

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD569418>

Дифференциальная диагностика хронических нарушений сознания по данным структурной магнитно-резонансной томографии

А.Н. Сергеева¹, С.Н. Морозова¹, Д.В. Сергеев¹, Е.В. Кремнева¹, А.А. Зимин¹,
Л.А. Легостаева¹, Е.Г. Язева², М.В. Кротенкова¹, Ю.В. Рябинкина¹, Н.А. Супонева¹,
М.А. Пирадов¹

¹ Научный центр неврологии, Москва, Россия;

² ООО «Реабилитационный центр "Три сестры"», Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Дифференциальная диагностика хронических нарушений сознания остаётся сложной задачей даже для опытных клиницистов. В связи с этим для оценки таких пациентов актуальной является разработка инструментальных подходов, предоставляющих дополнительную информацию о диагнозе.

Цель — оценка межэкспертной согласованности и возможностей практического применения ранее предложенной шкалы оценки изменений на основе структурной магнитно-резонансной томографии для дифференциальной диагностики хронических нарушений сознания (DOC-MRIDS) на более крупной выборке пациентов.

Материалы и методы. Исследованы 60 соматически стабильных пациентов с клинически диагностированными хроническими нарушениями сознания: 32 — в вегетативном состоянии, и 28 — в состоянии минимального сознания. Клиническая оценка проводилась с использованием пересмотренной шкалы восстановления после комы (CRS-R). Всем пациентам была проведена структурная магнитно-резонансная томография с использованием томографов 3.0 T Siemens, включающая T2- и T1-последовательности. При оценке структурных изменений по шкале DOC-MRIDS учитывались наличие и выраженность следующих признаков: диффузная атрофия коры, увеличение желудочков, расширение борозд, лейкоареоз, дегенерация ствола мозга и/или таламуса, дегенерация мозолистого тела, очаговое поражение мозолистого тела; производился подсчёт суммарного балла. Данные магнитно-резонансной томографии анализировались тремя нейрорадиологами с оценкой межэкспертной согласованности (коэффициент альфа Кrippendorфа).

Результаты. Выявлена высокая межэкспертная согласованность оценки по шкале DOC-MRIDS: $\alpha=0,806$ (95% доверительный интервал 0,757–0,849). Пациенты в вегетативном состоянии имели более высокий балл по шкале магнитно-резонансной томографии DOC-MRIDS по сравнению с пациентами в состоянии минимального сознания ($p < 0,005$). Получена отрицательная корреляция между оценкой по шкалам CRS-R и DOC-MRIDS ($\rho=-0,457$, $p < 0,0001$) между отдельными доменами клинической шкалы и признаками по магнитно-резонансной томографии.

Заключение. Оценка структурных изменений у пациентов с хроническими нарушениями сознания с помощью шкалы DOC-MRIDS помогает установить вероятный клинический тип нарушения сознания с достаточной специфичностью, чувствительностью и межэкспертной согласованностью и может использоваться в клинической практике как дополнительный к клиническим данным дифференциально-диагностический метод.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография; структурная оценка; хронические нарушения сознания; вегетативное состояние; состояние минимального сознания; дифференциальная диагностика.

Как цитировать:

Сергеева А.Н., Морозова С.Н., Сергеев Д.В., Кремнева Е.В., Зимин А.А., Легостаева Л.А., Язева Е.Г., Кротенкова М.В., Рябинкина Ю.В., Супонева Н.А., Пирадов М.А. Дифференциальная диагностика хронических нарушений сознания по данным структурной магнитно-резонансной томографии // Digital Diagnostics. 2024. Т. 5, № 2. С. 190–202. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD569418>

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD569418>

Conventional structural magnetic resonance imaging in differentiating chronic disorders of consciousness

Anastasia N. Sergeeva¹, Sofya N. Morozova¹, Dmitrii V. Sergeev¹, Elena I. Kremneva¹, Alexey A. Zimin¹, Lyudmila A. Legostaeva¹, Elizaveta G. Iazeva², Marina V. Krotenkova¹, Yulia V. Ryabinkina¹, Natalia A. Suponeva¹, Michael A. Piradov¹

¹ Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

² LLC "Three sisters" Rehabilitation center, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Differential diagnosis of chronic disorders of consciousness remains one of the most difficult problems even for experienced clinicians.

AIM: To evaluate the inter-expert consistency and capacity of the researcher-developed structural scale based on magnetic resonance imaging to differentiate chronic disorders of consciousness, named, DOC-MRIDS, on a larger sample of patients.

MATERIALS AND METHODS: Sixty patients with a clinically stable status diagnosed with consciousness disorders (vegetative state, $n=32$; minimally conscious state, $n=28$) were enrolled. The revised coma recovery scale (CRS-R) was included in the clinical assessment. All patients underwent structural magnetic resonance imaging with 3.0-T Siemens scanners including T2 and T1 sequences. Structural changes were assessed using the DOC-MRIDS scale and included the following features: diffuse cortical atrophy, ventricular enlargement, gyri dilatation, leukoaraiosis, brainstem and/or thalamic degeneration, corpus callosum degeneration, and focal corpus callosum lesions. A total score was calculated. Magnetic resonance imaging data were analyzed by three neuroradiologists, and inter-observer agreement (Krippendorff's alpha) was assessed.

RESULTS: A high inter-examiner agreement of the DOC-MRIDS scale score was found, with $\alpha=0.806$ (95% confidence interval 0.757–0.849). The vegetative state group had a higher DOC-MRIDS score than the minimally conscious state group ($p<0.005$). A negative correlation was obtained between CRS-R and DOC-MRIDS scale scores ($\rho=-0.457$, $p<0.0001$), individual clinical scale domains, and magnetic resonance imaging features.

CONCLUSION: When assessing structural changes in patients with chronic consciousness disorders, the use of the DOC-MRIDS scale helps differentiate the type of such disorders with sufficient specificity, sensitivity, and inter-rater agreement. This scale can be used in clinical practice as an additional differential diagnostic tool.

Keywords: magnetic resonance imaging; structural assessment; chronic disorders of consciousness; unresponsive wakefulness syndrome; minimally conscious state; differential diagnosis.

To cite this article:

Sergeeva AN, Morozova SN, Sergeev DV, Kremneva EI, Zimin AA, Legostaeva LA, Iazeva EG, Krotenkova MV, Ryabinkina YuV, Suponeva NA, Piradov MA. Conventional structural magnetic resonance imaging in differentiating chronic disorders of consciousness. *Digital Diagnostics*. 2024;5(2):190–202. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD569418>

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD569418>

根据结构性磁共振成像数据对慢性意识障碍进行鉴别诊断

Anastasia N. Sergeeva¹, Sofya N. Morozova¹, Dmitrii V. Sergeev¹, Elena I. Kremneva¹, Alexey A. Zimin¹, Lyudmila A. Legostaeva¹, Elizaveta G. Iazeva², Marina V. Krotenkova¹, Yulia V. Ryabinkina¹, Natalia A. Suponeva¹, Michael A. Piradov¹

¹ Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

² LLC "Three sisters" Rehabilitation center, Moscow, Russia

摘要

论证。即使对于经验丰富的临床医生来说，慢性意识障碍的鉴别诊断仍然是一项艰巨的任务。在这方面，开发评估这些患者的工具性方法具有重要意义，它能为诊断提供更多信息。

目的是评估之前提出的基于结构性磁共振成像的慢性意识障碍鉴别诊断变化评估量表（DOC-MRIDS）在更多患者样本中的专家间一致性和实际应用的可行性。

材料和方法。研究对象为 60 名经临床诊断为慢性意识障碍的躯体稳定患者：32 名处于植物人状态，28 名处于微意识状态。临床评估采用昏迷恢复量表修订版（CRS-R）进行。所有患者均使用 3.0 T Siemens 断层扫描仪进行了 T2 和 T1 序列结构性磁共振成像。在根据 DOC-MRIDS 量表评估结构变化时，考虑了以下特征的存在和严重程度：弥漫性皮质萎缩、脑室扩大、脑沟扩张、白质疏松、脑干和/或丘脑变性、胼胝体变性和胼胝体局灶性病变；并计算了总分。磁共振成像数据由三位神经放射学专家进行分析，并评估专家间的一致性（Krippendorff 的 α 系数）。

结果。DOC-MRIDS 量表评分的专家间一致性很高： $\alpha=0.806$ （95%置信区间为 0.757–0.849）。与处于微意识状态的患者相比，植物人患者的 DOC-MRIDS 磁共振成像量表得分更高（ $P<0.005$ ）。CRS-R 和 DOC-MRIDS 评分之间呈负相关（ $P=-0.457$, $P<0.0001$ ），临床量表的各个领域与磁共振成像特征之间呈负相关。

结论。使用 DOC-MRIDS 量表对慢性意识障碍患者的结构变化进行评估，有助于确定意识障碍的可能临床类型，具有足够的特异性、灵敏度和专家间的一致性，可在临床实践中作为临床数据的补充鉴别诊断方法。

关键词：磁共振成像；慢性意识障碍；植物人状态；微意识状态；鉴别诊断。

引用本文：

Sergeeva AN, Morozova SN, Sergeev DV, Kremneva EI, Zimin AA, Legostaeva LA, Iazeva EG, Krotenkova MV, Ryabinkina YuV, Suponeva NA, Piradov MA. 根据结构性磁共振成像数据对慢性意识障碍进行鉴别诊断. *Digital Diagnostics*. 2024;5(2):190–202. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD569418>

收到: 15.09.2023

接受: 04.12.2023

发布日期: 27.06.2024

ОБОСНОВАНИЕ

Формирование хронического нарушения сознания (ХНС), то есть стойкого отсутствия у пациентов восстановления осознанного поведения после комы, несмотря на восстановление бодрствования, обычно является результатом обширного повреждения ряда структур головного мозга [1]. Поскольку в этих случаях наблюдается полное или частичное сохранение вегетативной функции гипоталамуса и ствола головного мозга (в частности, регуляция кровообращения и спонтанное дыхание), пациенты с ХНС могут выживать в течение длительного периода [2]. Основными видами ХНС являются вегетативное состояние (ВС; синоним — синдром ареактивного бодрствования) и состояние минимального сознания (СМС) [2, 3]. ВС представляет собой клиническое состояние полного отсутствия осознания себя и окружающей среды, тогда как пациенты в СМС способны демонстрировать неустойчивые, но отчётливые и воспроизводимые поведенческие признаки осознания себя или реакций на окружающую среду [3, 4].

В дифференциальной диагностике ВС и СМС крайне важным является выявление признаков сознания, что во многом определяет дальнейшую тактику реабилитации [3]. Диагностические критерии, позволяющие дифференцировать ВС от СМС, включают клинические признаки осознанных ответов на внешние стимулы и возможность целенаправленной коммуникации. Золотым стандартом выявления признаков сознания является подробное стандартизированное клиническое обследование [5]. Общепринятый клинический инструмент для оценки пациентов с ХНС — пересмотренная шкала восстановления после комы (CRS-R), которая даёт оптимальные результаты для дифференциальной диагностики ВС и СМС [6]. Однако такая оценка часто бывает затруднена из-за сложности интерпретации выявляемых реакций, колебания уровня активности пациента, а также тяжёлого моторного дефицита, афазии, механических барьеров (например, трахеостомической трубки), болевого синдрома и множества других факторов. В связи с этим частота диагностических ошибок может достигать 40% [7].

Многочисленные исследования были направлены на оптимизацию дифференциальной диагностики ХНС и прогнозирования исхода с использованием методов нейровизуализации, например, церебральной позитронной эмиссионной томографии с 18F-фтордезоксиглюкозой, которая, как было показано, дополняла клинические обследования и помогала прогнозировать долгосрочное выздоровление пациентов с ХНС [8]. М. Monti и соавт. с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) продемонстрировали, что у небольшой части пациентов с ХНС активация мозга происходила при выполнении некоторых задач с ментальным воображением, что также предполагает наличие сознания [9]. По результатам другого исследования, была обнаружена корреляция между восстановлением лобно-таламических

связей по данным фМРТ покоя и когнитивной функции [10]. Кроме того, в другом исследовании [11] анализ функциональной связности сетей покоя (сеть пассивного режима работы головного мозга, лобно-теменная сеть, сеть выявления значимости, слуховая, сенсомоторная и зрительная сеть) выявил различия между группами пациентов с ВС и СМС в более чем 80% случаев.

Тем не менее подходы к функциональной визуализации не получили широкого распространения, так как требуют сложной обработки данных, а их результаты могут быть противоречивыми. Структурная визуализация является гораздо более доступным методом оценки степени поражения головного мозга при ХНС. С её помощью на большой выборке (143 пациента) было показано, что ХНС характеризуются выраженной атрофией базальных ядер и таламуса [12]. Кроме того, было предпринято несколько попыток найти закономерности повреждения головного мозга, позволяющие различить пациентов в ВС и СМС. Так, у пациентов в ВС по сравнению с СМС была выявлена более выраженная атрофия левой скорлупы и бледного шара, уменьшение объёма таламуса и более выраженные изменения вентромедиальной префронтальной коры, задней поясной извилины и предклинья. Сравнивались также подкатегории СМС в зависимости от сложности регистрируемого поведенческого ответа: СМС– (минус) и СМС+ (плюс). У последних более сохранна кора левого полушария большого мозга, включая среднюю височную, верхнюю височную и нижнюю лобную извилины (зона Брока) [13]. Получены доказательства прогностического значения данных структурной МРТ у посттравматических пациентов в ВС: повреждения мозолистого тела и дорсолатеральных отделов ствола были предикторами невосстановления. В другом исследовании применили морфометрический подход и показали различия пациентов в ВС и СМС по объёму серого вещества в парацентральной, парагиппокампальной, нижней теменной, медиальной орбитофронтальной коре, таламусах, хвостатых ядрах [14].

В то же время, сложные подходы к анализу данных визуализации могут быть недоступны в рутинной практике. Учитывая широкое использование структурной МРТ, потребность в её проведении практически у всех пациентов с ХНС и доказанную связь между изменениями на МРТ и клинической картиной у пациентов с ХНС, в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии» была разработана шкала оценки структурных изменений на основе структурной МРТ для дифференциальной диагностики ХНС (Disorders of Consciousness MRI-based Distinguishing Scale, DOC-MRIDS) [15]. С её помощью проводится балльная оценка наиболее распространённых и клинически важных изменений на МРТ, выявляемых у пациентов с ХНС, с целью предоставить дополнительные данные для дифференциальной диагностики пациентов в ВС и СМС. Шкала была протестирована на 30 пациентах и продемонстрировала высокую чувствительность и специфичность (82% и 92%),

однако для более широкого её использования в клинической практике необходима дальнейшая оценка её надёжности.

ЦЕЛЬ

Оценка возможностей шкалы DOC-MRIDS для дифференциальной диагностики ХНС на более крупной выборке пациентов и определение межэкспертной согласованности результатов оценки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено экспериментальное одноцентровое поперечное выборочное неконтролируемое неослепленное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- наличие ХНС;
- возраст старше 18 лет;
- срок с момента развития нарушения сознания не менее 28 дней;
- соматически стабильное состояние пациента;
- наличие информированного согласия от официального представителя пациента.

Критерии исключения: наличие противопоказаний к МРТ.

Условия проведения

Исследование проводилось на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии» (г. Москва), отделение реанимации и интенсивной терапии.

Продолжительность исследования

Набор участников исследования проводился в период с 2015 по 2021 год.

Описание медицинского вмешательства

Всем пациентам проводилась структурная МРТ на томографах MAGNETOM Verio 3T и MAGNETOM Prisma 3T (Siemens Healthineers, Германия). Протокол сканирования включал получение T2-взвешенных изображений с использованием спин-эхо последовательности (время повторения — 4000 мс; время эхо — 118 мс; толщина — 5,0 мм; шаг — 1,5 мм; продолжительность — 2 мин 02 с) и T1-взвешенных изображений с использованием трёхмерной последовательности «градиентное эхо» (время повторения — 1900 мс; время эхо — 2,5 мс; толщина — 1,0 мм; шаг — 1,0 мм; количество срезов — 176; продолжительность — 4 мин 18 с), для оценки вещества головного мозга пациента.

Для оценки структурных изменений по шкале DOC-MRIDS были выбраны наиболее часто наблюдаемые

признаки: диффузная атрофия коры, увеличение желудочков, расширение борозд, лейкоареоз, дегенерация ствола мозга и/или таламуса, дегенерация мозолистого тела, очаговое поражение мозолистого тела (рис. 1).

При диффузной кортикальной атрофии, дегенерации ствола мозга и/или таламуса и поражении мозолистого тела изменения классифицировали как наличие (1) или отсутствие (0) патологии. Учитывалось несомненное распространённое истончение коры головного мозга и симметричное двустороннее уменьшение размеров таламуса и/или ствола мозга. Одностороннее повреждение вследствие инсульта или травматического повреждения рассматривалось как отсутствие признака. Остальные параметры оценивались по следующей системе: 0 — изменения отсутствуют, 1 — умеренные изменения, 2 — выраженные изменения:

- умеренное увеличение желудочков оценивалось при индексе Эванса от 0,31 до 0,74 (1), выраженное увеличение — индекс Эванса более 0,74 (2);
- расширение субарахноидальных пространств от 0,2 см до 0,4 см расценивалось как умеренное расширение борозд (1), а более 0,4 см — как выраженное (2);
- перивентрикулярные «шапочки», диффузные перивентрикулярные изменения интенсивности сигнала в белом веществе оценивались как умеренный лейкоареоз (1); обширные, сливающиеся T2-гиперинтенсивные области с распространением на глубокое белое вещество и подкорковые образования оценивались как выраженный лейкоареоз (2);
- дегенерацию мозолистого тела оценивали по толщине его центральной части: 0,4–0,2 см — умеренная степень (1), менее 0,2 см — выраженная (2).

По итогам визуального анализа перечисленных изменений подсчитывалась сумма баллов в диапазоне от 0 (неизменённый головной мозг) до 11 (обширное поражение головного мозга) (табл. 1).

Оценка всех перечисленных МРТ-параметров проводилась по T2- и T1-взвешенным изображениям независимо друг от друга тремя экспертами-нейрорадиологами (стаж работы более 15 лет), «ослепленными» в отношении клинического диагноза пациентов.

Клиническая оценка и диагностика ВС или СМС проводилась тремя неврологами с опытом работы с пациентами с ХНС не менее трёх лет, с использованием валидированной версии пересмотренной шкалы восстановления после комы (CRS-R) на русском языке [4]. Оценка проводилась не менее 5 раз, использовался наилучший результат.

Анализ в подгруппах

В исследование было включено 60 пациентов (28 женщин, 32 мужчины) в возрасте от 18 до 67 лет (медиана возраста — 32 [24; 49] года) с клинически диагностированным ХНС (31 — ВС, 29 — СМС). Все пациенты были соматически стабильны.

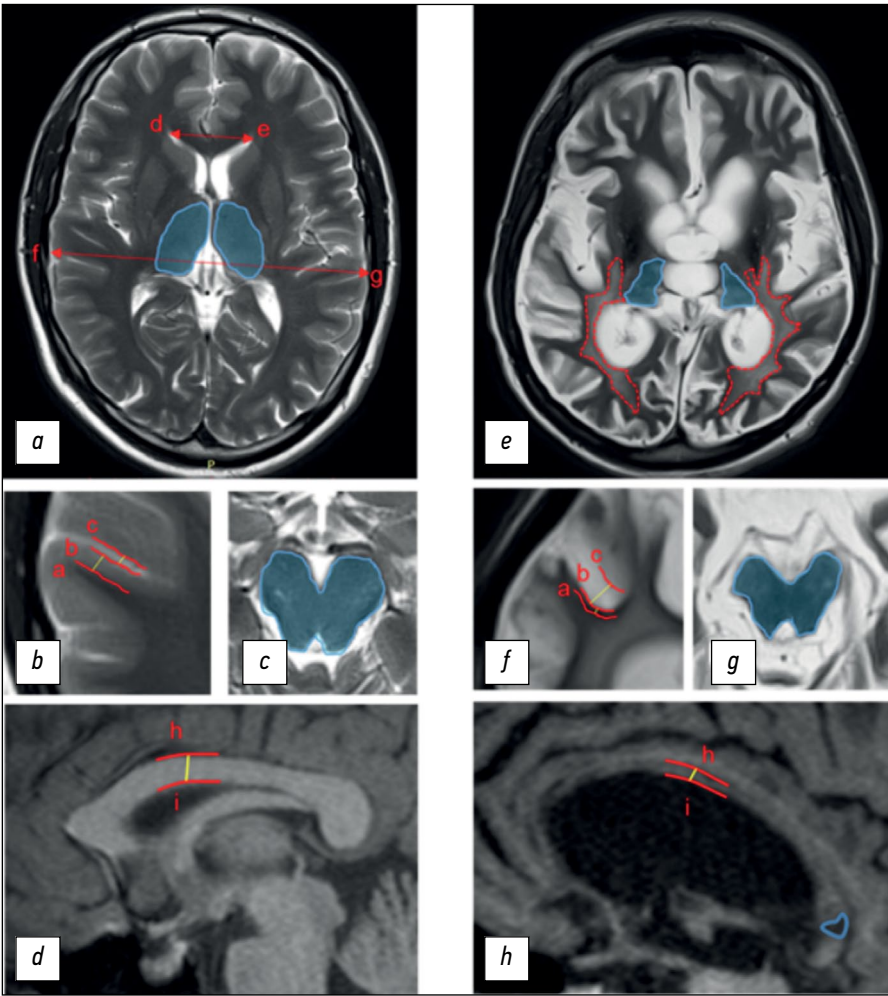


Рис. 1. Оценка по шкале DOC-MRIDS: *a–d* — на примере здорового добровольца; *e–h* — на примере пациента с ХНС. Обозначенные расстояния: *a–b* — толщина коры; *b–c* — ширина борозды; *h–i* — толщина центральной части мозолистого тела; расстояния *d–e* и *f–g* использовались для расчёта индекса Эванса. Выделенные голубым цветом области: *a* — неизменённые зрительные бугры; *c* — ствол мозга; *e* — дегенерация зрительных бугров; *g* — дегенерация ствола мозга. Линии: *e* — красные пунктирные линии обозначают распространённость лейкоареоза; *h* — сплошная голубая линия отмечает гипоинтенсивные очаги в мозолистом теле.

Этическая экспертиза

Информированное согласие было получено от всех официальных представителей пациентов. Все процедуры, выполненные в этом исследовании с участием людей, соответствовали этическим стандартам институционального

и/или национального исследовательского комитета и Хельсинской декларации 1964 г. с её более поздними поправками или сопоставимым этическим стандартам. Протокол информированного согласия одобрен Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного

Таблица 1. Параметры магнитно-резонансной томографии для оценки по шкале DOC-MRIDS

Параметры	Шкала DOC-MRIDS			
	Отсутствие	Наличие	Умеренные изменения	Выраженные изменения
Диффузная кортикальная атрофия	0	1	–	–
Дегенерация ствола/таламуса	0	1	–	–
Очаговое поражение мозолистого тела	0	1	–	–
Увеличение желудочков	0	–	1	2
Расширение борозд	0	–	1	2
Лейкоареоз	0	–	1	2
Дегенерация мозолистого тела	0	–	1	2

Таблица 2. Демографические и клинические данные

	Вегетативное состояние	Состояние минимального сознания	Все пациенты
Количество	31	29	60
Возраст, годы	34 [24; 51]	32 [25; 45]	32 [24; 49]
Пол, м/ж	15/16	17/12	28/32
Этиология черепно-мозговой травмы/нетравматические причины	4/27*	15/14*	19/41
Продолжительность заболевания, мес	14 (2–72)	12 (2–56)	13 (2–72)
DOC-MRIDS	4**	6**	5,5
CRS-R	6*	12,0*	9

* $p < 0,05$; ** $p < 0,005$ (критерий Манна–Уитни); DOC-MRIDS — шкала оценки структурных изменений Disorders of Consciousness MRI-based Distinguishing Scale; CRS-R — пересмотренная шкала восстановления после комы.

научного учреждения «Научный центр неврологии» 19.11.2014 (идентификационный номер проекта 11/14).

Статистический анализ данных

При вычислении объёма выборки, проводимом по общепринятому алгоритму, показано, что 60 человек обеспечивают достаточный уровень репрезентативности. Характер распределения данных в выборке больных ($n=60$) не соответствовал нормальному, поэтому для анализа применялись непараметрические методы статистики: критерии Краскела–Уоллиса, Манна–Уитни (при одновременном сравнении пациентов по трём и более параметрам — с поправкой на множественное сравнение Бенджамини–Хохберга). Для изучения взаимосвязи между показателями применялся непараметрический коэффициент корреляции Спирмена. При анализе номинативных данных применялся критерий хи-квадрат с поправкой на непрерывность. Для построения информативности разработанной шкалы применялся ROC-анализ с расчётом показателя AUC (area under curve — площадь под кривой), а также показателей чувствительности и специфичности.

Межэкспертная согласованность нейрорадиологов оценивалась с помощью коэффициента альфа Кrippендорфа. Во всех случаях проверки гипотез уровень статистической значимости соответствовал $p < 0,05$.

Результаты описательной статистики приведены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25–Q75). Статистический анализ проводился в программах SPSS Statistics 22 (IBM, США), Rstudio (Posit PBC, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Длительность ХНС составила от 2 до 72 месяцев после выхода из комы. ХНС развивалось вследствие черепно-мозговой травмы (ЧМТ; $n=19$) и нетравматических причин (аноксическое повреждение головного мозга, острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому

и геморрагическому типу, демиелинизирующее поражение головного мозга, интоксикации и др.; $n=41$).

В табл. 2 представлены демографические и клинические данные пациентов в группах ВС и СМС. Медиана общей оценки по шкале CRS-R в группах ВС и СМС составила 6 и 12,0 балла соответственно.

Основные результаты исследования

Не было выявлено значимых различий между группами ВС и СМС по возрасту (критерий Манна–Уитни, $p=0,982$), продолжительности заболевания ($p=0,807$) и полу (критерий хи-квадрат с поправкой на непрерывность, $p=0,453$). При этом частота нетравматического повреждения головного мозга в группе ВС статистически значимо преобладала по сравнению с травматическим (критерий хи-квадрат, $p=0,003$), тогда как у пациентов с СМС соотношение нетравматического и травматического факторов не различалось (критерий хи-квадрат, $p=0,268$). В целом пациенты с нетравматическим повреждением головного мозга характеризовались более тяжёлой клинической картиной по сравнению с пациентами, перенёвшими ЧМТ — медиана общей оценки по CRS-R составила 6,0 (5,0–10,0) балла и 11,0 (8,0–16,0) балла соответственно (критерий Манна–Уитни с поправкой на множественное сравнение Бенджамини–Хохберга, $p=0,001$).

Значение коэффициента альфа по методу Кrippендорфа между 3 экспертами соответствовало высокой межэкспертной согласованности при оценке изображений по шкале DOC-MRIDS: $\alpha=0,806$ (95% доверительный интервал 0,757–0,849). Для выбора оценки одного из трёх экспертов был проведён анализ с помощью критерия Краскела–Уоллиса, который не показал значимых различий между экспертами ($p=0,363$), поэтому для дальнейшего статистического анализа был выбран результат второго эксперта.

При оценке зависимости между сроками ХНС и баллом по шкале DOC-MRIDS была выявлена слабая положительная корреляция (коэффициент Спирмена — 0,338; $p=0,008$). Корреляционный анализ Спирмена показал

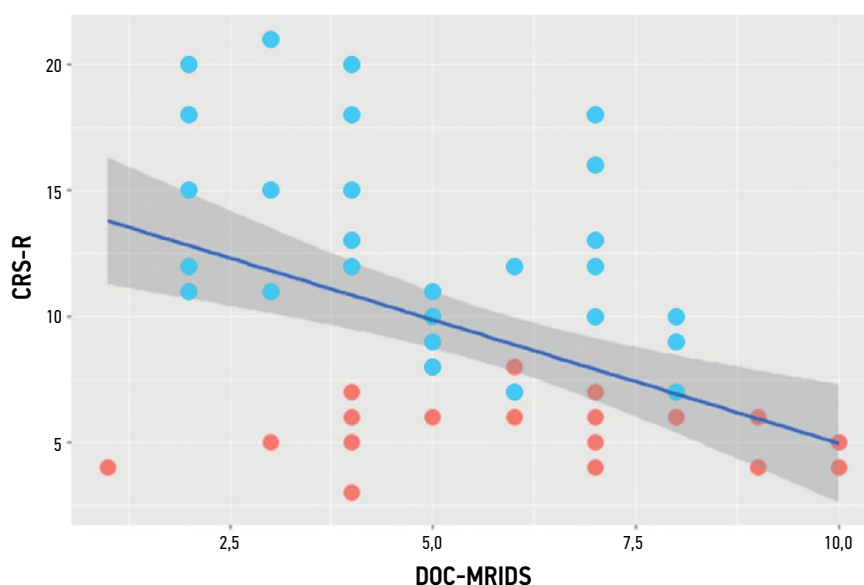


Рис. 2. Отрицательная корреляция между оценкой по шкале CRS-R и DOC-MRIDS ($\rho=-0,457$, $p<0,0001$). Красные точки — группа вегетативного состояния; голубые точки — группа состояния минимального сознания.

статистически значимую отрицательную корреляцию между оценкой по шкалам CRS-R и DOC-MRIDS ($\rho=-0,457$, $p<0,0001$) (рис. 2). Значимые отрицательные коэффициенты корреляции были выявлены между общим баллом по шкале CRS-R также со следующими параметрами: диффузная атрофия коры ($\rho=-0,457$); очаги в мозолистом теле ($\rho=0,349$); расширение желудочков ($\rho=-0,342$); расширение борозд ($\rho=-0,442$); лейкоареоз ($\rho=-0,502$), во всех случаях $p<0,001$. Отдельные домены шкалы CRS-R также значимо коррелировали практически со всеми параметрами структурной шкалы (табл. 3).

Выявлены статистически значимые различия между группами по шкале DOC-MRIDS. Так, пациенты в ВС характеризовались более низкой оценкой по шкале DOC-MRIDS по сравнению с пациентами в СМС (критерий Манна–Уитни, $p<0,005$). В результате ROC-анализа на данной выборке пациентов пороговое значение оценки по шкале DOC-MRIDS, позволяющее разделить пациентов в ВС и СМС, составило 5,5 балла, с оптимальной чувствительностью 68% и специфичностью 64% ($AUC=0,71$ $p=0,005$; рис. 3).

В зависимости от этиологического фактора выявлены статистические различия. Такие признаки, как атрофия

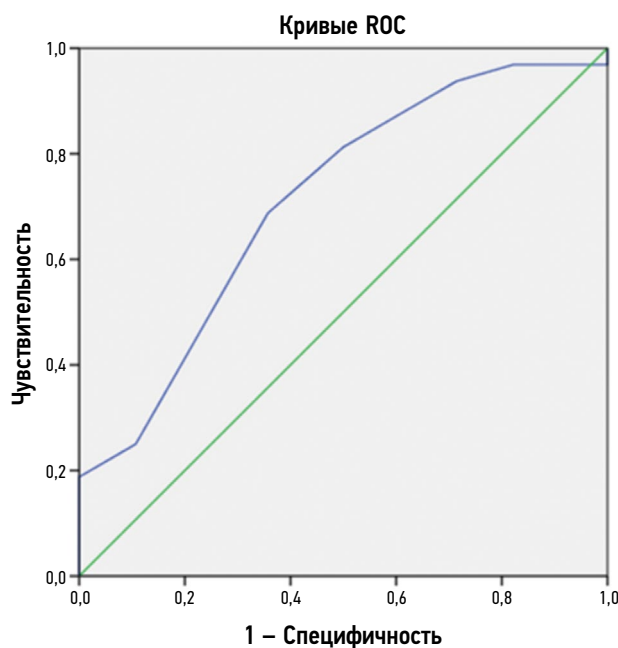


Рис. 3. ROC-кривая для дифференцировки пациентов в вегетативном состоянии и в состоянии минимального сознания. $AUC=0,71$; $p=0,005$.

Таблица 3. Коэффициенты корреляции между отдельными доменами шкалы CRS-R и показателями шкалы DOC-MRIDS

Статистический показатель	Слуховая функция	Зрительная функция	Двигательная функция	Ороторная функция	Коммуникация	Бодрствование
<i>Диффузная атрофия коры</i>						
Коэффициент корреляции (р)	–0,472**	–0,382**	–0,492**	–0,152	–0,315*	–0,159
Значение р	0,000	0,005	0,000	0,278	0,022	0,255
<i>Дегенерация ствола и/или таламуса</i>						
Коэффициент корреляции (р)	–0,288*	–0,212	–0,209	–0,091	–0,140	–0,137
Значение р	0,035	0,124	0,130	0,513	0,314	0,323
<i>Очаги в мозолистом теле</i>						
Коэффициент корреляции (р)	0,289*	0,360**	0,355**	0,229	0,164	0,142
Значение р	0,032	0,007	0,008	0,093	0,232	0,301
<i>Расширение желудочков</i>						
Коэффициент корреляции (р)	–0,276*	–0,318*	–0,379**	–0,149	–0,309*	–0,256
Значение р	0,041	0,018	0,004	0,276	0,022	0,059
<i>Расширение борозд</i>						
Коэффициент корреляции (р)	–0,502**	–0,425**	–0,516**	–0,169	–0,341*	–0,201
Значение р	0,000	0,001	0,000	0,218	0,011	0,141
<i>Лейкоареоз</i>						
Коэффициент корреляции (р)	–0,405**	–0,451**	–0,480**	–0,338*	–0,396**	–0,250
Значение р	0,002	0,001	0,000	0,012	0,003	0,066
<i>Атрофия мозолистого тела</i>						
Коэффициент корреляции (р)	–0,165	–0,135	–0,049	–0,174	–0,001	–0,141
Значение р	0,229	0,324	0,722	0,204	0,996	0,305

* $p < 0,05$; ** $p < 0,005$ (корреляционный анализ Спирмена)

коры (критерий хи-квадрат, $p < 0,0001$), расширение борозд ($p = 0,001$) и лейкоареоз значимо преобладали у пациентов с нетравматическим поражением ($p = 0,004$), тогда как у пациентов с травматической этиологией ХНС чаще встречались очаги изменения в мозолистом теле ($p = 0,002$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

МРТ-шкала для количественной оценки структурных изменений головного мозга, характерных для ХНС, была предложена в качестве вспомогательного инструмента для дифференцировки клинических вариантов ХНС. В пилотном исследовании была продемонстрирована применимость шкалы для использования в рутинной практике и получены достаточно высокие чувствительность и специфичность инструмента [15]. Настоящее исследование стало следующим этапом разработки шкалы и имело целью выяснить её надёжность при применении различными рентгенологами и у более крупной выборки пациентов.

Обсуждение основного результата

Данные, полученные в двукратно большей, сбалансированной по виду ХНС популяции пациентов, свидетельствуют о более низкой чувствительности и специфичности шкалы DOC-MRIDS по сравнению с пилотным исследованием: 82% и 92% по сравнению с 68% и 64% соответственно. Возможно, это связано со значительным разбросом сроков ХНС (длительность ХНС составила 2–72 месяца). Тем не менее эти показатели остаются достаточно высокими для того, чтобы опираться на результаты оценки по шкале в клинической практике. Высокая межэкспертная согласованность свидетельствует о возможности получать надёжный результат при оценке различными рентгенологами.

Важно отметить, что для оценки использовались данные клинически стабильных пациентов, то есть у них отсутствовали соматические состояния, способные ухудшить результаты оценки неврологической оценки сознания (такие, как инфекционные осложнения, повышение внутричерепного давления и т.д.). Не менее важно, что для получения клинических данных о состоянии сознания использовались результаты многократной оценки

с помощью наиболее надёжной шкалы CRS-R, и оценка проводилась неврологами с достаточным опытом работы с пациентами с ХНС [16, 17]. Такой подход позволяет добиться наиболее точного установления вида клинического синдрома ХНС. Кроме того, несоответствие у пациента с ХНС рентгенологических характеристик по шкале DOC-MRIDS с клинической картиной может в ряде случаев указывать на необходимость повторной неврологической оценки.

Следует отметить, что в группе ВС преобладали пациенты с нетравматическим генезом нарушения сознания. Это связано со сложностями набора пациентов с ХНС в исследование: поскольку прогноз после ЧМТ несколько лучше, эта категория пациентов чаще переходит в статус СМС, и в связи с этим для набора в группу ВС пациентов с нетравматическим поражением и формированием сбалансированной по этиологии популяции потребовалось бы более длительное время. Эта особенность исследуемой группы могла повлиять на интерпретацию результатов оценки по шкале DOC-MRIDS, так как у пациентов с нетравматическим поражением отмечались более выраженные изменения по таким параметрам шкалы, как атрофия коры, расширение борозд и лейкоареоз. Таким образом, для дальнейшего изучения вопроса о том, как этиология поражения влияет на оценку по шкале DOC-MRIDS у пациентов с ВС, требуется исследование на большей выборке пациентов, сбалансированной по количеству случаев травматического и нетравматического генеза.

Слабая положительная корреляция между сроками ХНС и оценкой по шкале DOC-MRIDS может отражать динамику морфологических изменений. Детальных долгосрочных исследований этого вопроса не проводилось.

Несомненным преимуществом DOC-MRIDS является её доступность, так как для оценки требуются данные структурной МРТ (последовательности T2 спиновое эхо и T1 градиентное эхо с указанными параметрами сканирования), которые можно получить на любых высокопольных томографах с напряжённостью магнитного поля более 1,0 Тл.

Общей проблемой для МРТ-исследований, которая может затруднять оценку по шкале DOC-MRIDS, являются артефакты от движения пациента, что особенно актуально для пациентов в СМС. Для уменьшения выраженности артефактов может потребоваться медикаментозная седация, что сопряжено с потенциальными рисками для пациента и усложнением организации исследования. Однако в случае использования структурной МРТ влияние артефактов может быть уменьшено за счёт специальных алгоритмов реконструкции изображений. Кроме того, следует отметить, что результаты анализа структурной МРТ, в том числе оценка по шкале DOC-MRIDS, значительно менее подвержены влиянию артефактов от движения по сравнению с функциональной МРТ, что ещё раз подчёркивает доступность применения этого метода в повседневной практике.

Наше исследование является одним из первых, объединяющих в единую шкалу спектр морфологических признаков повреждения головного мозга у пациентов с ХНС. Полученные данные согласуются с некоторыми предыдущими исследованиями пациентов с ранними посттравматическими повреждениями головного мозга, вызывающими расстройства сознания. Так, было показано, что травматические повреждения мозолистого тела и дорсолатеральных отделов ствола мозга являются предикторами невосстановления, и поражения данной локализации могут привести к неблагоприятному исходу [14]. Среди наших пациентов выраженная атрофия мозолистого тела, дегенерация ствола мозга и таламуса также в большинстве случаев встречалась у пациентов в ВС.

Отдельные домены и общий балл по шкале CRS-R значимо коррелировали как с общим баллом по DOC-MRIDS, так и с изменением отдельных её параметров, что свидетельствует о значимости морфологической целостности включённых в шкалу анатомических структур для оценки сознания [18]. Однако, в то время как, вероятно, отдельные области головного мозга играют способствующую роль в генерации и поддержании сознания, одной только их структурной целостности недостаточно для формирования ясного сознания. Помимо этого, для поддержания сознания необходима сохранность как таламокортикальных связей, так и взаимодействия внутри и между различными сетями мозга [19]. Этим могут объясняться полученные нами наиболее высокие корреляции между отдельными доменами шкалы CRS-R и диффузным изменением белого вещества и очаговым поражением мозолистого тела, которые являются структурной основой внутримозговых связей. Тем не менее автоматический групповой анализ данных о связности головного мозга у пациентов с ХНС, полученных с помощью структурной и функциональной МРТ, значительно затруднён в связи с высокой вариабельностью и выраженностью изменений вещества мозга. Несмотря на достигнутые успехи в изучении ХНС, результаты последних исследований [19–21] раскрывают перспективы углублённого совместного изучения структурных и функциональных особенностей головного мозга пациентов с ХНС и разработку машинных вычислительных методов обработки данных, в том числе с помощью искусственного интеллекта [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексный анализ структурных изменений у пациентов с ХНС и попытка их количественной характеристики с помощью МРТ-шкалы DOC-MRIDS помогает установить вероятный клинический вариант ХНС с достаточной специфичностью, чувствительностью и межэкспертной согласованностью и может использоваться в клинической практике как метод, дополняющий результаты структурированного неврологического осмотра.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: А.Н. Сергеева — обзор публикаций по теме статьи, обработка данных МРТ, анализ полученных результатов, написание текста рукописи; С.Н. Морозова — обзор публикаций по теме статьи, обработка данных МРТ, написание текста рукописи; Д.В. Сергеев — методология, научная консультация, обзор публикаций по теме статьи, рецензирование и редактирование текста рукописи; Е.И. Кремнева — методология, сбор и обработка данных МРТ; А.А. Зимин — статистический анализ данных, подготовка рисунков и таблиц; Л.А. Легостаева, Е.Г. Язева — методология, сбор и обработка клинических данных; Н.А. Супонева, М.В. Кротенкова, М.А. Пирадов — научная консультация, концепция и администрирование проекта, рецензирование рукописи.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

The greatest contribution is distributed as follows: A.N. Sergeeva — review of publications on the topic of the article, processing of MRI data, analysis of the obtained results, writing the manuscript text; S.N. Morozova — review of publications on the topic of the article, processing of MRI data, writing the manuscript text; D.V. Sergeev — methodology, scientific advice, review of publications on the topic of the article, reviewing and editing of the manuscript text; E.I. Kremneva — methodology, MRI data collection and processing; A.A. Zimin — statistical analysis of data, preparation of figures and tables; L.A. Legostaeva, E.G. Yazeva — methodology, collection and processing of clinical data; N.A. Suponeva, M.V. Krotenkova, M.A. Piradov — scientific consultation, project conception and administration, manuscript review.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Koch C., Massimini M., Boly M., Tononi G. Neural correlates of consciousness: progress and problems // *Nat Rev Neurosci.* 2016. Vol. 17, N 5. P. 307–321. doi: 10.1038/nrn.2016.22
2. Monti M.M., Laureys S., Owen A.M. The vegetative state // *BMJ.* 2010. Vol. 341. P. 376–385. doi: 10.1136/bmj.c3765
3. Giacino J.T., Ashwal S., Childs N., et al. The minimally conscious state: Definition and diagnostic criteria // *Neurology.* 2002. Vol. 58, N 3. P. 349–353. doi: 10.1212/wnl.58.3.349
4. Белкин А.А., Александрова Е.В., Ахутина Т.В., и др. Хронические нарушения сознания: клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» // *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова.* 2023. № 3. С. 7–42. doi: 10.21320/1818-474X-2023-3-7-42
5. Giacino J.T. The vegetative and minimally conscious states: Consensus-based criteria for establishing diagnosis and prognosis // *Neurorehabilitation.* 2004. Vol. 19, N 4. P. 293–298. doi: 10.3233/NRE-2004-19405
6. Seel R.T., Sherer M., et al. Assessment scales for disorders of consciousness: evidence-based recommendations for clinical practice and research // *Arch Phys Med Rehabil.* 2010. Vol. 91, N 12. P. 1795–1813. doi: 10.1016/j.apmr.2010.07.218
7. Schnakers C., Vanhaudenhuyse A., Giacino J., et al. Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: Clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment // *BMC Neurol.* 2009. N 9. P. 35–40. doi: 10.1186/1471-2377-9-35
8. Stender J., Gosseries O., Bruno M., et al. Diagnostic precision of PET imaging and functional MRI in disorders of consciousness: A clinical validation study // *Lancet.* 2014. Vol. 384, N 9942. P. 514–522. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60042-8
9. Monti M., Vanhaudenhuyse A., Coleman M., et al. Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 362, N 7. P. 579–589. doi: 10.1056/NEJMoa0905370
10. Crone J., Bio B., Vespa P., et al. Restoration of thalamo-cortical connectivity after brain injury: Recovery of consciousness, complex behavior, or passage of time // *J. Neurosci. Res.* 2018. Vol. 96, N 4. P. 671–687. doi: 10.1002/jnr.24115
11. Demertzi A., Antonopoulos G., Heine L., et al. Intrinsic functional connectivity differentiates minimally conscious from unresponsive patients // *Brain.* 2015. Vol. 138, N 9. P. 2619–2631. doi: 10.1093/brain/awv169
12. Lutkenhoff E., Chiang J., Tshibanda L., et al. Thalamic and extrathalamic mechanisms of consciousness after severe brain injury // *Ann. Neurol.* 2015. Vol. 78, N 1. P. 68–76. doi: 10.1002/ana.24423
13. Guldenmund P., Soddu A., Baquero K., et al. Structural brain injury in patients with disorders of consciousness: A voxel-based morphometry study // *Brain Inj.* 2016. Vol. 30, N 3. P. 343–352. doi: 10.3109/02699052.2015.1118765
14. Annen J., Frasso G., Crone J., et al. Regional brain volumetry and brain function in severely brain-injured patients // *Ann. Neurol.* 2018. Vol. 83, N 4. P. 842–853. doi: 10.1002/ana.25214
15. Morozova S.N., Kremneva E.I., Sergeev D.V., et al. Conventional Structural Magnetic Resonance Imaging in Differentiating Chronic Disorders of Consciousness // *Brain Sci.* 2018. Vol. 8, N 8. P. 144–155. doi: 10.3390/brainsci8080144

16. Легостаева Л.А., Мочалова Е.Г., Супонева Н.А., и др. Сложности клинической диагностики хронических нарушений сознания и рекомендации по клинко-инструментальной оценке пациентов после их выхода из комы // *Анестезиология и реаниматология*. 2017. Т. 62, № 6. С. 449–456. EDN: YPLNJJY doi: 10.18821/0201-7563-2017-62-6-449-456
17. Соловьева П.И., Синкин М.В., Талыпов А.Э., и др. Клиническая оценка пациентов с хроническим нарушением сознания врачами разных специальностей // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2022. Т. 16, № 2. С. 44–49. doi: 10.54101/ACEN.2022.2.5
18. Medina J.P., Nigri A., Stanziano M., et al. Resting-State fMRI in Chronic Patients with Disorders of Consciousness: The Role of

- Lower-Order Networks for Clinical Assessment // *Brain Sci.* 2022. Vol. 12, N 3. P. 355–374. doi: 10.3390/brainsci12030355
19. Rohaut B., Doyle K.W., Reynolds A.S., et al. Deep structural brain lesions associated with consciousness impairment early after hemorrhagic stroke // *Sci Rep.* 2019. Vol. 9, N 1. P. 4174. doi: 10.1038/s41598-019-41042-2
20. Alnagger N., Cardone P., Martial C., et al. The current and future contribution of neuroimaging to the understanding of disorders of consciousness // *Presse Med.* 2023. Vol. 52, N 2. P. 104163. doi: 10.1016/j.lpm.2022.104163
21. Бакулин И.С., Кремнева Е.И., Кузнецов А.В., и др. Хронические нарушения сознания / под ред. М.А. Пирадова. Москва : Горячая линия-Телеком, 2020.

REFERENCES

1. Koch C, Massimini M, Boly M, Tononi G. Neural correlates of consciousness: progress and problems. *Nat Rev Neurosci.* 2016;17(5):307–321. doi: 10.1038/nrn.2016.22
2. Monti MM, Laureys S, Owen AM. The vegetative state. *BMJ.* 2010;341:376–385. doi: 10.1136/bmj.c3765
3. Giacino JT, Ashwal S, Childs N, et al. The minimally conscious state: Definition and diagnostic criteria. *Neurology.* 2002;58(3):349–353. doi: 10.1212/wnl.58.3.349
4. Belkin AA, Aleksandrova EV, Akhutina TV, et al. Chronic Disorders of Consciousness: guidelines of the All-Russian public organization “Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists”. *Annals of critical care.* 2023;(3):7–42. doi: 10.21320/1818-474X-2023-3-7-42
5. Giacino JT. The vegetative and minimally conscious states: Consensus-based criteria for establishing diagnosis and prognosis. *Neurorehabilitation.* 2004;19(4):293–298. doi: 10.3233/NRE-2004-19405
6. Seel RT, Sherer M, et al. Assessment scales for disorders of consciousness: evidence-based recommendations for clinical practice and research. *Arch Phys Med Rehabil.* 2010;91(12):1795–1813. doi: 10.1016/j.apmr.2010.07.218
7. Schnakers C, Vanhaudenhuyse A, Giacino J, et al. Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: Clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment. *BMC Neurol.* 2009;(9):35–40. doi: 10.1186/1471-2377-9-35
8. Stender J, Gosseries O, Bruno M, et al. Diagnostic precision of PET imaging and functional MRI in disorders of consciousness: A clinical validation study. *Lancet.* 2014;384(9942):514–522. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60042-8
9. Monti M, Vanhaudenhuyse A, Coleman M, et al. Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness. *N. Engl. J. Med.* 2010;362(7):579–589. doi: 10.1056/NEJMoa0905370
10. Crone J, Bio B, Vespa P, et al. Restoration of thalamo-cortical connectivity after brain injury: Recovery of consciousness, complex behavior, or passage of time. *J. Neurosci. Res.* 2018;96(4):671–687. doi: 10.1002/jnr.24115
11. Demertzi A, Antonopoulos G, Heine L, et al. Intrinsic functional connectivity differentiates minimally conscious from unresponsive patients. *Brain.* 2015;138(9):2619–2631. doi: 10.1093/brain/awv169
12. Lutkenhoff E, Chiang J, Tshibanda L, et al. Thalamic and extrathalamic mechanisms of consciousness after severe brain injury. *Ann. Neurol.* 2015;78(1):68–76. doi: 10.1002/ana.24423
13. Guldenmund P, Soddu A, Baquero K, et al. Structural brain injury in patients with disorders of consciousness: A voxel-based morphometry study. *Brain Inj.* 2016;30(3):343–352. doi: 10.3109/02699052.2015.1118765
14. Annen J, Frasso G, Crone J, et al. Regional brain volumetry and brain function in severely brain-injured patients. *Ann. Neurol.* 2018;83(4):842–853. doi: 10.1002/ana.25214
15. Morozova SN, Kremneva EI, Sergeev DV, et al. Conventional Structural Magnetic Resonance Imaging in Differentiating Chronic Disorders of Consciousness. *Brain Sci.* 2018;8(8):144–155. doi: 10.3390/brainsci8080144
16. Legostaeva LA, Mochalova EG, Suponeva NA, et al. Difficulties in evaluation of chronic disorders of consciousness: approaches to clinical assessment and instrumental studies. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology.* 2017;62(6):449–456. EDN: YPLNJJY doi: 10.18821/0201-7563-2017-62-6-449-456
17. Solovyeva PI, Sinkin MV, Talypov AE, et al. Clinical assessment of patients with chronic disorders of consciousness by different medical specialists. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2022;16(2):44–49. doi: 10.54101/ACEN.2022.2.5
18. Medina JP, Nigri A, Stanziano M, et al. Resting-State fMRI in Chronic Patients with Disorders of Consciousness: The Role of Lower-Order Networks for Clinical Assessment. *Brain Sci.* 2022;12(3):355–374. doi: 10.3390/brainsci12030355
19. Rohaut B, Doyle KW, Reynolds AS, et al. Deep structural brain lesions associated with consciousness impairment early after hemorrhagic stroke. *Sci Rep.* 2019;9(1):4174. doi: 10.1038/s41598-019-41042-2
20. Alnagger N, Cardone P, Martial C, et al. The current and future contribution of neuroimaging to the understanding of disorders of consciousness. *Presse Med.* 2023;52(2):104163. doi: 10.1016/j.lpm.2022.104163
21. Bakulin IS, Kremneva EI, Kuznetsov AV, et al. *Chronic disorders of consciousness*. Piradov MA, editor. Moscow: Hot line — Telecom; 2020.

ОБ АВТОРАХ

*** Сергеева Анастасия Николаевна**, канд. мед. наук;
адрес: Россия, г. Москва, 125637, Волоколамское шоссе, 80;
ORCID: 0000-0002-2481-4565;
eLibrary SPIN: 6761-8250;
e-mail: sergeeva@neurology.ru

Морозова Софья Николаевна, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-9093-344X;
eLibrary SPIN: 2434-7827;
e-mail: kulikovasn@gmail.com

Сергеев Дмитрий Владимирович, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-9130-1292;
eLibrary SPIN: 8282-3920;
e-mail: dmsergeev@yandex.ru

Кремнева Елена Игоревна, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0001-9396-6063;
eLibrary SPIN: 8799-8092;
e-mail: moomin10j@mail.ru

Зимин Алексей Алексеевич;
ORCID: 0000-0002-9226-2870;
eLibrary SPIN: 9525-1805;
e-mail: Leha-zimin@inbox.ru

Легостаева Людмила Александровна, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0001-7778-6687;
eLibrary SPIN: 9183-6248;
e-mail: milalegostaeva@gmail.com

Язева Елизавета Григорьевна, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0003-0382-7719;
eLibrary SPIN: 4895-3900;
e-mail: lizaveta.mochalova@gmail.com

Рябинкина Юлия Валерьевна, д-р мед. наук;
ORCID: 0000-0001-8576-9983;
eLibrary SPIN: 5044-2701;
e-mail: ryabinkina11@mail.ru

Кротенкова Марина Викторовна, д-р мед. наук;
ORCID: 0000-0003-3820-4554;
eLibrary SPIN: 9663-8828;
e-mail: krotenkova_mrt@mail.ru

Супонева Наталья Александровна, д-р мед. наук, член-корреспондент РАН, профессор;
ORCID: 0000-0003-3956-6362;
eLibrary SPIN: 3223-6006;
e-mail: nasu2709@mail.ru

Пирадов Михаил Александрович, д-р мед. наук, академик РАН, профессор;
ORCID: 0000-0002-6338-0392;
eLibrary SPIN: 2860-1689;
e-mail: mpi711@gmail.com

AUTHORS' INFO

*** Anastasia N. Sergeeva**, MD, Cand. Sci. (Medicine);
address: 80 Volokolamskoe highway, 125635, Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0002-2481-4565;
eLibrary SPIN: 6761-8250;
e-mail: sergeeva@neurology.ru

Sofya N. Morozova, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-9093-344X;
eLibrary SPIN: 2434-7827;
e-mail: kulikovasn@gmail.com

Dmitrii V. Sergeev, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-9130-1292;
eLibrary SPIN: 8282-3920;
e-mail: dmsergeev@yandex.ru

Elena I. Kremneva, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0001-9396-6063;
eLibrary SPIN: 8799-8092;
e-mail: moomin10j@mail.ru

Alexey A. Zimin;
ORCID: 0000-0002-9226-2870;
eLibrary SPIN: 9525-1805;
e-mail: Leha-zimin@inbox.ru

Lyudmila A. Legostaeva, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0001-7778-6687;
eLibrary SPIN: 9183-6248;
e-mail: milalegostaeva@gmail.com

Elizaveta G. Iazeva, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0003-0382-7719;
eLibrary SPIN: 4895-3900;
e-mail: lizaveta.mochalova@gmail.com

Yulia V. Ryabinkina, MD, Dr. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0001-8576-9983;
eLibrary SPIN: 5044-2701;
e-mail: ryabinkina11@mail.ru

Marina V. Krotenkova, MD, Dr. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0003-3820-4554;
eLibrary SPIN: 9663-8828;
e-mail: krotenkova_mrt@mail.ru

Natalya A. Suponeva, MD, Dr. Sci. (Medicine), corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Professor;
ORCID: 0000-0003-3956-6362;
eLibrary SPIN: 3223-6006;
e-mail: nasu2709@mail.ru

Michael A. Piradov, MD, Dr. Sci. (Medicine), academician member of the Russian Academy of Sciences, Professor;
ORCID: 0000-0002-6338-0392;
eLibrary SPIN: 2860-1689;
e-mail: mpi711@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author