцев после травмы, соответственно) было установлено, что уровень сознания пациента остался прежним и не вышел за рамки ВС/САБ. Оценить дальнейшую эволюцию сознания пациента оказалось невозможно по причине его гибели от аспирационной пневмонии спустя 7 месяцев от момента травмы.

### 3.5.2. Диагностика когнитивно-моторного разобщения у пациентов с хроническими нарушениями сознания нетравматического генеза

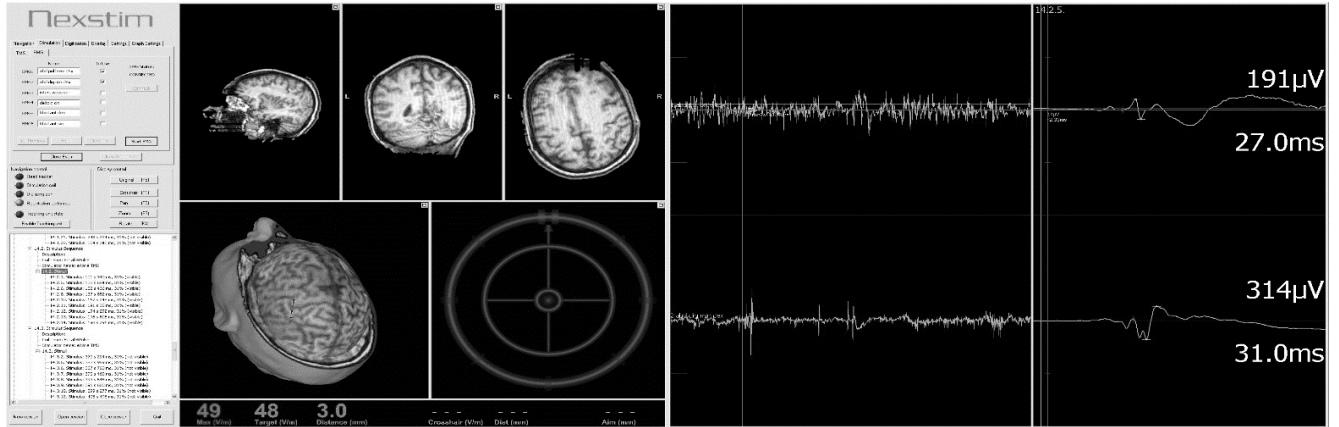
Клинический случай 4. Пациентка *Д.Н.С.*, 35 лет, поступила в клинику с диагнозом «Аноксическое поражение головного мозга» после остановки дыхания на фоне употребления неустановленных веществ путем курения кальяна с последующими реанимационными мероприятиями с эффектом на 20-й минуте. Срок после развития нарушения сознания на момент госпитализации составлял 328 суток. Клинически пациентка соответствовала ВС/САБ, оценка по CRS-R варьировала от 5 до 7 баллов. Оральная фаза глотания была сохранена, но замедлена, оценка по шкале дисфагии составляла от 11 до 12 баллов. По результатам мультимодальных ВП было обнаружено умеренное замедление проведения по всем проводящим путям головного мозга. Данные суточного мониторинга ЭЭГ свидетельствовали об отсутствии реактивности в ответ на стимулы и наличие элементов как поверхностного, так и глубокого сна.

При проведении нТМС с регистрацией ответов с *m. APB* и *m. ADM* корковые вызванные моторные ответы определялись с нормальной латентностью, амплитуда не была снижена; мощность моторного порога, напряженность моторного поля увеличена и площадь моторного поля моторного поля находились в пределах нормы (Рисунок 31).

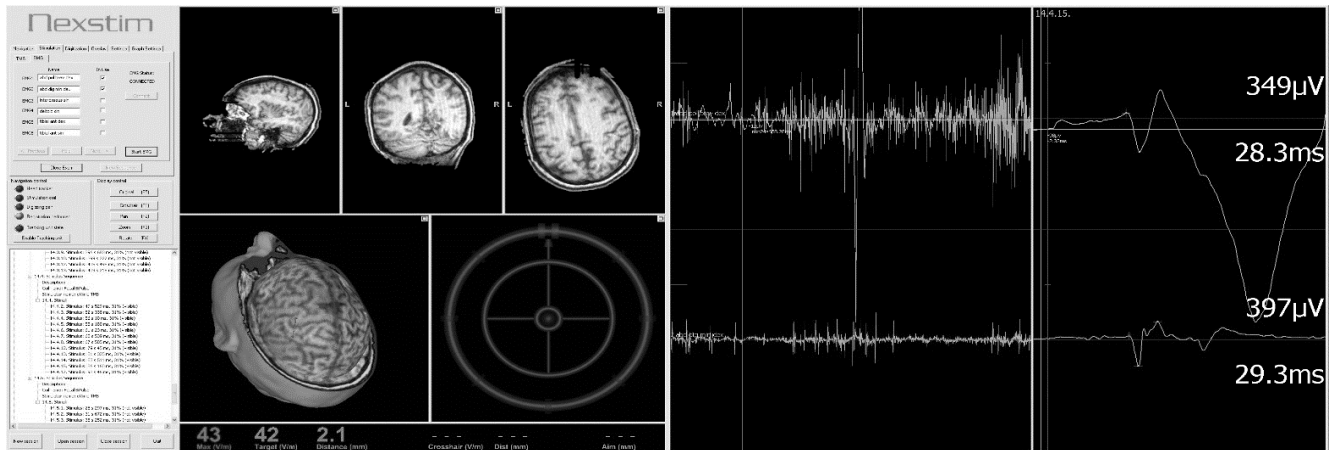


**Рисунок 31** - Моторные зоны пациентки *Д.Н.С.*

После картирования моторного поля для левой верхней конечности при стимуляции «горячей точки» на просьбу осуществить движение (поднять руку, сжать/разжать в кулак) на команду врача было зарегистрировано достоверное увеличение амплитуды корковых ВМО в исследуемых мышцах (m. APB/m. ADM): с 244 и 370 мкВ в покое до 320 и 417 мкВ соответственно (Рисунки 32 и 33).

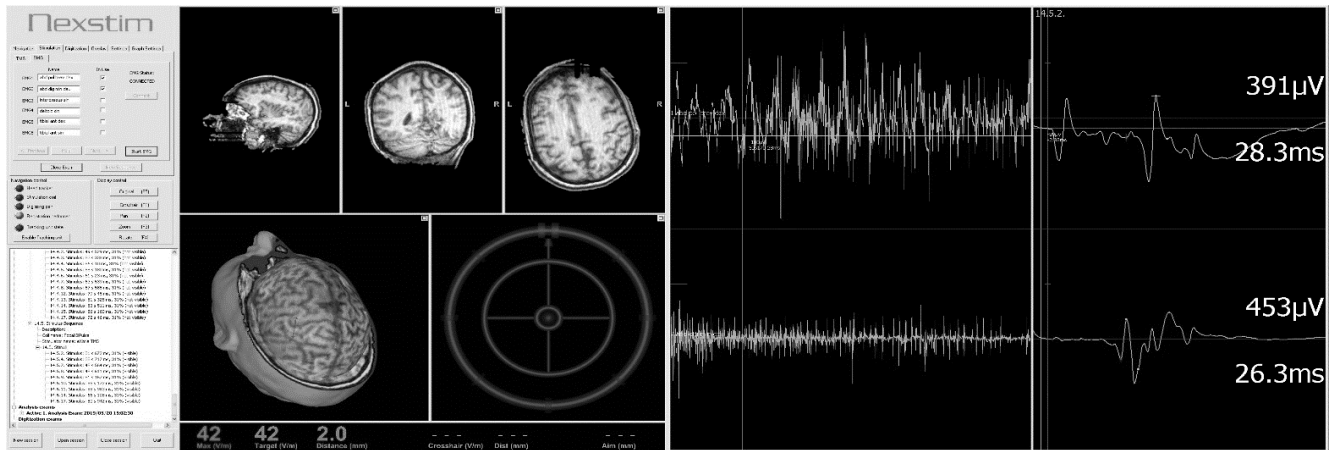


**Рисунок 32** - кВМО пациентки *Д.Н.С.* в покое



**Рисунок 33** - кВМО пациентки *Д.Н.С.* на команду поднять руку и сжать/разжать кулак голосом врача

Еще более отчетливый прирост амплитуд кВМО отмечался в ответ на те же инструкции, озвученные матерью пациентки – до 395 и 457 мкВ соответственно (Рисунок 34).



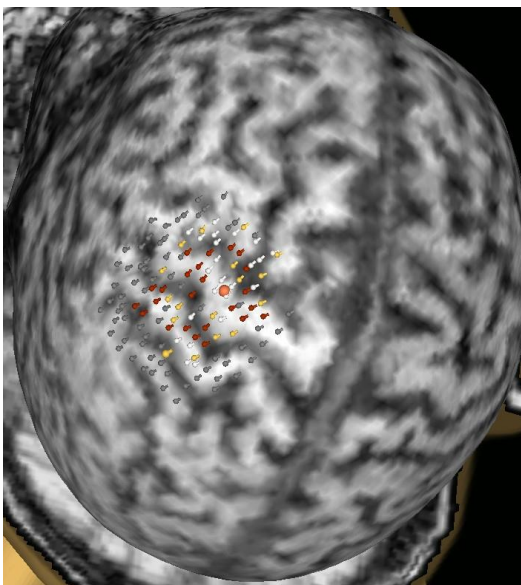
**Рисунок 34** - кВМО пациентки *Д.Н.С.* на команду поднять руку и сжать/разжать кулак голосом матери

Спустя 5 месяцев в ходе телепатронажа пациентка продемонстрировала признаки восстановления сознания не ниже состояния минимального сознания «плюс», после чего была доставлена на амбулаторный прием. В ходе оценки по CRS-R в динамике пациентка набрала 18 баллов, было принято решение о повторной госпитализации для интенсивного реабилитационного лечения. Госпитализация состоялась в январе 2020 года (спустя 18 месяцев после развития нарушения сознания), совместно с опекунами пациентки были поставлены практические задачи – повышение объема перорального питания, удаление трахеостомы. В ходе очередного курса реабилитационного лечения поставленные задачи были решены. Максимальная оценка по шкале CRS-R составила 22 балла. Несмотря на сохраняющуюся зависимость от постороннего ухода и выраженную инвалидизацию, в данном случае можно говорить о значительном расширении продуктивного контакта и восстановлении уровня сознания до выхода из состояния минимального сознания (ВСМС), т. е. о реализации прогноза, сформированного на основании примененного протокола диагностики.

Клинический случай 5. Пациент *А.Р.Р.*, 36 лет, был госпитализирован с диагнозом «Аноксическая энцефалопатия тяжелой степени» после острого отравления сероводородом в ходе проведения аварийных работ в колодце. Срок давности отравления на момент госпитализации составлял 58 суток. Оценки по

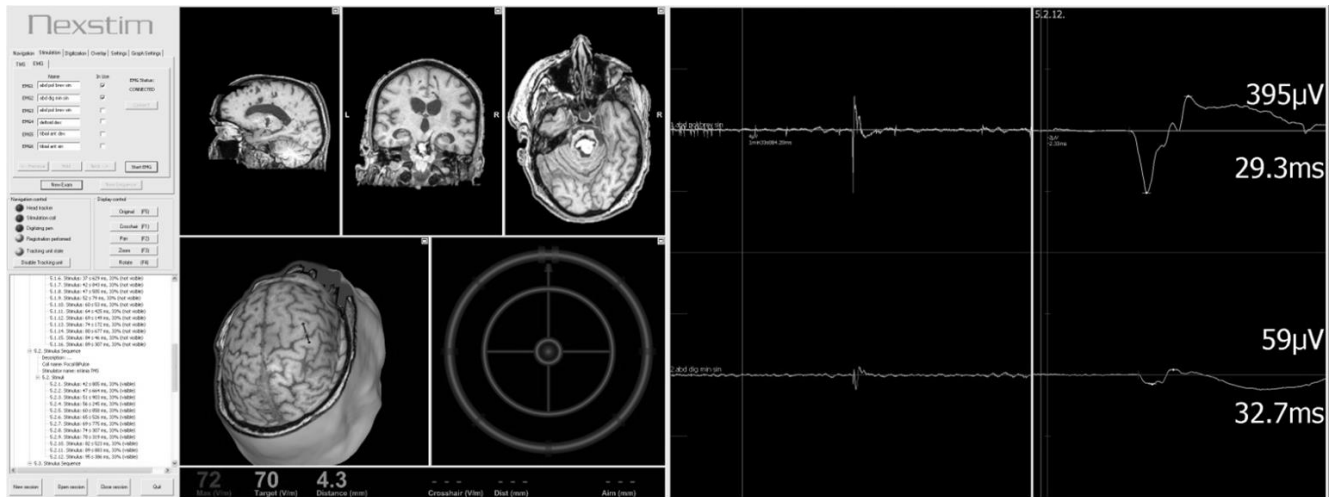
шкале CRS-R находились в диапазоне от 5 до 8 баллов. Клинический уровень сознания пациента соответствовал синдрому ареактивного бодрствования. При осмотре логопедом отмечалось выраженное замедление оральной фазы, оценка по шкале дисфагии в течение госпитализации составляла от 13 до 14 баллов. Данные суточного мониторинга ЭЭГ свидетельствовали о наличии элементов поверхностного и глубокого сна, реактивности электроэнцефалограммы зафиксировано не было. Результаты мультимодальных ВП свидетельствовали об отсутствии проведения по зрительным путям и умеренном замедлении проведения по остальным проводящим путям.

После картирования моторного поля для левой верхней конечности при стимуляции «горячей точки» (Рисунок 35) на фоне покоя мышц рук на просьбу осуществить движение (поднять руку, сжать/разжать пальцы) на команду врача значимого изменения характеристик корковых ВМО в исследуемых мышцах (m. APB/m. ADM) получено не было, видимого исполнения команды не отмечалось.



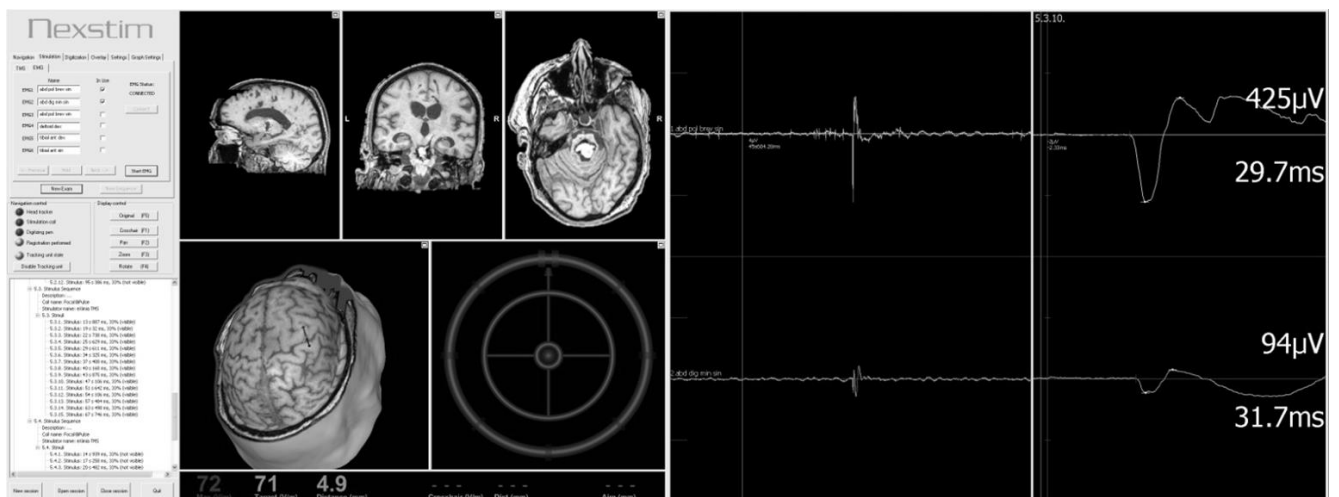
**Рисунок 35** - Моторные зоны пациента *A.P.P.*

Усредненные значения кВМО в покое составили 377 и 71 мкВ для m. APB и m. ADM соответственно (Рисунок 36).



**Рисунок 36** - кВМО пациента *A.P.P.* в покое

Прирост амплитуд моторных ответ на устную команду врача был незначительным и составил в среднем 404 и 83 мкВ соответственно (Рисунок 37).



**Рисунок 37** - кВМО пациента *A.P.P.* на команду поднять руку и сжать/разжать пальцы голосом врача

При телемедицинском осмотре через 4 месяца, проведенного по просьбе родственников пациента, уровень его сознания изменений не претерпел. Спустя 5 месяцев от проведения исследования наступил летальный исход по причине развития острой кишечной непроходимости с осложнениями септического характера.

Клинический случай 6. Пациентка *E.T.П.*, 40 лет, поступила в клинику с диагнозом «Ишемический инсульт кардиоэмболического генеза с формированием очагов ишемии в бассейнах правой передней мозговой артерии, обеих средних и

задних мозговых артерий». Срок после развития нарушения сознания на момент госпитализации составлял 126 суток. Клинически пациентка соответствовала ВС/САБ, оценка по CRS-R варьировала от 6 до 8 баллов. Оральная фаза была резко замедлена, реабилитационное лечение на ее темп значительного влияния не оказало: ключевой логопедической проблемой являлся тризм, выраженность которого в ходе лечения (расслабляющий массаж мимической мускулатуры, тепловые компрессы на область жевательной мускулатуры, стимуляция оральной фазы соком лимона) существенно уменьшилась. Оценка по шкале дисфагии составляла 15 баллов. По результатам суточного мониторинга ЭЭГ было отмечено наличие поверхностного сна, реактивности электроэнцефалограммы в ответ на какие-либо стимулы не зафиксировано. Данные мультимодальных ВП свидетельствовали о полностью сохранном либо легко нарушенном проведении по всем исследованным проводящим путям.

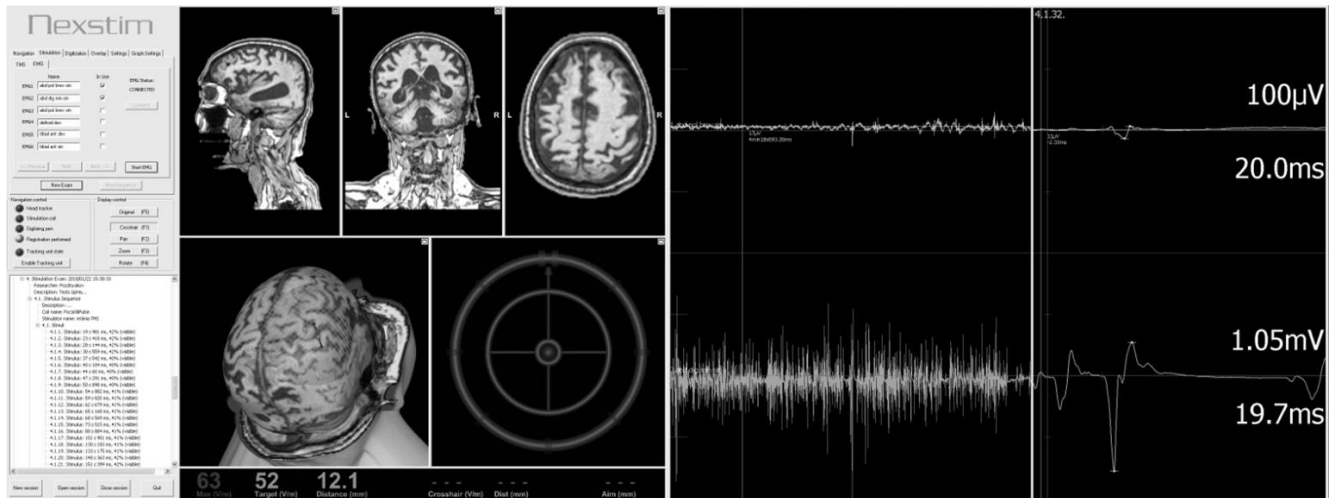
При проведении ТМС с регистрацией ответов с *m. APB/m. ADM* определялись корковые вызванные моторные ответы с нормальной латентностью и амплитудой корковых ВМО (Рисунок 38); мощность моторного порога была в норме, напряженность моторного поля повышена, площадь моторного поля моторного поля негрубо снижена, в типичной зоне. На общей ЭМГ отмечалась выраженная тоническая активность.



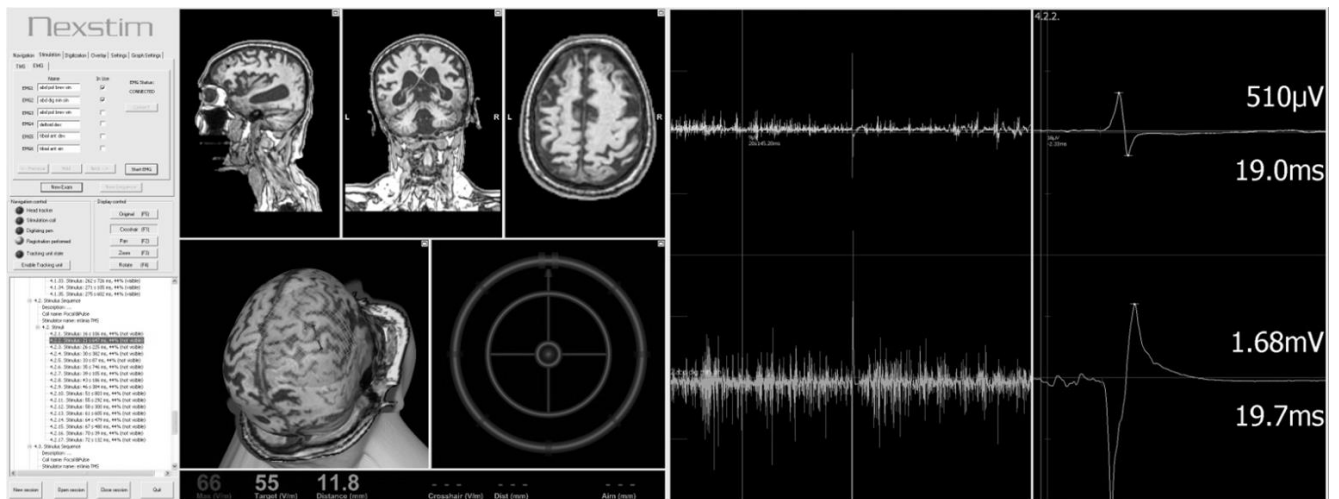
**Рисунок 38** - Моторные зоны пациентки *Е.Т.П.*



После картирования моторного поля для левой верхней конечности при стимуляции «горячей точки» на фоне произвольной активности рук на просьбу осуществить движение (поднять руку, сжать/разжать пальцы) на команду врача было зафиксировано увеличение амплитуды корковых ВМО в исследуемых мышцах (m. APB/m. ADM) с 55 до 293 мкВ и с 984 до 1264 мкВ соответственно, а также снижение произвольной активности после команды расслабить руки и успокоиться на общей ЭМГ (Рисунки 39 и 40).

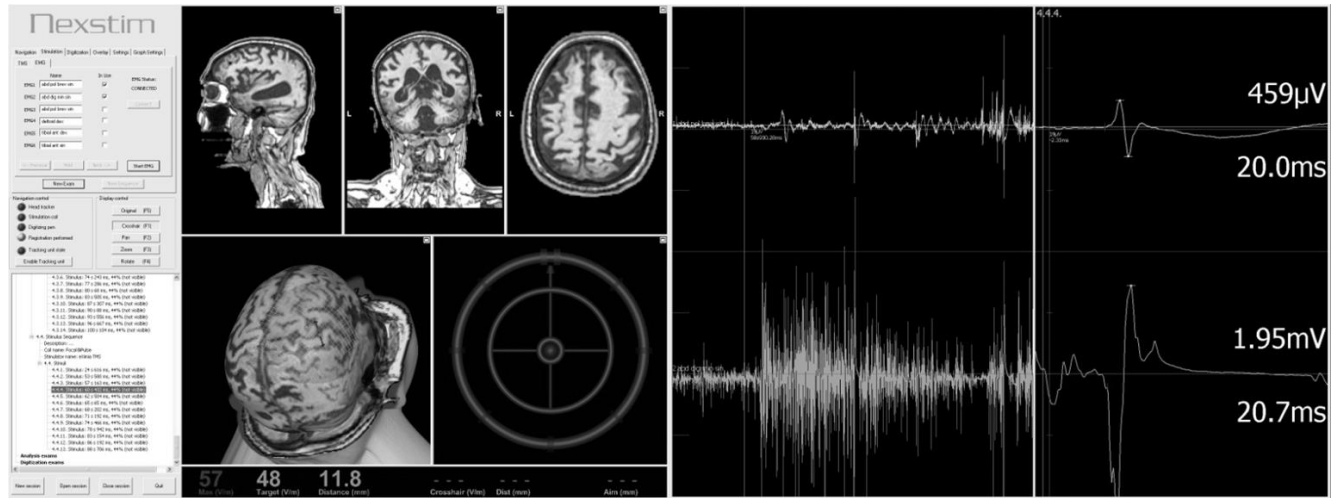


**Рисунок 39** - кВМО пациентки *Е.Т.П.* в покое



**Рисунок 40** - кВМО пациентки *Е.Т.П.* на команду поднять руку и сжать/разжать пальцы голосом врача

При озвучивании той же инструкции супругом пациентки был отмечен дополнительный прирост амплитуд ВМО до 394 мкВ для m. APB/m. ADM соответственно (Рисунок 41).



**Рисунок 41** - кВМО пациентки *Е.Т.П.* на команду поднять руку и сжать/разжать пальцы голосом супруга

При проведении телепатронажа спустя 12 месяцев определяемый клинически уровень сознания пациентки достиг уровня СМС+: стало доступно выполнение инструкций, односложные ответы на вопросы, значительно улучшилась функция глотания, что позволило перейти на полный объем перорального питания, удалить трахеостому и гастростому. Таким образом, и в данном случае прогноз на повышение уровня сознания на основании диагностического протокола реализовался.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

### 4.1. Определение когнитивно-моторного разобщения

Диагностика КМР подразумевала выявление признаков скрытого сознания у клинически ареактивных пациентов. Учитывая подтвержденную статистическим анализом достоверность оценки уровня сознания специалистами КИМ при помощи шкалы CRS-R, а также данные литературы, было принято решение считать ареактивными пациентов, у которых средняя сумма баллов оценки по всем разделам CRS-R не превышала 8 баллов [Bodien Y.G. et al., 2016].

Исходно индикаторами наличия КМР среди пациентов нашей выборки служили 3 нейрофизиологических критерия: вызванный потенциал Р300, на основании наличия которого делался вывод о способности пациента распознать стимул и наличии у него скрытого сознания; реактивность ЭЭГ в ответ на инструкции по выполнению движения в рамках протокола ЭЭГ-мониторинга (Таб. 4) и положительный результат нТМС-КМР-тест. После установления исходов у всех пациентов, вошедших в выборку, и выражения их в значении шкалы GOS-E, данные были подвергнуты статистическому анализу. Для определения диагностического алгоритма, позволяющего среди всех случаев ХНС выявить пациентов с наибольшей вероятностью восстановления сознания, в особенности пациентов с КМР, были отобраны методы, показавшие наибольшую чувствительность и специфичность по результатам статистического анализа.

Результаты анализа были трактованы следующим образом: методики, основанные на Р300 и ЭЭГ, гипотетически указывающие на наличие КМР, позволяют лишь косвенно оценить восприимчивость моторных центров к устным инструкциям, в то время как нТМС подразумевает достаточно точную локализацию моторного центра для последующего сравнения амплитуд моторных ответов на стимул в сочетании с устной инструкцией по осуществлению движения и без таковой. Таким образом, применительно к нТМС, определение КМР может быть сформулировано как наличие трансформации вербальной команды в моторный ответ на основании распознавания устной инструкции. При этом

использование показателей реактивности ЭЭГ и вызванного потенциала P300 совместно с нТМС не повышает силы последней методики как предиктора восстановления сознания у пациентов с ХНС:  $p=0,386$  для P300, сочетающегося с положительным результатом нТМС, и  $p=0,737$  для реактивности ЭЭГ, т. е. добавление в данную диагностическую модель показателей наличия реактивности по ЭЭГ и пика P300 по данным когнитивных ВП не оказало влияния на ее связь с последующим восстановлением сознания.

По результатам статистического анализа был сделан вывод о том, что именно положительный результат нТМС-КМР-теста у клинически ареактивного пациента может считаться случаем выявления феномена когнитивно-моторного разобщения; при этом выявление у такого пациента реактивности электроэнцефалограммы суточного ЭЭГ-мониторинга в ответ на инструкцию по осуществлению движения либо регистрация пика P300 по данным когнитивных вызванных потенциалов не позволяют предположить наличие у пациента когнитивно-моторного разобщения.

На основании сделанных выводов исследование скрытого выполнения инструкций при помощи нТМС было определено как референтный метод диагностики КМР. Использование данного протокола у 43 пациентов с предполагаемым КМР позволило ретроспективно распределить их на 3 группы. В первую группу вошли 14 пациентов, у которых отсутствовало проведение по пирамидным путям, что исключало возможность регистрации моторных ответов при оказании стимула. Во вторую группу также вошли 14 пациентов с сохранным проведением по пирамидным путям, не продемонстрировавших роста амплитуд моторных ответов на стимул, сопровождающийся инструкцией по выполнению движения. Третью группу составили 15 пациентов, у которых устная инструкция по выполнению движения приводила к значимому росту амплитуд моторных ответов при одинаковой силе стимула. Распределение результатов представлено на Рисунке 42. Полученные данные указывают на значительную долю пациентов с КМР среди пациентов с ХНС, прошедших нТМС-КМР-тест (34%), а также

наглядно иллюстрируют преобладание случаев восстановления сознания в группе пациентов с выявленным КМР.



**Рисунок 42** - Распределение исходов ХНС среди пациентов, прошедших нТМС-КМР-тест

Таким образом, частота КМР, выявленного с помощью навигационной ТМС, составила 34%, что существенно превышает частоту обнаружения скрытого сознания с использованием различных диагностических методик (ЭЭГ, фМРТ, ПСС) по данным мета-анализа Kondziella et al. (14,4%), но, в то же время, составляет значительно меньшую долю от общей выборки по сравнению с работой Johr et al. (74%), где инструментом диагностики КМР служила шкала клинической оценки MBT-R. Стоит отметить, что в выборку Johr et al. включались пациенты, госпитализированные в остром периоде нарушения сознания, в том числе продемонстрировавшие восстановление сознания до 28 дней, т.е. не сформировавшие ХНС.

## 4.2. Пересмотр клинико-диагностического протокола

Высокая прогностическая значимость такого фундаментального фактора, как генез нарушения сознания, по результатам нашей работы получила дополнительное подтверждение. В работах, посвященных анализу исходов ХНС, есть неоднократные упоминания о более частых случаях восстановления сознания у пациентов после черепно-мозговой травмы по сравнению с пациентами с нетравматическим генезом нарушения сознания [Giacino J.T., Kalmar K., 1997; Whyte J. et al., 2013; Nakase-Richardson R. et al., 2013]. Обоснованием тому служит, как правило, более локализованный характер повреждения вещества мозга, в то время как при нетравматическом генезе поражение носит более диффузный характер. Нетравматический генез повреждения наиболее часто характеризуется диффузным поражением головного мозга, что ассоциируется с невысокой вероятностью обнаружения КМР и менее благоприятным отдаленным исходом [Pincherle A. et al., 2020].

Закономерности, постулируемые процитированными выше работами и клиническими рекомендациями, посвященными проблематике нарушений сознания [Giacino J.T. et al., 2018], нашли подтверждение и в данной выборке пациентов. В то же время генез нарушения сознания не был абсолютным предиктором восстановления сознания и, соответственно, требовал дальнейшей углубленной диагностики истинного уровня сознания.

Результаты статистического анализа антропометрических данных были трактованы следующим образом. Пациенты с ХНС в силу иммобилизации и явлений мышечной атрофии с течением времени, как правило, демонстрировали снижение массы тела и производного от нее индекса массы тела. Наличие повышенной массы тела/индекса массы тела носило преморбидный характер и могло быть ассоциировано с сопутствующими заболеваниями, такими как гипертоническая болезнь, сахарный диабет и проч. Наличие сопутствующей патологии у пациентов с ХНС могло приводить к летальным исходам по экстрацеребральным причинам, вследствие чего потенциал пациента к

восстановлению сознания оставался нереализованным, что и объясняет неблагоприятное влияние повышенной массы тела/индекса массы тела на вероятность выявления КМР и тенденцию к персистенции ареактивного состояния.

Отсутствие корреляции между достижением пациентом гравитационного градиента в  $60^{\circ}$  и более и последующим восстановлением сознания может объяснено исходно низким уровнем вертикализации у подавляющего числа пациентов, а также тем фактом, что адаптация пациентов к более вертикальному положению (до уровня высадки в кресло-каталку) является базовой реабилитационной задачей для всех пациентов вне зависимости от уровня сознания. В связи с этим, данная задача решается в большинстве случаев, за исключением тех, где имеют место абсолютные противопоказания (такие как высокий риск дислокации стволовых структур).

Большинство модальностей ВП (зрительные, акустические стволовые, соматосенсорные) оказались значимыми предикторами восстановления сознания, при этом значимость сохранного проведения по слуховым путям непосредственно для диагностики КМР была обусловлена необходимостью наличия данной функции для восприятия пациентом устной инструкции. По аналогии, исследование проведения по зрительным путям при помощи ЗВП является вспомогательным для диагностики скрытого сознания путем проведения фМРТ с применением визуальных стимулов, поскольку служит показателем сохранности зрительной функции. Кроме того, сохранность зрительных центров, как наиболее чувствительных к гипоксии, предположительно свидетельствовала об умеренной выраженности аноксии либо вторичного аноксического повреждения после травматического поражения головного мозга и, гипотетически, должно было служить предиктором восстановления сознания [Aldrich M.S. et al., 1987; Kandiah P. et al., 2006].

Наличие сохранного проведения по соматосенсорным путям у ареактивных пациентов, по данным литературы, может быть ассоциировано с относительно благоприятными исходами более высокой вероятностью восстановления сознания,

в том числе у клинически ареактивных пациентов, набирающих не более 6 баллов по шкале CRS-R [Giacino J.T. et al., 2018], что согласуется с результатами статистического анализа, определившего наличие корреляции между сохранным проведением по соответствующим волокнам по данным ССВП и вероятностью восстановления сознания.

Также в ходе статистического анализа было выявлено, что проведение по ассоциативным путям головного мозга с наличием как нормального, так и отсроченного пика P300 по данным когнитивных ВП у ареактивных пациентов данной выборки не является значимым предиктором восстановления сознания. Исходно, наличие пика P300 по данным когнитивных вызванных потенциалов трактовалось как возможный признак понимания озвученной инструкции и, исходя из этого, наличие пика P300 должно было свидетельствовать о наличии скрытого [Cavinato M. et al., 2009; Logi F. et al., 2011; Curley W. et al., 2018]. Отсутствие корреляции между наличием P300 и восстановлением сознания может объясняться редкой регистрацией P300 у пациентов с ХНС (в данной выборке лишь 6%).

Еще менее значимым предиктором для повышения уровня сознания оказалась реактивность ЭЭГ в ответ на устную инструкцию по осуществлению движения. Мониторинг ЭЭГ, согласно данным литературы, является одним из наиболее доступных и распространенных методов, используемых для выявления скрытого сознания [Claassen J. et al., 2019]. Однако, в данной выборке предполагаемая связь между наличием реактивности электроэнцефалограммы на предъявляемые инструкции и последующим восстановлением сознания подтверждена не была. Вероятно, другими исследователями были использованы иные протоколы ЭЭГ и технические подходы, позволившие выявить КМР [Bagnato S. et al., 2017; Kondziella D. et al., 2018]. В примененном нами виде мониторинг реактивности ЭЭГ был признан неэффективным для диагностики КМР. В то же время, наличие как минимум элементов структурированного сна по результатам мониторинга ЭЭГ служило значимым предиктором восстановления сознания.



Применение электромиографии было обусловлено предположением, что пациент с КМР может быть неспособен преобразовать понятую им инструкцию выполнить то или иное действие в видимое движение по причине тяжелого повреждения на периферическом уровне – тяжелой полинейропатии, распространенной среди пациентов с ХНС [Белкин А.А., 2018]. Это вполне соответствует одной из теорий морфологического происхождения КМР, предполагающей поражение таламокортикальных связей, вследствие чего функционирование нижележащих нервных путей уже не имеет значения [Fernandez-Espejo D. et al., 2015]. В связи с этим использование ЭМГ в протоколе диагностики КМР было признано нецелесообразным.

Обнаружение же данных, свидетельствующих о попытке выполнения инструкций по данным нТМС, статистически значимо коррелирует с повышением сознания в отдаленном периода ( $p < 0,001$ , OR=0,03, 95% ДИ для OR 0-0,14).

При сопоставлении пунктов клинико-диагностического протокола представленных групп пациентов отмечается преобладание у пациентов с КМР по сравнению с пациентами без КМР таких значимых предикторов восстановления сознания как регистрация сна по данным мониторинга ЭЭГ и сохранность проведения по зрительным и слуховым путям по данным ЗВП и ССВП соответственно. Наличие проведения по слуховым путям у 100% в обеих группах объясняется тем, что оно являлось необходимым условием для проведения исследования, так как при отсутствии проведения по слуховым путям с обеих сторон выполнение пациентом устной инструкции не представлялось возможным, а исследование АСВП предшествовало проведению нТМС.

Также обращает на себя внимание преобладание пациентов с травматическим генезом ХНС, что согласуется с клиническими рекомендациями АСРМ (2018), постулирующих более высокую вероятность восстановления сознания у пациентов после черепно-мозговых травм (Таблица 40).

**Таблица 40** - Характеристика пациентов с КМР и без КМР по результатам нТМС

Характеристика	Всего пациентов, n=29 (%)	Пациенты без КМР, n=14 (%)	Пациенты с КМР, n=15 (%)
Пол, м/ж	14/15	8 (57%)/6 (43%)	6 (40%)/9 (60%)
Возраст на момент исследования, лет	37,5 (21;71)	37,6 (21;71)	37,4 (22;63)
Длительность нарушения сознания на момент исследования, сутки (медиана/ср. арифметическое)	147,35/178,2 (36; 843)	69/111,7 (38; 690)	183/207,2 (36; 843)
Генез нарушения сознания:			
Нетравматический	12 (42%)	7 (50%)	5 (33%)
Травматический	17 (58%)	7 (50%)	10 (67%)
Оценка по CRS-R на этапе госпитализации (медиана/ср. арифметическое)	6/7,04	6/6,07	6/7,17
Исходы по GOS-E (/ср. арифметическое)	3,76 (2;7)	3 (2,5)	4,46 (2;7)
Реактивность ЭЭГ	13 (45%)	6 (43%)	7 (47%)
Регистрация сна по данным мониторинга ЭЭГ	22 (76%)	8 (57%)	14 (93%)
Сохранное проведение по ЗВП	13 (45%)	3 (21%)	10 (66%)
Сохранное проведение по АСВП	29 (100%)	14 (100%)	15 (100%)
Сохранное проведение по ССВП	24 (83%)	9 (64%)	15 (100%)
Наличие пика Р300	5 (17%)	2 (14%)	3 (20%)
Сохранная оральная фаза глотания	20 (69%)	6 (43%)	14 (92%)

*Продолжение Таблицы 40*

Средняя оценка по шкале дисфагии	12	12,9	11,2
Летальный исход в течение периода наблюдения	5 (17%)	4 (29%)	1 (7%)
Исходы по GOS-E в контрольной точке (12.2019) (среднее арифм).	3,8 (2;7)	2,9 (2;4)	4,6 (3;7)

При сопоставлении случаев выявленного КМР со всей исходной выборкой из 100 пациентов, процент выявления КМР, равный 15%, оказался сходным с результатами работы Claassen, однако стоит отметить, что референтный метод нТМС в силу ограничений различного характера был использован только у 43 пациентов [Claassen J. et al., 2019].

Отдельно стоит выделить такие показатели, как наличие оральной фазы глотания и оценка по оригинальной шкале дисфагии КИМ. С одной стороны, данные методы не являются в чистом виде инструментальными, поскольку при их проведении оценивается непосредственно визуализируемый при помощи клинического и эндоскопического исследования моторный акт глотания пациента, а не какие-либо его инструментальные характеристики, недоступные зрительной оценке специалистом. С другой стороны, поскольку глотание никак не оценивается в рамках шкалы CRS-R, оценка глотания сама по себе не трактуется как клинический признак наличия сознания. При сопоставлении групп пациентов с КМР и без КМР отмечается, что данный показатель является признаком, присущим пациентам с КМР: оральная фаза была сохранена у 92% пациентов с КМР и только у 43% пациентов без КМР. По этой причине данные показатели также были расценены как статистически значимые предикторы восстановления сознания, не противоречащие наличию феномена КМР. В то же время, нет оснований считать сохранную оральную фазу глотания неотъемлемым признаком КМР; вероятно, более частое выявление сохранной оральной фазы глотания среди пациентов с КМР обусловлено тем, что ее наличие является самостоятельным значимым

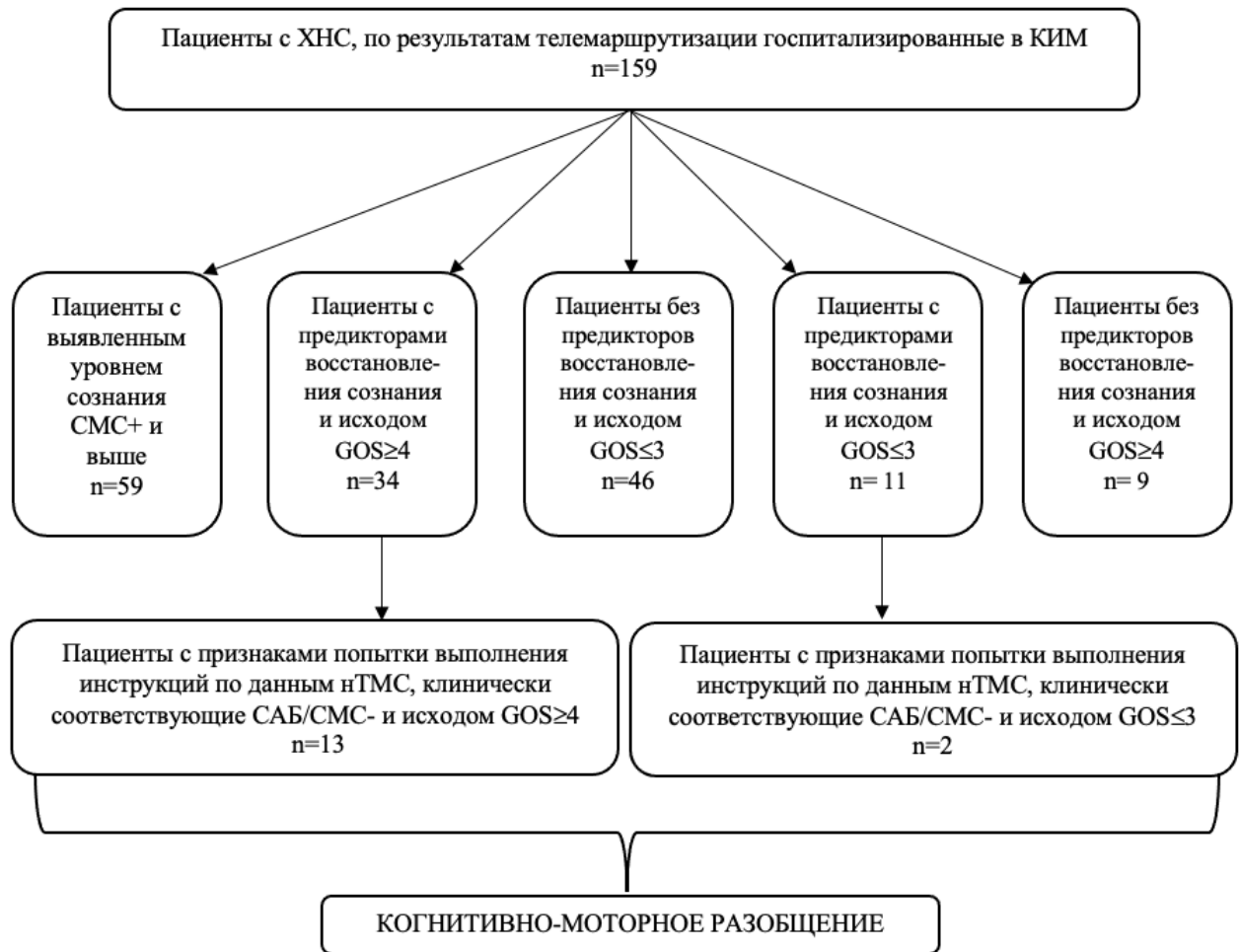
предиктором восстановления сознания. Считаем, что данный вопрос требует дальнейшего изучения.

### **4.3. Когнитивно-моторное разобщение как предиктор восстановления сознания**

По мере накопления данных на основании результатов клинико-инструментальной экспертизы, установления исходов и их сопоставления с предполагаемыми предикторами восстановления сознания (в том числе пациенты с КМР), все пациенты, отобранные на стационарный этап исследования путем телемедицинской маршрутизации, были разбиты на 5 групп (Рисунок 43).

Первую группу составили пациенты с выявленным в ходе госпитализации уровнем сознания выше СМС+. Во вторую группу вошли пациенты, у которых наличие предикторов восстановления сознания реализовалось в благоприятный исход; в третью группу - пациенты, у которых отсутствие данных предикторов сочеталось с сохраняющимся ареактивным статусом. В четвертую группу вошли пациенты, у которых были обнаружены предикторы восстановления сознания, но появления функционального контакта с пациентами не произошло. Пятая группа включала в себя случаи восстановления сознания у пациентов без соответствующих предикторов.

В структуре второй и четвертой групп также были выделены подгруппы пациентов, клинически соответствовавших ВС/САБ или СМС-, и демонстрировавших наличие исключительно параклинических предикторов восстановления сознания, т. е. пациенты с феноменом когнитивно-моторного разобщения.



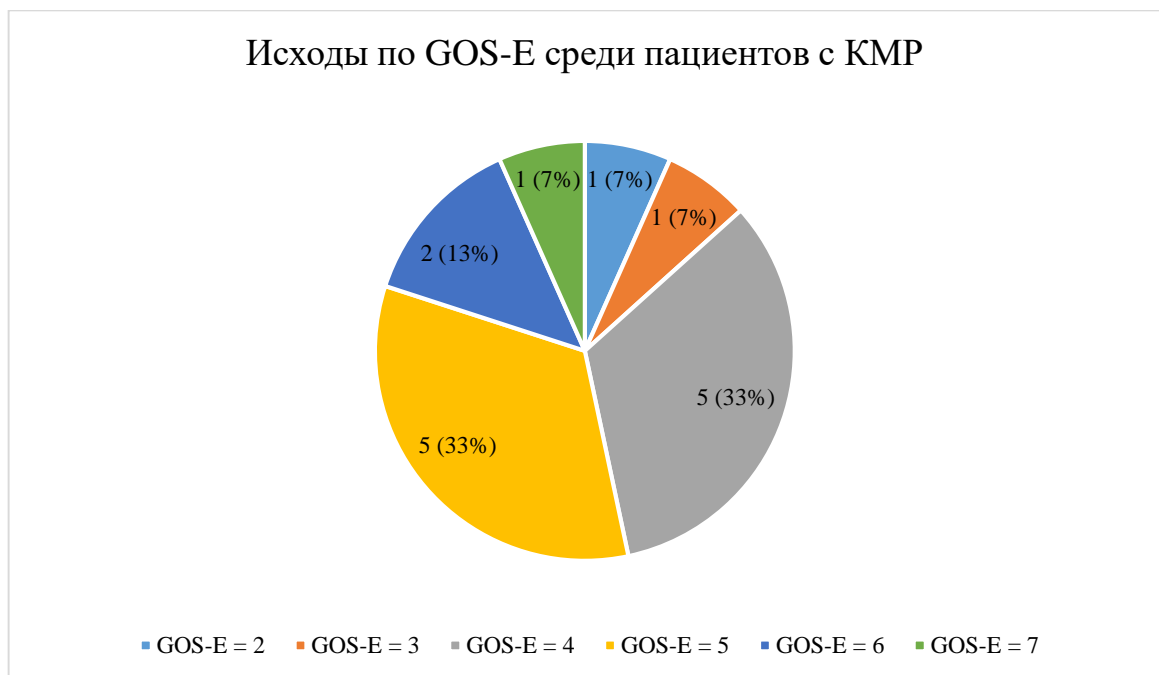
**Рисунок 43** - Распределение исходов среди пациентов, отобранных на стационарный этап исследования

При рассмотрении исходов пациентов данных подгрупп было обнаружено, что среди пациентов с КМР, не продемонстрировавших в дальнейшем восстановления выше 3 баллов по GOS-E, в 1 случае имел место летальный исход в течение периода наблюдения: пациент погиб вследствие желудочно-кишечного кровотечения. Еще у 1 пациента на момент наступления 12 месяцев после включения в исследования оставался ареактивным. Таким образом, диагностированное на госпитальном этапе исследования когнитивно-моторное разобщение на момент наступления контрольной точки не реализовалось в дальнейшем восстановление сознания у 2 пациента из 15; у одного из 2 оставшихся пациентов реализации прогноза препятствовал летальный исход (Таблица 41).

**Таблица 41 - Клинико-инструментальные характеристики подгрупп пациентов с КМР с разными исходами**

Характеристика	Всего пациентов, n=15	Пациенты КМР и исходом GOS-E<3, n=2 (%)	Пациенты КМР и исходом GOS-E≥4, n=13 (%)
Генез нарушения сознания:			
Нетравматический	6 (40%)	1 (50%)	5 (38%)
Травматический	9 (60%)	1 (50%)	8 (62%)
Средняя оценка по CRS-R на этапе госпитализации (медиана/ср. арифметическое)	6/6,57	6/6,63	6/6,51
Реактивность ЭЭГ	7 (47%)	1 (50%)	6 (46%)
Регистрация сна по данным мониторинга ЭЭГ	14 (93%)	2 (100%)	12 (92%)
Сохранное проведение по ЗВП	10 (66%)	1 (50%)	9 (81%)
Сохранное проведение по АСВП	15 (100%)	2 (100%)	13 (100%)
Сохранное проведение по ССВП	15 (100%)	2 (100%)	13 (100%)
Наличие пика P300	3 (20%)	0	3 (23%)
Сохранная оральная фаза глотания	14 (93%)	2 (100%)	12 (92%)
Средняя оценка по шкале дисфагии	11,2	11,0	11,3
Летальный исход в течение периода наблюдения	1 (7%)	1 (50%)	0
Исходы по GOS-E в контрольной точке (12.2019).	4,25 (2;7)	2,5	4,8

В отношении же непосредственно клинико-инструментальных характеристик пациентов с КМР, разбитых на подгруппы в зависимости от исхода, значимых различий выявлено не было. Оставшиеся 13 пациентов продемонстрировали восстановление функционального контакта в соответствии с прогнозом, выставленным на основании выявления КМР – спустя 12 месяцев от включения в исследования их исходы варьировали в диапазоне от 4 до 7 баллов. Распределение исходов среди пациентов с выявленным феноменом КМР представлено на Рисунке 44.



**Рисунок 44** - Распределение исходов среди пациентов с КМР

#### 4.4. Практическое использование клинико-диагностического протокола

В период 2015-2019 гг. феномен когнитивно-моторного разобщения был подтвержден у 15 пациентов. Учитывая отсутствие возможности длительного непрерывного пребывания в реабилитационном стационаре и растянутый во времени процесс восстановления сознания, занимающий, как правило, не менее нескольких месяцев, пациенты с КМР, как и другие пациенты, после завершения стационарного этапа направлялись домой под телемедицинское наблюдение, однако, в отличие от пациентов без признаков КМР, при выписке сразу планировалась повторная госпитализация в течение 1-3 месяцев [Katz D.I. et al.,

2009; Schiff N., 2010; Bruno, M.A. et al., 2011; Nakase-Richardson R. et al., 2013;]. Повторная госпитализация уже не предполагала углубленной диагностики, повторные параклинические исследования выполнялись при наличии показаний.

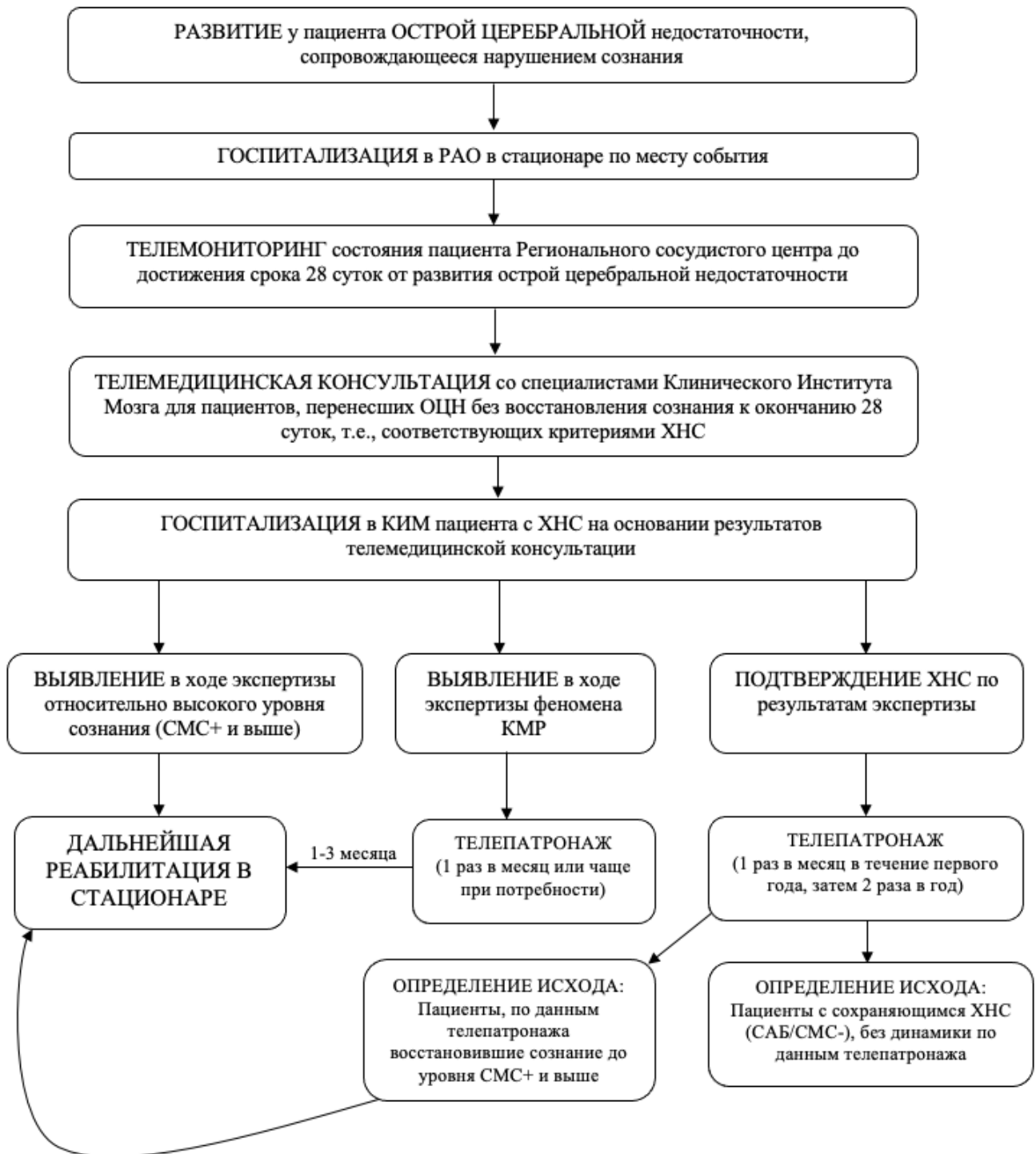
Основной целью повторной госпитализации являлось продолжение интенсивного реабилитационного лечения. Реабилитационная программа включала в себя участие всех членов мультидисциплинарной реабилитационной команды [Белкин А.А. и соавт., 2017; Иванова Г.Е. и соавт., 2018]. Специалисты-кинезиологи проводили вертикализацию с имитацией ходьбы на тренажере Erigo, активизирующие занятия на столе Бобата, установке для слинг-терапии, в гидромассажной ванне. Логопеды проводили зондовую и мануальную стимуляцию оральной фазы глотания, тренировочные кормления с введением пищевой субстанции определенной текстуры. Обязательным элементом реабилитационной программы был индивидуальный комплекс мультисенсорной стимуляции, сформированный на основе положительных модальностей первичного ЭЭГ-мониторинга. В качестве модулирующего физиотерапевтического воздействия проводились сеансы лечебной транскраниальной магнитной стимуляции в проекции пирамидных путей и/или дорсолатетальной коры. Общий хронометраж интенсивной реабилитационной программы составлял 5-6 часов ежедневно. После завершения курса лечения пациент продолжал находиться под контролем телепатронажа до установления перехода на более высокий уровень сознания (СМС+ и выше). При наличии отчетливой динамики в ряде случаев проводились повторные курсы лечения.

В период проведения исследования максимальный уровень восстановления сознания среди пациентов с КМР соответствовал 6 баллам GOS-E у 2 пациентов и 7 баллам у 1 пациента. В последующем, за пределами сроков исследования, двое из перечисленных пациентов вернулись к труду, таким образом, в полной мере реализовав высокий реабилитационный потенциал, предположение о наличии которого было выдвинуто на основании выявления когнитивно-моторного разобщения.



#### **4.5. Применение модифицированного алгоритма маршрутизации пациентов с нарушениями сознания**

Как было описано выше, нТМС-КМР-тест является наиболее чувствительным и специфичным методом для выявления феномена когнитивно-моторного разобщения из всех, исследовавшихся в данной работе, вследствие чего он лег в основу клинико-диагностического протокола. В то же время, данная методика является и самой технически сложной, трудоемкой, и соответственно, малодоступной. Очевидно, что даже при гипотетическом отсутствии технических и логистических сложностей, а также медицинских ограничений и противопоказаний для проведения МРТ, провести нТМС-КМР-тест всем пациентам с нарушениями сознания не представляется возможным: в данном виде методика доступна для выполнения только в экспертном центре. Следовательно, необходима организация потока пациентов с целью дифференциации случаев, не нуждающиеся в «тонкой» диагностике. Для решения данной задачи на основании представленного выше диагностического протокола алгоритм маршрутизации по Свердловской области пациентов, перенесших острую церебральную недостаточность, был модифицирован [Белкин В.А. и соавт., 2020]. В частности, в нем зафиксирована возможность направления пациента с выявленным КМР на повторную госпитализацию для проведения интенсивного реабилитационного лечения после контрольного телепатронажа (Рисунок 45).



**Рисунок 45** - Модифицированный алгоритм маршрутизации пациентов с ХНС после перенесенной ОЦН в Свердловской области

Внедрение в практику данного алгоритма в течение 2020 года позволило по результатам 294 проведенных телеконсультаций маршрутизировать в КИМ на экспертный этап 36 пациентов с предполагаемым ХНС. После применения клиничко-диагностического протокола КИМ у 7 пациентов были обнаружены факторы, скрывающие истинный уровень сознания: в 4 случаях таким фактором

служила некомпенсированная гиповолемия в сочетании с тяжелой комплексной афазией, в 1 случае – бессудорожный эпилептический приступ, у 1 пациента после восстановления нормоволемии был выявлен СЗЧ; в 1 случае у пациента с нарушением сознания в ходе проведения транскраниальной доплерографии была выявлена гидроцефалия, на фоне консервативной коррекции (прием ацетазоламида) в течение 10 дней было отмечено восстановление ясного сознания. Еще у 6 пациентов, госпитализированных на экспертизу в раннем периоде формирования ХНС (непосредственно после наступления 29 суток от момента развития нарушения сознания) отмечалось восстановление сознания до уровня посттравматической спутанности в течение госпитализации, что было расценено как отсроченный выход из комы.

Наличие ХНС было клинически установлено у 23 пациентов, у 9 из них имело место СМС- оставшиеся 14 пациентов соответствовали критериям ВС/САБ. нТМС-КМР-тест удалось провести в 11 случаях, из них 4 – у пациентов с СМС- и 7 – у пациентов с ВС/САБ.

В 6 случаях признаков когнитивно-моторного разобщения обнаружено не было. Среди пациентов без КМР в течение периода наблюдения от 1 до 10 месяцев зафиксирован 1 случай восстановления ясного сознания, 1 – восстановления до уровня СМС+, 3 пациента остаются ареактивными, в 1 случае наступил летальный исход.

У 5 пациентов был выявлен феномен когнитивно-моторного разобщения. Согласно алгоритму маршрутизации, пациенты с выявленным КМР были направлены на реабилитационное лечение. В течение периода наблюдения, составившего от 2 до 7 месяцев, восстановление сознания до уровня СМС+ было отмечено в 1 случае, до уровня ВСМС в 1 случае, ясное сознание с полным восстановлением самообслуживания – в 1 случае, т. е., относительно повышение уровня сознания было зафиксировано у 3 пациентов, что составило 13% от всех госпитализированных в течение 2020 года пациентов с установленным диагнозом ХНС. Под контролем телепатронажа продолжают оставаться 2 пациента, один из

которых на момент телепатронажа 12.2020 соответствует критериям СМС-, второй – ВС/САБ.

Таким образом, на примере опыта функционирования данной системы маршрутизации в течение 2020 года применение модифицированного алгоритма маршрутизации и клинико-диагностического протокола КИМ позволило обеспечить диагностическое, лечебное и реабилитационное сопровождение пациентов с нарушениями сознания на всех этапах течения заболевания, начиная с момента развития острой церебральной недостаточности и заканчивая поздним восстановительным периодом. Возвращаясь к тезису Fins о необходимости приложить все возможные усилия для восстановления коммуникации с пациентами со скрытым сознанием [Fins J.J., 2015], включая высокотехнологичную медицинскую помощь, можно отметить, что использование описанного алгоритма в полной мере отвечает принципам клинических рекомендаций АСРМ.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В работе проведено комплексное исследование группы пациентов с ХНС различного генеза, в структуре которой впервые в выборке российских пациентов была выделена подгруппа пациентов с феноменом когнитивно-моторного разобщения. Предложен клинико-диагностический протокол выявления феномена КМР. Впервые в отечественной практике продемонстрировано наличие связи между выявлением КМР и более частыми случаями восстановления сознания по сравнению с пациентами без признаков КМР. Впервые в мировой практике организована система маршрутизации, комплексного обследования и реабилитации пациентов с ХНС с учетом диагностики феномена КМР.

## ВЫВОДЫ

1. Феномен когнитивно-моторного разобщения у пациентов с хроническими нарушениями сознания различного генеза может быть представлен клинико-нейрофизиологической картиной: синдромом ареактивного бодрствования или состояния минимального сознания «минус» с попытками реализации пациентами устных инструкций по выполнению заданных движений, зарегистрированными методом навигационной транскраниальной магнитной стимуляции (нТМС-КМР-тест).
2. Феномен когнитивно-моторного разобщения выявляется не менее чем у 15% ареактивных пациентов с хроническими нарушениями сознания, преимущественно травматического генеза.
3. Применение навигационной транскраниальной магнитной стимуляции (нТМС-КМР-теста) в рамках предложенного клинико-диагностического протокола является высокочувствительным методом, позволяющим диагностировать феномен когнитивно-моторного разобщения у 34% ареактивных пациентов с хроническими нарушениями сознания.
4. Выявление феномена когнитивно-моторного разобщения у пациентов с хроническими нарушениями сознания ассоциировано с более высокой вероятностью повышения уровня сознания и более высоким реабилитационным потенциалом по сравнению с пациентами без КМР.
5. Модификация алгоритма маршрутизации пациентов с хроническими нарушениями сознания путем интеграции в него клинико-диагностического протокола, предполагающего выявление когнитивно-моторного разобщения, является эффективной, способствуя повышению уровня сознания не менее чем у 13% пациентов с ХНС.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Перед маршрутизацией пациентов на реабилитационное лечение с предполагаемыми хроническими нарушениями сознания рекомендовано проведение телемедицинского консультирования с целью оценки клинического статуса и уточнения уровня сознания.
2. Пациентов с ХНС целесообразно маршрутизировать в специализированные реабилитационные центры для проведения комплексного обследования и точного определения вида нарушения сознания, включая диагностику феномена КМР при помощи диагностической навигационной транскраниальной магнитной стимуляции или иных методов выявления скрытого сознания.
3. Пациенты с выявленным феноменом КМР должны быть маршрутизированы на восстановительное лечение как пациенты обладающие высоким реабилитационным потенциалом.
4. С целью уточнения исходов ХНС после завершения госпитализации пациентов рекомендовано проведение телемедицинского патронажа со следующей периодичностью: первые 6 месяцев после развития нарушения сознания – ежемесячно, от 7 до 12 месяцев – 1 раз в 2 месяца, далее – 1 раз в 6 месяцев.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АСВП – акустические стволовые вызванные потенциалы

БСЭС - бессудорожный эпилептический статус

ВКМР – разобщение высших корковых и моторных функций

ВМО – вызванный моторный ответ

ВП – вызванные потенциалы

ВС – вегетативное состояние

ВСМС – выход из состояния минимального сознания

ДТП – дорожно-транспортное происшествие

ЗВП – зрительные вызванные потенциалы

ИМТ – индекс массы тела

ИО – истинно отрицательный

ИП – истинно положительный

кВМО – корковый вызванный моторный ответ

КМР – когнитивно-моторное разобщение

ЛО – ложно отрицательный

ЛПУ - Лечебно-профилактическое учреждение

ЛФК – лечебная физическая культура

МЗ СО – Министерство Здравоохранения Свердловской области

мкВ – микровольт

МРТ – магнитно-резонансная томография

нТМС – навигационная транскраниальная магнитная стимуляция

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОЦН – острая церебральная недостаточность

ПИТ-синдром - синдром «последствий интенсивной терапии»

ПСС – потенциалы, связанные с событием

ПТСС – посттравматическая спутанность



РАО – реанимационно-анестезиологическое отделение

РСЦ – региональный сосудистый центр

САБ – синдром ареактивного бодрствования

СЗЧ – синдром запертого человека

СМС – состояние минимального сознания

ССВП – соматосенсорные вызванные потенциалы

ТБД – трахеобронхиальное дерево

ТМК – телемедицинская консультация

ТМС – транскраниальная магнитная стимуляция

ТСЗЧ – тотальный синдром запертого человека

фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография

ХНС – хронические нарушения сознания

ЦВБ – цереброваскулярное заболевание

ЧМТ – черепно-мозговая травма

ЭКГ – электрокардиография

ЭМГ – электромиография

ЭЭГ – электроэнцефалография

BPS (Behavioral Pain Scale) – Шкала болевого поведения

CRS-R (Coma Recovery Scale – Revised) – пересмотренная Шкала восстановления комы

GOS-E (Glasgow Outcome Scale Extended) – расширенная шкала исходов Глазго

M. APB - musculus abductor pollicis brevis

M. ADM – musculus abductor digiti minimi

MBT-R (Motor Behavior Tool – Revised) – пересмотренная Двигательно-поведенческая шкала

MRC (Medical Research Council scale) – шкала оценки мышечной силы

NCS (Nociception Coma Scale) – Ноцицептивная шкала сознания

VR (Virtual Realty) – виртуальная реальность

VVST (Volume-Viscosity Swallow Test) – тест оценки глотания с продуктами различной плотности и объема

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Алашеев А. М. Нейромышечные расстройства/ А. М. Алашеев, А. А. Белкин // Национальное руководство по интенсивной терапии. - Москва, 2009. - Т. 1. - С. 357-360.
2. Алашеев А. М. Полиневропатия критических состояний / А. М. Алашеев, А.А. Белкин, Б.Д. Зислин // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2013. - № 1. - С. 12-20.
3. Алашеев А. М. Транскраниальная доплерография в интенсивной терапии/ А. М. Алашеев, С.Н. Инюшкин. – Екатеринбург: Издание Клинического института Мозга СУНЦ РАМН, 2004. – 68 с.
4. Алексеева Е. В. Прогностическая оценка сна у пациентов в вегетативном состоянии / Алексеева Е.В., Алашеев А.М., Белкин А.А. [и др]. Анестезиология и реаниматология. – 2010. - № 4. - С. 38-42.
5. Белкин А. А. Синдром последствий интенсивной терапии (ПИТ-синдром) / А.А. Белкин // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2018. - №2. – С. 12-23.
6. Белкин А. А. Реабилитация в интенсивной терапии. Клинические рекомендации / А.А. Белкин, И.А. Авдюнина, Н.А. Варако [и др.] // Вестник восстановительной медицины. – 2017. – № 2. – С. 139–143.
7. Белкин А. А. Вариант реализации пилотного проекта по организации медицинской реабилитации в Свердловской области / А. А. Белкин, В. А. Шелякин, И.М. Трофимов [и др.] // Вестник восстановительной медицины. - 2016. - № 6. - С. 64-72.
8. Белкин А.А. Обоснование реанимационной реабилитации в профилактике и лечении синдрома «после интенсивной терапии» / А.А. Белкин, А.М. Алашеев, Н.С. Давыдова [и др.] // Вестник восстановительной медицины. – 2014. - №1. – С. 37– 43.
9. Белкин В. А. Обзор клинических рекомендаций Американского конгресса реабилитационной медицины (ACRM) по диагностике и лечению

пациентов с хроническим нарушением сознания / В.А. Белкин // Фарматека. – 2019. - № 3. – С. 14–19.

10. Гнездицкий В. В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике / В.В. Гнездицкий. - Москва: МЕДпресс-информ, 2004. – 624 с.

11. Гнездицкий, В. В. Нейрофизиология комы и нарушения сознания: (анализ и интерпретация клинических наблюдений) / В.В. Гнездицкий, М.А. Пирадов. – Иваново: ООО Нейрософт; ООО ПресСто, 2015. – 524 с.

12. Иванова Г. Е. Как организовать медицинскую реабилитацию? / Г.Е. Иванова, Е.В. Мельникова, А.А. Белкин [и др.] // Вестник восстановительной медицины. - 2018. - № 2. - С. 2-12.

13. Кондратьева Е. А. Руководство по неврологическому осмотру пациента с длительным нарушением сознания / Е.А. Кондратьева, И.А. Вознюк. – Санкт-Петербург: Фолиант, 2019. - 56 с.

14. Кондратьева Е. А. Вегетативное состояние: диагностика, интенсивная терапия, прогнозирование исхода: специальность 14.00.37 «Анестезиология-реаниматология», специальность 14.00.13 «Нервные болезни»: автореферат диссертации ... канд. мед. наук / Кондратьева Екатерина Анатольевна; Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Санкт-Петербург, 2005 г. – 24 с.

15. Легостаева Л. А. Сложности клинической диагностики хронических нарушений сознания и рекомендации по клинико-инструментальной оценке пациентов после их выхода из комы / Л.А. Легостаева, Е.Г. Мочалова, Н.А. Супонева [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2017. - № 6. – С. 449-456.

16. Мочалова Е. Г. Русскоязычная версия пересмотренной шкалы восстановления после комы — стандартизированный метод оценки пациентов с хроническими нарушениями сознания / Е.Г. Мочалова, Л.А.

Легостаева, А.А. Зимин [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. - № 3(2). – С. 25-31.

17. Пат. 2596049С1 RU, МПК А61В5/055. Способ дифференциальной диагностики вегетативного состояния и малого сознания с использованием навигационного картирования моторных центров коры головного мозга. / Белкин А.А., Поздняков Д.Г. – № 2015114991; заявл.21.04.2015; опубл.27.08.2016 // Изобретения. Полезные модели: офиц. бюл. – М.: ФИПС, 2016. – № 24.

18. Пирадов М. А. Возможности современных методов нейровизуализации в изучении спонтанной активности головного мозга в состоянии покоя / М.А. Пирадов, Н.А. Супонева, Ю.А. Селиверстов [и др.] // Неврологический журнал. – 2016. – № 21(1). – С. 4–12.

19. Пирадов М. А. Структурно–функциональные основы хронических нарушений сознания / М.А. Пирадов, Н.А. Супонева, Д.В. Сергеев [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2018. – Т. 12, № 5. – С. 6–15.

20. Пирадов М. А. Хронические нарушения сознания: терминология и диагностические критерии. Результаты первого заседания Российской рабочей группы по проблемам хронических нарушений сознания / М.А. Пирадов, Н.А. Супонева, И.А. Вознюк, А.Н. Кондратьев [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2020. – № 14(1). – С. 5–16.

21. Пойдашева А. Г. Метод ТМС–ЭЭГ: возможности и перспективы / А.Г. Пойдашева, И.С. Бакулин, Л.А. Легостаева [и др.] // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2019. – Т. 69, № 3. – С. 267–279.

22. Об организации оказания медицинской помощи больным с заболеваниями центральной и периферической нервной системы по профилю «медицинская реабилитация» : приказ Министерства Здравоохранения Свердловской области от 22 июля 2015 г. №1049-п. URL:

<http://www.pravo.gov66.ru/7044> / (дата обращения 27.01.2021). Текст : электронный.

23. О Порядке взаимодействия при оказании медицинской помощи больным с острой церебральной недостаточностью в лечебно-профилактических учреждениях Свердловской области : приказ Министерства Здравоохранения Свердловской области от 29 декабря 2012 г. №1530-п. URL: <http://base.garant.ru/20918296/> (дата обращения 27.01.2021). Текст : электронный.

24. Рахимов Р. Т. Респираторная нейромиопатия как важный компонент полинейромиопатии критических состояний / Р.Т. Рахимов, И.Н. Лейдерман, А.А. Белкин // Журнал им. Н. В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. – 2020. - № 9(1). - С. 108-122.

25. Синкин М. В. Методология регистрации и описания электроэнцефалограмм у пациентов с угнетением уровня бодрствования / М.В. Синкин, Е.А. Баранова, И.Г. Комольцев. Медицинский алфавит. - 2019. - № 3. – С. 17-24.

26. Синкин М.В. Ритмичные и периодические паттерны ЭЭГ. Классификация и клиническое значение / М. В. Синкин, В. В. Крылов. Журнал неврологии и психиатрии. – 2018. - № 10(2). - С. 9-20.

27. Суворов А. Ю., Иванова Г. Е., Белкин А. А., Стаховская Л. В. Вертикализация пациента с риском возникновения ПИТ-синдрома. Вестник восстановительной медицины. - 2015. - № 4. - С. 37-39.

28. Хатькова, С. Е. Очаговое повреждение головного мозга у взрослых: синдром спастичности: клин. рекомендации / С.Е. Хатькова. – Москва: МЕДпрессинформ, 2017. – 96 с.

29. Aldrich, M. S. Cortical blindness: etiology, diagnosis, and prognosis / M.S. Aldrich, A.G. Alessi, R.W. Beck [et al.] // Annals of Neurology. - 1987. - V. 21, № 2. – P. 149-158.

30. Avantaggiato, P. Polysomnographic sleep patterns in children and adolescents in Unresponsive Wakefulness Syndrome / P. Avantaggiato, E. Molteni, F. Formica [et al.] // *Journal of Head Trauma Rehabilitation*. - 2015. - V.30, № 5. – P. 334–346.
31. Bagnato, S. Changes in standard electroencephalograms parallel consciousness improvements in patients with Unresponsive Wakefulness Syndrome / S. Bagnato, C. Boccagni, C. Prestandrea [et al.] // *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. - 2017. - V. 98, № 4. – P. 665–672.
32. Bardin, J. C. Dissociations between behavioral and functional magnetic resonance imaging-based evaluations of cognitive function after brain injury/ J.C. Bardin, J.J. Fins, D.I. Katz [et al.] // *Brain*. - 2011. - V. 134, № 3. – P. 769–782.
33. Bender, A. Persistent Vegetative State and Minimally Conscious State: a systematic review and meta-analysis of diagnostic procedures / A. Bender, R.E. Jox, E. Grill [et al.] // *Deutsches Ärzteblatt International*. - 2015. - V. 112, № 14. – P. 235–242.
34. Beniczky, S. Unified EEG terminology and criteria for nonconvulsive status epilepticus / S. Beniczky, L.J. Hirsch, P.W. Kaplan [et al.] // *Epilepsia*. - 2013. - V. 54, № 6. – P. 28-29.
35. Bodien, Y. G. Sensitivity and Specificity of the Coma Recovery Scale-Revised Total Score in Detection of Conscious Awareness /Y.G. Bodien, C.A. Carlowicz, C. Chatelle [et al.] // *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. - 2016. - V. 97, № 3. – P. 490-492.
36. Bohannon, R. W. Inter-rater reliability of a modified Эшворт scale of muscle spasticity / R.W. Bohannon, M.B. Smith // *Physical Therapy*. – 1987. – V. 67, № 1. – P. 206–207.
37. Boly, M. Auditory processing in severely brain injured patients: differences between the minimally conscious state and the persistent vegetative

state / M. Boly, M.E. Faymonville, P. Peigneux [et al.]. // Archives of Neurology. – 2004. – V. 61, № 2. – P. 233–238.

38. Boly, M. Cerebral processing of auditory and noxious stimuli in severely brain injured patients: differences between VS and MCS / M. Boly, M.E. Faymonville, P. Peigneux [et al.]. // Neuropsychological Rehabilitation. – 2005. – V. 15, № 3/4. – P. 283–289.

39. Brefel-Courbon, C. Clinical and imaging evidence of zolpidem effect in hypoxic encephalopathy / C. Brefel-Courbon, P. Payoux, F. Ory [et al.] // Annals of Neurology. - 2007. - V. 62, № 1. - P.102-105.

40. Bruno, M.A. From unresponsive wakefulness to minimally conscious PLUS and functional locked-in syndromes: recent advances in our understanding of disorders of consciousness / M.A. Bruno, A. Vanhaudenhuyse, A. Thibaut [et al.] // Journal of Neurology. - 2011. - V. 258, № 7. – P. 1373–1384.

41. Cavinato, M. Post-acute P300 predicts recovery of consciousness from traumatic vegetative state / M. Cavinato, U. Freo, C. Ori [et al.] // Brain Injury. - 2009. - V. 23, № 12. – P. 973–980.

42. Chatelle, C. Is the Nociception Coma Scale–revised a useful clinical tool for managing pain in patients with disorders of consciousness? / C. Chatelle, M.D. De Val, A. Catano [et al.] // The Clinical Journal of Pain. – 2016. – V. 32, № 4. – P. 321–326.

43. Claassen, J. Detection of Brain Activation in Unresponsive Patients with Acute Brain Injury / J. Claassen, K. Doyle, A. Matory [et al.] // New England Journal of Medicine. - 2019. - V. 380, № 26. – P. 2497-2505.

44. Cruse, D. Bedside detection of awareness in the vegetative state: a cohort study / D. Cruse, S. Chennu, C. Chatelle [et al.] // Lancet. - 2011. – V. 378. – P. 2088-2094.

45. Curley, W.H. Characterization of EEG signals revealing covert cognition in the injured brain / W.H. Curley, P.B. Forgacs, H.U. Voss [et al.] // Brain. - 2018. - V. 141, № 5. – P. 1404-1421.



46. Daltrozzo, J. Predicting outcome of coma using event-related brain potentials: a meta-analytic approach / J. Daltrozzo, N. Wioland, V. Mutschler [et al.] // *Clinical Neurophysiology*. - 2007. - V. 118, № 3. – P. 606–614.
47. Edlow, B. Assessment of Covert Consciousness in the Intensive Care Unit: Clinical and Ethical Considerations / B. Edlow, J.J. Fins // *Journal of Head Trauma Rehabilitation*. – 2018. - V. 33, № 6. – P. 424–434.
48. Iazeva, E. G. A Russian validation study of the Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R) / E.G. Iazeva, L.A. Legostaeva, A.A. Zimin [et al.] // *Brain Injury*. – 2019. – V. 33, № 2. - P. 218-225.
49. Fernández-Espejo, D. Detecting awareness after severe brain injury / D. Fernández-Espejo, A.M. Owen // *Nature Review Neuroscience*. - 2013. - V.14, № 11. – P. 801-809.
50. Fernández-Espejo, D. A Thalamocortical Mechanism for the Absence of Overt Motor Behavior in Covertly Aware Patients / D. Fernández-Espejo, S. Rossit, A.M. Owen // *JAMA Neurology*. – 2015. – V. 72, № 12. – P. 1442-1450.
51. Fins, J. J. Ethical, palliative, and policy considerations in disorders of consciousness / J.J Fins, J.L. Bernat // *Neurology*. - 2018. - V. 91, № 10. – P. 471–475.
52. Fins, J. J. *Rights Come to Mind: Brain Injury, Ethics, and the Struggle for Consciousness*/ J. J. Fins. - New York, NY: Cambridge University Press, 2015. – 379 p.
53. Forgacs, P. B. Preservation of electroencephalographic organization in patients with impaired consciousness and imaging-based evidence of command-following / P.B. Forgacs, M.M. Conte, E.A. Fridman [et al.] // *Annals of Neurology*. – 2014. - V. 76, № 6. – P. 869-879.
54. Giacino J. T. The vegetative and minimally conscious states: A comparison of clinical features and functional outcome / J.T. Giacino, K. Kalmar // *Journal of Head Trauma Rehabilitation*. - 1997. - V. 12, № 4. – P. 36-51.
55. Giacino, J. T. 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 / J.T. Giacino, D.I. Katz, N.D. Schiff [et al.] // *Neurology*. - 2018. - V. 91, № 10. - P. 461–470.

56. Giacino, J. T. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria / J.T. Giacino, S. Ashwal, N. Childs [et al.] // *Neurology*. - 2002. - V. 58, № 3. - P. 349–353.

57. Giacino, J. T. Covert Consciousness in the Intensive Care Unit / J.T. Giacino, B. Edlow // *Trends in Neurosciences*. - 2019. - V. 42, № 12. - P. 844-847.

58. Gosseries, O. Disorders of consciousness: what's in a name? / O. Gosseries, M.A. Bruno, C. Chatelle [et al.] // *Neurorehabilitation*. - 2011. - V. 28, № 1. - P. 3–14.

59. Gosseries, O. Measuring consciousness in severely damaged brains / O. Gosseries, S. Laureys, M. Boly // *Annual Review of Neuroscience*. - 2014. - V. 37, № 1. - P. 457–478.

60. Gosseries, O. Recent advances in disorders of consciousness: focus on the diagnosis / O. Gosseries, N.D. Zasler, S. Laureys // *Brain Injury*. - 2014. - V. 28, № 9. - P. 1141–1150.

61. Jennett, B. Persistent vegetative state after brain damage. A syndrome in search of a name / B. Jennett, F. Plum // *Lancet*. - 1972. - V. 299, №1. - P. 734–737.

62. Jöhr, J. Recovery in cognitive motor dissociation after severe brain injury: A cohort study / J. Jöhr, F. Halimi, J. Pasquier [et al.] // *PLoS One*. - 2020. - V. 15, № 2. - e 0228474.

63. Kandiah, P. Biomarkers and neuroimaging of brain injury after cardiac arrest / P. Kandiah, S. Ortega, M.T. Torbey // *Seminars in Neurology*. - 2006. - V. 26, № 4. - P. 413-421.

64. Katz, D. I. Natural history of recovery from brain injury after prolonged disorders of consciousness: outcome of patients admitted to inpatient rehabilitation with 1–4 year follow-up / D.I. Katz, M. Polyak, D. Coughlan [et al.] // *Progress in Brain Research*. – 2009. – V. 177. – P. 73–88.

65. Kleyweg, R. P. Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barré syndrome / R. P. Kleyweg, F. G. A. Van Der Meché, P. I. M. Schmitz // *Muscle & Nerve*. – 1991. – V. 14, № 11. – P. 1103–1109.

66. Kondziella, D. Consciousness in Neurocritical Care Cohort Study Using fMRI and EEG (CONNECT-ME): Protocol for a Longitudinal Prospective Study and a Tertiary Clinical Care Service [Electronic resource] / D. Kondziella, M.E. Fabricius, A.P. Skibsted [et al.] // *Frontiers in Neurology*. – 2018. - V. 9. – Access mode: [https:// doi.org/10.3389/fneur.2018.01012](https://doi.org/10.3389/fneur.2018.01012).

67. Kondziella, D. Preserved consciousness in vegetative and minimal conscious states: systematic review and meta-analysis / D. Kondziella, C.K. Friberg, V.G. Frokjaer [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. – 2015. – V. 87, № 5. – P. 485-492.

68. Kotchoubey, B. Event-related potential measures of consciousness: two equations with three unknowns / B. Kotchoubey // *Progress in Brain Research*. – 2005. – V. 150. – P. 427–444.

69. Laureys, S. Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome / S. Laureys, G.G. Celesia, F. Cohadon [et al.] // *BMC Medicine*. – 2010. V. 8. - № 68.

70. Laureys, S. Coma and consciousness: paradigms (re)framed by neuroimaging / S. Laureys, N. D. Schiff // *Neuroimage*. - 2012. - V. 61, № 2. – P. 478-491.

71. Laureys, S. Cortical processing of noxious somatosensory stimuli in the persistent vegetative state / S. Laureys, M.E. Faymonville, P. Peigneux [et al.] // *Neuroimage*. – 2002. – V. 17, № 2. – P. 732–741.

72. Leitinger, M. Salzburg Consensus Criteria for Non-Convulsive Status Epilepticus - approach to clinical application / M. Leitinger, S. Beniczky, A. Rohrer [et al.] // *Epilepsy & Behavior*. - 2015. – V. 49. – P. 158-163.
73. Logi, F. Predict recovery of consciousness in post-acute severe brain injury: the role of EEG reactivity / F. Logi, P. Pasqualetti, F. Tomaiuolo // *Brain Injury*. - 2011. - V. 25, № 10. – P. 972–979.
74. Malinowska, U. Electroencephalographic profiles for differentiation of disorders of consciousness [Electronic resource] / U. Malinowska, C. Chatelle, M. A. Bruno et al. // *BioMedical Engineering Online*. – 2013. – V. 12. – Access mode: <https://doi.org/10.1186/1475-925X-12-109>.
75. McMillan, T. The Glasgow Outcome Scale — 40 years of application and refinement / T. McMillan, L. Wilson, J. Ponsford [et al.] // *Nature Reviews Neurology*. – 2016. - V. 12. - P. 477–485.
76. Melotte, E. Swallowing in individuals with disorders of consciousness: A cohort study [Electronic resource] / E. Melotte, A. Maudoux, S. Delhalle [et al.] // *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*. – 2020. – Access mode: <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2020.04.008>.
77. Monti, M.M. Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness/ M.M. Monti, A. Vanhaudenhuyse, M.R. Coleman [et al.] // *New England Journal of Medicine*. - 2010. - V. 362, № 7. – P. 579-589.
78. Naci, L. Detecting and interpreting conscious experiences in behaviorally non-responsive patients / L. Naci, L. Sinai, A.M. Owen // *Neuroimage*. – 2015. - V. 145B. – P. 304–313.
79. Nakase-Richardson, R. Descriptive characteristics and rehabilitation outcomes in active duty military personnel and veterans with disorders of consciousness with combat- and noncombat-related brain injury / R. Nakase-Richardson, S. McNamee, L.L. Howe [et al.] // *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. - 2013. - V. 94, № 10. – P. 1861-1869.

80. Zasler N. D. Disorders of consciousness terminology: history, evolution and future directions / N. D. Zasler, M. Aloisi, M. Contrada [et al.] // *Brain Injury*. – 2019. - V. 33, № 13-14. – P. 1684-1689.
81. Owen, A.M. Detecting awareness in the vegetative state / A.M. Owen, M.R. Coleman, M. Boly [et al.] // *Science*. – 2006. - V. 313. – P. 1402–1402.
82. Parent, A. Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop / A. Parent, L.N. Hazrati // *Brain Research Reviews*. - 1995. - V. 20, № 1. – P. 91-127.
83. Pincherle, A. Early discrimination of cognitive motor dissociation from disorders of consciousness: pitfalls and clues / A. Pincherle, F. Rossi, J. Jöhr [et al.] // *Journal of Neurology*. – 2021. – V. 268. – P. 178–188.
84. Reitsma, J. B. A review of solutions for diagnostic accuracy studies with an imperfect or missing reference standard / J.B. Reitsma, A.W. Rutjes, K.S. Khan [et al.] // *Journal of Clinical Epidemiology*. – 2009. - V. 62, № 8. – P. 797–806.
85. Roberts, H. Speech and language therapy best practice for patients in prolonged disorders of consciousness: a modified Delphi study / H. Roberts, N. Greenwood // *International Journal of Language & Communication Disorders*. – 2019. - V. 54, № 5. – P. 841-854.
86. Rofes, L. The volume-viscosity swallow test for clinical screening of dysphagia and aspiration / L. Rofes, V. Arreola, P. Clavé // *Nestle Nutrition Institute Workshop Series*. - 2012. - V. 72. – P. 33-42.
87. Rohaut, B. Uncovering consciousness in unresponsive ICU patients: technical, medical and ethical considerations [Electronic resource] / B. Rohaut, A. Eliseyev, J. Claassen // *Critical Care*. - 2019. - V. 23. – Access mode: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-019-2370-4>.
88. Royal College of Physicians. Prolonged disorders of consciousness following sudden onset brain injury: National clinical guidelines. – London, 2020. – 200 p.

89. Rudolf, J. Identification by positron emission tomography of neuronal loss in acute vegetative state / J. Rudolf, J. Sobesky, M. Grond [et al.] // *Lancet*. - 2000. - V. 355, № 9198. – P. 115-116.
90. Schiff, N. D. Cognitive Motor Dissociation Following Severe Brain Injuries / N.D. Schiff // *JAMA Neurology*. - 2015. – V. 72, № 12. – P. 1413-1415.
91. Schiff, N. D. Recovery of consciousness after brain injury: a mesocircuit hypothesis / N.D. Schiff // *Trends in Neurosciences*. - 2010. - V. 33, № 1. – P. 1-9.
92. Schnakers, C. Detecting consciousness in a total locked-in syndrome: an active event-related paradigm / C. Schnakers, F. Perrin, M. Schabus [et al.] // *Neurocase*. – 2009. – V. 15, № 4. – P. 271–277.
93. Schnakers C. Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment [Electronic resource] / C. Schnakers, A. Vanhaudenhuyse, J. Giacino [et al.] // *BMC Neurology*. – 2009. – V. 9. – Access mode: <http://doi.org/10.1186/1471-2377-9-35>.
94. The Multi-Society Task Force on PVS. Medical aspects of the persistent vegetative state/ *New England Journal of Medicine*. – 1994. - V. 330, № 21. – P. 1499–1508.
95. Thengone D.J. Local changes in network structure contribute to late communication recovery after severe brain injury / D.J. Thengone, H.U. Voss, E.A. Fridman [et al.] // *Science Translational Medicine*. – 2016. – V.8. – re 368.
96. Van Erp W.S. The vegetative state/unresponsive wakefulness syndrome: a systematic review of prevalence studies / W.S. Van Erp, J.C. Lavrijsen, F.A. van de Laar [et al.] // *European Journal of Neurology*. – 2014. – V. 21, № 11. – P. 1361–1368.
97. Whyte J. Disorders of consciousness: outcomes, comorbidities, and care needs / Whyte J., Nakase-Richardson R. // *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. - 2013. – V. 94, № 10. – P. 1851-1854.

98. Zasler N.D. Terminology in evolution: caveats, conundrums and controversies / N. D. Zasler // *Neurorehabilitation*. – 2004. – V. 19, № 4. – P. 285–292.

**СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ  
ДИССЕРТАЦИИ**

99. Белкин А.А. Диагностика когнитивного следа у пациентов в хроническом ареактивном состоянии с использованием навигационной транскраниальной магнитной стимуляции/ Белкин А.А., Белкин В.А., Поздняков Д.Г., Супонева Н.А. // Сборник тезисов V международной конференции «Фундаментальные и прикладные аспекты восстановления сознания после травмы мозга: междисциплинарный подход», Нижний Новгород. - 2016. - С. 22-23.

100. Белкин А. А. Оценка циркадности для прогноза исхода вегетативного состояния/ А.А. Белкин, Е.В. Алексеева, В.А. Белкин [и др.] // Consilium Medicum. – 2017. - № 19(2). – С. 19–23.

101. Лейдерман И.Н. Особенности нутритивного статуса и белково-энергетического обмена пациентов, перенесших критическое состояние церебрального генеза, на этапе ОРИТ-специализированного центра медицинской реабилитации/ И.Н. Лейдерман, В.А. Белкин, Р.Т. Рахимов [и др.] // Вестник уральской медицинской академической науки. - 2018. - Т. 15, № 1. - С. 12–19.

102. Белкин В.А. Диагностика феномена когнитивно-моторного разобщения у пациентов с хроническими нарушениями сознания. / В.А. Белкин, Д.Г. Поздняков, А.А. Белкин // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2019. - № 11(3). – С. 46–51.

103. Белкин В.А. Обзор клинических рекомендаций Американского Конгресса Реабилитационной Медицины (ACRM) по диагностике и лечению пациентов с хроническим нарушением сознания / В.А. Белкин // Фарматека. – 2019. - № 3. - С.14-19.

104. Лейдерман И.Н. Влияние вертикализации на динамику показателя энергопотребности покоя у пациентов с синдромом безответного бодрствования / И.Н. Лейдерман, А.А. Белкин, Р.А. Жигужевский [и др.] //



Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2020. - № 9(3). - С. 356-362.

105. Белкин В.А. Система маршрутизации пациентов с последствиями острой церебральной недостаточности как инструмент сбора эпидемиологических данных о нарушениях сознания / В.А. Белкин, Ю.В. Рябинкина, Г.Е. Иванова [и др.] // Вестник восстановительной медицины. – 2020. - № 5. - С. 11-18.

106. Belkin V. Cognitive-motor dissociation diagnosis in patients with chronic disorders of consciousness / 22<sup>nd</sup> European Congress of Physical and Rehabilitation Medicine, 2020, Abstract Book, p. 670.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

### Приложение 1

#### Расширенная шкала исходов Glasgow (GOS-E) для этапа интенсивной терапии

Баллы	Описание
<b>1</b>	Смерть в первые 24 часа
<b>2</b>	Смерть более, чем через 24 часа
<b>3</b>	<b>Персистирующее вегетативное состояние:</b> витальные функции стабильны; нейромышечные и коммуникативные функции глубоко нарушены; сохранены фазы сна и бодрствования; пациент может находиться в условиях специального ухода реанимационного отделения
<b>4</b>	<b>Нейромышечная несостоятельность:</b> психический статус в пределах нормы, однако глубокий двигательный дефицит (тетраплегия) и бульбарные нарушения вынуждают больного оставаться в специализированном реанимационном отделении
<b>5</b>	<b>Тяжелая несостоятельность:</b> тяжелый физический, познавательный и (или) эмоциональный дефект, исключающий самообслуживание. Больной может сидеть, самостоятельно питаться. Немобилен и нуждается в сестринском уходе.
<b>6</b>	<b>Умеренная несамостоятельность:</b> психический статус в пределах нормы. Некоторые повседневные функции может выполнять сам. Коммуникативные проблемы. Может передвигаться с посторонней помощью или со специальными приспособлениями. Нуждается в амбулаторном наблюдении.
<b>7</b>	<b>Легкая несамостоятельность:</b> психический статус в пределах нормы. Больной сам себя обслуживает, может ходить сам или с посторонней поддержкой. Нуждается в специальном трудоустройстве.
<b>8</b>	<b>Хорошее восстановление:</b> пациент возвращается к прежнему стереотипу жизни, хотя не все еще получается. Полная самостоятельность, хотя возможны резидуальные неврологические нарушения. Ходит самостоятельно без посторонней помощи
<b>9</b>	<b>Полное восстановление:</b> полное восстановление до преморбидного уровня без резидуальных явлений в соматическом и неврологическом статусе



### Приложение 3

#### Ноцицептивная шкала сознания (NCS)

Раздел	Значение признака	Баллы
Двигательный ответ	Локализация болевого стимула	3
	Сгибательное отстранение	2
	Патологическая поза	1
	Отсутствие	0
Словесный ответ	Вербализация	3
	Вокализация	2
	Стон	1
	Отсутствие	0
Зрительный ответ	Фиксация	3
	Движение глаз	2
	Защитное моргание	1
	Отсутствие	0
Выражение лица	Плач (крик)	3
	Гримасничанье	2
	Оральный автоматизм	1
	Отсутствие	0
ИТОГО		

#### Результаты:

Нет ноцицепции – **0-4**

Легкая ноцицепция – **5-7**

Умеренная ноцицепция – **8-10**

Выраженная ноцицепция > **10**

## Приложение 4

## Шкала болевого поведения BPS (Behavioral Pain Scale)

	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>Оценка</b>
<b>Лицо</b>	Мышцы лица расслаблены	Мимические мышцы напряжены, хмурый взгляд	Сжатые челюсти, гримаса боли	<b>0-2</b>
<b>Беспокойство</b>	Пациент расслаблен, движения нормальные	Нечастые беспокойные движения, смена положения тела	Частые беспокойные движения, включая голову, постоянные смены положения тела	<b>0-2</b>
<b>Мышечный тонус</b>	Нормальный мышечный тонус	Повышенный тонус, сгибание пальцев рук и ног	Мышечная ригидность	<b>0-2</b>
<b>Речь</b>	Никаких посторонних звуков	Редкие стоны, крики, хныканье и ворчание	Частые или постоянные стоны, крики, хныканье и ворчание	<b>0-2</b>
<b>Контактность, управляемость</b>	Спокоен, охотно сотрудничает	Возможно успокоить словом, выполняет предписания персонала	Трудно успокоить словом, негативное отношение к персоналу, не выполняет предписания	<b>Оценка: 0-2</b>
<b>Общая оценка: (0–10)</b>				<b>0-10</b>

**Приложение 5****Модифицированная шкала Эшворт для клинической оценки  
мышечного тонуса**

Описание	Балл
Нет увеличения мышечного тонуса	0
Незначительное увеличение мышечного тонуса, проявляющееся хватанием, напряжением и расслаблением при минимальном сопротивлении в конце движения, когда пораженная часть(и) совершает движение в сгибателях или разгибателях	1
Более заметное увеличение мышечного тонуса практически во всем объеме движения, но движение производится легко	2
Значительное увеличение мышечного тонуса, пассивные движения затруднены	3
Пораженные части ригидны при сгибании или разгибании	4

## БЛАГОДАРНОСТЬ

Автор выражает особую благодарность и признательность:

научному руководителю д.м.н. Ю.В. Рябинкиной,

наставнику и идейному вдохновителю работы д.м.н. А.А. Белкину;

сотрудникам Клинического института мозга: к.м.н. Е.Н. Руднику, к.м.н.

Е.А. Пинчук, врачам-неврологам Н.С. Липовке и А.Ю. Белкиной, врачу

функциональной диагностики Д.Г. Позднякову;

сотрудникам ФГБНУ НЦН: д.м.н. Л.А. Добрыниной, д.м.н. М.Ю.

Максимовой, к.м.н. Е.П. Нужному, врачу-неврологу К.А. Ильиной;

сотрудникам других организаций: д.м.н. И.Н. Лейдерману (ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России).