УДК 159.91+612.821+616.831-009.83

ВЫЯВЛЕНИЕ ФЕНОМЕНА “СКРЫТОГО СОЗНАНИЯ” У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ СОЗНАНИЯ: ОБЗОР ДАННЫХ фМРТ С ПАРАДИГМАМИ

© 2023 г. А. Н. Черкасова^{1, 2, *}, К. А. Яцко^{2, 3}, М. С. Ковязина^{1, 2, 4}, Н. А. Варако^{1, 2, 4},
Е. И. Кремнева², Ю. В. Рябинкина², Н. А. Супонева², М. А. Пирадов²

¹Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, факультет психологии, Москва, Россия

²ФГБНУ “Научный центр неврологии”, Москва, Россия

³Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия

⁴ФГБНУ “Психологический институт РАО”, Москва, Россия

*e-mail: cherka.sova@mail.ru

Поступила в редакцию 03.08.2022 г.

После доработки 21.11.2022 г.

Принята к публикации 27.02.2023 г.

В последние десятилетия диагностика проявлений сознательной деятельности у пациентов с хроническими нарушениями сознания (ХНС) существенно расширилась за счет использования инструментальных методов. С их помощью был описан феномен “скрытого сознания”. В данном обзоре освещены исследования по выявлению “скрытого сознания” у пациентов с ХНС с помощью метода функциональной магнитно-резонансной томографии. Проанализировано и систематизировано большинство вариантов пассивных и активных парадигм, применяющихся для этой цели. Отдельное внимание уделено комплексному подходу с сочетанием различных парадигм и методов исследования. Подчеркивается значимость выявления феномена “скрытого сознания” для нейрореабилитации пациентов с ХНС.

Ключевые слова: сознание, хронические нарушения сознания, вегетативное состояние, синдром ареактивного бодрствования, состояние минимального сознания, “скрытое сознание”, когнитивно-моторное разобщение, функциональная магнитно-резонансная томография

DOI: 10.31857/S0044467723030048, EDN: TSVOZE

ВВЕДЕНИЕ

Проблема диагностики хронических нарушений сознания (ХНС) является актуальной, особенно в связи возрастанием количества пациентов данной группы в последние десятилетия. К ХНС относят вегетативное состояние/синдром ареактивного бодрствования (ВС/САБ) и состояние минимального сознания “минус” и “плюс” (СМС– и СМС+) (Jennett, Plum, 1972; Giacino et al., 2002; Laureys, 2010; Bruno et al., 2011; Пирадов и др., 2020). Клиническая оценка в сочетании с применением специализированных шкал является “золотым стандартом” диагностики. Однако показано, что вероятность выявления неверной формы ХНС достигает 44%,

что обусловлено как субъективным подходом к интерпретации поведенческих реакций пациентов специалистом, так и флюктуацией уровня сознательной деятельности в зависимости от времени суток, степенью компенсации сопутствующих заболеваний, наличием болевого синдрома и т.д. (Cruse et al., 2011; Легостаева и др., 2017).

Использование инструментальных методов исследования существенно расширило диагностику ХНС. Они позволили описать феномен “скрытого сознания”, обозначающий диссоциацию между данными, полученными с их помощью, и данными клинической оценки.

Термин “скрытое сознание” является собирательным. Несколько групп исследователей занимались этой проблематикой в разных странах зачастую в одинаковые периоды времени, что привело к внедрению большого количества понятий внутри самого феномена “скрытого сознания” (Schnakers et al., 2022). Наиболее распространенными и теоретически обоснованными являются следующие. В 2015 г. Н. Шифф ввел понятие “когнитивно-моторное разобщение” (КМР) для описания варианта “скрытого сознания”, при котором пациенты, клинически находящиеся в ВС/САБ или СМС, могут произвольно выполнять инструкции согласно инструментальным методам (т.е. имеют активацию соответствующих зон коры головного мозга в так называемых активных парадигмах) (Schiff, 2015; Белкин и др., 2019, 2021). Под парадигмой здесь и далее будет пониматься специальное задание, при предъявлении/выполнении которого фиксируется активность головного мозга, по сравнению с его активностью в покое или при контрольном задании.

В 2018 г. Б. Эдлоу и Дж. Финс представили схему видов нарушений сознания, в которой помимо КМР было выделено и понятие, обозначенное как разобщение высших корковых и моторных функций (ВКМР) (Edlow, Fins, 2018; Белкин и др., 2021). Под ВКМР понимается состояние, при котором пациенты клинически соответствуют ХНС, тогда как инструментальные методы демонстрируют, что у них наблюдается активация вторичной и третичной ассоциативной коры в ответ на пассивные стимулы (т.е. имеется активация в рамках так называемых пассивных парадигм). Представляя упомянутую схему видов нарушений сознания в более позднем обзоре, Эдлоу с соавторами используют для обозначения данного состояния понятие “*covert cortical processing*” (англ., скрытая корковая переработка) (Edlow et al., 2021).

Для диагностики вариантов “скрытого сознания” разрабатываются различные активные и пассивные парадигмы, а также применяется анализ активности головного мозга в состоянии покоя (Kondziella et al., 2016). В случае использования парадигм у пациентов необходима сохранность периферических звеньев анализаторов (слухового, зрительного) и проводников чувствительности. В данном обзоре мы рассмотрим исследования по применению функциональной маг-

нитно-резонансной томографии (фМРТ) с парадигмами с учетом преимуществ и недостатков этого метода.

Значимость проблемы выявления “скрытого сознания” у пациентов с ХНС подчеркивается в последних клинических рекомендациях Европейской академии неврологии по диагностике комы и других нарушений сознания (Kondziella et al., 2020). В соответствии с ними активные парадигмы фМРТ рекомендуется использовать для диагностики КМР (умеренное качество доказательств, слабая рекомендация), однако они обладают высокой специфичностью, но очень низкой чувствительностью, то есть неспособность к выполнению инструкций нельзя интерпретировать как отсутствие сознания. Пассивные парадигмы фМРТ рекомендуется использовать только в исследовательских протоколах (низкое качество доказательств, слабая рекомендация), в том числе в связи с их разнородностью. Также указывается, что значимые для пациента стимулы могут повышать чувствительность парадигм по сравнению с незначимыми (низкое качество доказательств, слабая рекомендация).

Разработка парадигм, обладающих высокой специфичностью и чувствительностью, остается одной из проблем, стоящих перед исследователями и требующих междисциплинарного подхода.

Целью данного обзора является анализ и систематизация парадигм под контролем фМРТ, используемых в исследованиях по выявлению “скрытого сознания” у пациентов с ХНС.

фМРТ-ИССЛЕДОВАНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПАССИВНЫХ ПАРАДИГМ

Исследования “скрытого сознания” с использованием пассивных парадигм фМРТ продолжают тенденции, заложенные в ранних работах с применением позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). В большинстве из них использовалась простая слуховая, зрительная или болевая стимуляция, не подразумевающая содержательно нагруженной информации. В ответ на подобную мономодальную стимуляцию у пациентов в ВС/САБ активировалась преимущественно первичная сенсорная кора, изолированная от зон более высокого порядка (Laureys et al., 2000, 2002; Boly et al., 2004, 2005, 2008; Giacino

Таблица 1. Иерархический комплекс пассивных слухоречевых парадигм фМРТ (Owen et al., 2005a, 2005b; Coleman et al., 2007, 2009)**Table 1.** Hierarchical battery of passive fMRI paradigms aimed at speech (Owen et al., 2005a, 2005b; Coleman et al., 2007, 2009)

Уровень переработки информации	Парадигма	Активация у здоровых добровольцев
Сенсорный	Любой простой слуховой стимул в сравнении с покоем для выявления распознавания звука	Активация первичных слуховых областей
Перцептивный	Разборчивая речь в сравнении с неречевым шумом для выявления распознавания речи	Двухсторонняя активация верхней височной извилины и активация нижней лобной извилины слева
Семантический	Предложения с высокой степенью неоднозначности, содержащие омонимы и омофоны, в сравнении с предложениями, имеющими однозначное содержание, для выявления понимания значения этих предложений	Активация задней левой нижней части височной доли и левой нижней лобной извилины

et al., 2006; Silva et al., 2010) (за исключением одной работы, где была показана более широкая активация в ответ на болевой стимул (Kassubek et al., 2003)). У пациентов в СМС активация была более распространенной – с вовлечением верхних височных извилин билатерально (41, 42 и 22 поля Бродмана (ПБ)) в ответ на слуховую стимуляцию (Boly et al., 2004) и вторичной соматосенсорной, теменной (39/40, 7/40 ПБ), верхней височной (41 ПБ), передней поясной (24 ПБ) и лобной (9/10 ПБ) коры в ответ на болевую стимуляцию (Boly et al., 2005, 2008). Однако именно с помощью ПЭТ впервые удалось описать случаи пациентов в ВС/САБ с признаками переработки более сложных видов информации (De Jong et al., 1997; Menon et al., 1998; Owen et al., 2002; Laureys et al., 2004).

В фМРТ-исследованиях изначально также использовалась преимущественно простая слуховая (щелчки, звуковые тоны), зрительная (вспышки света, шахматный паттерн) и тактильная (воздействие потоком воздуха, пассивное сгибание рук, почесывание ног) стимуляция (Moritz et al., 2001; Rousseau et al., 2008; Heelmann et al., 2010; Kremer et al., 2010). Эти работы, хотя и не задействовали аспекты переработки сложной информации (за исключением (Moritz et al., 2001)), показали важность применения мультимодальных парадигм. Так был заложен принцип мультимодальности. Он состоит в использовании набора стимулов, воздействующих на разные сенсорные системы, что позволяет широко

охватывать остаточные когнитивные функции пациентов (Schiff, 2006; Monti et al., 2009).

По мере развития данной тематики исследователи пришли к выводу о необходимости применения к разработке парадигм иерархического принципа (Owen et al., 2005a). Идея заключается в том, что в рамках одной модальности предъявляется несколько групп стимулов, которые выстраиваются от простого к сложному на основании уровней переработки информации. Такая иерархия когнитивных задач может обеспечить более надежный способ определения степени сохранности остаточных когнитивных функций у пациентов с ХНС. Таким образом, уже в ранних работах были заложены базовые принципы для последующей разработки парадигм по выявлению “скрытого сознания”.

Пассивные слухоречевые парадигмы

Основная часть исследований по выявлению “скрытого сознания” фокусируется на предъявлении слухоречевых стимулов, что обусловлено значимостью восприятия слухоречевой информации пациентами с ХНС для последующего возможного выполнения инструкций, а также для осуществления функциональной коммуникации.

В специальной серии исследований группой А.М. Оуэна на основании уровней переработки слухоречевой информации был раз-

работан иерархический комплекс пассивных парадигм фМРТ, представленный в табл. 1.

В самом крупном исследовании этой серии данный комплекс парадигм применялся на выборке из 41 пациента в ВС/САБ и СМС (Coleman et al., 2009). 6 пациентов (2 в ВС/САБ) имели активацию, близкую к нормальной, только на сенсорном уровне, 19 пациентов (6 в ВС/САБ) – на сенсорном и перцептивном уровнях (однако она ограничивалась верхней височной извилиной в одном из полушарий или билатерально). А 2 пациента в ВС/САБ и 2 в СМС продемонстрировали активацию еще и на семантическом уровне, что с высокой долей вероятности говорит о сохранном осознанном восприятии речи. Аналогичное исследование на здоровых добровольцах, которых подвергали разной степени седации, показало, что активация лобной и задней части височной доли на семантическом уровне заметно снижалась даже во время легкой седации. То есть для возникновения активации на этом уровне нужна определенная степень сохранности сознания, в то время как височная активация перцептивного уровня у здоровых людей сохранялась и при глубокой седации (Davis et al., 2007). У пациентов в ВС/САБ была показана прогностическая ценность выявления активации в ответ на речь. Имелась высокая корреляция между ее уровнем и степенью восстановления сознания спустя 6 месяцев (Coleman et al., 2009).

Для оценки семантического уровня восприятия речи применялись и другие варианты парадигм, среди которых можно отметить основанные на явлении семантического прайминга (Nigri et al., 2017), а также направленные на сравнение активации в ответ на содержательно верные (“май следует за апрелем”) и неверные (“март следует за апрелем”) предложения (Kotchoubey et al., 2014). При сравнении последних в клинической группе значимая активация хотя бы в одной из зон интереса (в левой и правой нижних лобных извилинах, верхней/средней областях височной коры) была обнаружена у 11 из 29 пациентов в ВС/САБ, у 5 из 26 – в СМС (лобная кора активировалась у 9 пациентов). Обсуждается, указывает ли это на наличие сознания, или данные процессы осуществляются “узкоспециализированным модулем” переработки информации.

Интересна также работа, в которой при предъявлении предложений анализирова-

лись не только зоны активации, но и деактивация сети пассивного режима работы головного мозга (default mode network, DMN). В отличие от здоровых добровольцев, паттерн деактивации у пациентов был снижен и наблюдался только у 2 из 8 пациентов в СМС и 6 из 17 – в ВС/САБ. Авторы связывают активность в префронтальных областях с осознанием речи, в височных областях – с неосознаваемой обработкой, а деактивацию DMN – с прерыванием текущей обработки информации для фокусировки внимания на задаче (Crone et al., 2011).

Более простые по дизайну фМРТ-исследования проводились разными научными группами, использующими стимулы, затрагивающие по схеме Оуэна сенсорный и перцептивный уровень: рассказ, воспроизведенный в прямом и обратном порядке (Fernandez-Espejo et al., 2008, 2010; Tomaiuolo et al., 2016), сопоставление покоя, белого шума и простых слов (Bekinschtein et al., 2005), рассказ в сравнении с покоем (Morino et al., 2017). В этих работах выявление церебральной активации имело прогностическое значение для пациентов.

Отдельно стоит рассмотреть исследования с применением пассивных слухоречевых парадигм, связанных с самосознанием, в первую очередь с восприятием собственного имени (Laureys et al., 2007). В специальной серии работ пациентам предъявлялось их имя, названное знакомым голосом (Di et al., 2007; Qin et al., 2010; Wang et al., 2015). Активация в ассоциативных слуховых областях (21/22 ПБ) была выявлена у 16 из 39 пациентов в ВС/САБ, у 20 из 25 пациентов в СМС и у 2 пациентов на выходе из СМС. Это имело ценность для прогнозирования исходов в случае с пациентами в ВС/САБ, особенно травматического генеза (Wang et al., 2015). В другом исследовании из этой серии наблюдалась связь между уровнем сознания, определенным с помощью шкалы CRS-R (Giacino et al., 2004; Iazeva et al., 2018), и степенью изменения сигнала каудальной части передней поясной коры в ответ на парадигму с именем пациента, в том числе в динамике спустя 3 мес., что показывает значимость наличия активации в этой зоне. В ответ на имя у пациентов также имелась активация передней части передней поясной коры и добавочной моторной области (ДМО), однако она не коррелировала с баллами по шкале CRS-R (Qin et al., 2010). Стоит отметить, что в указанных

работах предъявление имени сравнивалось с покоем, что осложняет интерпретацию данных. Имеется только одно кейс-исследование, в котором пациенту в СМС предъявляли фразы с использованием его собственного и чужого имени. При сравнении в первом случае наблюдалась более выраженная двухсторонняя активация медиальной префронтальной коры (Staffen et al., 2006).

В отношении восприятия иных эмоционально значимых и персонифицированных слухоречевых стимулов имеются лишь кейс-исследования. У 1 пациента в СМС была описана более выраженная активация в миндалине, островке и нижней лобной извилине в ответ на рассказ, прочитанный голосом матери, по сравнению с рассказом, прочитанным незнакомым голосом (Bekinschtein et al., 2004). У 2 пациентов в СМС (Schiff et al., 2005; Giacino et al., 2006) и 1 в ВС/САБ (Giacino et al., 2009) имелась активация нижних лобных, префронтальных и теменных отделов коры при прослушивании рассказа о значимых событиях их жизни, изложенных знакомым голосом, по сравнению с этим рассказом, воспроизведенным в обратном порядке.

Можно отметить еще одно групповое исследование с применением парадигмы, связанной с самосознанием, имеющей активный компонент. В качестве стимулов использовались вопросы, касающиеся автобиографических данных пациентов (например, “Вы бывали в Пекине?”), которые сравнивались с нейтральными вопросами (например, “В минуте 60 секунд?”). В обоих случаях требовалось дать ответ. В целом сеть, связанная с самосознанием, во многом пересекалась с DMN (наиболее высокая корреляция наблюдалась в предклинье) и более выраженно активировалась у пациентов в СМС, чем в ВС/САБ (Huang et al., 2013).

Таким образом, исследования со слухоречевыми парадигмами фМРТ показывают, что части пациентов в ВС/САБ и СМС доступна переработка слухоречевой информации на том или ином уровне, что может иметь прогностическую ценность. Однако об осознанном восприятии речи с большей долей вероятности следует говорить при наличии активации коры лобных долей. Исследования с применением иных пассивных стимулов не так многочисленны, но важны для рассмотрения, так как отражают принцип охвата разных модальностей.

Пассивные слуховые неречевые парадигмы

Имеется несколько исследований, в которых оценивалось восприятие музыкальных стимулов пациентами с ХНС. В одном из них у 2 из 2 пациентов в СМС и 1 из 5 – в ВС/САБ выявлялась активация верхней височной извилины билатерально, аналогичная наблюдавшейся у здоровых людей, при сравнении восприятия музыки (марша Тореадора из оперы “Кармен”) и звуковых последовательностей, не имевших мелодии. Пациент в ВС/САБ с указанной активацией через 4 мес. восстановился до СМС, остальные же не изменили своего состояния. Это позволило авторам предположить, что для пациентов в ВС/САБ наличие подобной активации может быть предиктором восстановления, что требует дальнейшей проверки (Okumura et al., 2014).

В серии работ другой группы рассматривалось изменение функциональной коннективности фМРТ во время предъявления персонифицированной музыкальной стимуляции (10-минутной записи, содержащей отрывки из 5 музыкальных произведений, выбранных на основе предпочтений каждого участника). В первоначальном исследовании на 5 пациентах (2 в ВС/САБ, 1 в СМС–, 1 в СМС+ и 1 на выходе из СМС) было показано усиление функциональной коннективности слуховой сети (auditory network) с левой прецентральной извилиной и левой дорсолатеральной префронтальной корой, а также фронтопариетальной сети (frontoparietal network, FPN) в височно-теменном соединении во время восприятия музыки при сравнении с покоем, чего не наблюдалось у здоровых добровольцев (Heine et al., 2015). В последующей работе на расширенной выборке пациентов с ХНС (3 в ВС/САБ, 1 в СМС–, 3 на выходе из СМС), 2 пациентах с синдромом “запертого человека” и 8 здоровых добровольцах изменение функциональной коннективности фМРТ рассматривалось с учетом уровня сознания. При сравнении музыкальной стимуляции с покоем выявлялось усиление функциональной коннективности FPN с предклиньем. Вклад в данное различие вносили преимущественно пациенты в СМС и на выходе из СМС (Carrière et al., 2020).

В отдельном исследовании клиническая выборка состояла только из пациентов в ВС/САБ (13 человек). Использовалась персонифицированная музыкальная стимуляция

(8-минутная запись предпочитаемых произведений) и аверсивная стимуляция, полученная путем наложения на исходную запись двух ее версий со сдвигом высоты тона, что приводило к неприятному звучанию. У пациентов в отличие от здоровых добровольцев оба вида стимулов по сравнению с покоем приводили к усилению функциональной коннективности слуховой сети: для музыки – в проксимальной части височной покрывки справа, для аверсивной стимуляции – в коре островка справа и передней поясной коре. Авторы указывают на необходимость использования насыщенных стимулов разной эмоциональной валентности для модуляции церебральной активации у пациентов в ВС/САБ (Boltzmann et al., 2021).

Среди неречевых стимулов рассматривалось также восприятие эмоционально нагруженных криков боли по сравнению с контрольными звуками (зевота, храп) и покоем. У здоровых добровольцев первые вызывали активацию верхней и средней височных извилин, вторичной соматосенсорной коры, таламуса, мозжечка справа, коры островка слева и деактивацию передней поясной коры, что интерпретировалось как проявление эмпатии (Lang et al., 2011). Групповой анализ изменения активации у пациентов в ВС/САБ и СМС не показал статистически значимых различий. Однако анализ функциональной коннективности фМРТ выявил, что группа пациентов в СМС имеет широкий спектр функциональных сетей, близких к нормальным, тогда как группа в ВС/САБ показала ограниченную связность в непосредственной близости от исходных регионов, рассматриваемых авторами (Kotschoubey et al., 2012). На индивидуальном уровне анализировались данные 44 пациентов в ВС/САБ. В ответ на крики у 24 из них наблюдалось изменение активации как минимум в 1 из аффективных областей центрального болевого матрикса (к которым относят переднюю поясную кору и переднюю часть островка), либо как минимум в 2 сенсорных его областях (к которым относят первичную и вторичную соматосенсорную кору, таламус, заднюю часть островка и мозжечок) или в верхней и средней височных извилинах. У 4 пациентов имелась активация как сенсорной, так и аффективной подсистем матрикса, близкая к нормальной. Когда на этой же выборке были использованы активные парадигмы, направленные на мысленное представление игры в теннис и

пространственных перемещений, значимые результаты удалось выявить у 5 из них. Авторы предполагают, что “аффективное сознание” (переживание боли, удовольствия, эмпатия) является более устойчивым к повреждениям головного мозга, чем “когнитивное сознание” (Yu et al., 2013).

Пассивные зрительные парадигмы

Сфера применения этих парадигм ограничена, так как пациентам в ВС/САБ недоступна фиксация взора. Тем не менее группой А.М. Оуэна был разработан иерархический вариант зрительных парадигм, который базируется на 6 уровнях переработки информации: восприятие света (шахматный паттерн в сравнении с черным экраном), восприятие цвета (хроматические узоры в сравнении с их ахроматическим вариантом), предметное восприятие (изображения предметов в сравнении с их зашифрованными вариантами), восприятие движения (движущиеся точки в сравнении со статичным вариантом их расположения), восприятие категорий объектов (лиц и домов), сосредоточение внимания на одной из категорий объектов (лицах или домах) в наложенных изображениях (это вариант активной парадигмы). Данный комплекс парадигм был представлен небольшой выборке из 5 пациентов. У 1 пациента в СМС, не выполнявшего инструкции по данным поведенческой оценки (11 баллов по шкале CRS-R), удалось выявить активацию, близкую к нормальной, на всех уровнях, за исключением второго из-за артефактов. А именно, восприятие света приводило к активации полосатой и экстрастриарной коры, предметное восприятие – латерального затылочного комплекса. Восприятие движения вызывало активацию на стыке между средней височной и затылочной корой, а также в больших сегментах медиальной затылочной коры. Изображения лиц по сравнению с домами вызывали сильную двустороннюю активацию в веретенообразной области лиц (на латеральной стороне веретенообразной извилины), а изображения домов по сравнению с лицами – сильную двустороннюю активацию в парагиппокампальной области мест (участке парагиппокампальной извилины). На верхнем уровне активация возникала в этих же областях в зависимости от того, на каком из объектов пациент фокусировал внимание. Еще три пациента (1 в ВС/САБ и 2 в СМС) имели

схожую активацию в ответ на шахматный паттерн и движущиеся стимулы. Авторы считают, что результаты, наблюдаемые на первых пяти уровнях, не доказывают наличие сознания, и уделяют особое внимание верхнему активному уровню (Monti et al., 2012).

В отношении восприятия зрительных эмоционально значимых и персонифицированных стимулов проводились кейс-исследования (Giacino et al., 2006, 2009) и работы на небольших выборках. В одной из них использовались стимулы с разной эмоциональной валентностью. К возникновению обширной активации у наибольшей группы пациентов (6 из 9 в СМС) приводило восприятие семейных фотографий, что связывалось с их значимостью и подключением процессов извлечения информации из памяти. Данные пациенты были способны к фиксации взора и прослеживанию, следованию командам, то есть полученные данные соответствовали их клиническому статусу (Zhu et al., 2009). Однако в другой работе были описаны 4 пациента в ВС/САБ, которые имели сильную активацию веретенообразной области лиц в ответ на любые лицевые стимулы, а также активацию миндалины и передней части островка в ответ на знакомые лица. В дальнейшем они были включены в исследование с активной парадигмой на мысленное представление знакомых лиц, двум из них это оказалось доступно (Sharon et al., 2013).

Пассивные соматосенсорные парадигмы

В немногочисленных работах с применением подобных парадигм использовалась простая тактильная стимуляция рук или ног пациентов (Moritz et al., 2001; Rousseau et al., 2008; Heelmann et al., 2010; Kremer et al., 2010). Можно отметить исследование, в котором было показано частичное сохранение сетей переработки соматосенсорной информации у 2 пациентов в СМС в ответ на растирание рук грубым материалом. Помимо активации первичной соматосенсорной коры у одного из них имелась активация в правой теменной покрышке, задней части островка, прецентральной, верхней височной и средней лобной извилинах, а также двусторонняя активация теменной и затылочной коры. У второго — в левой прецентральной, верхней височной, верхней лобной и затылочных извилинах, а также в теменной коре билатерально (Schiff et al., 2005).

Отдельно обозначим исследование, затрагивающее восприятие тепловых стимулов (Li et al., 2015). Во время сканирования стимуляция осуществлялась путем прикладывания полиэтиленового пакета с водой температуры $42 \pm 2^\circ\text{C}$ к подошве одной из стоп. 4 из 22 пациентов в ответ на стимуляцию (1 в ВС/САБ и 3 в СМС) имели активацию высокого уровня в передней поясной, островковой, префронтальной и нижней теменной коре. Все они, а также 4 из 6 пациентов с активацией низкого уровня в среднем мозге, таламусе, первичной и/или вторичной соматосенсорной коре улучшили состояние в течение года. Среди оставшихся пациентов без активации улучшили свое состояние только двое. Схожие результаты при использовании тепловой стимуляции рук были получены и с помощью электроэнцефалографии (ЭЭГ) (Li et al., 2015).

Пассивные обонятельные парадигмы

Обонятельная система является особой, так как не подразумевает участие таламических структур, зачастую нарушенных у пациентов с ХНС, в передаче информации к неокортексу. Исходя из этого, недавно было проведено исследование по восприятию запахов пациентами с ХНС (Nigri et al., 2016). С помощью МР-совместимого ольфактометра предъявлялись “грибной запах” и запах маркера. Среди 33 пациентов (26 в ВС/САБ и 7 в СМС) активация областей высокого порядка, включая орбитофронтальную кору, была выявлена у 10 пациентов в ВС/САБ и 5 в СМС. Основываясь на возможной сохранности переработки обонятельной информации у части пациентов с ХНС, авторы подчеркивают важность применения обонятельных стимулов в нейрокогнитивной реабилитации.

“Натуралистические” пассивные парадигмы

Не так давно группа А.М. Оуэна предложила подход к обнаружению “скрытого сознания” с помощью так называемых “натуралистических” парадигм (Naci et al., 2014, 2017a, 2017b; Sinai et al., 2017), которые направлены на повышение экологической валидности инструментальных исследований и зарекомендовали себя в работах со здоровыми добровольцами. В крупном метаанализе данных фМРТ с их использованием приво-

дится следующее определение: “натуралистические” парадигмы — это задачи, которые требуют непрерывной интеграции динамического потока информации в режиме реального времени (Bottenhorn et al., 2018). Подразумевается дизайн исследования, при котором стимуляция предьявляется единым потоком без деления на чередующиеся блоки и без использования дискретных стимулов. Анализируется зависимость от контекста динамика мозговой активации. Наиболее распространенными “натуралистическими” парадигмами, используемыми в исследованиях со здоровыми людьми, являются просмотр фильмов, погружение в виртуальную реальность, прослушивание рассказов, музыки, видеоигры (Bottenhorn et al., 2018).

В случае с пациентами с ХНС использовались варианты парадигм с прослушиванием предпочитаемой музыки, которые можно отнести к “натуралистическим” (представлены ранее (Heine et al., 2015; Carrière et al., 2020; Boltzmann et al., 2021)), но основной акцент делается на просмотре и прослушивании отрывков из фильмов.

Фильмы предоставляют зрителям возможность пережить общий сознательный опыт, связанный с привлечением схожих процессов для постоянного понимания происходящего на экране (необходимо задействование рабочей памяти для непрерывной интеграции информации, ее соотнесение с прошлым опытом, осуществление анализа, фильтрация отвлекающих факторов и т.д.). В совокупности ряд когнитивных процессов высокого уровня у здоровых добровольцев приводит к возникновению сходного “нейронного кода” — схожих паттернов активации, которые меняются с течением времени в зависимости от динамики сюжета. Так, в одном из исследований выявлялись нейронные корреляты сознательных переживаний при просмотре короткометражного фильма А. Хичкока (Naci et al., 2014). У здоровых добровольцев наблюдалась высокая межиндивидуальная синхронизация нейронной активности в зрительной и слуховой (в том числе ассоциативной) коре, а также в надмодальных лобной и теменной областях, чего не отмечалось при просмотре зашифрованного варианта фильма, в котором невозможно было проследить сюжет. Кроме этого, было показано, что моменты фильма, субъективно оцененные добровольцами как высоко напряженные, вызывали более сильную лобно-теменную активацию.

При просмотре этого фильма двумя пациентами в СМС один из них имел активацию, аналогичную таковой у здоровых людей, что может указывать на наличие у него осознанных переживаний (Naci et al., 2014). Так как пациенты с ХНС имеют трудности с фиксацией взора, дополнительно была разработана парадигма с аудиофрагментом из сцен фильма “Заложница”, что может быть использовано в дальнейших исследованиях (Naci et al., 2017a).

Отдельно отметим интересную работу, в которую были включены 15 пациентов с ХНС. Они были разбиты на две группы, но не по форме ХНС, а по наличию или отсутствию ответа в активной парадигме на селективное внимание. Им же была предложена парадигма с просмотром фильма. На групповом уровне было показано, что пациенты, демонстрирующие наличие той или иной значимой активации в активной парадигме, имели и повышенную дифференциацию между DMN и дорсальной сетью внимания (dorsal attention network, DAN) при просмотре фильма, что было схоже со здоровыми добровольцами (Nauigg et al., 2018).

Обобщая результаты, полученные с помощью пассивных парадигм, можно обозначить, что у части пациентов с ХНС имеется мозговая активация, схожая по топографии с нормальной, в ответ на сложные внешние стимулы. При этом у исследователей возникал вопрос о том, насколько по наблюдаемой активации зон головного мозга в ответ на пассивную сенсорную стимуляцию можно судить о ее осознанном восприятии. Многие реакции являются автоматическими. Например, человек не может произвольно выбрать, понимать ли ему речь на родном языке, узнавать ли ему знакомое лицо. Дополнительную информацию предоставляют “натуралистические” пассивные парадигмы, которые позволяют проследить динамику мозговой активации, синхронизированную у разных людей по ходу изменения стимуляции. Тем не менее ограничения в интерпретации результатов, полученных с помощью пассивных парадигм, дали толчок к внедрению и распространению активных парадигм.

фМРТ-ИССЛЕДОВАНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ АКТИВНЫХ ПАРАДИГМ

Исследователями использовались различные варианты активных парадигм, опирающиеся на многие аспекты психической деятельности. Ведется подбор наиболее эффективных из них (Boly et al., 2007; Vodien et al., 2017), хотя отмечается, что они могут дополнять друг друга.

Активные парадигмы, направленные на мысленные представления

Прорыв в области выявления “скрытого сознания” совершила группа А.М. Оуэна. В 2006 г. в журнале Science была опубликована получившая широкую известность статья с описанием пациентки в ВС/САБ, у которой с помощью фМРТ впервые удалось обнаружить признаки следования командам (Owen et al., 2006). Использовались две активные парадигмы на мысленные представления. Первая состояла в том, чтобы представить игру в теннис (представление своих движений), вторая — в том, чтобы мысленно пройти и осмотреть все комнаты своего дома (представление пространственных перемещений — навигация). В первом случае у пациентки наблюдалась значимая активация в ДМО, во втором — в парагиппокампальной коре, задних корковых отделах теменной доли и в латеральной премоторной коре. Активация была схожей с таковой у здоровых добровольцев, являлась устойчивой, воспроизводимой, поддерживалась в течение 30-секундных интервалов и повторялась в ходе каждого пятиминутного сеанса сканирования. Кроме этого, на здоровом добровольце было показано, что, если использовать неинструктивные предложения со словами “теннис” и “дом” (например, “Мужчина ходил по дому”), активация в тех областях, в которых она имеет место при предъявлении инструкций, не возникает (Owen et al., 2007a). Исходя из всего этого был сделан вывод о том, что, несмотря на наличие клинических критериев диагноза ВС/САБ, пациентка имеет способность понимать инструкции и реагировать на них посредством мозговой деятельности, а не движений или речи.

Указанные активные парадигмы были выбраны не случайно. Предварительно проводилось исследование на 12 здоровых добровольцах с целью выявления наиболее надеж-

ных задач мысленного представления (Boly et al., 2007). Сравнивались 4 парадигмы:

1. Навигация по дому. Участникам предлагалось представить себе перемещение по комнатам своего дома, начиная от входной двери, мысленно детально осматривая комнаты, а не концентрируясь на ходьбе. При сравнении с покоем и с парадигмой “игры в теннис” у всех добровольцев наблюдалась билатеральная активация предклинья и ретроспленциальной коры, у 11/12 добровольцев — парагиппокампальной коры.

2. Представление пения. Участникам предлагалось пропеть в голове известную песню “Jingle bells”, мысленно прокручивая свой голос и представляя, как будто они поют громко, находясь на сцене. При сравнении с покоем у 3 из 12 добровольцев наблюдалась активация левой верхней височной извилины.

3. Представление движений игры в теннис. Участникам предлагалось представить себе, как они играют в теннис, максимально концентрируясь на ударе по мячу, как будто они находятся на корте во время соревнований. Опыт игры в теннис не требовался, достаточно было знать о том, как играть (Owen, 2017). При сравнении этой парадигмы с покоем и с задачей “навигации по дому” у всех добровольцев наблюдалась билатеральная активация ДМО и нижней теменной доли.

4. Представление лиц. Участникам предлагалось представить лица родственников и знакомых, сосредоточив внимание на чертах конкретного лица. При сравнении с покоем у 11 из 12 добровольцев наблюдалась активация правой веретенообразной извилины.

Кроме указанного, при выполнении каждой из парадигм у всех здоровых добровольцев в сравнении с покоем наблюдалась двусторонняя активация пре-ДМО и дорзальной премоторной коры, что интерпретировалось как отражение когнитивного контроля или намерения выполнить задачу. Так как парадигмы с представлением мелодий и лиц вызывали менее воспроизводимую активацию на индивидуальном уровне, они не применялись к пациентам данными авторами, хотя использовались другими группами (Sharon et al., 2013).

Наполнение отобранных группой А.М. Оуэна парадигм модифицировалось ею в ходе исследований. Так, у второго описанного ими пациента в ВС/САБ, способного к мысленным представлениям, использовалась “игра в

Таблица 2. Исследования с применением парадигм, направленных на представление “игры в теннис” и “навигации”**Table 2.** Research using paradigms aimed at imagine “playing tennis” and “navigation”

Исследование	Число пациентов	Результаты
Monti et al., 2010	54: 23 ВС/САБ, 31 СМС	Активация у 3 в ВС/САБ и 1 в СМС для обеих задач, еще у 1 в ВС/САБ – только для “игры в теннис”, в характерных для нормы зонах мозга
Yu et al., 2013	44: все ВС/САБ	Активация у 2 пациентов только для “игры в теннис”, у 2 – только для “навигации”, у 1 – при обеих задачах, в характерных для нормы зонах мозга
Stender et al., 2014	70: 28 ВС/САБ, 42 СМС	Активация хотя бы в одной из зон мозга, в норме соответствующих задачам, у 3 в ВС/САБ и 19 в СМС

футбол”. Наблюдалась активация в медиальных и латеральных областях ДМО, что соответствовало воображаемому и реальному движению ног и нижней части туловища (Owen et al., 2007b; Owen, Coleman, 2008).

Тем не менее наиболее “классическими” стали парадигмы на представление игры в теннис и навигации по дому. Под контролем фМРТ они использовались на крупных выборах пациентов с ХНС, что отражено в табл. 2. В одной из работ была показана прогностическая ценность выявления активации в соответствующих зонах при сравнении данных парадигм друг с другом у пациентов в ВС/САБ на раннем этапе восстановления (до 200 дней), среди пациентов в СМС данные были менее однозначными (Vogel et al., 2013).

Группа А.М. Оуэна показала, что с помощью этих активных парадигм фМРТ возможно установление функциональной коммуникации на уровне ответов “да” и “нет” (Owen, Coleman, 2008). Пациента, находящегося в ВС/САБ в течение 5 лет, но способного генерировать церебральную активацию путем мысленных представлений, просили отвечать на вопросы, представляя игру в теннис при ответе “да” и навигацию по дому при ответе “нет”. Он смог передать биографические сведения (имя отца и последнее место, которое он посетил в отпуске) (Monti et al., 2010). Другой пациент, который 12 лет находился в ВС/САБ, с помощью этого и еще одного способа установления коммуникации (Naci, Owen, 2013), на текущий момент дал ответы на 12 вопросов, касающихся его базовых знаний, имени, ориентировки во времени и месте, знаний, полученных после повреждения (имени помощника из службы поддержки), а также сведений о качестве его жизни (“Вы испытываете боль?”, “Вы любите смотреть

хоккей по телевизору?”) (Fernández-Espejo, Owen, 2013). Попытка установления коммуникации с помощью схожего метода предпринималась и другой группой исследователей, но оказалась неуспешной (Liang et al., 2012).

В данном способе установления функциональной коммуникации пациентам должно быть доступно генерирование двух разных мысленных образов. Для альтернативы предлагалась иерархическая парадигма, основанная на одном варианте мысленных представлений плавания, но используемом в задачах разных уровней сложности: простое представление, представление в ситуации бинарного и множественного выбора ответа. Однако парадигмы с выбором не были доступны ни одному из пациентов, хотя и надежно идентифицировались у здоровых добровольцев, что может говорить об ограничениях в чувствительности сложных экспериментальных фМРТ-парадигм (Bardin et al., 2011, 2012). Простое представление плавания было доступно 3 пациентам в СМС и 1 – на выходе из СМС на выборке из 26 человек (Forgacs et al., 2014).

Активные парадигмы, направленные на осуществление движений

Задача на мысленные представления требует высокого уровня когнитивного функционирования. В отдельной серии исследований использовались более простые инструкции, направленные не на представление, а на реальное осуществление движений. Пациентов в ВС/САБ просили по команде шевелить правой или левой рукой. Из 5 пациентов двое продемонстрировали активацию левой дорсальной премоторной коры в ответ на ин-

струкцию о движении правой рукой (Bekinschtein et al., 2011).

Активные парадигмы, направленные на селективное внимание

В работах группы А.М. Оуэна представлены и активные парадигмы фМРТ, основанные на внимании. Помимо уже указанного варианта со зрительными стимулами (Monti et al., 2012), использовался слухоречевой вариант. Предъявлялись серии нейтральных слов, в активных блоках требовалось подсчитывать, сколько раз повторяется целевое слово.

В норме при подсчете возникала активация коры лобных долей (билатерально в нижней (47 ПБ) и средней лобной (10 ПБ) извилинах, справа в верхней лобной (10 ПБ) и поясной (32 ПБ) извилинах, слева в прецентральной (6 ПБ) и медиальной лобной извилинах (6 и 32 ПБ)) и активация коры теменных долей (слева в супрамаргинальной извилине (40 ПБ), справа в нижней теменной дольке (40 ПБ)). Активация также наблюдалась в правой нижней височной извилине (20 ПБ) и билатерально в разных областях мозжечка (Monti et al., 2009).

Среди пациентов с ХНС активация, близкая к нормальной, выявлялась у 3 из 8 пациентов в ВС/САБ, 0 из 4 в СМС–, 4 из 12 в СМС+ и 1 из 4 на выходе из СМС, еще у 2 пациентов в СМС+ отмечалась значимая активация задней части височных долей и медиальной поверхности теменных долей (Monti et al., 2015). Важно обозначить, что отдельные пациенты, которые демонстрировали поведенческие признаки сознания, не имели искомой активации, что может указывать на то, что эта парадигма подходит не всем. Тем не менее на ее основе разработан инструмент для функциональной коммуникации (Naci et al., 2013a; Naci, Owen, 2013b). Предъявлялись блоки слов с целевыми стимулами “да” или “нет”. Для ответа на вопрос надо было подсчитывать целевое слово, произвольно обратив внимание на нужный блок. Таким способом удалось установить коммуникацию с 1 пациентом в СМС и 1 – в ВС/САБ. Этот метод был сравнен с методом коммуникации на основе мысленных представлений (Monti et al., 2010). Показано, что данная задача более чувствительна и требует меньше времени для получения ответа. Однако эти способы коммуникации задействуют разные функции и являются взаимодополняющими.

Активные парадигмы, направленные на номинативную функцию речи

В одном исследовании пациентам предлагалось называть про себя объекты, которые они видели на экране или в специальных очках (Rodriguez Moreno et al., 2010). В предшествующих работах у здоровых добровольцев была выявлена двусторонняя активация первичной и ассоциативной затылочной коры, верхней и средней височных извилин, медиальной лобной коры, а также вентральной и дорзальной частей левой нижней лобной извилины (Hirsch et al., 2000, 2001). У 2 из 5 пациентов в СМС и у 1 из 3 в ВС/САБ наблюдалась широкая активация с вовлечением затылочных, височных и лобных долей, схожая с нормальной, на основе чего у них предполагалась сохранность следования инструкциям. Еще у 3 пациентов в СМС и 1 в ВС/САБ активация отмечалась не во всех обозначенных зонах (Rodriguez Moreno et al., 2010).

Активные парадигмы, направленные на вербально-логическое мышление

В одном исследовании была предложена парадигма с использованием логико-грамматических конструкций, содержащих слова “дом” и “лицо”. Нужно было определить, что находится спереди, и представить это. Использовались конструкции 4 уровней (актив прямой (“Дом перед лицом”), пассив прямой (“За домом лицо”), актив обратный (“Дом не перед лицом”), пассив обратный (“За домом нет лица”). Пациент в ВС/САБ, у которого ранее была показана способность к мысленным представлениям, продемонстрировал схожие с нормой результаты для всех уровней задач, кроме самого сложного (пассива обратного). Авторы подчеркивают, что эту парадигму рекомендуется применять для оценки сохранности когнитивных процессов высокого уровня у тех пациентов, для которых показана способность генерировать мысленные представления в более простых задачах (Hampshire et al., 2013).

Обобщая результаты, полученные с помощью активных парадигм в фМРТ-исследованиях, важно подчеркнуть, что они позволили не только подойти к выявлению у пациентов с ХНС скрытой способности произвольно выполнять инструкции, но и обеспечили возможность установления с ними функциональной коммуникации.

КОМПЛЕКСНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ “СКРЫТОГО СОЗНАНИЯ”

Некоторые авторы пытаются внедрять мультимодальные комплексы парадигм фМРТ, охватывающие одновременно многие аспекты психической деятельности пациентов с ХНС. Так, одна из научных групп (Vick et al., 2013) использовала комплекс, включающий пассивные парадигмы, направленные на переработку слуховой и зрительной информации, и активные парадигмы, направленные на представление движений, навигации, пения и рассматривания. Причем задания персонализировались. В исследование было включено 11 пациентов (6 в ВС/САБ, 5 в СМС). В пассивных парадигмах у 9 имела активация на простые слуховые стимулы, у 5 — на речь, у 6 — на имя, у 3 — на знакомый голос, у 3 — на зрительные стимулы. В активных парадигмах 1 пациент имел соответствующую активацию в одном задании, 2 — в двух, 1 — в трех и 1 — во всех четырех заданиях. Использование такого широкого комплекса парадигм повысило чувствительность методики и позволило увидеть профиль сохраненных когнитивных способностей каждого пациента.

Кроме этого, авторы стали подчеркивать важность применения не только разных парадигм, но и разных методов для более достоверного обнаружения “скрытого сознания”. Метод фМРТ имеет ряд ограничений в виде противопоказаний к проведению, общих для всех МРТ-исследований: недоступности для повсеместного использования, артефактов от металлоконструкций и массивных внутри-мозговых кровоизлияний, которые часто можно наблюдать у пациентов с нарушениями сознания травматического генеза, влияния двигательных артефактов и т.д. В связи с этим отдельного внимания заслуживают “прикроватные” методы выявления “скрытого сознания”, выходящие за рамки данного обзора. Чаще всего в комплексных исследованиях сочетают методы фМРТ и ЭЭГ с парадигмами (Gibson et al., 2014; Curley et al., 2018), фМРТ и регистрации вызванных потенциалов (ВП) (Chennu et al., 2013).

Тенденцией последних лет является включение в исследования по выявлению “скрытого сознания” пациентов с острыми нарушениями сознания (Edlow et al., 2017; Edlow, Fins, 2018). В настоящее время на этапе набора данных находятся два таких исследования.

Первое — проект CONNECT-ME под руководством Д. Кондзиэллы (Skibsted et al., 2018), в котором используются пассивные слухоречевые (имя пациента и семантически неоднозначные предложения) и активные парадигмы (представление игры в теннис и навигации) под контролем фМРТ и ЭЭГ. Второе — проект под руководством А. Оуэна (Kazazian et al., 2021), в котором планируется применять пассивные болевые, слухоречевые, “натуралнатуралистические” парадигмы и активные парадигмы (представление игры в теннис и навигации) под контролем фМРТ, ЭЭГ и ближней инфракрасной спектроскопии (functional near-infrared spectroscopy, fNIRS).

ОТЕЧЕСТВЕННЫЕ фМРТ-ИССЛЕДОВАНИЯ “СКРЫТОГО СОЗНАНИЯ”

В нашей стране проводились единичные исследования с применением метода фМРТ для выявления “скрытого сознания”. На базе НИИ неотложной хирургии и травматологии к детям с ХНС применялись пассивные слухоречевые парадигмы. Сравнивалась активация на эмоционально значимые и незначимые стимулы (сказку, прочитанную голосом матери и незнакомым голосом), достоверных различий получено не было (Фуфаева и др., 2012). На базе РНХИ имени А.Л. Поленова использовались 2 пассивных парадигмы (пассивные движения рук и прослушивание отрывка романа “Евгений Онегин”) и одна активная (просьба пациента назвать свое имя). На выборке из 75 пациентов было показано, что слухоречевая парадигма является наиболее чувствительной к прогнозированию исхода ВС/САБ (Кондратьева, 2020).

Вместе с тем следует отметить наличие значительного отечественного опыта применения во многом оригинальных парадигм слухового, зрительного, соматосенсорного и обонятельного восприятия для выявления скрытых функциональных возможностей пациентов в сниженных состояниях сознания на основе метода ЭЭГ (Шарова, 2005; Окнина и др., 2011, 2012, 2017; Портнова и др., 2013), а также недавний опыт применения навигационной транскраниальной магнитной стимуляции (нТМС) со слуховыми командами с целью диагностики КМР (Белкин, 2021).

Таблица 3. Обобщение рассмотренных в обзоре исследований с использованием парадигм фМРТ для выявления “скрытого сознания” у пациентов с ХНС**Table 3.** Summary of articles examined in the review using fMRI paradigms to detect “covert cognition” in patients with chronic disorders of consciousness

фМРТ-исследования с использованием пассивных парадигм	
Слухоречевые парадигмы	Moritz et al., 2001; Bekinschtein et al., 2004, 2005; Owen et al., 2005a, 2005b; Schiff et al., 2005; Staffen et al., 2006; Giacino et al., 2006, 2009; Coleman et al., 2007, 2009; Di et al., 2007; Fernández-Espejo et al., 2008, 2010; Qin et al., 2010; Crone et al., 2011; Фуфаева и др., 2012; Bick et al., 2013; Kotschoubey et al., 2014; Wang et al., 2015; Tomauiuolo et al., 2016; Nigri et al., 2017; Кондратьева, 2020
Слуховые неречевые парадигмы	Rousseau et al., 2008; Heelmann et al., 2010; Kremer et al., 2010; Kotschoubey et al., 2012; Yu et al., 2013; Okumura et al., 2014; Heine et al., 2015; Carrière et al., 2020; Boltzmann et al., 2021
Зрительные парадигмы	Moritz et al., 2001; Giacino et al., 2006, 2009; Rousseau et al., 2008; Zhu et al., 2009; Heelmann et al., 2010; Kremer et al., 2010; Monti et al., 2012; Bick et al., 2013; Sharon et al., 2013
Соматосенсорные парадигмы	Moritz et al., 2001; Schiff et al., 2005; Rousseau et al., 2008; Heelmann et al., 2010; Kremer et al., 2010; Li et al., 2015; Кондратьева, 2020
Обонятельные парадигмы	Nigri et al., 2016
“Натуралистические” парадигмы	Naci et al., 2014, 2017a, 2017b; Sinai et al., 2017; Haugg et al., 2018
фМРТ-исследования с использованием активных парадигм	
Мысленные представления	Owen et al., 2006, 2007b; Boly et al., 2007; Owen, Coleman, 2008; Monti et al., 2010; Bardin et al., 2011, 2012; Liang et al., 2012; Yu et al., 2013; Vogel et al., 2013; Sharon et al., 2013; Fernández-Espejo, Owen, 2013; Bick et al., 2013; Stender et al., 2014; Forgacs et al., 2014; Bodien et al., 2017
Осуществление движений	Bekinschtein et al., 2011
Селективное внимание	Monti et al., 2009, 2012, 2015; Naci et al., 2013a; Naci, Owen, 2013b
Речевая деятельность	Rodriguez Moreno et al., 2010; Huang et al., 2013; Кондратьева, 2020
Вербально-логическое мышление	Hampshire et al., 2013

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как видно из приведенного обзора, разработка парадигм для выявления “скрытого сознания” у пациентов с ХНС активно ведется на протяжении последних 20 лет и продолжается в настоящее время (обобщение рассмотренных исследований с использованием парадигм фМРТ приведено в табл. 3). Церебральная активация высокого порядка в ответ на пассивные парадигмы не является доказательством наличия у пациентов сохранного сознания, но позволяет широко охватить их остаточные когнитивные функции, выявить “скрытую корковую переработку” (Edlow et al., 2021) в разных модальностях, что может способствовать персонализированному подбору программ нейрокогнитивной реабилитации. Церебральная активация в ответ на активные парадигмы является указанием на присутствие сознания или его отдельных

компонентов у пациентов с ХНС, на наличие у них когнитивно-моторного разобщения, так как она не зависит от внешних стимулов и модулируется пациентом произвольно, что открывает путь к установлению коммуникации по типу интерфейса “мозг-компьютер” (Lule et al., 2013; Curley et al., 2018). Отдельно стоит отметить недавно описанные “натуралистические” пассивные парадигмы, которые могут стать ценным дополнением к выявлению “скрытого сознания”.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Белкин В.А.* Феномен когнитивно-моторного разобщения у пациентов с хроническими нарушениями сознания: дис. канд. мед. наук. Москва, 2021.
- Белкин В.А., Ильина К.А., Рябинкина Ю.В.* Феномен когнитивно-моторного разобщения среди пациентов с хроническими нарушениями

- сознания: литературный обзор. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2021. 15 (3): 54–61.
<https://doi.org/10.54101/ACEN.2021.3.6>
- Белкин В.А., Поздняков Д.Г., Белкин А.А.* Диагностика феномена когнитивно-моторного разобщения у пациентов с хроническими нарушениями сознания. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019. 11 (прил. 3): 46–51.
<https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-3S-46-51>
- Кондратьева Е.А.* Структурно-функциональные, нейрогуморальные взаимосвязи и прогноз при различных клинико-неврологических паттернах течения хронических нарушений сознания: дис. докт. мед. наук. СПб., 2020.
- Легостаева Л.А., Мочалова Е.Г., Супонева Н.А., Сергеев Д.В., Рябинкина Ю.В., Саморуков В.Ю., Домашенко М.А., Пряников И.В., Гнедовская Е.В., Пирадов М.А.* Сложности клинической диагностики хронических нарушений сознания и рекомендации по клинико-инструментальной оценке пациентов после их выхода из комы. *Анестезиология и реаниматология*. 2017. 62 (6): 449–456.
<https://doi.org/10.18821/0201-7563-2017-62-6-449-456>
- Окнина Л.Б., Шарова Е.В., Зайцев О.С.* Вейвлет-синхронность вызванных ответов мозга при прослушивании реалистичных стимулов в прогнозе восстановления сознания. Сообщение 1. Вейвлет-синхронность при прослушивании инструментальной музыки. *Физиология человека*. 2017. 43 (6): С. 15–23.
<https://doi.org/10.7868/S0131164617060078>
- Окнина Л.Б., Шарова Е.В., Зайцев О.С., Захарова Н.Е., Машеров Е.Л., Щекутьев Г.А., Корниенко В.Н., Потапов А.А.* Длиннолатентные компоненты акустического вызванного потенциала (N100, N200 и P300) в прогнозе восстановления сознания у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2011. 3: 8–15.
- Окнина Л.Б., Шарова Е.В., Зайцев О.С., Зигмантович А.С.* Особенности вызванных ответов мозга при прослушивании музыкальных отрывков и имен у пациентов в посттравматических бессознательных состояниях. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2016. 6 (2): 254–255.
- Пирадов М.А., Супонева Н.А., Вознюк И.А., Кондратьев А.Н., Щеголев А.В., Белкин А.А., Зайцев О.С., Пряников И.В., Петрова М.В., Иванова Н.Е., Гнедовская Е.В., Рябинкина Ю.В., Сергеев Д.В., Язева Е.Г., Легостаева Л.А., Фуфаева Е.В., Петриков С.С., Российская рабочая группа по проблемам хронических нарушений сознания.* Хронические нарушения сознания: терминология и диагностические критерии. Результаты первого заседания Российской рабочей группы по проблемам хронических нарушений сознания. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2020. 14 (1): 5–16.
<https://doi.org/10.25692/ACEN.2020.1.1>
- Портнова Г.В., Гладун К.В., Шарова Е.В., Иваницкий А.М.* Реакция мозга на действие эмоционально значимых стимулов у больных с черепно-мозговой травмой в стадиях угнетения и восстановления сознания. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2013. 63 (6): 753–765.
<https://doi.org/10.7868/S0044467713060142>
- Фуфаева Е.В., Семенова Ж.Б., Ахадов Т.А., Семенова Н.А., Петрайкин А.В., Семенова Н.Ю., Сидорин С.В., Ушаков В.Л.* Применение функциональной магнитнорезонансной томографии в клинической практике у детей с тяжелой черепно-мозговой травмой и гипоксическим повреждением мозга. *Ядерная физика и инжиниринг*. 2012. 3 (6): 519–519.
- Шарова Е.В.* Электрографические корреляты реакций мозга на афферентные стимулы при посткоматозных бессознательных состояниях у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой. *Физиология человека*. 2005. 31 (3): 5–15.
- Bardin J.C., Fins J.J., Katz D.I., Hersh J., Heier L.A., Tabetow K., Dyke J.P., Ballon D.J., Schiff N.D., Voss H.U.* Dissociations between behavioural and functional magnetic resonance imaging-based evaluations of cognitive function after brain injury. *Brain*. 2011. 134 (3): 769–782.
<https://doi.org/10.1093/brain/awr005>
- Bardin J.C., Schiff N.D., Voss H.U.* Pattern classification of volitional functional magnetic resonance imaging responses in patients with severe brain injury. *Archives of neurology*. 2012. 69 (2): 176–181.
<https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.892>
- Bekinschtein T., Niklison J., Sigman L., Manes F., Leiguarda R., Armony J., Owen A., Carpintiero S., Olmos L.* Emotion processing in the minimally conscious state. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2004. 75 (5): 788.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.034876>
- Bekinschtein T., Tiberti C., Niklison J., Tamashiro M., Ron M., Carpintiero S., Villarreal M., Forcato C., Leiguarda R., Manes F.* Assessing level of consciousness and cognitive changes from vegetative state to full recovery. *Neuropsychological Rehabilitation*. 2005. 15 (3–4): 307–322.
<https://doi.org/10.1080/09602010443000443>
- Bekinschtein T., Manes F., Villarreal M., Owen A., Della-Maggiore V.* Functional imaging reveals movement preparatory activity in the vegetative state.

- Frontiers in Human Neuroscience. 2011. 5 (5).
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2011.00005>
- Bick A.S., Leker R.R., Ben-Hur T., Levin N.* Implementing novel imaging methods for improved diagnosis of disorder of consciousness patients. *Journal of the Neurological Sciences*. 2013. 334 (1–2): 130–138.
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.08.009>
- Bodien Y.G., Giacino J.T., Edlow B.L.* Functional MRI motor imagery tasks to detect command following in traumatic disorders of consciousness. *Frontiers in neurology*. 2017. 8 (688).
<https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00688>
- Boltzmann M., Schmidt S.B., Gutenbrunner C., Krauss J.K., Stangel M., Höglinger G.U., Wallesch C.-W., Münte T.F., Rollnik J.D.* Auditory stimulation modulates resting-state functional connectivity in unresponsive wakefulness syndrome patients. *Frontiers in Neurology*. 2021. 15 (554194).
<https://doi.org/10.3389/fnins.2021.554194>
- Boly M., Faymonville M.E., Peigneux P., Lambermont B., Damas P., Del Fiore G., Degueldre C., Franck G., Luxen A., Lamy M., Moonen G., Maquet P., Laureys S.* Auditory processing in severely brain injured patients: differences between the minimally conscious state and the persistent vegetative state. *Archives of neurology*. 2004. 61 (2): 233–238.
<https://doi.org/10.1001/archneur.61.2.233>
- Boly M., Faymonville M.-E., Peigneux P., Lambermont B., Damas F., Luxen A., Lamy M., Moonen G., Maquet P., Laureys S.* Cerebral processing of auditory and noxious stimuli in severely brain injured patients: differences between VS and MCS. *Neuropsychological Rehabilitation*. 2005. 15 (3–4): 283–289.
<https://doi.org/10.1080/09602010443000371>
- Boly M., Coleman M.R., Davis M.H., Hampshire A., Bor D., Moonen G., Maquet P.A., Pickard J.D., Laureys S., Owen A.M.* When thoughts become action: an fMRI paradigm to study volitional brain activity in non-communicative brain injured patients. *NeuroImage*. 2007. 36 (3): 979–992.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.02.047>
- Boly M., Faymonville M.-E., Schnakers C., Peigneux P., Lambermont B., Phillips C., Lancellotti P., Luxen A., Lamy M., Moonen G., Maquet P., Laureys S.* Perception of pain in the minimally conscious state with PET activation: an observational study. *The Lancet Neurology*. 2008. 7 (11): 1013–1020.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70219-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70219-9)
- Bottnerhorn K.L., Flannery J.S., Boeving E.R., Riedel M.C., Eickhoff S.B., Sutherland M.T., Laird A.R.* Cooperating yet distinct brain networks engaged during naturalistic paradigms: a meta-analysis of functional MRI results. *Network Neuroscience*. 2019. 3: 27–48.
https://doi.org/10.1162/netn_a_00050
- Bruno M.-A., Vanhaudenhuyse A., Thibaut A., Moonen G., Laureys S.* From unresponsive wakefulness to minimally conscious PLUS and functional locked-in syndromes: recent advances in our understanding of disorders of consciousness. *Journal of Neurology*. 2011. 258: 1373–1384.
<https://doi.org/10.1007/s00415-011-6114-x>
- Carrière M., Larroque S.K., Martial C., Bahri M.A., Aubinet C., Perrin F., Laureys S., Heine L.* An echo of consciousness: brain function during preferred music. *Brain Connectivity*. 2020. 10 (7): 385–395.
<https://doi.org/10.1089/brain.2020.0744>
- Chennu S., Finoia P., Kamau E., Monti M.M., Allanson J., Pickard J.D., Owen A.M., Bekinschtein T.A.* Dissociable endogenous and exogenous attention in disorders of consciousness. *NeuroImage*. 2013. 3: 450–461.
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.10.008>
- Coleman M.R., Rodd J.M., Davis M.H., Johnsrude I.S., Menon D.K., Pickard J.D., Owen A.M.* Do vegetative patients retain aspects of language comprehension? Evidence from fMRI. *Brain*. 2007. 130 (10): 2494–2507.
<https://doi.org/10.1093/brain/awm170>
- Coleman M.R., Davis M.H., Rodd J.M., Robson T., Ali A., Owen A.M., Pickard J.D.* Towards the routine use of brain imaging to aid the clinical diagnosis of disorders of consciousness. *Brain*. 2009. 132 (9): 2541–2552.
<https://doi.org/10.1093/brain/awp183>
- Crone J.S., Ladurner G., Höller Y., Golaszewski S., Trinka E., Kronbichler M.* Deactivation of the default mode network as a marker of impaired consciousness: an fMRI study. *PLoS ONE* 6 (10): e26373.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026373>
- Cruse D., Chennu S., Chatelle S., Bekinschtein A., Fernández-Espejo D., Pickard J.D., Laureys S., Owen A.M.* Bedside detection of awareness in the vegetative state: a cohort study. *The Lancet*. 2011. 378 (9809): 2088–2094.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61224-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61224-5)
- Curley W.H., Forgacs P.B., Voss H.U., Conte M.M., Schiff N.D.* Characterization of EEG signals revealing covert cognition in the injured brain. *Brain*. 2018. 141 (5): 1404–1421.
<https://doi.org/10.1093/brain/awy070>
- Davis M.H., Coleman M.R., Absalom A.R., Rodd J.M., Johnsrude I.S., Matta B.F., Owen A.M., Menon D.K.* Dissociating speech perception and comprehension at reduced levels of awareness. *PNAS*. 2007. 104 (41).
<https://doi.org/10.1073/pnas.0701309104>
- De Jong B.M., Willemsen A.T.M., Paans A.M.J.* Regional cerebral blood flow changes related to affective speech presentation in persistent vegetative state. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 1997.

- 99 (3): 213–216.
[https://doi.org/10.1016/S0303-8467\(97\)00024-3](https://doi.org/10.1016/S0303-8467(97)00024-3)
- Di H.B., Yu S.M., Weng X.C., Laureys S., Yu D., Li J.Q., Qin P.M., Zhu Y.H., Zhang S.Z., Chen Y.Z.* Cerebral response to patient's own name in the vegetative and minimally conscious states. *Neurology*. 2007. 68 (12): 895–899.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000258544.79024.d0>
- 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: 135–156.
<https://doi.org/10.1038/s41582-020-00428-x>
- Edlow B., Fins J.J.* Assessment of covert consciousness in the intensive care unit: clinical and ethical considerations. *The Journal of head trauma rehabilitation*. 2018. 33 (6): 424–434.
<https://doi.org/10.1097/HTR.0000000000000448>
- Edlow B.L., Chatelle C., Spencer C.A., Chu C.J., Bodien Y.G., O'Connor K.L., Hirschberg R.E., Hochberg L.R., Giacino J.T., Rosenthal E.S., Wu O.* Early detection of consciousness in patients with acute severe traumatic brain injury. *Brain*. 2017. 140 (9): 2399–2414.
<https://doi.org/10.1093/brain/awx176>
- Fernández-Espejo D., Junqué C., Vendrell P., Bernabeu M., Roig T., Bargalló N., Mercader J.M.* Cerebral response to speech in vegetative and minimally conscious states after traumatic brain injury. 2008. *Brain Injury*. 22 (11): 882–890.
<https://doi.org/10.1080/02699050802403573>
- Fernández-Espejo D., Junque C., Cruse D., Bernabeu M., Roig-Rovira T., Fábregas N., Rivas E., Mercader J.M.* Combination of diffusion tensor and functional magnetic resonance imaging during recovery from the vegetative state. *BMC Neurology*. 2010. 10 (77).
<https://doi.org/10.1186/1471-2377-10-77>
- Fernández-Espejo D., Owen A.* Detecting awareness after severe brain injury. *Nature Reviews Neuroscience*. 2013. 14: 801–809.
<https://doi.org/10.1038/nrn3608>
- Forgacs P.B., Conte M.M., Fridman E.A., Voss H.U., Victor J.D., Schiff N.D.* Preservation of electroencephalographic organization in patients with impaired consciousness and imaging-based evidence of command-following. *Annals of Neurology*. 2014. 76: 869–79.
<https://doi.org/10.1002/ana.24283>
- Giacino J.T., Ashwal S., Childs N., Cranford R., Jennett B., Katz D.I., Kelly J.P., Rosenberg J.H., Whyte J., Zafonte R.D., Zasler N.D.* The minimally conscious state Definition and diagnostic criteria. *Neurology*. 2002. 58: 349–353.
<https://doi.org/10.1212/WNL.58.3.349>
- Giacino J.T., Kalmar K., Whyte J.* The JFK Coma Recovery Scale-Revised: measurement characteristics and diagnostic utility. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2004. № 12 (85): 2020–2029.
<https://doi.org/10.1016/j.apmr.2004.02.033>
- Giacino J.T., Hirsch J., Schiff N., Laureys S.* Functional neuroimaging applications for assessment and rehabilitation planning in patients with disorders of consciousness. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2006. 87 (12): 67–76.
<https://doi.org/10.1016/j.apmr.2006.07.272>
- Giacino J.T., Schnakers C., Rodríguez-Moreno D., Kalmar K., Schiff N., Hirsch J.* Behavioral assessment in patients with disorders of consciousness: gold standard or fool's gold? *Progress in Brain Research*. 2009. 177: 33–48.
[https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(09\)17704-X](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(09)17704-X)
- Gibson R.M., Fernández-Espejo D., González-Lara L.E., Kwan B.Y., Lee D.H., Owen A.M., Cruse D.* Multiple tasks and neuroimaging modalities increase the likelihood of detecting covert awareness in patients with disorders of consciousness. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2014. 8 (950).
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00950>
- Hampshire A., Parkin B.L., Cusack R., Fernández-Espejo D., Allanson J., Kamau E., Pickard J.D., Owen A.M.* Assessing residual reasoning ability in overtly non-communicative patients using fMRI. *NeuroImage*. 2013. 2: 174–183.
<https://doi.org/10.1016/j.neuro.2012.11.008>
- Haugg A., Cusack R., González-Lara L.E., Sorger B., Owen A.M., Naci L.* Do patients thought to lack consciousness retain the capacity for internal as well as external awareness? *Frontiers Neurology*. 2018. 9: 1–13.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00492>
- Heilmann V., Lippert-Grüner M., Rommel T., Wedekind C.* Abnormal functional MRI BOLD contrast in the vegetative state after severe traumatic brain injury. *International Journal of Rehabilitation Research*. 2010. 33 (2): 151–157.
<https://doi.org/10.1097/MRR.0b013e328331c5b3>
- Heine L., Castro M., Martial C., Tillmann B., Laureys S., Perrin F.* Exploration of functional connectivity during preferred music stimulation in patients with disorders of consciousness. *Frontiers in Psychology*. 2015. 6 (1704).
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01704>
- Hirsch J., Ruge M.I., Kim K.H.S., Correa D.D., Victor J.D., Relkin N.R., Labar D.R., Krol G., Bilsky M.H., Souweidane M.M.* An integrated functional magnetic resonance imaging procedure for preoperative mapping of cortical areas associated with tactile, motor, language, and visual functions. *Neurosurgery*. 2000. 47 (3): 711–722.
<https://doi.org/10.1097/000>
- Hirsch J., Rodríguez Moreno D., Kim K.H.S.* Interconnected large-scale systems for three fundamental cognitive tasks revealed by fMRI. *Journal of Cog-*

- nitive Neuroscience. 2001. 13 (3): 389–405. 2001. <https://doi.org/10.1162/08989290151137421>
- Huang Z., Dai R., Wu X., Yang Z., Liu D., Hu J., Gao L., Tang W., Mao Y., Jin Y., Wu X., Liu B., Zhang Y., Lu L., Laureys S., Weng X., Northoff G. The self and its resting state in consciousness: an investigation of the vegetative state. *Human Brain Mapping*. 2014. 35: 1997–2008. <https://doi.org/10.1002/hbm.22308>
- Iazeva L.G., Legostaeva L.A., Zimin A.A., Sergeev D.V., Domashenko M.A., Samorukov V.Y., Yusupova D.G., Ryabinkina J.V., Suponeva N.A., Piradov M.A., Boddien Y.G., Giacino J.T. A Russian validation study of the Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R). *Brain Injury*. 2018. <https://doi.org/10.1080/02699052.2018.1539248>
- Jennett B., Plum F. Persistent vegetative state after brain damage. A syndrome in search of a name. *Lancet*. 1972. 1 (7753): 734–737. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(72\)90242-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(72)90242-5)
- Kassubek J., Juengling F.D., Els T., Spreer J., Herpers M., Krause T., Moser E., Lücking C.H. Activation of a residual cortical network during painful stimulation in long-term postanoxic vegetative state: a 15O-H₂O PET study. *Journal of the Neurological Sciences*. 2003. 212: 85–91. [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(03\)00106-0](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(03)00106-0)
- Kazazian K., Norton L., Laforge G., Abdalmalak A., Gofton T.E., Debicki D., Slessarev M., Hollywood S., Lawrence K.S., Owen A.M. Improving diagnosis and prognosis in acute severe brain injury: a multimodal imaging protocol. *Frontiers Neurology*. 2021. 12: 757219. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.757219>
- 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., Tiainen N., 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 (5): 741–756. <https://doi.org/10.1111/ene.14151>
- Kondziella D., Friberg C.K., Frokjaer V.G., Fabricius M., Møller K. Preserved consciousness in vegetative and minimal conscious states: systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2016. 87 (5): 485–492. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-310958>
- Kotchoubey B., Yu T., Mueller F., Vogel D., Veser S., Lang S. True or False? Activations of language-related areas in patients with disorders of consciousness. *Current Pharmaceutical Design*. 2014. 20 (26): 4239–4247 (9).
- Kremer S., Nicolas-Ong C., Schunck T., Schenck M., Collange O., Mutschler V., Namer I.J., Dietemann J.-L., Delon-Martin C., Schneider F. Usefulness of functional MRI associated with PET scan and evoked potentials in the evaluation of brain functions after severe brain injury: preliminary results. *Journal of Neuroradiology*. 2010. 37 (3): 159–66. <https://doi.org/10.1016/j.neurad.2009.07.003>
- Lang S., Yu T., Markl A., Müller F., Kotchoubey B. Hearing others' pain: neural activity related to empathy. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*. 2011. 11: 386–395. <https://doi.org/10.3758/s13415-011-0035-0>
- Laureys S., Faymonville M.-E., Degueldre C., Del Fiore G., Damas P., Lambermont B., Janssens N., Aerts J., Franck G., Luxen A., Moonen G., Lamy M., Maquet P. Auditory processing in the vegetative state. *Brain*. 2000. 123 (8): 1589–1601. <https://doi.org/10.1093/brain/123.8.1589>
- Laureys S., Faymonville M.E., Peigneux P., Damas P., Lambermont B., Del Fiore G., Degueldre C., Aerts J., Luxen A., Franck G., Lamy M., Moonen G., Maquet P. Cortical processing of noxious somatosensory stimuli in the persistent vegetative state. *NeuroImage*. 2002. 17 (2): 732–741. <https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1236>
- Laureys S., Perrin F., Faymonville M.-E., Schnakers C., Boly M., Bartsch V., Majerus S., Moonen G., Maquet P. Cerebral processing in the minimally conscious state. *Neurology*. 2004. 63 (5): 916–918. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000137421.30792.9B>
- Laureys S., Perrin F., Brédart S. Self-consciousness in non-communicative patients. *Consciousness and Cognition*. 2007. 16 (3): 722–741. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2007.04.004>
- Laureys S., Celesia G.G., Cohadon F., Lavrijsen J., León-Carrión J., Sannita W.G., Szabon L., Schmutzhard E., von Wild K.R., Zeman A., Dolce G., the European Task Force on Disorders of Consciousness. Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome. *BMC Medicine*. 2010. 8 (68). <https://doi.org/10.1186/1741-7015-8-68>
- Li L., Kang X.-G., Qi S., Xu X.-X., Xiong L.-Z., Zhao G., Yin H., Jiang W. Brain response to thermal stimulation predicts outcome of patients with chronic disorders of consciousness. *Clinical Neurophysiology*. 2015. 126 (8): 1539–1547. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.10.148>
- Liang X., Kuhlmann L., Johnston L., Grayden D., Vogrin S., Crossley R., Fuller K., Lourensz M., Cook M.J. Extending communication for patients with disorders of consciousness. *Journal of Neuroimaging*. 2012. 24: 31–38. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6569.2012.00744.x>
- Lulé D., Noirhomme Q., Kleih S.C., Chatelle C., Halder S., Demertzi A., Bruno M.-A., Gosseries O., Vanhauzenhuyse A., Schnakers C., Thonnard M., Soddu A., Kübler A., Laureys S. Probing command following in patients with disorders of consciousness.

- ness using a brain–computer interface. *Clinical Neurophysiology*. 2012. 124 (1): 101–106.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.04.030>
- Menon D.K., Owen A.M., Williams E.J., Minhas P.S., Allen C.M.C., Boniface S.J., Pickard J.D.* Cortical processing in persistent vegetative state. *Lancet*. 1998. 352: 200.
- Monti M.M., Coleman M.R., Owen A.M.* Neuroimaging and the vegetative state: Resolving the behavioral assessment dilemma? *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2009. 1157: 81–89.
<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2008.04121.x>
- Monti M.M., Vanhaudenhuyse A., Coleman M.R., Boly M., Pickard J.D., Tshibanda L., Owen A.M., Laureys S.* Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness. *The New England Journal of Medicine*. 2010. 362 (7): 579–589.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905370>
- Monti M.M., Pickard J.D., Owen A.M.* Visual cognition in disorders of consciousness: from V1 to top-down attention. *Human Brain Mapping*. 2012.
<https://doi.org/10.1002/hbm.21507>
- Monti M.M., Rosenberg M., Finoia P., Kamau E., Pickard J.D., Owen A.M.* Thalamo-frontal connectivity mediates top-down cognitive functions in disorders of consciousness. *Neurology*. 2015. 84 (2): 167–173.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001123>
- Moritz C.H., Rowley H.A., Haughton V.M., Swartz K.R., Jones J., Badie B.* Functional MR imaging assessment of a non-responsive brain injured patient. *Magnetic Resonance Imaging*. 2001. 19 (8): 1129–1132.
[https://doi.org/10.1016/S0730-725X\(01\)00432-5](https://doi.org/10.1016/S0730-725X(01)00432-5)
- Naci L., Owen A.M.* Making every word count for nonresponsive patients. *JAMA Neurology*. 2013a. 70 (10): 1235–1241.
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.3686>
- Naci L., Cusack R., Jia V.Z., Owen A.M.* The brain’s silent messenger: using selective attention to decode human thought for brain-based communication. *Journal of Neuroscience*. 2013b. 33 (22): 9385–9393.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5577-12.2013>
- Naci L., Cusack R., Anello M., Owen A.M.* A common neural code for similar conscious experiences in different individuals. *PANS*. 2014. 111: 14277–14282.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1407007111>
- Naci L., Sinai L., Owen A.M.* Detecting and interpreting conscious experiences in behaviorally non-responsive patients. *NeuroImage*. 2017a. 145 (B): 304–313.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.11.059>
- Naci L., Graham M., Owen A.M., Weijer C.* Covert narrative capacity: Mental life in patients thought to lack consciousness. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2017b. 4 (1): 61–70.
<https://doi.org/10.1002/acn3.376>
- Nigri A., Ferraro S., Bruzzone M.G., Nava S., D’Incerti L., Bertolino N., Sattin D., Leonardi M., Lundström J.N.* Central olfactory processing in patients with disorders of consciousness. *European Journal of Neurology*. 2016. 23: 605–612.
<https://doi.org/10.1111/ene.12907>
- Nigri A., Catricalà E., Ferraro S., Bruzzone M.G., D’Incerti L., Sattin D., Sebastiano D.R., Franceschetti S., Marotta G., Benti R., Leonardi M., Cappa S.F.* The neural correlates of lexical processing in disorders of consciousness. *Brain Imaging and Behavior*. 2017. 11: 1526–1537.
<https://doi.org/10.1007/s11682-016-9613-7>
- Okumura Y., Asano Y., Takenaka S., Fukuyama S., Yonezawa S., Kasuya Y., Shinoda J.* Brain activation by music in patients in a vegetative or minimally conscious state following diffuse brain injury. *Brain Injury*. 2014. 28 (7): 944–950.
<https://doi.org/10.3109/02699052.2014.888477>
- Owen A.* Into the Gray Zone: A Neuroscientist Explores the Border Between Life and Death. New York: Scribner. 2017.
- Owen A.M., Menon D.K., Johnsrude I.S., Bor D., Scott S.K., Manly T., Williams E.J., Mummery C., Pickard J.D.* Detecting residual cognitive function in persistent vegetative state. 2002. *Neurocase*. 8 (5): 394–403.
<https://doi.org/10.1076/neur.8.4.394.16184>
- Owen A.M., Coleman M.R., Menon D.K., Berry E.L., Johnsrude I.S., Rodd J.M., Davis M.H., Pickard J.D.* Using a hierarchical approach to investigate residual auditory cognition in persistent vegetative state. *Progress in Brain Research*. 2005a. 150: 457–608.
[https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(05\)50032-3](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(05)50032-3)
- Owen A.M., Coleman M.R., Menon D.K., Johnsrude I.S., Rodd J.M., Davis M.H., Taylor K., Pickard J.D.* Residual auditory function in persistent vegetative state: a combined pet and fMRI study. *Neuropsychological Rehabilitation*. 2005b. 15 (3–4): 290–306.
<https://doi.org/10.1080/09602010443000579>
- Owen A.M., Coleman M.R., Boly M., Davis M.H., Laureys S., Pickard J.D.* Detecting awareness in the vegetative state. *Science*. 2006. 313: 1402.
<https://doi.org/10.1126/science.1130197>
- Owen A.M., Coleman M.R., Boly M., Davis M.H., Laureys S., Pickard J.D.* Response to comments on “Detecting awareness in the vegetative state”. *Science*. 2007. 315: 1221.
<https://doi.org/10.1126/science.1135583>
- Owen A.M., Coleman M.R., Boly M., Davis M.H., Laureys S., Pickard J.D.* Using functional magnetic resonance imaging to detect covert awareness in the vegetative state. *Archives of neurology*. 2007b.

- 64 (8): 1098–1102.
<https://doi.org/10.1001/archneur.64.8.1098>
- Owen A.M., Coleman M.R. Detecting awareness in the vegetative state. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008. 129: 130–138.
<https://doi.org/0.1196/annals.1417.018>
- Qin P., Di H., Liu Y., Yu S., Gong Q., Duncan N., Weng X., Laureys S., Northoff G. Anterior cingulate activity and the self in disorders of consciousness. *Human Brain Mapping*. 2010. 31 (12): 1993–2002.
<https://doi.org/10.1002/hbm.20989>
- Rodriguez-Moreno D., Schiff N.D., Giacino J., Kalmar K., Hirsch J. A network approach to assessing cognition in disorders of consciousness. *Neurology*. 2010. 75 (21): 1871–1878.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181feb259>
- Schiff N.D., Rodriguez-Moreno D., Kamal A., Kim K.H.S., Giacino J.T., Plum F., Hirsch J. fMRI reveals large-scale network activation in minimally conscious patients. *Neurology*. 2005. 64 (3): 514–523.
<https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000150883.10285.44>
- Schiff N.D. Multimodal neuroimaging approaches to disorders of consciousness. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*. 2006. 21 (5): 388–397.
- Schiff N.D. Cognitive motor dissociation. Following severe brain injuries. *JAMA Neurology*. 2015. 72 (12): 1413–1415.
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.2899>
- Schnakers C., Bauer C., Formisano R., Noé E., Llorens R., Lejeune N., Farisco M., Teixeira L., Morrissey A.M., De Marco S., Veeramuthu V., Ilina K., Edlow B.L., Gosseries O., Zandalasini M., De Bellis F., Thibaut A., Estraneo A. What names for covert awareness? A systematic review. *Frontiers Human Neuroscience*. 2022 16 (971315).
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2022.971315>
- Sharon H., Pasternak Y., Ben Simon E., Gruberger M., Giladi N., Krimchanski B.Z., Hassin D., Hendler T. Emotional processing of personally familiar faces in the vegetative state. *PLoS One*. 2013. 8 (9): e74711.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074711>
- Silva S., Alacoque X., Fourcade O., Samii K., Marque P., Woods R., Mazziotta J., Chollet F., Loubinoux I. Wakefulness and loss of awareness brain and brainstem interaction in the vegetative state. *Neurology*. 2010. 74 (4): 313–320.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181cbcd96>
- Sinai L., Owen A.M., Naci L. Mapping preserved real-world cognition in severely brain-injured patients. *Frontiers in Bioscience*. 2017. 22: 815–823.
<https://doi.org/10.2741/4518>
- Skibsted A.P., Amiri M., Fisher P.M., Sidaros A., Hribljan M.C., Larsen V.A., Højgaard J.L., Nikolic M., Hauerberg J., Fabricius M.E., Knudsen G.M., Moller K., Kondziella D. Consciousness in Neurocritical Care Cohort Study using fMRI and EEG (CONNECT-ME): protocol for a longitudinal prospective study and a tertiary clinical care service. *Frontiers in neurology*. 2018. 9: 1012.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2018.01012>
- Staffen W., Kronbichler M., Aichhorn M., Mair A., Ladurner G. Selective brain activity in response to one's own name in the persistent vegetative state. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2006. 77: 1383–1384.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.095166>
- Stender J., Gosseries O., Bruno M.-A., Charland-Verville V., Vanhaudenhuyse A., Demertzi A., Chatelle C., Thonnard M., Thibaut A., Heine L., Soddu A., Boly M., Schnakers C., Gjedde A., Laureys S. Diagnostic precision of PET imaging and functional MRI in disorders of consciousness: a clinical validation study. *The Lancet*. 2014. 384 (9942): 514–522.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60042-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60042-8)
- Tomaiuolo F., Cecchetti L., Gibson R., Logi F., Owen A., Malasoma F., Cozza S., Pietrini P., Ricciardi E. Progression from vegetative to minimally conscious state is associated with changes in brain neural response to passive tasks: a longitudinal single-case functional MRI study. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2016. 22 (6): 620–630.
<https://doi.org/10.1017/S1355617716000485>
- Vogel D., Markl A., Yu T., Kotchoubey B., Lang S., Müller F. Can mental imagery functional magnetic resonance imaging predict recovery in patients with disorders of consciousness? *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2013. 94 (10): 1891–1898.
<https://doi.org/10.1016/j.apmr.2012.11.053>
- Wang F., Di H., Hu X., Jing S., Thibaut A., Perri C.D., Huang W., Nie Y., Schnakers C., Laureys S. Cerebral response to subject's own name showed high prognostic value in traumatic vegetative state. *BMC Medicine*. 2015. 13 (83).
<https://doi.org/10.1186/s12916-015-0330-7>
- Yu T., Lang S., Vogel D., Markl A., Müller F., Kotchoubey B. Patients with unresponsive wakefulness syndrome respond to the pain cries of other people. *Neurology*. 2013. 80 (4): 345–352.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31827f0846>
- Zhu J., Wu X., Gao L., Mao Y., Zhong P., Tang W., Zhou L. Cortical activity after emotional visual stimulation in minimally conscious state patients. *Journal of Neurotrauma*. 26 (5): 677–688.
<https://doi.org/10.1089/neu.2008.0691>

DETECTING PHENOMENON OF “COVERT COGNITION” IN PATIENTS WITH CHRONIC DISORDERS OF CONSCIOUSNESS: A REVIEW OF fMRI DATA WITH PARADIGMS

A. N. Cherkasova^{a, b, #}, K. A. Yatsko^{b, c}, M. S. Kovyazina^{a, b, d}, N. A. Varako^{a, b, d}, E. I. Kremneva^b, Y. V. Ryabinkina^b, N. A. Suponeva^b, and M. A. Piradov^b

^aLomonosov Moscow State University, Faculty of Psychology, Moscow, Russia

^bResearch Center of Neurology, Moscow, Russia

^cLomonosov Moscow State University, Faculty of Fundamental Medicine, Moscow, Russia

^dPsychological Institute of the Russian Academy of Education, Moscow, Russia

[#]e-mail: cherka.sova@mail.ru

In recent decades, the use of instrumental methods has significantly expanded the diagnosis of signs of consciousness in patients with chronic disorders of consciousness (DOC). The phenomenon of “covert cognition” was described with their help. This review highlights studies on the detection of “covert cognition” in patients with DOC using functional magnetic resonance imaging. Most types of passive and active paradigms used for this purpose are analyzed and systematized. Special attention is paid to an integrated approach with a combination of different paradigms and research methods. The importance of detecting the phenomenon of “covert cognition” for the neurorehabilitation of patients with DOC is emphasized.

Keywords: consciousness, chronic disorders of consciousness, vegetative state, unresponsive wakefulness syndrome, minimally conscious state, covert cognition, cognitive motor dissociation, functional magnetic resonance imaging