

Изменения сетей покоя фМРТ у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой при терапевтической ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (клиническое наблюдение)

А. С. Зигмантович^{1*}, Е. В. Шарова¹, М. М. Копачка², А. С. Смирнов²,
Е. В. Александрова², Ю. В. Котович³, Я. И. Деза-Эрайя (Y. I. Deza-Araujo)⁴,
М. В. Штерн^{1,5}, Е. М. Трошина², И. Н. Пронин²

¹ Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН,
Россия, 117485, г. Москва, ул. Бултерова, д. 5А

² Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко Минздрава России,
Россия, 125047, г. Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, д. 16

³ Национальный исследовательский ядерный университет «Московский инженерно-физический институт»,
Россия, 115409, г. Москва, ул. Каширское ш., д. 31

⁴ Швейцарский центр аффективных наук, Лаборатория поведенческой неврологии
и визуализации сознания, факультет нейробиологии, Медицинская школа, Женевский университет,
Швейцария, 1202, г. Женева, ул. Шмен-де-Майнс, д. 9

⁵ Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии (ФНКЦ РР),
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

Для цитирования: А. С. Зигмантович, Е. В. Шарова, М. М. Копачка, А. С. Смирнов, Е. В. Александрова, Ю. В. Котович, Я. И. Деза-Эрайя (Y. I. Deza-Araujo), М. В. Штерн, Е. М. Трошина, И. Н. Пронин. Изменения сетей покоя фМРТ у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой при терапевтической ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (клиническое наблюдение). *Общая реаниматология*. 2022; 18 (2): 53–64. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-2-53-64> [На русск. и англ.]

Резюме

Тяжелая черепно-мозговая травма (ТЧМТ), сопровождающаяся нарушением сознания в форме затяжных посткоматозных бессознательных состояний (ПКБС), относится к числу актуальных медико-социальных проблем, обуславливающих высокую инвалидизацию или летальность пациентов во всем мире. Трудности восстановления пациентов обосновывают необходимость разработки дополнительных нейрореабилитационных подходов, включая методы нейромодуляции, а также поиск объективных маркеров эффективности лечения.

Цель исследования. Оценить влияние терапевтической ритмической транскраниальной стимуляции (рТМС) на сети покоя фМРТ (resting state networks — RSN) при ПКБС после ТЧМТ.

Материалы и методы. Проанализировали индивидуальные RSN фМРТ у трех пациентов с ПКБС до и после курсовой рТМС, выполненной в разные сроки после ТЧМТ и с разной эффективностью лечения. Оценивали топографию и количественные характеристики сетей (сеть DMN, сенсомоторная, управляющих функций, лобно-теменные (левая и правая), аудиторная, речевая), наиболее значимых для восстановления сознания по данным литературы.

Результаты. Выявили тенденцию к нормализации топографии RSN, а также увеличение интегрального показателя сетевой интенсивности у двух из трех пациентов с выраженным повышением уровня сознания после курсовой рТМС.

Заключение. На примере индивидуальных наблюдений показали перспективность рТМС в качестве лечебного воздействия, а также оценки RSN фМРТ — как объективного диагностического подхода при ПКБС вследствие ТЧМТ.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма; бессознательные состояния; нейронные сети покоя; фМРТ; рТМС

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Changes in Resting fMRI Networks in Patients with Severe Traumatic Brain Injury During Therapeutic Rhythmic Transcranial Magnetic Stimulation (Case Report)

Alexandra S. Zigmantovich^{1*}, Elena V. Sharova¹, Miroslav M. Kopachka²,
Alexandr S. Smirnov², Evgeniya V. Alexandrova², Yulia V. Kotovich³, Yacila I. Deza-Araujo⁴,
Marina V. Stern^{1,5}, Elena M. Troshina², Igor N. Pronin²

Адрес для корреспонденции:

Александра Сергеевна Зигмантович
E-mail: alexzig@ihna.ru

Correspondence to:

Alexandra S. Zigmantovich
E-mail: alexzig@ihna.ru

¹ Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, RAS,
5A Butlerova Str., Moscow 117485, Russia

² N. N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia
16 Tverskaya-Yamskaya 4th Str., 125047 Moscow, Russia

³ National Research Nuclear University, Moscow Engineering Physics Institute,
31, Kashirskoe shosse Str., Moscow 115409, Russia

⁴ Swiss Center for Affective Sciences, Laboratory for Behavioral Neurology and Imaging of Cognition,
Department of Neuroscience, Medical School, University of Geneva,
9 Chemin des Mines Str., Geneva, 1202, Switzerland

⁵ Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation,
25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

Summary

Severe traumatic brain injury (TBI) accompanied by impaired consciousness manifesting as prolonged postcoma unawareness (PCU) is one of the current medical and social problems causing high morbidity and mortality worldwide. Difficult recovery of such patients necessitates the development of additional neurorehabilitation approaches, including neuromodulation methods, as well as the search for objective markers of treatment efficacy.

Aim of the study: to evaluate the effect of therapeutic rhythmic transcranial magnetic stimulation (rTMS) on fMRI resting state networks (RSN) in PCU after severe TBI.

Materials and Methods. We analyzed individual fMRI RSN in three patients with PCU before and after a course of rTMS performed at different timepoints after severe TBI and with different efficacy of treatment. We assessed the topography and quantitative characteristics of the networks (DMN, sensorimotor, control functions, left and right fronto-parietal, auditory, and speech) known to be most significant for recovery of consciousness.

Results. We found a trend toward normalization of RSN topography as well as an increase in the integral index of network intensity in two of three patients with a distinct increase in consciousness after a course of rTMS.

Conclusion. Using case observations, we have demonstrated the therapeutic efficacy of rTMS and feasibility of using fMRI RSN as a reliable diagnostic approach in PCU following severe TBI.

Keywords: *craniocerebral trauma; unawareness; resting neural networks; fMRI; rTMS*

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

Full text of the article in Eng. on www.reanimatology.com

Введение

Тяжелая черепно-мозговая травма (ТЧМТ), сопровождающаяся нарушением сознания и двигательной активности, относится к числу актуальных медико-социальных проблем, обуславливающих высокую инвалидизацию или летальность пациентов во всем мире [1, 2]. Характерным для ТЧМТ является угнетение сознания в виде комы и высокий риск формирования затяжных (хронических) посткоматозных бессознательных состояний (ПКБС) [3, 4]. При этом оценка сохранности когнитивных функций, а также потенциала восстановления психической деятельности в целом является весьма значимой в динамике лечения и нейрореабилитации.

К числу ПКБС относят следующие непосредственно после комы и сменяющие друг друга этапы, начинающиеся с первого посткоматозного открывания глаз больного и заканчивающиеся появлением контакта с ним (чаще всего в виде отчетливого выполнения инструкций) [3, 5–7]. Для количественной характеристики ПКБС используется ряд разработанных клинических шкал, востребованность которых определяется углом зрения и этапом исследования данной проблемы [7–10].

К настоящему времени опубликованы несколько международных рекомендаций по лече-

нию данной категории пациентов [7, 11]. Вместе с тем, значительные сложности их восстановления обосновывают поиски и разработку дополнительных нейрореабилитационных подходов, к числу которых относятся и методы нейромодуляции [4]. В последнее десятилетие в клинической практике в качестве нейромодуляторного воздействия применяется транскраниальная электрическая и магнитная стимуляция [12, 13]. В основе терапевтического использования рТМС лежит свойство изменять уровень корковой возбудимости, вызывая деполяризацию нейронов с последующим появлением и распространением потенциала действия (ПД) [14, 15]. Показаны также сопряженные с рТМС изменения гемодинамики, продукции нейротрофических факторов, активности нейротрансмиттеров [13].

Использование рТМС представляется весьма перспективным для нейрореабилитации пациентов с нарушениями сознания и двигательной сферы после ТЧМТ [16]. По данным литературы, а также по опыту собственных исследований, значительным позитивным потенциалом обладает стимуляция лобных отделов полушарий (зоны Fz, F3–F4 либо F3 в соответствии с международной схемой наложения электродов 10–20% в электроэнцефалографии) [17–19]. Эффективность стимуляции

этих областей может объясняться, в том числе, и тем обстоятельством, что лобные корковые зоны относятся к числу ключевых в обеспечении так называемых управляющих функций (executive functions), осуществляющих инициацию, планирование, регуляцию и контроль любой целенаправленной деятельности [20, 21].

Вместе с тем, довольно сложный механизм действия рТМС, особенно в условиях вариативного характера повреждения головного мозга, определяет возможные индивидуальные различия церебральных ответов пациентов с ТЧМТ на это лечебное воздействие. К числу дискуссионных относится вопрос о времени включения рТМС в процесс нейрореабилитации, в частности, в ранние сроки после ТЧМТ, на фоне проводимой интенсивной терапии.

Исследование системных церебральных реакций, сопутствующих рТМС, а также контроль эффективности стимуляции обуславливают необходимость привлечения объективных информативных показателей функционирования головного мозга.

Широко распространенными сегодня являются представления о нейросетевой структурно-функциональной организации деятельности головного мозга [22], а также об анализе сетей фМРТ, зарегистрированных в состоянии покоя [23], как информативном подходе для ее исследования. Формирование сетей покоя (resing state networks — RSN) обусловлено высокой скоррелированностью во времени межрегиональных гемодинамических сигналов [24]. Описаны от 7 до 15 функциональных RSN, наиболее характерных для здоровых людей [23, 25], но нарушаемых при церебральной патологии, включая черепно-мозговую травму [26]. Ряд RSN рассматривается в литературе в качестве наиболее значимых для восстановления сознания при ПКБС. К их числу относят сети Default Mode Network (сеть режима по умолчанию или DMN), управляющих функций (или исполнительного контроля), латеральные лобно-теменные, аудиторную (слуховую), сенсомоторную, зрительную, salience (сеть выявления значимости) [27, 28] и, вероятно, речевую [29, 30] (рис. 1).

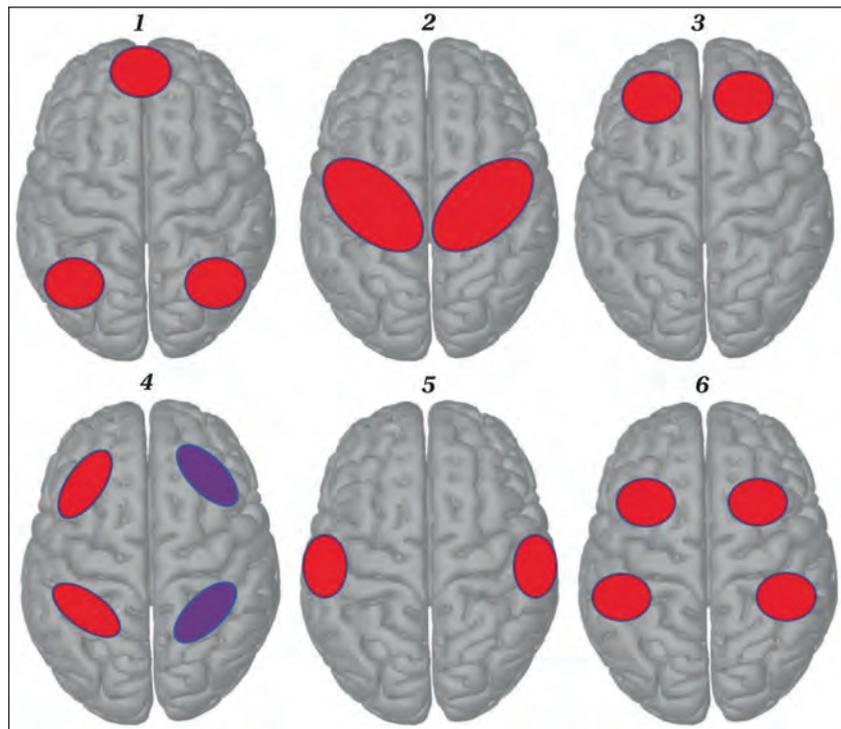


Рис. 1. Схематическое изображение полушарных проекций сетей покоя фМРТ, относимых к числу значимых для восстановления угнетенного сознания.

Примечание. 1 — сеть DMN; 2 — сенсомоторная; 3 — управляющих функций (или исполнительного контроля); 4 — лобно-теменные (левая и правая); 5 — аудиторная; 6 — речевая.

В серии наших предшествующих исследований разработали алгоритм группового и индивидуального анализа сетей покоя фМРТ (resing state networks — RSN) на основе программного обеспечения ICA FSL [31]. Показали его информативность для оценки RSN в норме и при ТЧМТ [31, 32].

Данная работа направлена на изучение изменений сетевой организации головного мозга пациентов с ТЧМТ, сопровождающейся расстройствами сознания и двигательной активности, под влиянием терапевтической рТМС. Основное внимание уделено RSN, представленным на рис. 1.

Целью являлась оценка влияния терапевтической ритмической транскраниальной стимуляции (рТМС) на сети покоя фМРТ (resing state networks — RSN) при ПКБС после ТЧМТ.

Решали следующие задачи: 1) Определить общие тенденции в изменениях RSN фМРТ пациентов с ТЧМТ под влиянием рТМС. 2) Выявить особенности изменений RSN фМРТ, сопряженные с клиническим эффектом рТМС.

Материал и методы

Исследования выполнили у трех пациентов (двое мужчин и одна женщина), перенесших ТЧМТ с формированием посткоматозного бессознательного состояния (табл. 1). Текущее клиническое состояние и уровень сознания оценивали по шкале

Таблица 1. Характеристика уровня сознания пациентов до и после курсовой рТМС.

Пациент	Регистрируемые показатели каждого пациента							
	Пол	Возраст	Срок после травмы	Состояние перед рТМС по шкалам		Количество сеансов рТМС	Состояние после рТМС по шкалам	
				Добро-хотовой	восстановления после комы		Доброхотовой	восстановления после комы
М.	М	34	17 дней	BC	UWS	5	АКМ-МПП	MCS+
Б.	Ж	35	17 мес	АКМ	MCS-	6	МПП	MCS+
Яш.	М	31	4,5 года	АКМ	MCS-	10	АКМ	MCS-

Примечание. UWS — синдром ареактивного бодрствования; MCS- — состояние минимального проявления сознания без выполнения инструкций; MCS+ — состояние минимального проявления сознания с выполнением инструкций; BC — вегетативное состояние; АКМ — акинетический мутизм; МПП — мутизм с пониманием речи.

CRS-R [9], а также по стадиям восстановления психической деятельности [33]. Согласно этой оценке, на момент 1-го исследования один пациент находился в состоянии ареактивного бодрствования (unresponsive wakefulness syndrome, UWS) или в вегетативном состоянии, двое — в состоянии MCS- или в состоянии акинетического мутизма (произвольная фиксация взгляда без выполнения инструкций и речевой продукции). Двигательный дефект в форме гемипареза оценивали по шкале мышечной силы [34]. Все пациенты дышали самостоятельно, без кислородной поддержки.

Отсутствие в настоящее время общепринятых стандартов терапевтической рТМС пациентов с ТЧМТ [13] обосновывает правомерность поиска новых и совершенствования уже имеющихся алгоритмов стимуляции. В данной работе использовали протокол, разработанный ранее [19]. Стимуляцию выполняли на аппарате MagPro×100 фирмы MagVenture, посредством восьмиобразного койла В-70. У каждого пациента проводили курсовую рТМС зон F3 и F4 по системе ЭЭГ 10–20% (левая и правая дорсолатеральная префронтальная кора соответственно). Длительность курса ТМС варьировала от 5 до 10 сеансов. Один сеанс рТМС включал от 1000 до 4000 импульсов с 50% максимальной мощностью стимулятора (ММС). Порог определяли по принятой в клинике методике диагностической рТМС, выполнявшейся до курсовой стимуляции: двусторонняя стимуляция моторной коры (M1) и области шеи (CVII). Диапазон частот рТМС, который варьировал от 1 до 10 Гц, подбирали для каждого пациента индивидуально, что было обусловлено анатомическими особенностями зоны поражения, а также динамикой функционального состояния, контролируемого по данным клинического наблюдения и ЭЭГ. Стимуляцию проводили на фоне индивидуально назначенной, непрерываемой и неизменяемой схемы лечения, которая включала антикоагулянтные/антиагрегантные, нейрометаболические и гастропротективные препараты, а также профилактические дозы антиконвульсантов.

После курсовой рТМС у двух пациентов отметили качественное улучшение состояния, у одного — изменений клинического состояния не выявили (табл. 1).

До и после курсовой рТМС в «Отделении рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики

ФГАУ НМИЦН им. ак. Н. Н. Бурденко» МЗ РФ записывали фМРТ 3.0 Тл на магнитно-резонансном томографе General Electric Signa HDxt (США) в состоянии покоя с закрытыми глазами в течение 10 мин 12 сек.

Для получения структурных данных (в объеме всего мозга) использовали импульсную последовательность 3D FSPGR (BRAVO). TR = 8,8 мс, TE = 3,5 мс, толщина среза = 1 мм, FOV = 250 мм, матрица изображения 256×256, размер воксела 0,97×0,97×1,0 мм. Для получения функциональных данных использовали эхопланарную последовательность Спиновое ЭХО (BOLD T2). TR = 2000 мс, TE = 30 мс, толщина среза = 3 мм, FOV 250 мм, матрица изображения 128×128, размер воксела 1,95×1,95×3 мм. В каждой временной серии получили 300 наборов функциональных объемов, каждый из которых содержал 24–40 аксиальных срезов, захватывающих весь головной мозг. Время сканирования одного функционального объема — 2 секунды. Общее число срезов в функциональной серии составляло 7000–12000.

Во время регистрации фМРТ проводили первичный контроль качества получаемых гемодинамических сигналов, автоматическую коррекцию уровня шума, а также оценку качества блоковых записей по присутствию двигательных артефактов (отличное, хорошее, плохое). В последнем случае сканирование прерывали и исследование начинали заново. Все исследования выполняли без анестезиологического пособия.

Выходные данные экспериментов записывали в формате DICOM с последующей конвертацией в NIFTI и обработкой в программном обеспечении FM-RIB Software Library (FSL) [31].

В процессе обработки проводили удаление артефактов, связанных с низкочастотным шумом и коррекцию артефактов движения, далее — преобразование функциональных данных в стандартное пространство (анатомическая структура головного мозга), а затем, посредством инструмента MELODIC-ICA-анализ фМРТ RS.

В серии специальных исследований установили целесообразность ограничения числа сетей на уровне 60: при N > 60 или отсутствии ограничения основные RSN в норме становились фрагментированными.

Полученные покомпонентные данные накладывали на индивидуальные изображения мозга в аксиальной, фронтальной и сагиттальной плоскостях.

В результате у каждого пациента выделяли некоторое количество групп вокселей (крупномасштабных сетей), имеющих статистически независимые показатели динамики BOLD-сигнала. Порог значимости для выделения независимых компонентов $p \leq 0,01$. Поправку на множественность сравнений производили автоматически при снижении значения p ниже уровня 0,05. Затем выделенные сети визуализировали в объемном изображении мозга каждого пациента.

Три независимых эксперта (нейрофизиолог, рентгенолог, невролог) участвовали в верификации индивидуальных RSN пациентов, учитывая опыт подобных исследований у здоровых испытуемых [31] и пациентов с ТЧМТ [32]. Верификацию компонентов каждой сети проводили с помощью программного пакета AAL (Anatomical Automatic Labeling).

Для количественной оценки скоррелированной активности шести фМРТ сетей покоя (рис. 1) использовали такие интегральные показатели, рекомендованные разработчиками FSL, как число вокселей, их объем (см^3) и максимальная интенсивность. Их рассчитывали автоматически с помощью набора консольных команд FSL. Следует уточнить, что интенсивность относится к числу статистических показателей активности сети, который соответствует величине F -критерия Фишера. Единица измерения интенсивности — безразмерная величина, устанавливаемая программно. Величина F отображается в соответствии с градуальной цветовой или черно-белой шкалой, где яркость или цвет соответствует значению F -критерия: мах интенсивность — максимуму, минимальное значение — для значения F -критерия, соответствующего $p=0,01$. Значения F для $p >$ минимального уровня значимости не отображаются при совмещении анатомических и функциональных 3D данных.

Исследования выполняли в соответствии с принципами Хельсинской декларации, после получения информированного согласия и одобрения этическим комитетом ФГАУ «НМИЦН», ИВНД и НФ РАН.

Результаты и обсуждение

Наблюдение 1. Пациент М., 34 лет, перенес автодорожную открытую ТЧМТ с ушибом головного мозга тяжелой степени, диффузным аксональным повреждением (ДАП) со множественными точечными геморрагическими очагами, а также с субарахноидальным кровоизлиянием (данные МРТ). Последовавшая за повреждением 8-дневная кома сменилась ПКБС.

На момент фМРТ исследования до рТМС (17 дней после травмы), по данным неврологического осмотра уровень сознания пациента — резко снижен, оценили, как UWS по шкале CRS-R или вегетативное состояние согласно стадиям [33]. Двигательная сфера: пирамидный тетрапарез с повышением мышечного тонуса

в левой руке. Движения в конечностях в пределах 2 баллов, чуть больше справа. Стволовая симптоматика с уровня среднего мозга, моста.

Второе фМРТ исследование выполнили через 34 дня после травмы, на 5-й день после курсовой (5 сеансов) терапевтической рТМС: 1 в зоне F3, еще 4 билатерально F3–F4. В сфере сознания состояние оценивали, как MCS+ по шкале CRS-R или переходное между АКМ и МПР, согласно стадиям [33]: произвольная фиксация взгляда, неустойчивое выполнение инструкций. По оценке двигательной сферы — движения в левой руке в пределах 3 баллов, в правой руке 2 балла, в ногах 3 балла, чуть лучше удерживал согнутую правую ногу.

На рис. 2 представили изображения RSN фМРТ (из числа перечисленных в методике) пациента М., выявленные до (рис. 2, *a*) и после рТМС (рис. 2, *b*) на идентичных срезах мозга (сагиттальном и горизонтальных).

До стимуляции удалось верифицировать компоненты лишь 3-х из 6 исследуемых сетей: DMN, сенсомоторной и аудиторной. При этом даже идентифицированные сети отличны от нормы, прежде всего своей асимметричностью. В сети DMN (рис. 2, *a 1*) доминировал левополушарный затылочный компонент при выраженной редукции лобного. Сенсомоторная сеть (рис. 2, *a 2*) была представлена активированными компонентами в глубинных отделах правого полушария. Аудиторная (рис. 2, *a 3*) — левосторонней активацией в базальных отделах.

После стимуляции обращало на себя внимание повышение интенсивности уже имеющихся RSN, подтвержденное количественно (табл. 2), с изменениями их пространственной организации. Так, отмечали усилившуюся билатеральную активацию переднего (лобного) компонента сети DMN (рис. 2, *b 1*), а также моторной коры обоих полушарий сенсомоторной сети (рис. 2, *b 2*). Наблюдали распространенную активацию правополушарного компонента аудиторной сети (рис. 2, *b 3*). Кроме того, выявили компоненты двух RSN, отсутствовавших до стимуляции: левополушарный задне-височный — речевой сети (рис. 2, *b 4*), а также основные составляющие правой лобно-теменной сети (рис. 2, *b 5*). Все отмеченные изменения активации RSN, обусловленные синхронизацией гемодинамических сигналов, касаются сетевых компонентов, близких к зонам стимуляции.

Наблюдение 2. Пациентка Б., 35 лет, перенесла ТЧМТ с преимущественно правосторонним повреждением мозга (ушибом тяжелой степени с формированием внутримозговой гематомы правой лобной доли с последующей декомпрессивной трепанацией черепа в лобно-височно-теменной области спра-

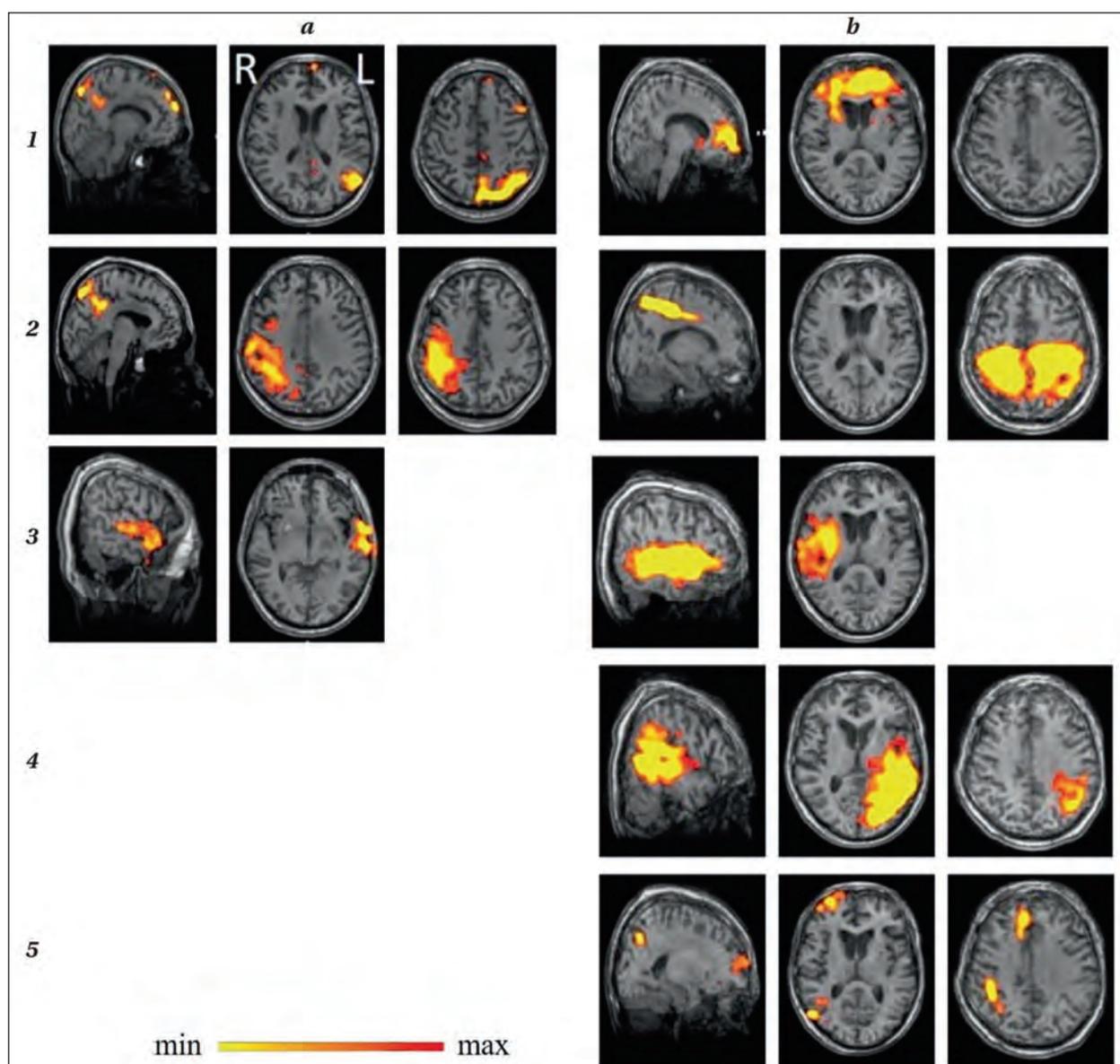


Рис. 2. Динамика фМРТ сетей покоя у пациента М.

Примечание. *a* — до терапевтической рТМС; *b* — через 5 дней после курсовой рТМС. 1 — сеть DMN; 2 — сенсомоторная; 3 — аудиторная; 4 — речевая; 5 — лобно-теменная.

ва и удалением гематомы), последующим воспалительным процессом (менингоэнцефалит, вениткулит с исходом в посттравматическую поствоспалительную мультилокулярную гидроцефалию с последующим вентрикуло-перитониальным шунтированием), пребывавшая в длительном ПКБС спустя 17 месяцев после травмы.

На момент исследования до рТМС уровень сознания по шкале CRS-R оценивали как MCS-, проявлявшийся в форме АКМ (произвольная фиксация взора без выполнения инструкций и речевой продукции) [33]. В двигательной сфере выявляли грубый тетрапарез с повышением мышечного тонуса и снижением рефлексов. На МР-томограммах (рис. 3) визуализировали преимущественные патологические

изменения правого полушария головного мозга (викарное расширение правого бокового желудочка и умеренная латеральная дислокация боковых желудочков вправо) с нарушением анатомических соотношений мозговых структур. В левой лобной доле, в проекции переднего контура прецентральной извилины, определяли также небольшой участок измененной мозговой ткани, вероятно, геморрагической природы.

Спустя 9 дней, после 6 сеансов рТМС (5 в зоне F3, 1 — F4), отметили положительные изменения в сфере сознания: MCS+ по шкале CRS-R, или переход к состоянию мутизма с пониманием речи (т. е. выполнение отдельных

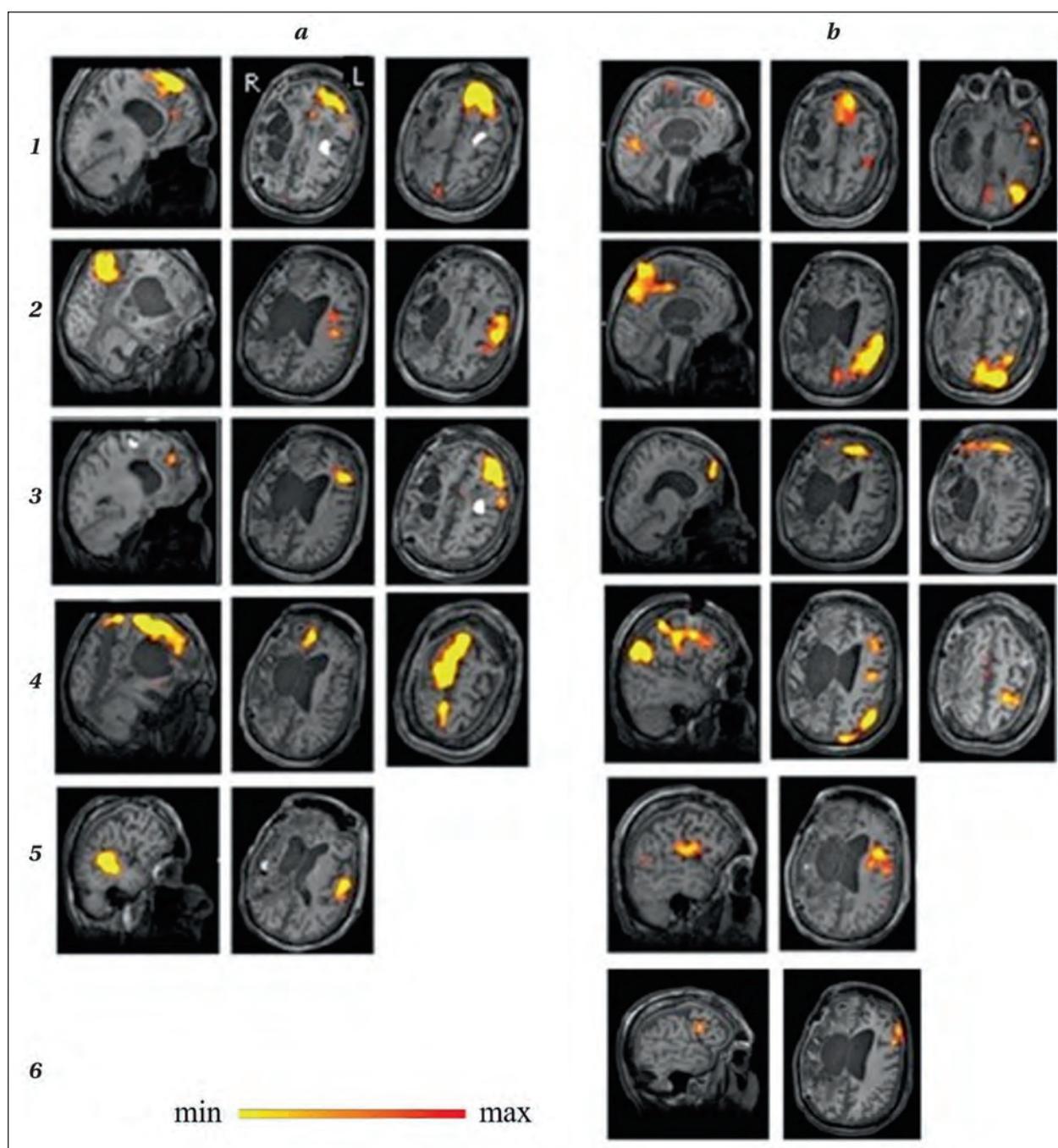


Рис. 3. Динамика сетей фМРТ покоя пациентки Б.

Примечание. *a* — до курсовой терапевтической рТМС; *b* — после стимуляции. Сети фМРТ покоя: 1 — DMN; 2 — сенсомоторная; 3 — сеть управляющих функций (исполнительного контроля); 4 — лобно-теменная; 5 — аудиторная; 6 — речевая, лобный компонент.

инструкций) согласно [33]. В двигательной сфере сохранялся грубый тетрапарез, но уже с легким повышением мышечного тонуса и рефлексов. Впервые с момента травмы пациентка Б. по просьбе поднимала и опускала правую руку.

На рис. 3 представили изображения перечисленных в методике RSN фМРТ пациентки Б. до (рис. 3, *a*) и после рТМС (рис. 3, *b*) на идентичных срезах мозга (сагиттальном и горизонтальных).

До стимуляции выявили из 5 исследуемых RSN: DMN, сенсомоторная, управляющих функций, аудиторная, лобно-теменная, которые, однако, резко отличались от нормы. Обращала на себя внимание выраженная асимметричность всех сетей с активацией компонентов главным образом в левом (более сохранном структурно) полушарии, а также — их дезорганизацией. Сеть DMN характеризовалась разнесенной во времени синхронизацией переднего (лобного)

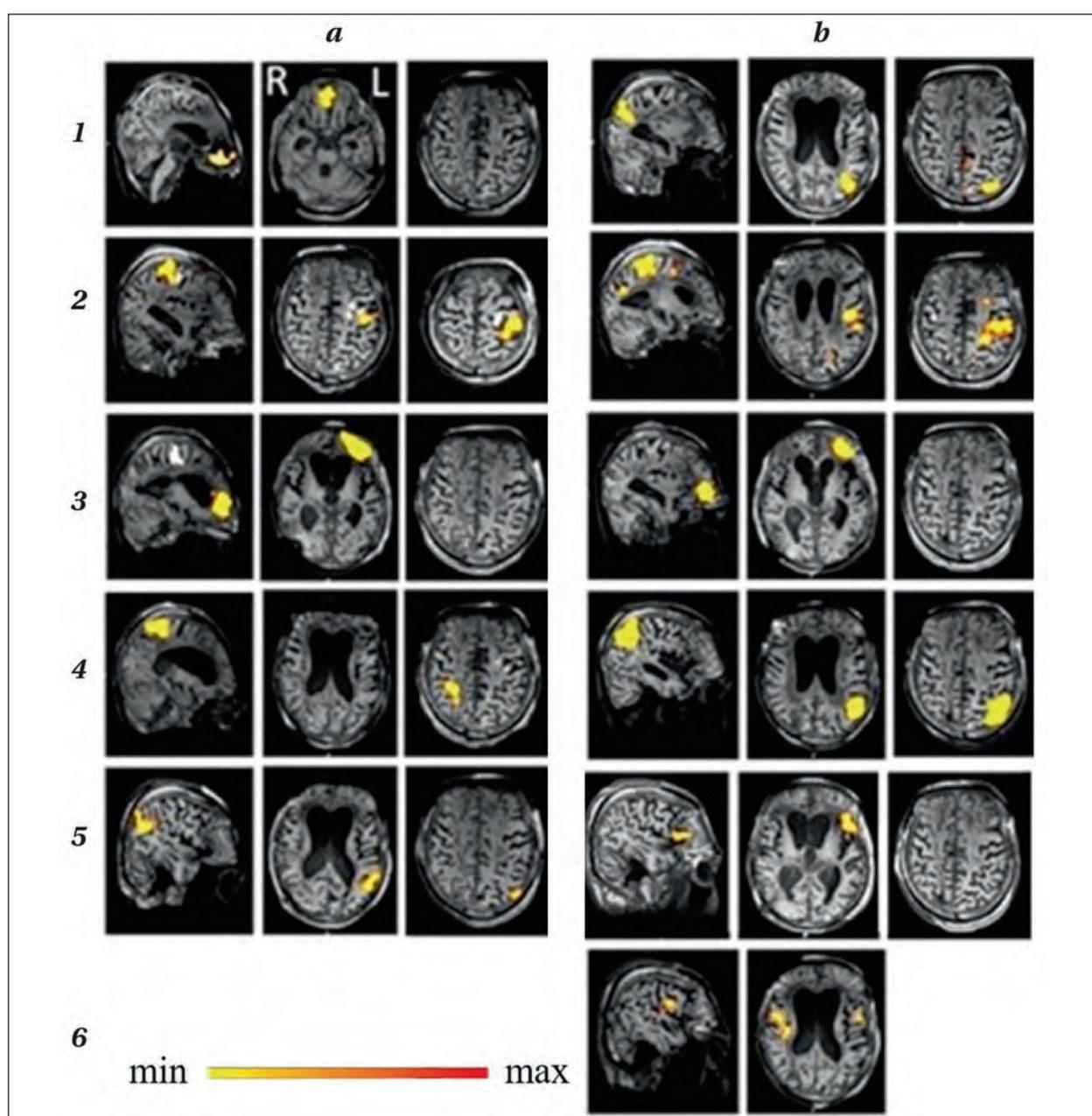


Рис. 4. Динамика сетей фМРТ покоя пациента Яш.

Примечание. *a* — до курсовой терапевтической рТМС; *b* — после стимуляции. Сети фМРТ покоя: 1 — DMN; 2 — сенсомоторная; 3 — сеть управляющих функций (исполнительного контроля); 4 — лобно-теменная; 5 — речевая; 6 — аудиторная.

(рис. 3, *a 1*) и заднего компонентов, которые в норме активированы одновременно. Сенсомоторная сеть (рис. 3, *a 2*) была представлена лишь левосторонним моторным компонентом, сеть управляющих функций (рис. 3, *a 3*) — лобным, аудиторная сеть (рис. 3, *a 5*) — височным, также в левой гемисфере. Лобно-теменная сеть (рис. 3, *a 4*) активирована была исключительно поверхностно, в правом полушарии, со слабым делением на теменную и лобный компоненты.

После стимуляции положительной клинической динамике соответствовали опреде-

ленные изменения сетей покоя. Все RSN по-прежнему были асимметрично активированы в левом (более сохранном морфологически) полушарии. Вместе с тем в сети DMN отмечали большую (одновременную) согласованность активации переднего и заднего компонентов (рис. 3, *b 1*). Левополушарные компоненты сенсомоторной сети (рис. 3, *b 2*) были представлены на всех уровнях полушария, с наростшей интенсивностью (табл. 2), приближаясь по топографии к норме. В сети управляющих функций (рис. 3, *b 3*) наблюдали билатеральную акти-

Таблица 2. Показатели максимальной интенсивности сетей покоя фМРТ до и после стимуляции.

Пациент	Сеть											
	DMN		Сенсомоторная		Управляющих функций		Лобнотеменная		Височная		Речевая	
	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после
М.	11,3	17,8	13	19,1		10,3		12,8	9,4	14,3		14,3
Б.	11,4	29,6	15,7	20,4	12	17,4	21	30,7		9,4	9,2	15,4
Яш.	22,2	18,6	15,7	14	33,3	11,2	12,5	20,7		11,3	11,3	10,8

виновность лобных компонентов. Выявляли левую лобно-теменную сеть (рис. 3, *b 4*) с отчетливой выраженностью обоих ее компонентов. При отсутствии существенных изменений аудиторной сети (рис. 3, *b 5*), важно отметить наличие фрагментов речевой RSN (рис. 3, *b 6*), не обнаруживаемой до рТМС.

Наблюдение 3. Пациент Яш., 31 год, перенес закрытую ТЧМТ с ушибом левой лобной доли тяжелой степени, диффузным аксональным повреждением, множественными мелкими корково-подкорковыми геморагическими очагами, внутрижелудочковым и субарахноидальным кровоизлиянием и развившейся впоследствии гипорезорбтивной гидроцефалией по данным МРТ.

На момент исследования до рТМС, через 4,5 года после травмы, угнетенное сознание пациента оценивали как у MCS- по шкале CRS-R, проявлявшееся в форме акинетического мутизма согласно [33]. В двигательной сфере выявляли преимущественно правосторонний тетрапарез с повышением мышечного тонуса в руках; стволовую симптоматику с уровня среднего мозга и моста; грубый псевдобульбарный синдром. На МР-томограммах (рис. 4) наблюдали расширение боковых желудочков, более выраженное в передних рогах — на фоне атрофических изменений вещества мозга, признаки которых превалировали в лобных долях.

Через 17 дней после курсовой рТМС (10 сеансов в зонах F3–F4), состояние пациента не претерпело качественных изменений, по шкале CRS-R его по-прежнему оценивали как MCS-. Хотя согласно [33], на фоне акинетического мутизма у него появились эмоциональные реакции. Сохранялся пирамидный тетрапарез, однако без значимого повышения мышечного тонуса; наличествовала стволовая симптоматика с уровня среднего мозга, моста, а также грубый псевдобульбарный синдром.

На рис. 4 отображены исследуемые RSN фМРТ покоя пациента Яш. до (рис. 4, *a*) и после рТМС (рис. 4, *b*) в объеме головного мозга.

До стимуляции выявляли компоненты 5 из 6 исследуемых сетей покоя фМРТ: DMN, сенсомоторной, управляющих функций, лобно-теменной и даже речевой. При этом, как и у пациентки Б., сетевая активация носила фрагментарный и преимущественно односторонний, асимметричный характер. Выявляли лобный

компонент сети DMN, активацию левой моторной коры сенсомоторной сети, левой лобной коры сети управляющих функций, теменной компонент правой лобно-теменной сети, левосторонний теменной компонент речевой (рис. 4, *a 1–5* соответственно).

После стимуляции RSN покоя по-прежнему были представлены лишь отдельными компонентами, преимущественно в левом полушарии. Топография сетей сенсомоторной и управляющих функций не изменилась (рис. 4, *b 2, 3* соответственно). В сети DMN был активирован теменно-затылочный компонент (рис. 4, *b 1*), в лобно-теменной сети — теменной (рис. 4, *b 4*), в речевой сети — лобный (рис. 4, *b 5*), все в левой гемисфере. Следует отметить появление приближенной по конфигурации к норме аудиторной сети с ее двухсторонними компонентами (рис. 4, *b 6*). Интенсивность большинства сетевых сигналов визуально проявлялась без выраженной динамики, но с тенденцией к снижению количественных показателей после рТМС (табл. 2). Лишь для левой лобно-теменной сети этот показатель увеличился.

Обсуждение

Полученные данные позволяют сделать ряд обобщений. У всех трех исследованных пациентов с ПКБС сети фМРТ покоя существенно отличались от нормы и количеством выявляемых RSN (уменьшением числа), и их пространственной организацией: асимметричностью, нарушением характерной для нормы временной синхронизации активности внутрисетевых составляющих. Эти результаты согласуются с имеющимися литературными данными [32, 35]. К числу характерных нарушений относится также редукция ряда сетевых компонентов, в первую очередь, корковых, при сохранности стволовых и базальных [36]. Наименьшее число RSN выявили у пациента М., находившегося до рТМС в вегетативном состоянии. В двух наблюдениях с состоянием акинетического мутизма нарушения сетей касались главным образом изменений пространственной организации выраженных кортикальных компонентов, что отмечалось в литературе ранее [37].

Существенно, что указанные топографические сетевые нарушения были сходны у пациентов Б. и Яш., пребывающих в состоянии АКМ до рТМС, но с разной эффективностью

стимуляции. В этом плане результаты исследования, также, как и проведенная нами ранее оценка коннективности моторной сети фМРТ [38], свидетельствуют о значительной диагностической информативности показателей фМРТ покоя. Для задач прогнозирования более эффективным представляется сочетание исследований фМРТ в покое и при активизации каких-либо видов деятельности [38, 39]. В выполненном исследовании функцию тестовой активизации в определенной степени выполняла рТМС.

К числу отмечаемых у всех пациентов общих эффектов рТМС можно отнести:

1. Большую реактивность левого полушария — независимо от латерализации преимущественного церебрального повреждения пациентов с ТЧМТ, отмечаемую нами ранее и у здоровых испытуемых [17];

2. Выраженность функциональных изменений в первую очередь в отношении компонентов, близких к зонам стимуляции (лобные и передне-височные слева), значимых для формирования практически всех исследуемых RSN.

Позитивные нейросетевые эффекты рТМС, сопровождающие качественные изменения состояния пациентов М. и Б. до уровня MCS+, выражались в тенденции к нормализации пространственной организации RSN, относимых в литературе к числу значимых при ПКБС: одновременной синхронизации всех компонентов одной сети или в появлении сетей, не верифицируемых до стимуляции (возможно «спящих» на более низких уровнях сознания). Главным образом это касается двусторонней активации симметричных лобных или моторных областей, а также лобных и теменных регионов левой гемисферы. Полагаем, что эти изменения обусловлены восстановлением ряда межполушарных и протяженных внутриполушарных (лобно-теменных и др.) функциональных связей. Значимость состояния этих функциональных и структурных коннективностей для формирования и регресса ПКБС показана в ряде мультидисциплинарных исследований [40–43]. Повышение интенсивности сетей покоя после курсовой рТМС, подтвержденное количественно, выявлено у пациентов с положительным клиническим эф-

фектом рТМС (качественное улучшение состояния). Вместе с тем, оцененный показатель «общий объем» RSN фМРТ не претерпел изменений в связи с клинической динамикой.

Важно отметить качественное улучшение состояния сознания пациента М., кратковременную курсовую рТМС которому выполнили в ранние сроки после ТЧМТ, на фоне постоянной лекарственной терапии. Этот результат свидетельствует о перспективности использования рТМС для активизации естественных процессов нейропластичности. Хотя для уточнения влияния рТМС, как фактора ускорения восстановления на ранних посттравматических этапах, важны дополнительные placebo-исследования.

Менее выраженная позитивная динамика сознания у пац. Яш в пределах MCS- проявлялась в активизации дополнительных нейросетевых компонентов RSN — без нормализации пространственной организации каждой сети (т. е. без признаков восстановления протяженных внутриполушарных коннективностей), но с активизацией симметричных компонентов височной сети, отражая вероятное восстановление отдельных межполушарных связей.

Возможность реализации функциональных церебральных взаимодействий в значительной степени определяется морфологией ТЧМТ: соотношением проводящих путей и вещества мозга [44], что подтверждается данными МРТ в приведенных наблюдениях. В этом плане большое значение имеют сроки после травмы. Выразительный клинический и нейросетевой позитивный результат рТМС показала у пациента М. в ранние сроки после ТЧМТ. Наименее результативной была стимуляция пациента Яш. спустя 4,5 года после травмы.

Заключение

Терапевтическая рТМС лобных отделов полушарий способна активировать нейронные сети покоя либо их отдельные компоненты — с тенденцией к нормализации топологии RSN.

На примере индивидуальных наблюдений показали перспективность рТМС в качестве лечебного воздействия, а также оценки RSN фМРТ — как объективного диагностического подхода при ПКБС вследствие ТЧМТ.

Литература

1. Потапов А.А., Рошаль Л.М., Лихтерман Л.Б., Кравчук А.Д. Черепно-мозговая травма: проблемы и перспективы. Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко». 2009; (2): 3-8.
2. Bäckström D., Larsen R., Steinvall I., Fredrikson M., Gedeberg R., Sjöberg F. Deaths caused by injury among people of working age (18–64) are decreasing, while those among older people (64+) are increasing. *European journal of trauma and emergency surgery*. 2018; 44 (4): 589–596. DOI: 10.1007/s00068-017-0827-1.
3. Зайцев О.С. Психопатология тяжелой черепно-мозговой травмы (второе, дополненное издание). Москва, Медпресс-Информ. 2014: 334 с. ISBN 978-5-98322-792-7.

4. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Сергеев Д.В., Червяков А.В., Рябинкина Ю.В., Симицын Д.О., Пойдашева А.Г., Кремнева Е.И., Морозова С.Н., Язева Е.Г., Легостаева Л.А. Структурно-функциональные основы хронических нарушений сознания. *Анналы клин. и эксперим. неврологии*. 2018; 12 (5): 6–15. DOI: 10.25692/ACEN.2018.5.1.
5. Доброхотова Т.А., Гриндель О.М., Брагина Н.Н., Потапов А.А., Шарова Е.В., Князева Н.А. Восстановление сознания после длительной комы у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой. *Ж. Невропатологии и психиатрии им. Корсакова*. 1985. 85 (5): 720–726. ISSN 1997-7298 (Print), ISSN 2309-4729 (Online).

6. Laureys S, Tononi G (ed.). *The Neurology of Consciousness: Cognitive Neuroscience and Neuropathology*. London, UK. Academic Press. 2008: 423. ISBN-13: 978-0123741684 ISBN-10: 0123741688.
7. Giacino J. T., Katz D. I., Schiff N. D., Whyte J., Ashman E. J., Ashwal S., Barbano R., Hammond F. M., Laureys S., Ling G.S.F., Nakase-Richardson R., Seel R.T., Yablou S., Getchius T.S.D., Gronseth G.S., Armstrong, M. J. Practice Guideline Update Recommendations Summary: Disorders of Consciousness: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology; the American Congress of Rehabilitation Medicine; and the National Institute on Disability, Independent Living, and Rehabilitation Research. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2018; 99 (9): 1699–1709. DOI: 10.1016/j.apmr.2018.07.001.
8. Александрова Е.В., Тенедиева В.Д., Потапов А.А. Посттравматические бессознательные состояния: фундаментальные и клинические аспекты. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2015; 392. ISBN 978-5-9704-3397-3.
9. Мочалова Е.Г., Легостаева Л.А., Зимин А.А., Юсупова Д.Г., Сергеев Д.В., Рябинкина Ю.В., Бодин Е., Супонева Н.А., Пирадов М.А. Русскоязычная версия пересмотренной шкалы восстановления после комы — стандартизированный метод оценки пациентов с хроническими нарушениями сознания *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2018; 118 (3): 25–31. DOI: 10.17116/jnevro20181183225-31.
10. Wilson L., Boase K., Nelson L. D., Temkin N. R., Giacino J. T., Markowitz A. J., Maas A., Menon D. K., Teasdale G., Manley G. T. A Manual for the Glasgow Outcome Scale-Extended Interview. *Journal of Neurotrauma*. 2021; 38. DOI: 10.1089/neu.2020.7527.
11. Kondziella D., Bender A., Diserens K., van Erp W., Estraneo A., Formisano R., Laureys S., Naccache L., Ozturk S., Rohaut B., Sitt J. D., Stender J., Tiaïnen M., Rossetti A. O., Gosseries O., Chatelle C. European Academy of Neurology guideline on the diagnosis of coma and other disorders of consciousness. *European Journal of Neurology*. 2020. 27: 741–756. DOI: 10.1111/ene.14151.
12. Sabbagh M., Sadovsky C., Touse B., Agronin M.E., Alva G., Armon C., Bernick C., Keegan A. P., Karantzoulis S., Varor E., Ploznik M., Pascual-Leone A. Effects of a combined transcranial magnetic stimulation (TMS) and cognitive training intervention in patients with Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2020; 16 (4): 641–650. DOI: 10.1016/j.jalz.2019.08.197.
13. Копачка М.М., Шарова Е.В., Александрова Е.В., Трошина Е.М., Зайцев О.С., Кравчук А.Д., Потапов А.А. В поисках эффективного алгоритма ритмической транскраниальной магнитной стимуляции в нейрореабилитации после тяжелой черепно-мозговой травмы. *Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко*. 2019; 83 (6): 111–119. DOI: 10.17116/neiro201983061111.
14. Никитин С.С., Куренков А.Л. Магнитная стимуляция в диагностике и лечении болезней нервной системы. М.: САШКО. 2003; 738 с.
15. Lefaucheur J.P., André-Obadia N., Antal A., Ayache S.S., Baeken C., Benninger D.H., Cantello R.M., Cincotta M., Carvalho M., De Ridder D., Devanne H., Di Lazzaro V., Filipović S.R., Hummel F.C., Jääskeläinen S.K., Kimiskidis V.K., Koch G., Langguth B., Nyffeler T., Oliviero A., Padberg F., Poulet E., Rossi S., Rossini P.M., Rothwell J.C., Schönfeldt-Lecuona C., Siebner H.R., Slotema C.W., Stagg C.J., Valls-Sole J., Ziemann U., Paulus W., Garcia-Larrea L. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical Neurophysiology*. 2014; 125 (11): 2150–2206. DOI: 10.1016/j.clinph.2014.05.021.
16. Ragazzoni A., Cincotta M., Giovannelli F., Cruse D., Young G. B., Miniussi C., Rossi S. Clinical neurophysiology of prolonged disorders of consciousness: from diagnostic stimulation to therapeutic neuromodulation. *Clinical Neurophysiology*. 2017; 128 (9): 1629–1646. DOI: 10.1016/j.clinph.2017.06.037.
17. Шарова Е.В., Гаврилов В.М., Шекутывев Г.А., Соколовская И.Е., Анзимиров В.Л., Коротаева М.В. Церебральные реакции здорового человека на ритмическую транскраниальную магнитную стимуляцию разной интенсивности. *Физиология человека*. 2010; 36 (6): 32–40. УДК 612.821.6.
18. Neville I.S., Hayashi C.Y., El Hajj S.A., Zaninotto A.L. C., Sabino J.P., Sousa L.M., Nagumo M.M., Brunoni A.R., Shieh B.F.S., Amorim R.L.O., Teixeira M.J., Paiva W.S. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the cognitive rehabilitation of traumatic brain injury (TBI) victims: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015; 16 (1): 1–7. DOI: 10.1186/s13063-015-0944-2.
19. Копачка М., Шарова Е., Александрова Е., Трошина Е., Зайцев О., Марина Чельяпина М., Окнина Л. Therapeutic possibilities of transcranial magnetic stimulation in patients after traumatic brain injury (updated report). *Clinical Neurophysiology*. 2019; 130 (7): e115. DOI: 10.1016/j.clinph.2019.04.604.
20. Мачинская Р.И. Управляющие системы мозга. *Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова*. 2015; 65 (1): 33–33. DOI: 10.7868/S0044467715010086.
21. Ярец М.Ю., Шарова Е.В., Смирнов А.С., Погосбекян Э.Л., Болдырева Г.Н., Зайцев О.С., Ениколопова Е.В. Анализ структурно-функциональной организации задачи счета в контексте исследования управляющих функций. *Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова*. 2018; 68 (2): 176–189. DOI: 10.7868/S0044467718020041.
22. Анохин К.В. Когнитом: в поисках фундаментальной нейронаучной теории сознания. *Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова*. 2021; 71 (1): 39–71. DOI: 10.31857/S0044467721010032.
23. Smith S.M., Fox P.T., Miller K.L., Glahn D.C., Fox P.M., Mackay C.E., Filippini N., Watkins K.E., Toro R., Laird A.R., Beckmann C.F. Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009; 106: 13040–13045. DOI: 10.1073/pnas.0905267106.
24. Мартынова О.В., Сушинская-Тетерева А.О., Балаев В.В., Иванчицкий А.М. Корреляция функциональной связанности областей мозга, активных в состоянии покоя, с поведенческими и психологическими показателями. *Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова*. 2016; 66 (5): 541–555. DOI: 10.7868/S0044467716050063.
25. Rosazza C., Minati L. Resting-state brain networks: literature review and clinical applications. *Neurological sciences*. 2011; 32 (5): 773–785. DOI: 10.1007/s10072-011-0636-y.
26. Gilbert N., Bernier R.A., Calhoun V.D., Brenner E., Grossner E., Rajtman S.M., Hillary E.G. Diminished neural network dynamics after moderate and severe traumatic brain injury. *PLoS one*. 2018; 13 (6): e0197419. DOI: 10.1371/journal.pone.0197419.
27. Caeyenberghs K., Leemans A., Leunissen I., Michiels K., Swinnen S.P. Topological correlations of structural and functional networks in patients with traumatic brain injury. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2013; 7: 726. DOI: 10.3389/fnhum.2013.00726.
28. Sharp D.J., Scott G., Leech R. Network dysfunction after traumatic brain injury. *Nature Reviews Neurology*. 2014; 10 (3): 156–166. DOI: 10.1038/nrnneu.2014.15.
29. Aubinet C., Larroque S.K., Heine L., Martial C., Majerus S., Laureys S., Di Perri C. Clinical subcategorization of minimally conscious state according to resting functional connectivity. *Human brain mapping*. 2018; 39 (11): 4519–4532. DOI: 10.1002/hbm.24303.
30. Зимантович А.С., Окнина Л.Б., Копачка М.М., Машиеров Е.Л., Александрова Е.В. Функциональные вейвлет-связи в состоянии покоя, отражающие восстановление сознания у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой. *Физиология человека*. 2021; 47 (2): 22–31. DOI: 10.31857/S0131164621020144.
31. Гаврон А.А., Ясела Исабела Дежа Араухо, Шарова Е.В., Смирнов А.С., Князев Г.Г., Чельяпина М.В., Фадеева Л.М., Абдулаев А.А., Куликов М.А., Жаворонкова Л.А., Болдырева Г.Н., Верхлютов В.М., Пронин И.Н. Групповой и индивидуальный фМРТ анализ основных сетей покоя здоровых испытуемых. *Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова*. 2019; 69 (2): 150–163. DOI: 10.1134/S0044467719020072.
32. Шарова Е.В., Котович Ю.В., Дежа-Араухо Ясела Исабела, Смирнов А.С., Гаврон А.А., Фадеева Л.М., Чельяпина-Постникова М.В., Александрова Е.В., Жаворонкова Л.А., Болдырева Г.Н., Верхлютов В.М., Корниченко В.Н., Пронин И.Н. Визуализация сетей покоя (resting state) фМРТ у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой. *Медицинская визуализация*. 2020; 24 (1): 68–84. DOI: 10.24835/1607-0763-2020-1-68-84.
33. Доброхотова Т.А., Потапов А.А., Зайцев О.С., Лихтерман Л.Б., Зайцев О.А. Обратимые посткомагозные бессознательные состояния. *Социальная и клиническая психиатрия*. 1996; 6 (2): 26–36.
34. McPeak L. A. *Physiatric history and examination in: Physical Medicine and Rehabilitation*, Braddom, R. (ed.). WB Saunders Company. 1996; 3–42.
35. Demertzi A., Tagliazucchi E., Dehaene S., Deco G., Bartfeld P., Raimondo F., Martial C., Fernández-Espejo D., Rohaut B., Voss H. U., Schiff N. D., Owen A. M., Laureys S., Naccache L., Sitt J. D. Human consciousness is supported by dynamic complex patterns of brain signal coordination. *Science advances*. 2019; 5 (2): eaat7603. DOI: 10.1126/sciadv.aat7603.
36. Thibaut A., Bruno M. A., Chatelle C., Gosseries O., Vanhaudenhuyse A., Demertzi A., Schnakers C., Thonnard M., Charland-Verville V., Bernard C., Bahri M., Phillips C., Boly M., Hustinx R., Laureys S. Metabolic activity in external and internal awareness networks in severely brain-damaged patients. *Journal of rehabilitation medicine*. 2012; 44 (6): 487–494. DOI: 10.2340/16501977-0940.
37. Bruno M. A., Majerus S., Boly M., Vanhaudenhuyse A., Schnakers C., Gosseries O., Boveroux P., Kirsch M., Demertzi A., Bernard C., Hustinx R., Moonen G., Laureys S. Functional neuroanatomy underlying the clinical subcategorization of minimally conscious state patients. *Journal of neurology*. 2012; 259 (6): 1087–1098. DOI: 10.1007/s00415-011-6303-7.
38. Шарова Е. В., Mukhina T. S., Boldyreva G. N., Zhavoronkova L. A., Chelyapina M. V., Smirnov A. S., Alexandrova E. V., Pronin I. N. fMRI analysis of the motor network functional connections at rest and with motor load in healthy people and patients with STBL. *J Neurol Stroke*. 2018; 8 (2): 91–92. DOI: 10.15406/jnsk.2018.08.00287.
39. Edlow B. L., Claassen J., Schiff N. D., Greer D. M. Recovery from disorders of consciousness: mechanisms, prognosis and emerging therapies. *Nature Reviews Neurology*. 2021; 17 (3): 135–156. DOI: 10.1038/s41582-020-00428-x.
40. Шарова Е.В., Шекутывев Г.А., Окнина Л.Б., Зайцев О.С., Трошина Е.М. Прогностическая значимость электрической активности мозга (ЭЭГ и ВП) при затяжных посттравматических бессознательных состояниях. *Доктор Ру (Научно-практический журнал)*. 2008; 4: 30–37.
41. Leon-Carrion J., Leon-Dominguez U., Pollonini L., Wu M.H., Frye R.E., Dominguez-Morales M.R., Zouridakis G. Synchronization between the anterior and posterior cortex determines consciousness level in patients with traumatic brain injury (TBI). *Brain Res*. 2012; 1476 (2): 22–30. DOI: 10.1016/j.brainres.2012.03.055.
42. Malagurski B. Neural signatures of consciousness abolition and recovery from coma. *Neuroscience*. Université Paul Sabatier — Toulouse

- III. 2018: 184. NNT: 2018TOU30039; HAL open science. Neural signatures of consciousness abolition and recovery from coma (archives-ouvertes.fr).
43. *Захарова Н.Е., Данилов Г.В., Потапов А.А., Пронин И.Н., Александрова Е.В., Кравчук А.Д., Ошоров А.В., Сычев А.А., Полупан А.А., Савин И.А.* Прогностическое значение МРТ-классификации уровней и локализации травматического повреждения мозга в зависимости от сроков обследования пациентов. *Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н. Н. Бурденко*. 2019; 83 (4): 45–55. DOI: 10.17116/neiro20198304146.
44. *Потапов А.А., Данилов Г.В., Сычев А.А., Захарова Н.Е., Пронин И.Н., Савин И.А., Ошоров А.В., Полупан А.А., Александрова Е.В.,*

Струнина Ю.В., Лихтерман Л.Б., Охлопков В.А., Латышев Я.А., Челушкин Д.М., Баранич А.И., Кравчук А.Д. Клинические и магнитно-резонансные томографические предикторы длительности комы, объема интенсивной терапии и исходов при черепно-мозговой травме. *Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н. Н. Бурденко*. 2020; 84 (4): 5–16. DOI: 10.17116/neiro2020840415.

Поступила 09.08.2021
Принята 19.10.2021