

DOI: 10.15690/vramn728

Е.А. Кондратьева¹, И.А. Авдюнина², А.Н. Кондратьев¹, А.Ю. Улитин¹,
Н.Е. Иванова¹, М.В. Петрова², Е.В. Лугинина², А.В. Гречко²

¹ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова
(филиал РНХИ им. А.Л. Поленова), Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Госпиталь для incurable больных — Научный лечебно-реабилитационный центр,
Московская обл., Российская Федерация

Определение признаков сознания и прогнозирование исхода у пациентов в вегетативном состоянии

В статье приведены сведения о терминологии и классификации вариантов длительных нарушений сознания, проблемах диагностики, в том числе дифференциальной, вегетативного состояния и состояния минимального сознания с помощью нейровизуализационных и нейрофизиологических методов исследований. По данным литературы, позитронно-эмиссионная томография с фтордезоксиглюкозой обладает большей чувствительностью в выявлении признаков сознания, чем функциональный режим магнитно-резонансной томографии (фМРТ). Метод фМРТ позволяет оценивать функциональную активность мозга как в состоянии покоя, так и при различных вариантах стимуляции — зрительной, слуховой и т.д. (т.е. с применением активной и пассивной парадигм). Большей специфичностью в выявлении признаков сознания обладают методики фМРТ с применением активной парадигмы, в то же время отсутствие признаков сознания по данным фМРТ не может служить основанием для плохого прогноза. Нейрофизиологические методы (электроэнцефалограмма, исследования транскраниальной магнитной стимуляции и вызванных потенциалов мозга и т.д.) остаются на сегодняшний день наиболее доступными и достаточно эффективными. Проанализировав данные литературы, авторы пришли к заключению, что нейровизуализационные и нейрофизиологические методики, применяемые в прогнозировании исхода вегетативного состояния, отражают лишь остаточную функциональную активность отдельных зон головного мозга на фоне его общего тяжелого поражения, а восстановление сознания, как правило, сочетается с восстановлением функциональной активности таламокортикальных связей. Недостатком в интерпретации результатов, полученных с помощью существующих методов, авторы считают отсутствие общей патофизиологической концепции организации функций мозга у пациентов в вегетативном состоянии и предлагают к обсуждению читателей разработанную ими концепцию устойчивых патологических состояний мозга, основанную на трудах отечественных патофизиологов. **Ключевые слова:** вегетативное состояние, состояние минимального сознания, прогностические критерии, устойчивая патологическая система.

273

(Для цитирования: Кондратьева Е.А., Авдюнина И.А., Кондратьев А.Н., Улитин А.Ю., Иванова Н.Е., Петрова М.В., Лугинина Е.В., Гречко А.В. Определение признаков сознания и прогнозирования исхода у пациентов в вегетативном состоянии *Вестник РАМН*. 2016;71(4):273–280. doi: 10.15690/vramn728)

Е.А. Kondratyeva¹, I.A. Avdunina², A.N. Kondratyev¹, A.U. Ulitin¹,
N.E. Ivanova¹, M.V. Petrova², E.V. Luginina², A.V. Grechko²

¹ Federal Almazov North-West Medical Research Center (Polenov Neurosurgical Institute),
Saint-Petersburg, Russian Federation

² Hospital for Incurable Patients — The Scientific Medical and Rehabilitation Center,
Moscow Region, Russian Federation

Vegetative State: Difficulty in Identifying Consciousness and Predicting Outcome

Article consists of literature review, authors experience of the application of neurovisualization and neurophysiological research methods to predict the recovery of consciousness in patients in vegetative state (VS). According to the literature data PET with FDG has higher sensitivity in the detection of signs of consciousness, then functional MRI (fMRI). The method fMRI allows assessing the functional activity of the brain in a state of rest and in response to stimulation with different modalities — visual, auditory, etc (with the application of active and passive paradigm). A higher specificity in the detection of signs of consciousness have the methodology of fMRI with the active paradigm, at the same time, the absence of signs of consciousness according to the fMRI can not be charged as a basis for the conclusion of a poor prognosis in a particular patient. Neurophysiological tests (EEG, TMS, EP, etc) are more readily available and quite effective. Based on the literature analysis, the authors comes to the conclusion that neurovisualization and neurophysiological tests used in the prediction of the outcome of VS reflects the residual functional activity of different brain areas, in a context of diffuse brain damage, and the recovery of consciousness is usually combined with the restoring of the functional activity off the thalamocortical tracts, which activity, indirectly, is evaluated using these methods. In the authors' opinions, the main disadvantage in the interpretation of the is the lack of a common pathophysiological concept of the organization of brain functions in VS patients. The authors offer for the discussion their concept of stable pathological states of the brain, which is based on the works of Russian pathophysiologicalists.

Key words: vegetative state, unresponsive wakefulness syndrome, minimally conscious state, stable pathological system, prognostic value.

(For citation: Kondratyeva EA, Avdunina IA, Kondratyev AN, Ulitin AU, Ivanova NE, Petrova MV, Luginina EV, Grechko AV. Vegetative State: Difficulty in Identifying Consciousness and Predicting Outcome. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;71(4):273–280. doi: 10.15690/vramn728)

Актуальность

Современные методики нейрохирургии и интенсивной терапии позволяют сохранять жизнь все большему количеству больных с тяжелым поражением головного мозга, что приводит к значительному увеличению числа пациентов, нуждающихся в дальнейшем реабилитационном лечении. Так, если еще 20–30 лет назад больные в длительном бессознательном состоянии представляли собой небольшую группу клинических наблюдений, то в настоящий момент распространенность патологии возвела проблему в степень наиболее интересных и обсуждаемых на научных конференциях, в медицинской литературе и прессе.

Терминология длительных нарушений сознания

Согласно международным критериям, под *вегетативным состоянием* (ВС) понимают отсутствие признаков осознания пациентом себя и окружающего мира: отсутствие осознанных, повторяющихся целенаправленных ответов на слуховые, зрительные, тактильные или болевые стимулы; восстановление цикла сон-бодрствование, при этом функциональная активность гипоталамуса и ствола головного мозга является достаточной для поддержания спонтанного дыхания и адекватной гемодинамики. Для пациентов в ВС характерны также различные варианты краниальных (зрачковых, окулоцефалических, корнеальных, окуловестибулярных, глоточного) и спинальных рефлексов, недержание мочи и кала [1–6]. В 1994 г. Целевая группа по изучению вегетативных состояний Multi-Society Task Force утвердила временные рамки для диагноза ВС: транзиторным считается ВС, продолжающееся менее 1 мес, персистирующим ВС — более 1 мес; под перманентным (хроническим) ВС подразумевают невозможность дальнейшего восстановления сознания (ВС считается перманентным через 3 мес после нетравматического повреждения мозга и 12 мес после травмы) [1, 7]. В национальном руководстве Соединенного Королевства Великобритании и Северной Ирландии по ведению больных с длительным нарушением сознания предусмотрены более осторожные сроки для постановки диагноза перманентного ВС при нетравматическом поражении головного мозга — 6 мес [8].

В 2002 г. международная группа экспертов (Aspen Workgroup) предложила термин «*состояние минимального сознания*» (СМС) [9, 10]. Признаками перехода в состояние минимального сознания являются «выполнение пациентом простых команд (перевод взгляда, показывание языка, сжимание и разжимание кисти и т.д.); возможность получения ответа на вопрос «да/нет» жестами или словами, произнесение разборчивых слов; устойчивые поведенческие реакции на соответствующие стимулы (плач или улыбка в ответ на соответствующие зрительные, слуховые стимулы; целенаправленные движения к предметам, удержание их в руке; устойчивая фиксация взгляда и слежение за предметами)» [1]. В настоящее время принято деление СМС на 2 категории:

- «минус»: наблюдается фиксация взгляда, возможно слежение взором за предметами, но эти реакции не сопровождаются выполнением простых заданий;
- «плюс»: слежение взором сопровождается выполнением простых заданий, ответом звуками или жестами на вопрос «да/нет» [10].

Для пациентов, уровень сознания которых превышает СМС (пациент может выполнять более сложные задания — по просьбе правильно выбрать называемый предмет, при одновременном показывании ему несколь-

ких предметов и т.д.), предусмотрен термин «*выходящие из состояния минимального сознания*» [8].

В настоящий момент Европейским сообществом по изучению длительных вариантов нарушения сознания не установлены временные сроки для постановки диагноза «перманентное СМС». Так, в национальном руководстве Соединенного Королевства Великобритании и Северной Ирландии перманентным считается СМС, наблюдаемое у пациента в течение от 3 до 5 лет [8].

В 2010 г. Европейское общество по изучению нарушений сознания предложило взамен существующему термину ВС более нейтральный, все более широко распространяющийся в научной литературе, — «*синдром безответного бодрствования*» (Unresponsive Wakefulness syndrome, UWS) [11].

Проблема нарушений сознания: вегетативное состояние и состояние минимального сознания

Сложность выявления признаков сознания при клиническом осмотре больного в ВС

ВС в настоящее время остается клиническим диагнозом, для подтверждения которого не требуется проведения дополнительных методов обследования, т.е. критерии диагноза ВС включают только данные неврологического осмотра. Однако наблюдается довольно большой процент ошибок при установлении диагноза ВС, который, по данным разных авторов, достигает 43% [12, 13]. Американской ассоциацией реабилитологов рекомендовано проводить оценку неврологического статуса пациентов в ВС или СМС при помощи Шкалы восстановления после комы (Coma Recovery Scale, CRS) [14]. Проведенные исследования показали, что данное диагностическое пособие, в сравнении с другими, позволяет максимально точно выявить признаки сознания и провести дифференциальный диагноз между ВС и СМС. В качестве теста оценки фиксации взгляда лучшим оказался тест с зеркалом (диаметр зеркала должен быть не менее 15 см). Результаты сравнительного анализа показали, что пациенты с нарушением сознания лучше фиксируют взор на собственном отражении в зеркале, чем на ярком мяче или руке исследователя [15–17].

Нейровизуализирующие методы в прогнозировании исхода ВС и СМС

Снизить процент ошибки при проведении дифференциального диагноза между ВС и СМС можно, прибегнув к нейровизуализационным и нейрофизиологическим методам обследования [18].

Современная наука отдает предпочтение в поиске прогностических критериев выхода из ВС функциональным режимам — магнитно-резонансной томографии (МРТ) и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с фтордезоксиглюкозой (ФДГ).

Роль фМРТ в выявлении сознания у пациентов, соответствующих критериям ВС

Функциональный режим МРТ (фМРТ) позволяет выявить региональное усиление мозгового кровотока в ответ на различные внешние стимулы. Сложность выявления признаков сознания у пациентов в ВС с помощью фМРТ обусловлена тем, что до настоящего времени не сформирован так называемый золотой стандарт, или нейровизуализационная модель сознания [19, 20]. Известна роль некоторых областей мозга в поддержании интегративных

процессов. Например, к наиболее значимым зонам, участвующим в формировании феномена сознания, отнесены кора лобных и теменных долей, предклинье, ангулярная борозда, таламус. Эти структуры мозга формируют так называемую рабочую сеть сознания [21–23]. Детали работы этой сети постоянно дополняются новыми фактами. Например, недавно опубликованная статья С. Koch и соавт. [24] существенно изменила сложившиеся представления о нейронных корреляциях сознания, расширив границы зоны сети к кортикальным отделам затылочных долей. Авторы назвали эту зону «горячей» (hot zone).

В настоящее время для изучения функционального состояния головного мозга при проведении МРТ у пациентов в ВС и СМС используется три вида парадигм: состояние покоя, пассивная и активная парадигмы [25]. Наиболее удобным для изучения является состояние покоя, когда пациенту не подается никаких стимулов. Если исследуемый пациент находится в сознании, то в состоянии покоя он может погрузиться в какие-либо размышления и воспоминания, в этот момент задействована сеть так называемого внутреннего сознания. Принято считать, что нейрональная «сеть пассивного режима работы мозга», функционирующая при отсутствии внешних стимулов, поддерживается активностью таких структур, как кора лобных и теменных долей, ангулярная борозда, предклинье [21, 22]. D. Kondziella и соавт. [25], проведя метаанализ 36 работ по изучению «состояния покоя» при выполнении фМРТ у больных в ВС и СМС, пришли к выводу, что у всех пациентов отмечается снижение активности в структурах «сети пассивного режима работы мозга», однако в некоторых случаях степень вовлечения в работу сети предклинья позволяет провести дифференциальный диагноз между ВС и СМС, т.к. у пациентов в ВС активность предклинья выражена меньше, чем у пациентов в СМС. Авторы справедливо отмечают тот факт, что количество исследований, а также пациентов, включенных в эти исследования, пока недостаточно, чтобы делать выводы о прогностической значимости фМРТ «состояния покоя» у пациентов с нарушением сознания.

Пассивная парадигма — это ответ пациента на внешние стимулы: плач ребенка, называние имен и др. [26, 27]. Например, при обследовании детей с нарушением сознания в качестве пассивной парадигмы используется чтение детских сказок. Сотрудниками НИИ неотложной хирургии и травматологии (Москва) проведено обследование небольшой группы детей в ВС и СМС с использованием пассивной парадигмы — чтения сказки «Репка», которая для каждого ребенка читалась дважды: первый раз — голосом матери, второй — голосом чужого человека [28]. Вопреки ожиданиям, различий в ответных реакциях детей на голос матери и другого человека выявлено не было. У детей с активацией зон Вернике во время прослушивания сказки в дальнейшем наблюдалась положительная динамика в виде появления и расширения признаков сознания.

Значительным прорывом в понимании проблемы организации функций мозга у пациентов в ВС стала публикация А.М. Owen и соавт. [29] о применении активной парадигмы у пациента в ВС: «Представьте, что вы играете в теннис», «Представьте, что вы ходите по собственной квартире». В этом наблюдении у пациента, соответствующего всем критериям диагноза ВС, авторы обнаружили активацию соответствующих зон мозга, сопоставимую с таковой у здоровых добровольцев. В дальнейшем М.М. Monti и соавт. [30] опубликовали результаты изучения активной парадигмы у 23 больных в ВС и 31 в СМС, в контрольную группу были включены

16 здоровых добровольцев. В качестве активной парадигмы применены следующие задания: «Представьте, что вы отбиваете мяч на теннисном корте», «Представьте, что вы идете по улицам родного города», «Представьте, что вы ходите по своей квартире». Пациент должен был ответить «да/нет» на некоторые вопросы, например: «У вас есть брат?», «Вашего отца зовут Александр?» У 5 пациентов, которые клинически соответствовали критериям ВС, по данным фМРТ были выявлены признаки сознательной деятельности: пациенты правильно отвечали на вопросы и выполняли задания. Интересно, что у всех 5 пациентов ВС имело травматическую этиологию, т.к. именно у пациентов с травматическим поражением мозга, по данным литературы, чаще обнаруживается диссоциация между клиническими данными и результатами фМРТ. Один из этих пациентов, который правильно ответил на 5 вопросов из 6, был неоднократно осмотрен командой опытных реабилитологов и неврологов: при тестированиях с использованием разных клинических шкал специалисты не смогли выявить каких-либо признаков поведенческих реакций у данного пациента.

Метаанализ специфичности и чувствительности в выявлении сознания активной и пассивной парадигм показал, что из 292 пациентов, соответствующих критериям диагноза ВС, 42 (14,4%), по данным фМРТ, имели признаки сознания: активность мозга этих пациентов менялась в соответствии с предложенным стимулом [25]. Т.А. Bekinschtein и соавт. провели обследование 24 пациентов в ВС и выявили 2 (8,3%) из них, которые выполняли предложенные во время фМРТ задания [31].

Резюмировать данные литературы можно следующим образом: приблизительно у 5–15% пациентов в ВС наблюдается активация структур головного мозга в ответ на активную парадигму, сравнимая с таковой у группы здоровых добровольцев. С другой стороны, приводятся данные о том, что многие пациенты в СМС в ответ на активную парадигму не способны выполнить задание. Проанализировав многолетнюю работу по изучению активации мозга пациентов в ВС и СМС во время проведения фМРТ, М. Volu и соавт. [32–34] пришли к выводу, что гемодинамический ответ пациента с нарушением сознания на активную парадигму свидетельствует о том, что у больного есть достоверные признаки сознания, но, с другой стороны, отсутствие активации структур мозга в ответ на активную парадигму не может быть однозначным подтверждением отсутствия осознания себя и окружающего мира у данного пациента. Можно сделать вывод, что активная парадигма фМРТ хотя и обладает высокой специфичностью в выявлении признаков сознания у пациентов в ВС, но чувствительность этого метода остается недостаточной.

В РНХИ им. А.Л. Поленова (Санкт-Петербург) фМРТ с использованием пассивной и активной парадигм была проведена 43 пациентам в ВС (34 — после черепно-мозговой травмы, 9 — после гипоксии). Сопоставление результатов фМРТ и течения ВС проводилось через 12 мес после травмы и через 6 мес после нетравматического поражения мозга. У 8 пациентов уровень сознания через 12 мес превышал уровень СМС (по международной классификации пациенты соответствовали градации «выходящие из состояния минимального сознания»), в СМС-«плюс» перешли 5 пациентов, в СМС-«минус» — 4. У всех пациентов, сознание которых в дальнейшем восстановилось, был выявлен гемодинамический ответ на пассивную и активную парадигмы. Остались в хроническом ВС 16 пациентов: из них ложноположительный результат фМРТ (гемодинамический ответ выявлен, но сознание не вос-

становилось) наблюдался у 5 пациентов, у остальных результаты обследования были отрицательными.

Метод позитронно-эмиссионной томографии с фтордезоксиглюкозой в выявлении сознания у пациентов в ВС

При исследовании метаболизма мозга с помощью ПЭТ с ФДГ были получены интересные результаты. W.D. Heiss [35] в обзорной статье, посвященной анализу проведенных исследований по изменению метаболизма ФДГ у пациентов в ВС и в коме, приводит следующие данные: у пациентов в ВС уровень метаболизма в коре головного мозга, как правило, диффузно снижен и составляет от 40 до 50% от нормальных показателей. В литературе встречаются описания редких случаев, когда у пациентов в ВС наблюдался сохранный метаболизм мозга [20]. Как правило, уровень метаболизма снижается по мере сохранения ВС, например после перехода из транзиторного в персистирующее ВС [35]. Также наблюдаются различные паттерны изменения метаболизма мозга в зависимости от этиологии ВС: у пациентов с последствием гипоксии, как правило, наблюдается диффузное однородное снижение метаболизма головного мозга в корковых отделах; у пациентов с последствием травмы метаболизм изменен асимметрично — с преобладанием снижения в зоне первичного удара, а также в смежных областях и подкорковых структурах [35]. Следует отметить, что определенные отделы мозга, несмотря на тяжесть травмы и гипоксии, сохраняют хороший уровень метаболизма. Так, в нескольких исследованиях было показано, что уровень метаболизма в мозжечке у пациентов в ВС как травматической, так и нетравматической этиологии оставался относительно сохранным (снижение составляло от 18 до 30% от нормы) [32–34]. Интересно, что выход из ВС далеко не всегда сопровождается глобальным увеличением метаболизма мозга. По мере восстановления сознания метаболизм увеличивается преимущественно в определенных зонах мозга, а именно в таламокортикальной системе (кора лобных и теменных долей, таламусы) [36].

Метод ФДГ ПЭТ позволяет выявить области мозга со сниженным метаболизмом, однако не помогает ответить на вопрос, носит ли нарушение метаболизма функциональный (вторичный) характер, или же эти зоны страдают первично ввиду необратимых анатомических нарушений. Дифференциальный диагноз между этими вариантами нарушения метаболизма мог бы стать важным моментом в прогнозировании исхода ВС. J. Stender и соавт. [37], проанализировав результаты обследования 41 пациента в ВС и СМС с использованием ПЭТ с ФДГ, показали, что у пациентов в ВС уровень метаболизма в среднем составляет 42% от нормальных показателей, а у пациентов в СМС — 55% от нормы. Различия в степени снижения метаболизма у пациентов в ВС и СМС были более выражены в сенсорной и моторной коре. В подкорковых структурах, в том числе таламусах, эти различия были статистически незначимы. С. Phillips и соавт. [38] отметили снижение уровня метаболизма в зонах Брока и Вернике у пациентов в СМС-«минус» и сделали логичное предположение, что, по-видимому, у этих пациентов была афазия, которая существенно ограничивала возможность общения с ними.

В РНХИ им. А.Л. Поленова у 142 пациентов с нарушением сознания (117 в ВС, 25 в СМС) выполнено исследование методом ПЭТ с ФДГ. Общими для всех больных нарушениями были грубые диффузные изменения метаболизма глюкозы в коре головного мозга, снижение

метаболизма ФДГ до 50–70%, главным образом в височных, лобных и теменных долях. Различия заключались в диффузном снижении метаболизма с преимущественным нарушением в корковых отделах и зонах водораздела сосудистых бассейнов у пациентов с гипоксическим поражением мозга и неоднородным снижением метаболизма ФДГ, чаще в зоне травмы, в том числе в сочетании со снижением в корково-подкорковых отделах мозга, при травматическом поражении мозга. Наиболее значимые изменения в скорости метаболизма ФДГ отмечены в мозжечке, правой височной и левой лобной доле. При сравнении пациентов, оставшихся в перманентном ВС с вышедшими на уровень сознания, превышающий СМС, статистически значимые различия наблюдались в степени сохранности метаболизма в левой лобной и височных долях; напротив, различия в метаболизме правой лобной, левой теменной и затылочных долях, а также в частоте встречаемости дишиза были незначительными. Повышение метаболизма в подкорковых ядрах в среднем на 20% отмечено у 18 пациентов (из них у 16 — в сочетании с гиперкинетическим синдромом). Таламомозжечковый дишиз наблюдался у 5 пациентов с травматическим и у 5 с нетравматическим поражением мозга, причем в дальнейшем сознание до уровня, превышающего СМС, было восстановлено у половины из них. Снижение метаболизма в стволе головного мозга от 5 до 50% обнаружено у 20 пациентов с последствием черепно-мозговой травмы и у 10 с нетравматическим поражением мозга, из них у 9 сознание восстановилось до уровня СМС, у 4 — до уровня, превышающего СМС; 17 пациентов остались в ВС. Снижение метаболизма в таламусах отмечено у 51 пациента с травматическим и 23 с нетравматическим поражением мозга, из них у 35 восстановилось сознание. Из 14 пациентов, имевших сочетанное снижение метаболизма (в стволе и таламусах), сознание восстановилось у 7 [39]. Таким образом, нам не удалось провести дифференциальный диагноз между ВС и СМС по уровню снижения метаболизма ФДГ в определенных областях мозга. Результаты собственного анализа не согласуются с данными других исследований, указывающих на возможность проведения правильного дифференциального диагноза ВС и СМС в 85% случаев [40]. Тем не менее выявлен прогностически благоприятный паттерн для дальнейшего восстановления сознания — сохранность уровня метаболизма глюкозы в корковых отделах выше 45% от нормы; повышение уровня метаболизма в подкорковых ядрах в сочетании с гиперкинетическим синдромом [39]. Сохранность уровня метаболизма ФДГ в лобных и теменных долях выше 50% от нормальных значений также свидетельствует о возможности перехода из ВС в СМС.

Выбор метода при проведении дифференциального диагноза между ВС и СМС

Поиском ответа на вопрос «Какой метод более точен при проведении дифференциального диагноза между ВС и СМС — ПЭТ с ФДГ или фМРТ» занималась группа бельгийских ученых из Льежского университета. Участниками исследования стали 41 пациент в ВС, 81 — в СМС, 4 — с синдромом запертого человека [41]. Результаты ПЭТ с ФДГ совпали с предполагаемым прогнозом у 75 пациентов. Активная парадигма фМРТ была менее чувствительна к выявлению признаков сознания: результаты исхода совпадали с данными фМРТ у 35 пациентов. В то же время ответные реакции на активную парадигму фМРТ позволяли дифференцировать ВС и СМС: адекватный ответ выявлен у 13 из 41 пациента, соответствующего критериям ВС, при этом у 9 из них

в дальнейшем восстановилось сознание. Стоит повториться, что активная парадигма фМРТ, хотя и обладает меньшей чувствительностью в выявлении признаков сознания, но остается достаточно специфичным методом, который позволяет у отдельных больных выявить первые признаки сознания, еще неразличимые при проведении неврологического осмотра и оценки больного по клиническим шкалам.

Последние результаты исследований заставляют нас задуматься о необходимости введения новой терминологии [42]. Например, для пациентов в ВС, у которых по данным нейровизуализационных методов обследования был выявлен результат лучше ожидаемого (пациенты могли модулировать свою мозговую активность в зависимости от предлагаемой задачи), предложены термины «функциональный синдром запятого человека», или «состояние минимального сознания без поведенческих реакций». При выделении новой группы пациентов, относящихся к ВС по общепринятым критериям диагноза и в то же время, по данным нейровизуализации, имеющих отчетливые признаки сознания, возникают следующие вопросы: какой клинический статус должен быть у данной группы пациентов и насколько правомочно принимать важные для пациента решения о дальнейшем лечении и реабилитации, полагаясь только на данные нейровизуализационных исследований без учета неврологической симптоматики? На наш взгляд, в настоящий момент при установлении диагноза ВС мы должны руководствоваться только общепринятыми критериями. Методики функциональной нейровизуализации у пациентов в ВС и в СМС требуют дальнейшего осмысления, развития и накопления опыта [43]. По всей видимости, следует согласиться с мнением С. Коч и соавт. [24], что пока остается неясным, какой мы должны сделать клинический вывод при обследовании пациентов с обширным поражением головного мозга, у которых один или несколько изолированных участков коры демонстрируют метаболическую или электрофизиологическую активацию в ответ на различные парадигмы. М.М. Monti и соавт. [30] объясняют резидуальную активность различных изолированных областей головного мозга отражением работы функционально разобщенного модуля, который не может генерировать феномен сознания. Существенным недостатком методов нейровизуализации считается тот факт, что они не позволяют достоверно дифференцировать ВС и СМС у конкретного пациента (т.е. на индивидуальном уровне), в то же время при статистической обработке результатов группы пациентов данные получаются более достоверными.

Использование дорогостоящих методик прогнозирования исхода ВС доступно пока лишь в немногочисленных научных центрах мира, в том числе в нашей стране. Возможно, в будущем мы придем к созданию единого нейровизуализационного протокола для пациентов в ВС и в СМС, когда в спорных ситуациях (например, при решении родственников прекратить дальнейшую лекарственную поддержку и питание пациента) выполнение фМРТ и ПЭТ с ФДГ будет обязательным компонентом.

Нейрофизиологические методы в диагностике сознания у пациентов в ВС

Электрофизиологические методы занимают важное место в прогнозировании исхода ВС. Проведенный в РНХИ им. А.Л. Поленова электроэнцефалографический (ЭЭГ) мониторинг среди 210 больных в ВС показал, что у всех пациентов кривая была устойчива к фотостиму-

ляции [1]. Наиболее часто при последствиях гипоксического поражения мозга регистрировался паттерн «плоской ЭЭГ» — активность меньше 20 мкВт. Паттерн медленноволновой ЭЭГ с преобладанием волн тета- и дельта-диапазона был характерен в основном для пациентов с последствиями черепно-мозговой травмы. У детей в ВС на ЭЭГ часто регистрируется эпилептическая активность: так, постоянная эпилептическая активность отмечена у 12 (41%) из 29 обследованных пациентов в возрасте до 18 лет, находившихся в ВС не менее 3 мес к моменту обследования. При этом взаимосвязи между исходным паттерном ЭЭГ, наличием эпилептической активности и дальнейшим исходом не обнаружено. Более важным считается оценка ЭЭГ в динамике: появление альфа-активности, сохранности реакции десинхронизации на фотостимуляцию и регистрация сонных веретен в период сна считаются хорошими прогностическими критериями. В.В. Гнездицкий и М.А. Пирадов [44] относят к благоприятным клиническим признакам наличие корковых компонентов соматосенсорных вызванных потенциалов, когнитивных вызванных потенциалов и ответа на отличающийся стимул хотя бы в редуцированной форме.

Как видно из представлено обзора, все методы прогнозирования исхода ВС основаны главным образом на измерении различными методами показателей активности мозга как в покое, так и в ответ на различные стимулы. На наш взгляд, существенный недостаток данных методик прогнозирования заключается в отсутствии единой патофизиологической концепции нарушения функций головного мозга у пациента в ВС, которая объясняла бы, почему часть пациентов в ВС являются «функционально запертыми», и почему у отдельных больных сознание восстанавливается намного позже периода активации нейропластических процессов. Рассмотренные методики подробно изучают «рабочую карту» сетей мозга, интегрирующих феномен «сознание», но не отвечают на вопрос, почему эта сеть при своей относительной сохранности в некоторых случаях не может воспроизвести сознания, но в то же время активно «включается» в работу, например, после приема золпидема, установления баклофеновой помпы и т.д. На наш взгляд, у некоторых больных ВС обусловлено в первую очередь формированием устойчивой патологической системы, ограничивающей функциональную активность головного мозга [1, 45], а также серьезным морфологическим дефицитом мозговой ткани. Как известно, функциональные нарушения не носят свойственной морфологическим изменениям центральной нервной системы фатальной необратимости, поэтому выявление устойчивой патологической системы позволит сделать положительный прогноз относительно дальнейшего восстановления сознания.

Мы считаем, что для пациентов, находящихся в ВС, регистрация спонтанной ЭЭГ во время выполнения фармакологического теста с бензодиазепинами должна рассматриваться в качестве метода выбора для выявления деятельности устойчивой патологической системы [1]. Тест считался положительным, если на фоне внутривенного введения бензодиазепинов отмечалось изменение паттерна ЭЭГ, а именно нарастала активность альфа- и бета-диапазонов (рис). С целью подтверждения причинно-следственной связи между действием препаратов бензодиазепинового ряда и возвращением паттерна ЭЭГ к первоначальной картине больным вводили флумазенил (Анексат) — конкурентный антагонист бензодиазепинов. Если исходный паттерн ЭЭГ восстанавливался, считалось, что именно флумазенил вызвал перестройку

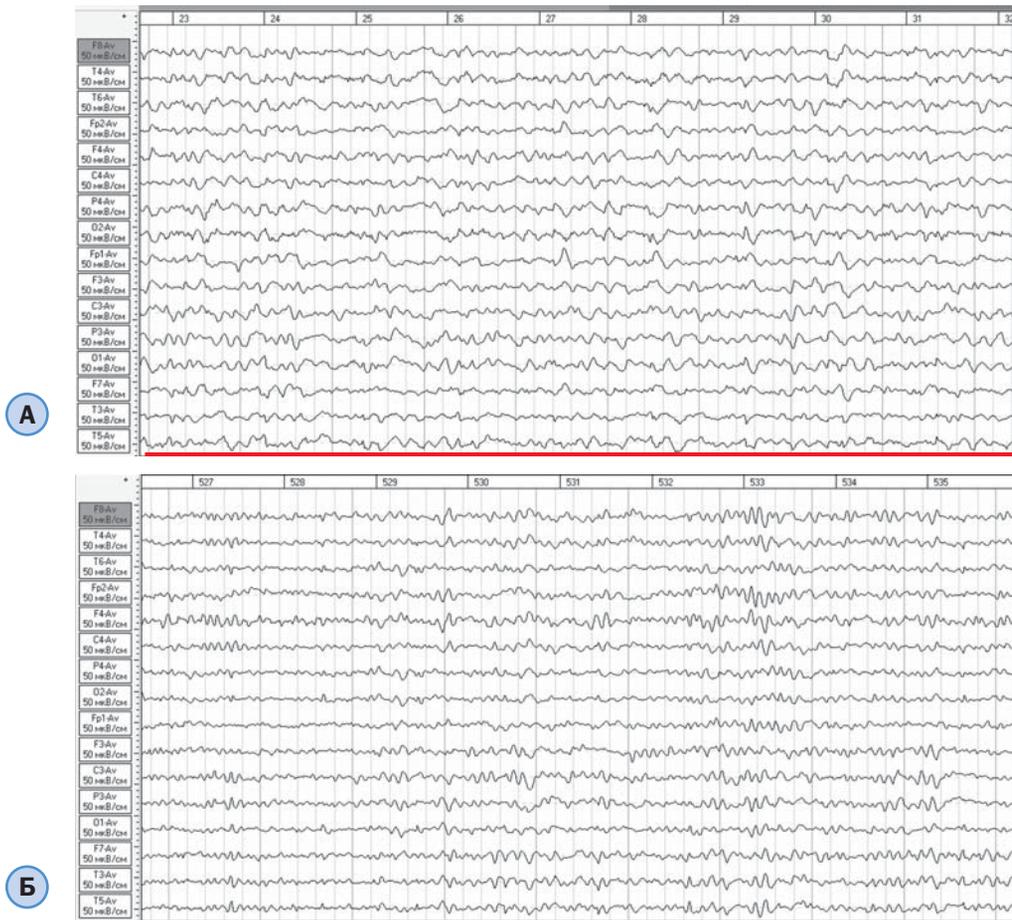


Рис. ЭЭГ пациента И., 28 лет; 3 мес в вегетативном состоянии после черепно-мозговой травмы: исходная (А) — паттерн медленноволновой ЭЭГ; параметры того же пациента после введения 5 мг диазепама (Б) — наблюдается появление активности альфа- и бета-диапазона.

биоэлектрической активности головного мозга с появлением новой формы активности. При этом, вероятно, исходный паттерн ЭЭГ отражал функциональную активность устойчивой патологической системы. Тест считался отрицательным при отсутствии перестроек паттерна ЭЭГ на введение бензодиазепинов до максимальной дозы [1].

В РНХИ им. А.Л. Поленова за период 2002–2016 гг. проведено обследование 145 пациентов, соответствующих международным критериям диагноза ВС, которым был выполнен тест с бензодиазепинами. Исход ВС оценивался у каждого пациента после травматического поражения мозга через 12 мес, после нетравматического — через 6 мес (табл.). Тест был достоверно положительным (т.е. результаты теста были положительными, и в дальнейшем у пациента восстановилось сознание) в 41 (28%) случае, достоверно отрицательным (тест отрицательный, сознание не восстановилось) — в 70 (48%). Ложноположительный результат (тест положительный, однако сознание так и не восстановилось) отмечен у 15 (10%) пациентов, ложноотрицательный (тест отрицательный, но у пациентов наблюдалось восстановление сознания) — у 19 (13%).

Наш диагностический метод дает возможность выявления активности устойчивой патологической системы [1]. По последним данным, кроме бензодиазепинов, «пробуждающий эффект» у пациентов в ВС и СМС был в ответ на установку баклофеновой помпы [45], а также на применение препаратов леводопы, агонистов дофаминовых рецепторов, апоморфина и др. [46]. Вероятно, проблема соотношения процессов возбуждения/торможения в центральной нервной системе настолько сложна и неоднозначна, что в определенной ситуации «возбуждающие» препараты могут оказывать как выраженный «тормозный», так и противоположный эффект.

Заключение

Приведенные результаты нейровизуализационных и нейрофизиологических исследований показывают, что у отдельных пациентов в ВС существует «морфофункциональный потенциал», позволяющий модулировать мозговую активность в ответ на различные парадигмы, а также на введение бензодиазепинов. На наш взгляд,

Таблица. Специфичность и чувствительность бензодиазепинового теста в прогнозировании исходов вегетативного состояния (ВС)

Количество больных (n=145)	Травматическое ВС (n=74)	Нетравматическое ВС (n=71)	%
Достоверно положительный тест	22	19	28
Достоверно отрицательный тест	27	43	48
Ложноположительный тест	11	4	10
Ложноотрицательный тест	14	5	13

это факт является несомненным доказательством того, что отсутствие сознания в этих случаях обусловлено активным функционированием устойчивой патологической системы (временно господствующей доминанты). И наоборот, когда доминанты нет, феномен отсутствия сознания можно объяснить анатомическим разрушением таламокортикальных связей.

Дальнейшие исследования, объединенные единой патофизиологической концепцией, позволят достаточно обоснованно ответить на ряд вопросов:

- 1) почему отдельные пациенты даже без лечения, а только на фоне хорошего ухода и питания в дальнейшем восстанавливают сознание и выходят из ВС;
- 2) почему восстановление сознания происходит иногда в такой отдаленный период, что бывает трудно связать

его с временными параметрами какого-либо восстановительного процесса.

Допускаем, что наша гипотеза о спонтанном восстановлении сознания у пациентов в ВС, обусловленная, вероятнее всего, разрушением устойчивой патологической системы, поскольку функциональные состояния не имеют четких временных характеристик саногенеза, получит дальнейшее подтверждение [1].

Информация о конфликте интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в отношении данной статьи, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Вегетативное состояние* / Под ред. Е.А. Кондратьева, И.В. Яковенко. — М.: Медицина, 2014. — 361 с. [*Vegetativnoe sostoyanie*. Ed by E.A. Kondrat'ev, I.V. Yakovenko. Moscow: Meditsina, 2014. 361 p. (In Russ).]
2. Position of the American Academy of Neurology on certain aspects of the care and management of the persistent vegetative state patient. *Neurology*. 1989;39(1):125–126. doi: 10.1212/wnl.39.1.125.
3. American Congress of Rehabilitation Medicine. Recommendations for use of uniform nomenclature pertinent to patients with severe alterations of consciousness. *Arch. Phys. Med. Rehab.* 1995;76(2):205–209. doi: 10.1016/s0003-9993(95)80031-x.
4. Persistent vegetative state and the decision to withdraw or withhold life support. *JAMA*. 1990;263(3):426–430. doi: 10.1001/jama.1990.03440030113032.
5. ANA Committee on Ethical Affairs. Persistent vegetative state: report of the American Neurological Association Committee on Ethical Affairs. *Ann Neurol*. 1993;33(4):386–390. doi: 10.1002/ana.410330409.
6. *Annual update in intensive care and emergency medicine 2012*. Ed. by J.L. Vinsent. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2012. p. 759. doi: 10.1007/978-3-642-25716-2.
7. The Multi-Society Task Force on PVS. Medical aspects of the persistent vegetative state. *N Engl J Med*. 1994;330(21):1499–1508. doi: 10.1056/NEJM199405263302107.
8. Turner-Stokes L. Prolonged disorders of consciousness: new national clinical guidelines from the Royal College of Physicians, London. *Clin Med (Lond)*. 2014;14(1):4–5. doi: 10.7861/clinmedicine.14-1-4.
9. Giacino JT, Ashwal S, Childs N, et al. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology*. 2002;58(3):349–353. doi: 10.1212/wnl.58.3.349.
10. Giacino JT, Kalmar K. Diagnostic and prognostic guidelines for the vegetative and minimally conscious states. *Neuropsychol Rehabil*. 2005;15(3–4):166–174. doi: 10.1080/09602010443000498.
11. Laureys S, Celesia GG, Cohadon F, et al. Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome. *BMC Med*. 2010;8:68. doi: 10.1186/1741-7015-8-68.
12. Schnakers C, Vanhaudenhuyse A, Giacino J, et al. Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment. *BMC Neurol*. 2009;9:35. doi: 10.1186/1471-2377-9-35.
13. Schnakers C. Clinical assessment of patients with disorders of consciousness. *Arch Ital Biol*. 2012;150(2–3):36–43. doi: 10.4449/aib.v150i2.1371.
14. Giacino JT, Kalmar K, Whyte J. The JFK Coma Recovery Scale-Revised: measurement characteristics and diagnostic utility. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004;85(12):2020–2029. doi: 10.1016/j.apmr.2004.02.033.
15. Seel RT, Sherer M, et al. American Congress of Rehabilitation Medicine BI-ISIGDoCTF. Assessment scales for disorders of consciousness: evidence-based recommendations for clinical practice and research. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010;91(12):1795–1813. doi: 10.1016/j.apmr.2010.07.218.
16. Di H, Nie Y, Hu X, et al. Assessment of visual fixation in vegetative and minimally conscious states. *BMC Neurol*. 2014;14:147. doi: 10.1186/1471-2377-14-147.
17. Vanhaudenhuyse A, Schnakers C, Bredart S, Laureys S. Assessment of visual pursuit in post-comatose states: use a mirror. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(2):223. doi: 10.1136/jnnp.2007.121624.
18. Giacino JT, Fins JJ, Laureys S, Schiff ND. Disorders of consciousness after acquired brain injury: the state of the science. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(2):99–114. doi: 10.1038/nrneuro.2013.279.
19. Bruno MA, Majerus S, Boly M, et al. Functional neuroanatomy underlying the clinical subcategorization of minimally conscious state patients. *J Neurol*. 2012;259(6):1087–1098. doi: 10.1007/s00415-011-6303-7.
20. Schiff ND. Measurements and models of cerebral function in the severely injured brain. *J Neurotrauma*. 2006;23(10):1436–1449. doi: 10.1089/neu.2006.23.1436.
21. Qin P, Wu X, Huang Z, et al. How are different neural networks related to consciousness? *Ann Neurol*. 2015;78(4):594–605. doi: 10.1002/ana.24479.
22. Qin P, Di H, Liu Y, et al. Anterior cingulate activity and the self in disorders of consciousness. *Hum Brain Mapp*. 2010;31(12):1993–2002. doi: 10.1002/hbm.20989.
23. Hannawi Y, Lindquist MA, Caffo BS, et al. Resting brain activity in disorders of consciousness: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2015;84(12):1272–1280. doi: 10.1212/WNL.0000000000001404.
24. Koch C, Massimini M, Boly M, Tononi G. Neural correlates of consciousness: progress and problems. *Nat Rev Neurosci*. 2016;17(5):307–321. doi: 10.1038/nrn.2016.22.
25. Kondziella D, Friberg CK, Frokjaer VG, et al. Preserved consciousness in vegetative and minimal conscious states: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(5):485–492. doi: 10.1136/jnnp-2015-310958.
26. Thibaut A, Bruno MA, Chatelle C, et al. Metabolic activity in external and internal awareness networks in severely brain-damaged patients. *J Rehabil Med*. 2012;44(6):487–494. doi: 10.2340/16501977-0940.
27. Vanhaudenhuyse A, Noirhomme Q, Tshibanda LJ, et al. Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients. *Brain*. 2010;133(1):161–171. doi: 10.1093/brain/awp313.
28. Фуфаева Е.В. Применение фМРТ у детей в сниженных состояниях сознания после повреждения головного мозга / *Нейрореабилитация: Сборник материалов конгресса*. — М.; 2016. — С. 32. [Fufaeva EV. Primenenie fMRT u detei v snizhenykh sostoyaniyakh soznaniya posle povrezhdeniya golovnoego mozga. In: *Neirokeabilitatsiya: Sbornik materialov kongressa*. Moscow; 2016. p. 32. (In Russ).]
29. Owen AM, Coleman MR, Boly M, et al. Detecting awareness in the vegetative state. *Science*. 2006;313(5792):1402. doi: 10.1126/science.1130197.
30. Monti MM, Vanhaudenhuyse A, Coleman MR, et al. Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness. *N Engl J Med*. 2010;362(7):579–589. doi: 10.1056/NEJMoa0905370.
31. Bekinschtein TA, Peeters M, Shalom D, Sigman M. Sea slugs, subliminal pictures, and vegetative state patients: boundaries of consciousness in classical conditioning. *Front Psychol*. 2011;2:337. doi: 10.3389/fpsyg.2011.00337.

32. Boly M, Faymonville ME, Peigneux P, et al. Cerebral processing of auditory and noxious stimuli in severely brain injured patients: differences between VS and MCS. *Neuropsychol Rehabil.* 2005;15(3–4):283–289. doi: 10.1080/09602010443000371.
33. Boly M, Faymonville ME, Peigneux P, et al. Auditory processing in severely brain injured patients: differences between the minimally conscious state and the persistent vegetative state. *Arch Neurol.* 2004;61(2):233–238. doi: 10.1001/archneur.61.2.233.
34. Boly M, Garrido MI, Gosseries O, et al. Preserved feedforward but impaired top-down processes in the vegetative state. *Science.* 2011;332(6031):858–862. doi: 10.1126/science.1202043.
35. Heiss WD. PET in coma and in vegetative state. *Eur J Neurol.* 2012;19(2):207–211. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03489.x.
36. Laureys S, Faymonville ME, Luxen A, et al. Restoration of thalamocortical connectivity after recovery from persistent vegetative state. *Lancet.* 2000;355(9217):1790–1791. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02271-6.
37. Stender J, Kupers R, Rodell A, et al. Quantitative rates of brain glucose metabolism distinguish minimally conscious from vegetative state patients. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015;35(1):58–65. doi: 10.1038/jcbfm.2014.169.
38. Phillips CL, Bruno MA, Maquet P, et al. “Relevance vector machine” consciousness classifier applied to cerebral metabolism of vegetative and locked-in patients. *Neuroimage.* 2011;56(2):797–808. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.05.083.
39. Кондратьева Е.А., Иванова Н.Е., Кондратьев С.А., Рыжкова Д.В. Вегетативное состояние (синдром безответного бодрствования) – результаты позитронно-эмиссионной томографии с 18 фтордезоксиглюкозой / V Международная конференция «Фундаментальные и прикладные аспекты восстановления сознания после травмы мозга: междисциплинарный подход»; Июнь 30 – Июль 1, 2016; Нижний Новгород. [Kondratieva EA, Ivanova NE, Kondratiev SA, Ryzhkova DV. Vegetative state (unresponsive wakefulness syndrome) - results of 18-F-FDG (18F-фтордезоксиглюкоза) PET. (Conference proceedings) V International conference «Mental recovery after traumatic brain injury: a multidisciplinary approach»; 2016 Jun 30 – Jul 1; Nizhny Novgorod. (In Russ).] Доступно по: <http://www.nsi.ru/presscenter/events/in/12689/>. Ссылка активна на 12.06.2016.
40. Stender J, Gosseries O, Bruno MA, et al. Diagnostic precision of PET imaging and functional MRI in disorders of consciousness: a clinical validation study. *Lancet.* 2014;384(9942):514–522. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60042-8.
41. Soddu A, Gómez F, Heine L, et al. Correlation between resting state fMRI total neuronal activity and PET metabolism in healthy controls and patients with disorders of consciousness. *Brain Behav.* 2016;6(1):e00424. doi: 10.1002/brb3.424.
42. Bruno MA, Vanhauzenhuyse A, Thibaut A, et al. From unresponsive wakefulness to minimally conscious PLUS and functional locked-in syndromes: recent advances in our understanding of disorders of consciousness. *J Neurol.* 2011;258(7):1373–1384. doi: 10.1007/s00415-011-6114-x.
43. Rosanova M, Gosseries O, Casarotto S, et al. Recovery of cortical effective connectivity and recovery of consciousness in vegetative patients. *Brain.* 2012;135(4):1308–1320. doi: 10.1093/brain/awr340.
44. Нейрофизиология комы и нарушения сознания: (анализ и интерпретация клинических наблюдений) / Под ред. В.В. Гнездицкого, М.А. Пирадова. — Иваново: Нейрософт; ПресСто; 2015. — 524 с. [Gnezditskii VV, Piradov MA (editors). *Neirofiziolgiya komy i narusheniya soznaniya: (analiz i interpretatsiya klinicheskikh nablyudenii)*. Ivanovo: Neurosoft; PresSto; 2015. 524 p. (In Russ).]
45. Крыжановский Г.Н. Детерминантные структуры в патологии нервной системы: Генератор. механизмы нейропатол. синдромов. — М.: Медицина; 1980. — 358 с. [Kryzhanovskii GN. *Determinantnye struktury v patologii nervnoi sistemy: Generator. mekhanizmy neiropatol. sindromov*. Moscow: Meditsina; 1980. 358 p. (In Russ).]
46. Pistoia F, Sacco S, Sara M, et al. Intrathecal baclofen: effects on spasticity, pain, and consciousness in disorders of consciousness and locked-in syndrome. *Curr Pain Headache Rep.* 2015;19(1):466. doi: 10.1007/s11916-014-0466-8.

280

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Кондратьева Екатерина Анатольевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, невролог отделения анестезиологии и реанимации РНХИ им. А.Л. Поленова (филиала ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России)
Адрес: 191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12, тел.: +7 (812) 272-17-59, e-mail: eak2003@mail.ru

Авдюнина Ирина Александровна, кандидат медицинских наук, заместитель директора по научной работе ФГБНУ «Госпиталь для инкурабельных больных – Научный лечебно-реабилитационный центр»
Адрес: 141534, Московская область, Солнечногорский район, с/п Соколовское, деревня Лыткино, д. 777, тел.: +7 (495) 641-30-06, e-mail: aim13@list.ru

Кондратьев Анатолий Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения анестезиологии и реанимации РНХИ им. А.Л. Поленова (филиала ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России)
Адрес: 191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12, тел.: +7 (812) 272-17-59

Улитин Алексей Юрьевич, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой нейрохирургии с курсом неврологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, директор РНХИ им. А.Л. Поленова
Адрес: 191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12, тел.: +7 (812) 272-17-59

Иванова Наталья Евгеньевна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, невролог отделения хирургии сосудов головного мозга РНХИ им. А.Л. Поленова (филиала ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России)
Адрес: 191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12 тел.: +7 (812) 272-17-59, e-mail: info@nsi.ru

Петрова Марина Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник ФГБНУ «Госпиталь для инкурабельных больных – Научный лечебно-реабилитационный центр»
Адрес: 141534, Московская область, Солнечногорский район, с/п Соколовское, деревня Лыткино, д. 777, тел.: +7 (495) 641-30-06, e-mail: mail@retrovamv.ru

Лугинина Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, начальник научно-организационного отдела ФГБНУ «Госпиталь для инкурабельных больных – Научный лечебно-реабилитационный центр»
Адрес: 141534, Московская область, Солнечногорский район, с/п Соколовское, деревня Лыткино, д. 777, тел.: +7 (495) 641-30-06, e-mail: lugininaev@gmail.com

Гречко Андрей Вячеславович, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБНУ «Госпиталь для инкурабельных больных – Научный лечебно-реабилитационный центр»
Адрес: 141534, Московская область, Солнечногорский район, с/п Соколовское, деревня Лыткино, д. 777, тел.: +7 (495) 641-30-06, e-mail: avg-2007@yandex.ru