

СТОЙКОЕ СНИЖЕНИЕ ЧИСЛА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СВЯЗЕЙ МОЗГА ПРЕДОПРЕДЕЛЯЕТ ДЛИТЕЛЬНОЕ НАРУШЕНИЕ СОЗНАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ

© 2021 г. Л.Б. Окнина*, О.С. Зайцев**, Е.Л. Машеров**, Э.Л. Погосбемян**,
А.С. Зигмантович*, М.М. Копачка**, Е.В. Александрова**

*Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, 117485, Москва, ул. Бутлерова, 5а

**Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко МЗ РФ,
125047, Москва, ул. 4-ая Тверская-Ямская, 16

E-mail: leliia@yandex.ru

Поступила в редакцию 28.09.2020 г.

После доработки 19.01.2021 г.

Принята к публикации 26.01.2021 г.

Тяжелая черепно-мозговая травма может вести к длительному нарушению сознания с различными клиническими проявлениями, которые трудны для дифференцировки и прогнозирования развития. В работе на основе записей биопотенциалов были реконструированы и проанализированы функциональные связи мозга, активирующиеся при прослушивании тонов у 20 пациентов с нарушением сознания вследствие травмы мозга. Показано, что у пациентов с затяжным нарушением сознания возможно увеличение числа функциональных связей в лобных отделах, тогда как число «вертикальных» связей снижено. У пациентов с хроническим нарушением сознания значительно снижено число функциональных связей, причем даже в тех случаях, когда отмечается анатомическая сохранность трактов мозга. Можно полагать, что выявленные особенности функциональных связей будут способствовать более точной оценке состояния пациентов, с которыми невозможен вербальный контакт, а также прогнозу возможности восстановления сознания и подбору наиболее адекватной терапии.

Ключевые слова: тяжелая черепно-мозговая травма, синдром ареактивного бодрствования, состояние минимального сознания, церебральные функциональные связи, восстановление сознания.

DOI: 10.31857/S0006302921040190

Тяжелая черепно-мозговая травма (ЧМТ) может вести к длительному (в течение нескольких месяцев и даже лет) нарушению сознания с различными клиническими проявлениями, течением и нейрофизиологическими механизмами. Наибольшую трудность при этом представляет выявление, дифференцировка и прогноз дальнейшего развития: 1) синдром ареактивного бодрствования, обозначаемого в современной англоязычной литературе как unresponsive wakefulness state (UWS), ранее известный как вегетативное состояние [1], и 2) состояние минимального сознания – minimally conscious state (MCS) [1–3].

Сокращения: ЧМТ – черепно-мозговая травма, UWS – синдром ареактивного бодрствования (unresponsive wakefulness state), MCS – состояние минимального сознания (minimally conscious state), СВП – слуховые вызванные потенциалы, ДТ-МРТ – диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография.

UWS характеризуется пробуждением пациента (открытие глаз) при отсутствии других признаков восстановления сознания. При этом у пациентов в UWS могут выявляться спонтанная реакция на свет и звук, чередование сна-бодрствования и реакции на боль. У пациентов в MCS появляются дифференцированные эмоциональные реакции и неустойчивые попытки выполнения отдельных инструкций (например, открыть/закрыть глаза, пожать руку) и даже попытки говорить. При этом отсутствие таких реакций не всегда означает, что у пациента отсутствует сознание [4].

Несмотря на постоянно совершенствующиеся подходы к диагностике, число ошибок в дифференцировке UWS и MCS составляет в настоящее время около 40% [5]. Это приводит к трудностям клинического прогноза, подбора лечения и реабилитации.

Можно полагать, что методы выявления нейрофизиологических механизмов, лежащих в ос-

нове каждого из перечисленных выше состояний, смогут повысить точность диагностики. В данном контексте особую актуальность приобретает оценка реакций пациента на внешние стимулы, которые могут быть выявлены с помощью нейрофизиологических методов, но скрыты от врача отсутствием эмоциональных, двигательных и других клинических проявлений сознания. Традиционно для выявления «скрытого» сознания используют регистрацию и анализ длиннолатентных компонентов слухового вызванного потенциала (СВП), наличие которых позволяет предположить сохранность когнитивных функций [6, 7]. Однако оценка амплитудно-временных параметров компонентов СВП хотя и позволяет выявить наличие когнитивной деятельности, но не обладает высокой специфичностью в отношении клинической классификации состояния пациентов [8].

Перспективным для разделения UWS и MCS является анализ функциональных связей мозга. Электрическая активность клеток определяет функциональные связи мозга. Зная пространственные и временные характеристики электрического сигнала, можно вычислить структурные связи — расположение нервных волокон. Сопоставляя вычисленные области активации структур мозга и функциональные связи, можно охарактеризовать состояние функциональных нервных сетей, установленные отличия в которых также могут быть использованы для уточнения статуса пациентов [9]. К настоящему времени выявлена разная степень сохранности лобно-парietальной сети, сети пассивной работы мозга (default mode) и слуховой функциональной сети у пациентов в UWS и MCS [10–12].

В последние несколько лет оценку функциональных сетей начали проводить на основе анализа биопотенциалов мозга [13]. Одним из этапов такого анализа является реконструкция функциональных связей и их сопоставление с предположительно сохранными анатомическими трактами мозга [14].

Необходимо отметить, что у пациентов в UWS и MCS нарушены обе составляющие сознания: бодрствование и осознание, включающее в себя восприятие контекста сознания, что относится к самоосознанию и окружающей действительности [15]. Бодрствование связывают с корректной работой кортико-таламо-субкортикальной мозговой сети и корково-стволовым взаимодействием, тогда как взаимодействие между областями коры обеспечивает полноту восстановления осознания [16]. Можно предполагать, что нарушение «вертикальных» функциональных связей, входящих в состав функциональных сетей, обеспечивающих поддержание сознания, является одним из необходимых условий восстановления сознания в тех

случаях, когда выделяется анатомическая сохранность трактов.

Оценка анатомической сохранности проводящих путей может быть проведена на основе диффузионно-тензорной магнитно-резонансной трактографии (ДТ-МРТ) [17]. Однако метод ДТ-МРТ в некоторых случаях обладает низкой чувствительностью при нахождении трактов: от 4 до 92% [18]. Это особо значимо для пациентов с ЧМТ и диффузным-аксональным повреждением, у которых поражены проводящие пути при относительной сохранности нервных центров [1]. В этой связи особый интерес представляет анализ функциональных связей у пациентов с сохранными анатомическими трактами, особенно в тех случаях, когда функциональные связи, ассоциированные с трактами, не определяются.

Метод реконструкции проводящих путей мозга на основе записей биопотенциалов базируется на вычислении функциональных связей мозга между регистрирующими электродами, расположенными на поверхности скальпа. Затем полученные значения связей пересчитываются на анатомические тракты, которые соединяют области мозга, находящиеся под регистрирующими электродами. Для корректного решения задачи все тракты мозга разбиваются на определенные кластеры, учитывающие проекцию трактов, активные во время выполнения задания зоны мозга, а также имеющие порог активации выше вычисленного на основе значений функциональных связей [14].

Для вычислений функциональных связей часто используют метод Грейнджера. Метод представляет собой меру линейной зависимости, которая проверяет, можно ли уменьшить дисперсию ошибки для линейной авторегрессионной модели оценки сигнала А при добавлении линейной модели оценки второго сигнала В. Если данное утверждение верно, то сигнал В оказывает причинное влияние по Грейнджеру на сигнал А, т. е. независимая информация о прошлом В улучшает предсказание А по сравнению с ситуацией, когда известно только прошлое А. Мера причинности по Грейнджеру имеет положительные значения, когда есть причинно-следственная связь, и равна нулю, если такой связи нет [19].

Целью данного исследования было на основе анализа биопотенциалов выявить особенности функциональных связей и провести реконструкцию активных трактов у пациентов с затяжным и хроническим нарушением сознания после тяжелой ЧМТ. В качестве базовой гипотезы взято предположение, что у пациентов с синдромом ареактивного бодрствования и минимального сознания в разные сроки после травмы корковые и «вертикальные» функциональными связи будут отличаться. Для проверки гипотезы методом

Характеристика пациентов

Пациент	Пол	Время после тяжелой ЧМТ, сутки (начало наблюдения)	Возраст	Уровень сознания (начало наблюдения)	Уровень сознания (окончание наблюдения)	Тип нарушения сознания
1	М	55	31	UWS	UWS	З
2	М	232	17	UWS	UWS	Х
3	М	72	18	UWS	UWS	З
4	М	839	34	UWS	UWS	Х
5	М	32	49	UWS	UWS	З
6	М	85	36	UWS	UWS	З
7	М	63	62	UWS	UWS	З
8	М	2829	30	UWS	UWS	Х
9	М	271	32	UWS	UWS	Х
10	М	1634	31	MCS	MCS	Х
11	Ж	665	35	MCS	MCS	Х
12	М	27	19	MCS	MCS	З
13	М	316	24	MCS	MCS	Х
14	М	25	27	MCS	MCS	З
15	Ж	45	34	MCS	MCS	З
16	М	80	26	MCS	MCS	З
17	М	504	36	MCS	MCS	Х
18	М	361	23	MCS	MCS	Х
19	М	627	42	MCS	MCS	Х
20	М	620	56	MCS	MCS	Х

Примечание. UWS (unresponsive unconscious state) — состояние ареактивного бодрствования, MCS (minimally conscious state) — состояние минимального сознания. З — затяжное нарушение сознания, Х — хроническое нарушение сознания.

Грейнджера были вычислены функциональные связи, которые затем были пересчитаны на предположительно активные анатомические тракты мозга.

МЕТОДИКА

Дизайн исследования. Исследование является частью проекта, направленного на выявление нейрофизиологических механизмов восстановления сознания после тяжелой ТЧМТ. Данная публикация ограничена анализом функциональных связей при прослушивании простых тонов.

Пациенты, вошедшие в исследование. В исследование включены двадцать пациентов (восемнадцать мужчин, две женщины) с тяжелой ЧМТ (с диффузным аксональным повреждением) и нарушением сознания. Характеристики пациентов представлены в таблице.

В зависимости от длительности нарушения сознания пациенты были отнесены к одной из двух групп [20]: 1) с затяжным нарушением сознания — при длительности до шести месяцев (у всех обследованных пациентов, отнесенных к этому варианту, нарушение сознания было до трех месяцев)

и 2) с хроническим нарушением сознания — свыше шести месяцев. В исследование включены данные регистрации биопотенциалов при поступлении в стационар, до проведения медикаментозного лечения и реабилитационных мероприятий.

В состоянии UWS было девять пациентов. Из них пять человек с затяжным и четыре — с хроническим нарушением сознания. При дальнейшем наблюдении у всех пациентов были отмечены некоторые позитивные изменения в состоянии, но выхода из UWS так и не произошло.

С MCS было одиннадцать пациентов. Из них четыре человека с затяжным и семь — с хроническим нарушением сознания. При дальнейшем наблюдении у двух пациентов с затяжным и у двух с хроническим MCS отмечено существенное улучшение в состоянии, но выхода из угнетенного сознания не отмечалось.

Положительные клинические изменения включали расширение двигательных возможностей, более устойчивую фиксацию взора и слежения за объектами, появление отдельных эмоциональных реакций, а также клинических признаков понимания речи в виде попыток выполнения

простых инструкций (открытие/закрывание глаз, простые движения конечностями), и попыток произнесения звуков (речи).

Контрольная группа. Дополнительно был обследован один пациент (мужчина, 34 года) с тяжелой ЧМТ и транзиторным (менее одного месяца) нарушением сознания, у которого восстановление сознания отмечено на 25-е сутки после травмы.

Контрольная группа состояла из двадцати здоровых испытуемых в возрасте от 18 до 59 лет (средний возраст 41 год). Все они были правшами, не имели в анамнезе неврологических, психиатрических заболеваний и ЧМТ. Все испытуемые были осведомлены о цели и методах исследования (подписывали информированное согласие об участии в исследовании).

Регистрация биопотенциалов. Регистрацию электроэнцефалограмм проводили на оборудовании фирмы «Нейроботикс» (Россия) от 32 электродов, расположенных по схеме 10–10%. Вертикальную и горизонтальную электроокулограмму регистрировали от супраорбитального гребня и от наружного угла глазной щели правого глаза для мониторингирования морганий и глазных движений и последующей коррекции артефактов (>50 мкВ). Регистрацию проводили относительно ушных электродов, используя цифровое объединение. Электроэнцефалограммы регистрировали при импедансе менее 5 кОм и частотной полосой пропускания от 0.1 до 70 Гц, использовали аналого-цифровое преобразование с точностью 16 бит. Частота опроса составляла 1024 Гц. Использовали режекторный фильтр 50 Гц.

Регистрация слуховых вызванных потенциалов. При регистрации слуховых вызванных потенциалов (СВП) использовали двухстимульную звуковую последовательность методики необычности стимула (oddball paradigm) [6, 7]. Учитывая состояние пациентов и их быструю утомляемость, всего предъявлялось 100 звуковых стимулов со следующими параметрами: стандартный (высокий тон) — интенсивностью 76 дБ над порогом слышимости, частотой 800 Гц и длительностью 80 мс; целевой (низкий тон) — интенсивностью 76 дБ, частотой 400 Гц, длительностью 80 мс. При этом стандартных тонов было 80%, целевых — 20%. Звуки подавались через наушники бинаурально в псевдослучайном порядке.

Звуковая последовательность предъявлялась без какой-либо предварительной инструкции — пассивная ситуация. Предполагали, что при этом будут выявляться функциональные связи, активирующиеся при произвольном внимании.

Анализ данных. Биопотенциалы обрабатывались в программе «Brainstorm» [21], работающей в среде «MATLAB» (R2015b, Math Works, США).

Первоначально биопотенциалы оценивали визуально и к дальнейшему анализу принимали

безартефактные участки записи. Перед дальнейшим анализом и выделением вызванных ответов проводили коррекцию электроокулограммы и фильтрацию 2–40 Гц.

Эпоха усреднения СВП включала 100 мс предстимульного интервала и 1000 мс после стимула. Первоначально полученные индивидуальные СВП оценивали для выделения длиннолатентных компонентов. Компонент N100 определяли на интервале от 70 до 130 мс, компонент N200 — на интервале от 100 до 300 мс и компонент P300 — на интервале от 200 до 500 мс. Данные интервалы были выбраны с учетом предыдущих исследований, показывающих наиболее вероятные значения латентности компонентов СВП у пациентов с нарушением сознания [8].

Затем для каждой группы пациентов, имеющих затяжное или хроническое нарушение сознания, вычисляли усредненные по группе СВП (GrandMean) в ответ на целевой тон, которые использовали для построения функциональных связей.

Функциональные связи вычисляли по методу Грейнджера. Была использована модель с порядком 10, которая при частоте опроса 1024 позволяет учитывать процессы передачи сигнала с задержкой порядка 10 мс. Функциональные связи вычисляли между всеми возможными парами регистрирующих электродов. Для расчета использовали отрезок времени от 0 до 1000 мс от подачи стимула. Полученные данные представляли в виде таблиц и графиков типа «тепловая карта» (heatmap).

Полученные значения функциональных связей были пересчитаны на тракты мозга. При пересчете использовали модель, включающую в себя 130 трактов [14] и порог визуализации 0.56. Среди рекомендованных было выбрано такое пороговое значение, при котором выявлялись наиболее выраженные отличия у пациентов разных групп наблюдений. Настоящее исследование ограничено качественной оценкой реконструированных трактов.

В отдельных случаях было проведено сопоставление реконструированных трактов с данными диффузионно-тензорной трактографии. Для трактографии проводили сканирования на магнитно-резонансном томографе с напряженностью магнитного поля 3.0 Тл (3.0T Signa HDxt, General Electric, США) на основе эхо-планарной импульсной последовательности «Спиновое эхо» (SE EPI) с $TR = 10000$ мс, $TE_{\min} = 102$ мс, $FOV = 240$ мм, изотропным размером вокселя — $2.5 \times 2.5 \times 2.5$ мм и набором диффузионных градиентов по 110 направлениям с диффузионным весом 3000 с/мм^2 . С помощью программного пакета FMRIB FSL 5.0 (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl>) для каждого диффузионного изображения выполнялась коррекция движений и удалялся тепловой

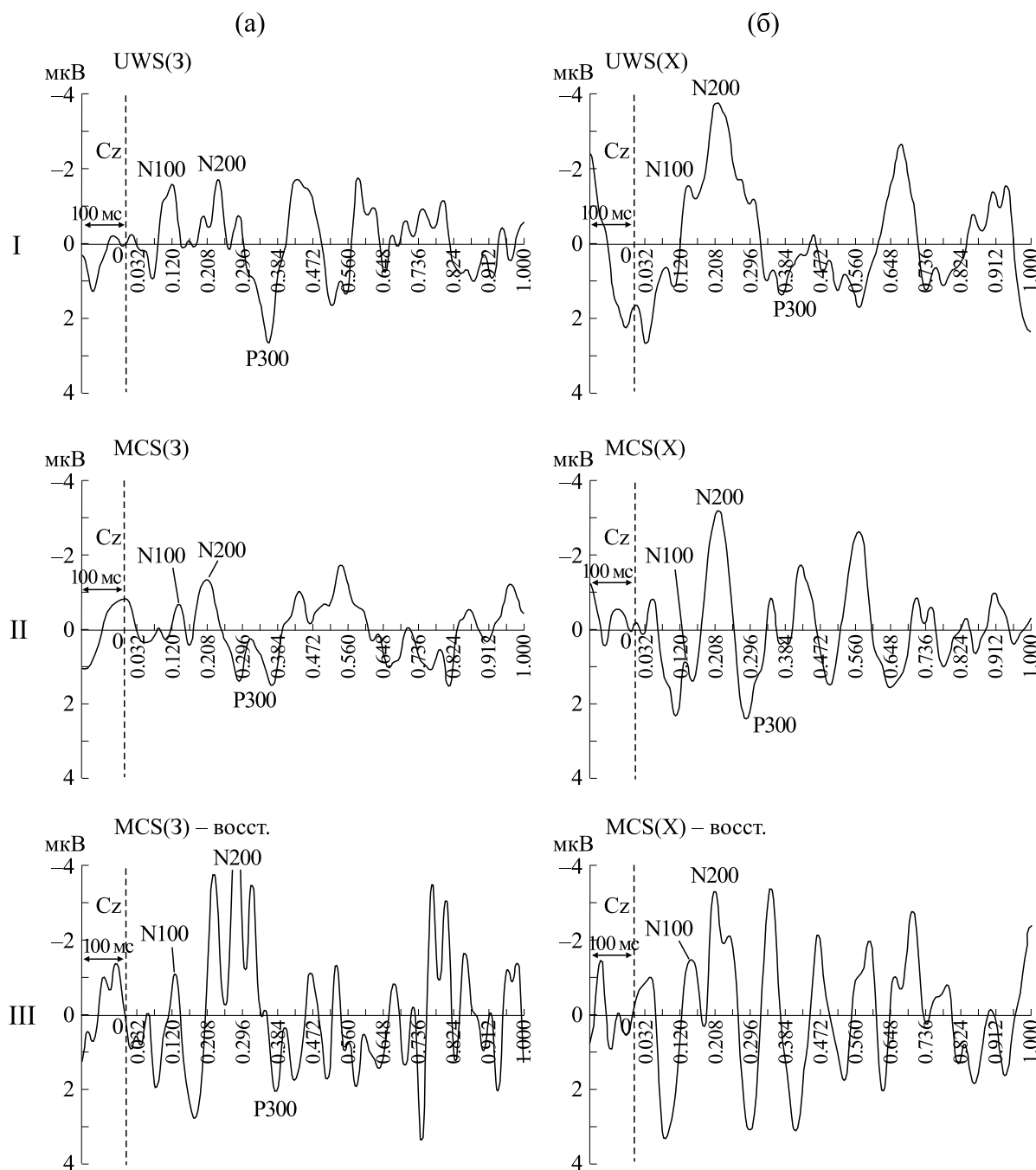


Рис. 1. СВП, усредненные по группам наблюдений (GrandMean): (а) – у пациентов с затяжным (З) бессознательным состоянием, (б) – у пациентов хроническим (Х) бессознательным состоянием. I – Пациенты с синдромом ареактивного бодрствования (UWS); II – пациенты в состоянии минимального сознания, у которых за время наблюдения не было отмечено динамики состояния (MCS); III – пациенты в состоянии минимального сознания, у которых отмечены позитивные изменения состояния, но без восстановления сознания (MCS-восст.). Данные представлены для отведения Cz.

шум. Затем с помощью программы Mtrix3 (<https://www.mtrix.org>) удаляли артефакты Гиббса и вероятностным методом вычисляли траектории нервных волокон по всему объему просканированного мозга. В качестве критерия остановки работы Mtrix3 указывали число нервных волокон, которые программа должна найти: 1.5 миллиона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При визуальном анализе СВП были выделены и проанализированы компоненты N100, N200 и P300. На рис. 1 представлены усредненные по группам наблюдений СВП в ответ на целевой тон. Ноль на шкале времени соответствует времени

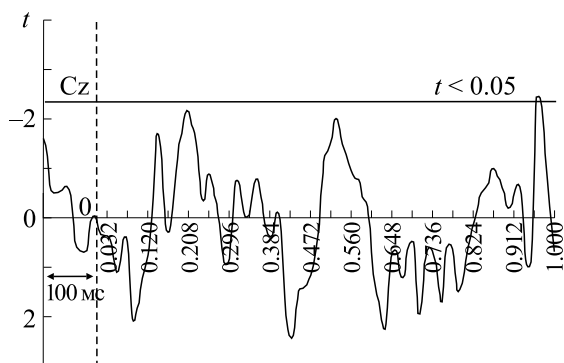


Рис. 2. График значений T -критерия для каждого отсчета СВП в отведении Cz для пациентов в затыжном UWS и MCS. Значимых отличий амплитуды СВП ни для одного отсчета выявлено не было: уровень значимости $t < 0.05$ не достигается ни на одном отсчете ВП. Критерий получен как разности СВП, усредненные по группам, деленные на стандартную ошибку этой разницы (Z -оценка). Этот критерий должен иметь распределение Стюдента с числом степеней свободы $(n_1 + n_2 - 2)$, где n_1 и n_2 — число наблюдений в первой и второй группе соответственно. Поскольку выбирается максимальное значение из имеющихся, то достижение T -критерием критического значения, которое бы имело доказательную силу в случае единственного наблюдения, без введения поправки на множественные сравнения, статистически доказательной силы не имеет. Поправка на множественные сравнения эквивалентна принятию более строгих требований к критерию значимости, например, поправка Бонферони заменяет желаемый уровень значимости на уровень, в n раз меньший (n — число сравнений).

подачи звукового стимула. Предстимульный интервал равен 100 мс, ответ на стимул — от 0 до 1000 мс.

Только у пациентов с затыжным UWS СВП имел достаточно отчетливую морфологию. Выделялись компоненты N100, N200 и P300. У пациентов с хроническим UWS отчетливо выделялся только компонент N200, тогда как компоненты N100 и P300 были менее выражены.

У пациентов с MCS, вне зависимости от длительности пребывания в бессознательном состоянии и динамики состояния, с достаточной убедительностью выделялся только компонент N100.

Учитывая, что пики компонентов СВП имели выраженную индивидуальную вариативность и слабую выделяемость, для вычисления функциональных связей был проанализирован весь ответ (на временном интервале от 0 до 1000 мс после подачи стимула) для каждого из отведений. Перед вычислением функциональных связей для каждого из регистрируемых отведений провели сопоставления СВП у пациентов всех групп наблюдений. Это позволило выявить временные интервалы, где отличия в амплитуде наиболее выражены. На рис. 2 приведен график значений T -критерия для пациентов в затыжном UWS и MCS в отведе-

нии Cz. Сравнивались значения СВП по каждому отсчету в отдельности. Сопоставление проводили с использованием двухвыборочного T -критерия для независимых выборок.

Аналогичным образом были проанализированы компоненты СВП у пациентов с MCS в затыжном и хроническом бессознательном состоянии, а также у пациентов с хроническим UWS и MCS. Значимых отличий ни на одном временном интервале выявлено не было ни для одной из пар сопоставлений. Таким образом, все выявленные при визуальном анализе отличия СВП в разных группах наблюдений, хотя и выявляются на очень небольшом временном интервале, носят статистически недостоверный характер.

Реконструкция функциональных связей. При визуализации реконструированных функциональных трактов каждую из групп пациентов рассматривали отдельно.

У пациентов с UWS и MCS отмечается разное количество выявленных функциональных связей, которое зависит как от состояния пациента, так и от длительности бессознательного состояния. На рис. 3 представлены «тепловые карты» и результаты реконструкции функциональных трактов в трех проекциях головы. У пациентов с затыжным UWS (рис. 3а, I) отмечается самое большое количество связей по сравнению с пациентами как с хроническим UWS (рис. 3б, II), так и с пациентами с MCS (рис. 3, II и III). У пациентов с хроническим UWS, напротив, выявляется наименьшее количество связей по сравнению с пациентами других групп наблюдений. Максимальные отличия выражены в количестве «вертикальных» функциональных связей, а также лобных и теменных корковых связей.

У пациентов с MCS выраженность функциональных связей отличается при разном развитии заболевания. У пациентов с MCS без динамики состояния отмечается практически полное отсутствие «вертикальных» функциональных связей (рис. 3а, II; рис. 3б, II). При этом у пациентов с затыжным MCS (рис. 3а, II) выявляются корковые функциональные связи в лобной и теменной области, тогда как у пациентов с хроническим MCS (рис. 3б, II) выявляются функциональные корковые связи преимущественно в лобной области.

У пациентов с MCS и последующим улучшением состояния выявляются односторонние «вертикальные» функциональные связи при слабом выделении корковых функциональных связей, которые представлены сниженным числом функциональных связей в теменной области. Это отмечается у пациентов как с затыжным, так и хроническим MCS (рис. 3а, III; рис. 3б, III).

На рис. 4 представлена реконструкция функциональных связей у здоровых испытуемых (рис. 4а) и индивидуальные данные пациента с

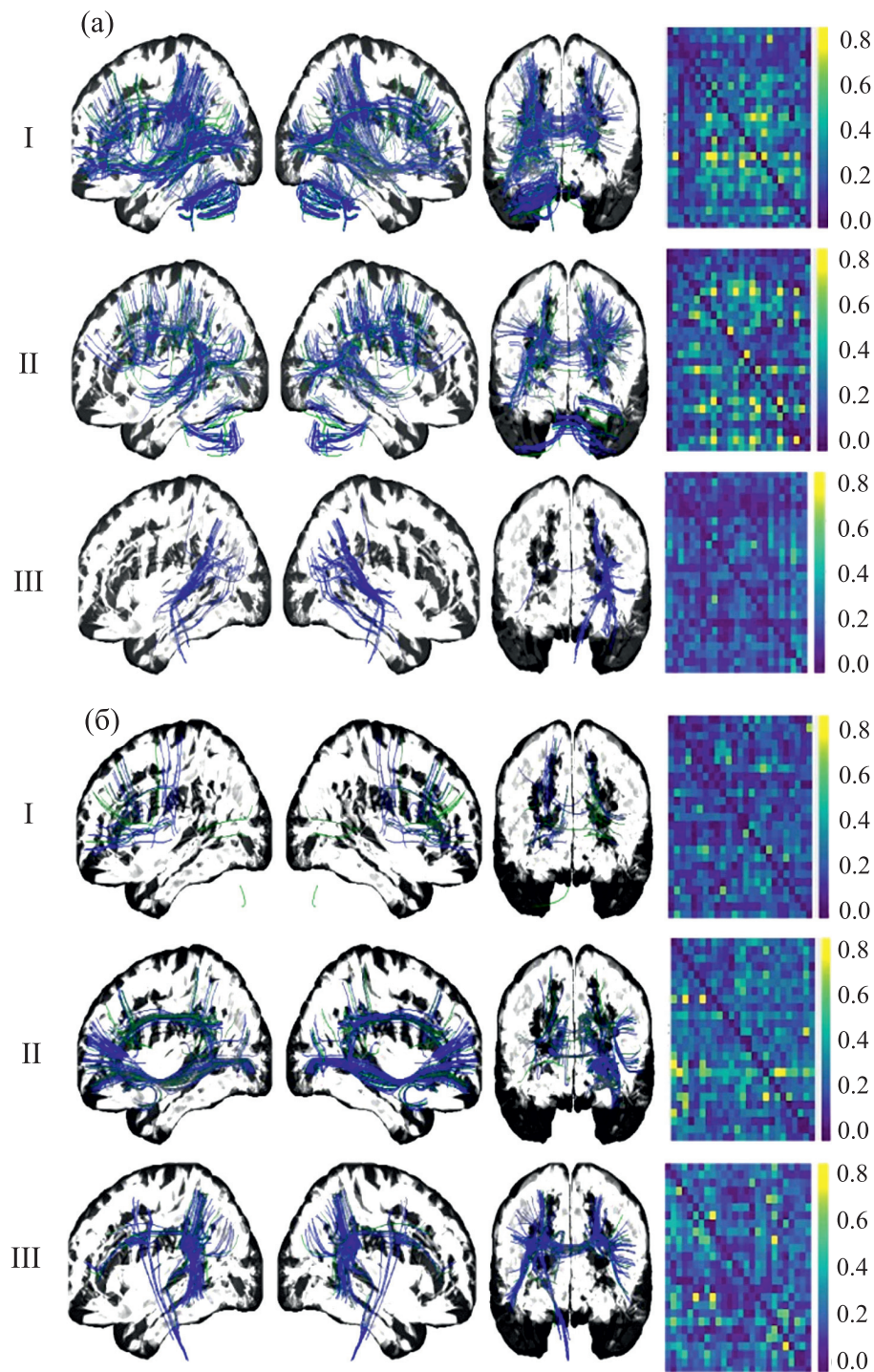


Рис. 3. Реконструкция активных функциональных трактов в трех проекциях (порог визуализации 0,56) и «тепловая карта» значений показателей Грейнджера у пациентов: (а) — с затяжным нарушением сознания, (б) — с хроническим нарушением сознания. I — Пациенты с UWS (с затяжным UWS ($n = 5$), с хроническим UWS ($n = 4$); II — пациенты с MCS, у которых за время наблюдения не было отмечено динамики состояния (с затяжным MCS ($n = 2$), с хроническим MCS ($n = 5$)); III — пациенты в состоянии минимального сознания, у которых отмечены позитивные изменения состояния, но без восстановления сознания (с затяжным MCS ($n = 2$), с хроническим MCS ($n = 2$)). Синим цветом показаны однонаправленные функциональные связи, зеленым — двунаправленные.

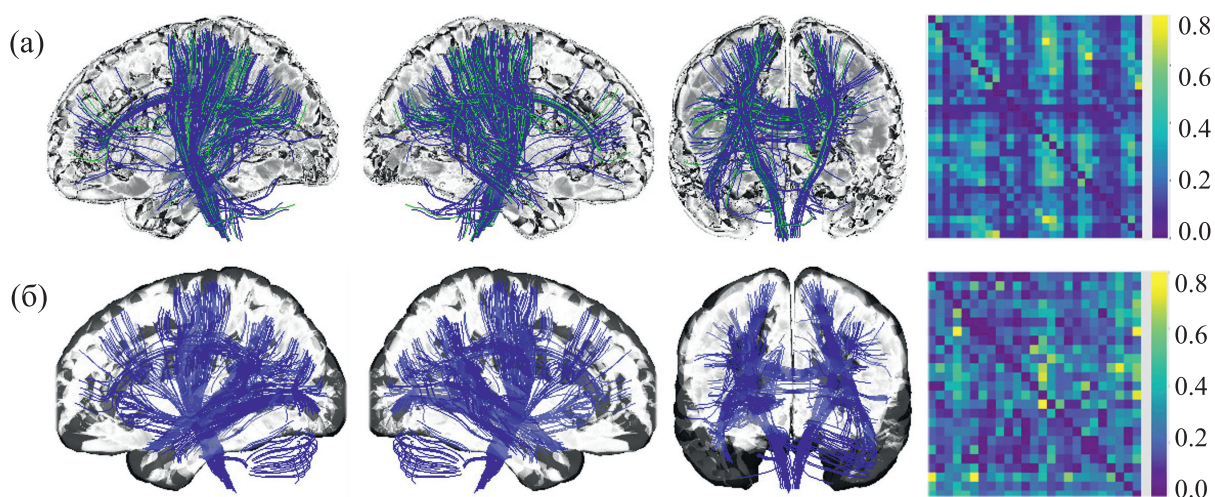


Рис. 4. Реконструкция активных функциональных трактов в трех проекциях (порог визуализации 0.56) и «тепловая карта» значений показателей Грейнджера: (а) — у здоровых испытуемых ($n = 20$), (б) — у пациента с транзиторным нарушением сознания после ЧМТ. Синим цветом показаны однонаправленные функциональные связи, зеленым — двунаправленные.

ЧМТ с UWS (рис. 4б), у которого спустя 25 суток после травмы отмечено восстановления сознания до развернутого контакта. Данный пациент рассматривался отдельно, поскольку у него отмечено относительно быстрое восстановление сознания, т.е. нарушение сознания было транзиторным. У данного пациента отчетливо выявляются «вертикальные» функциональные связи и корковые функциональные связи в лобных и теменных отделах. При этом необходимо отметить, что у здоровых испытуемых среди корковых связей преобладают связи в теменной области, тогда как у пациента с ЧМТ соотношение лобных и теменных функциональных связей примерно одинаковое.

Также необходимо отметить, что у здоровых испытуемых функциональные связи присутствуют как односторонние функциональные связи

(на рисунке показаны синим цветом), так и двухсторонние (показаны зеленым цветом). У пациента все выявляемые функциональные связи односторонние.

Проведенные в отдельных случаях сопоставления выявленных реконструированных функциональных трактов с анатомическими трактами по данным ДТ-МРТ не выявили их полного соответствия. В частности, отмечались сохраненные тракты по данным ДТ-МРТ даже в тех случаях, когда реконструированные функциональные тракты не выявлялись. На рис. 5 представлены индивидуальные данные трактографии у здорового испытуемого (рис. 5а), у пациента с транзиторным нарушением сознания (рис. 5б) и у пациента с хроническим синдромом ареактивного бодрствования (рис. 5в). Несмотря на отличия в состоя-

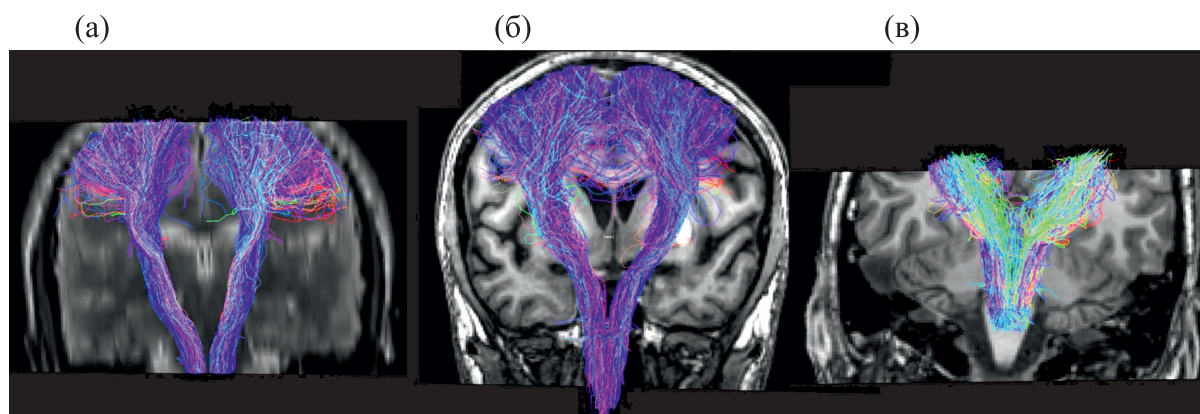


Рис. 5. ДТ-МРТ кортико-спинальных трактов: (а) — у здорового испытуемого (М, 22 года); (б) — у пациента с транзиторным нарушением сознания; (в) — у пациента с хроническим UWS (М, 34 года). Цвет показывает направление тракта: справа налево — красный, спереди назад — зеленый, сверху вниз — синий.

нии, во всех случаях отмечается выделение «вертикальных» анатомических трактов мозга. При этом необходимо отметить, что у пациента с хроническим нарушением сознания направление связей отличается от таковых у здоровых испытуемых и пациента с транзиторным нарушением сознания (на рис. 5 отличия представлены разным цветом).

ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании были зарегистрированы и проанализированы ответы мозга на тоны у пациентов с тяжелой ЧМТ, находящихся в состоянии ареактивного бодрствования и минимального сознания. В работе, используя метод Грейнджера, были вычислены функциональные связи, предположительно связанные с непроизвольным вниманием при восприятии звуков. На основе полученных значений функциональных связей была выполнена реконструкция активных во время выполнения задачи трактов мозга. В отдельных случаях было проведено сопоставление реконструированных трактов с данными трактографии, что позволило сопоставить анатомическую и функциональную целостность проводящих путей.

Необходимо отметить, что метод реконструкции трактов мозга на основе математического анализа биопотенциалов новый и имеет ряд ограничений. Для вычисления функциональных связей был использован метода Грейнджера. При этом вычисление проводили по всей эпохе анализа СВП. Это было сделано с учетом того, что у пациентов с тяжелой ЧМТ амплитуда и латентность компонентов N100, N200 и P300 достаточно вариативны и не могут быть использованы как диагностический критерий [8]. Для подтверждения отсутствия значимых различий СВП у пациентов разных групп наблюдений проводили сопоставление вызванных ответов по каждому отсчету. Вычисленные значения T -критерия при этом не достигли уровня статистической значимости даже при достаточно «мягких» критериях, без введения поправок на множественное сравнение. Отчасти это может быть обусловлено относительно высокой вариативностью данных и малой выборкой.

Такое «загрубление» интервала поиска хотя и не позволяет выявить уровень нарушения, связанный с этапами обработки слуховой информации, но может выявить доминирующие функциональные связи, связанные с восприятием и оценкой слуховой информации. В исследовании наличие функциональных связей оценивали через коэффициенты связи случайных процессов, вычисленные статистической обработкой зарегистрированных с поверхности скальпа пациентов биопотенциалов мозга. При этом исследование ограничено проведением вычислений на усред-

ненном мозге, без учета индивидуальной анатомии пациентов, и степенью проявления диффузного аксонального повреждения. Кроме того, исследование ограничено качественным анализом функциональных связей, тогда как сила и направление выявленных функциональных связей требует отдельного изучения.

Однако несмотря на имеющиеся ограничения, в исследовании были выявлены закономерности, отражающие отличия функциональных связей у пациентов с UWS и MCS.

В работе были проанализированы функциональные связи, полученные на основе анализа СВП у пациентов с затяжным и хроническим бессознательным состоянием, выход из которого не произошел за время пребывания в стационаре. Ранее уже было показано ухудшение показателей компонента P300 СВП [8] и уменьшение волокон мозолистого тела («облысение» мозолистого тела) [22] в процессе формирования хронического бессознательного состояния. Подобные изменения можно рассматривать в контексте функциональных сетей мозга, которые включают в себя области активации и функциональные связи между ними [9, 13, 23, 24]. Можно предположить, что в остром периоде травмы при условии анатомической сохранности трактов мозга часть функциональных связей будет выявляться, хотя их активность не может обеспечить полноценную работу функциональных сетей. Это согласуется с максимальным количеством функциональных связей, выявленных у пациентов с затяжным нарушением сознания, а также тот факт, что у пациента с транзиторным нарушением сознания количество связей превышает таковое у здоровых испытуемых.

Феномен некоторого увеличения выявляемых функциональных трактов в близкие к травме сроки ранее подробно не изучался. Выявленное в настоящей работе увеличение числа функциональных связей в лобной области может отражать компенсаторное усиление сохраненных анатомических связей, в случае включения которых в частично сохраненные функциональные сети возможно восстановление когнитивных функций. Кроме того, хотя отличия параметров компонентов СВП носят статистически недостоверный характер, у всех пациентов можно отметить лучшую выделяемость компонента N100. Этот компонент связан с автоматическими и непроизвольными процессами восприятия слуховой информации, которые у пациентов с нарушением сознания рассматриваются в контексте разной степени активации передней системы внимания [25].

Сознание и когнитивные функции не ограничены только корковой активацией [16, 26]. В когнитивную деятельность вовлечены структуры ствола, что делает выявленные «вертикальные»

функциональные связи важными для диагностики состояния пациента и прогноза восстановления сознания. В исследованиях функциональных связей у пациентов с обратимым нарушением сознания вследствие седации пропофолом показаны изменения выраженности «вертикальных» функциональных связей в зависимости от глубины седации [27]. В данном контексте выявленные в настоящей работе «вертикальные» связи отражают активность таламо-кортикальной функциональной сети и сети пассивной работы мозга (default mode) [28]. Можно предположить, что для восстановления сознания у пациентов с тяжелой ЧМТ сохранность «вертикальных» функциональных связей является одним из необходимых условий, отражающих взаимодействие между стволом мозга и корой больших полушарий.

Большая выраженность реконструированных функциональных трактов в близкие к травме сроки может отражать усиленную активацию первичных областей мозга, принимающих сигнал о стимулах из вне. Однако структурно-функциональные нарушения вследствие травмы мозга, в частности наличие диффузного аксонального повреждения, не позволяют активироваться привычным функциональным связям, вызывая гипервозбуждение отдельных областей мозга и построение новых функциональных связей. Особо стоит отметить, что выявляемая анатомическая целостность трактов не всегда означает функциональную сохранность между отделами мозга. Кроме того, выявленные анатомические тракты у пациентов в бессознательном состоянии имеют отличные качественные характеристики, что отражается в направлении волокон, которые преобладают при визуализации тракта. Эти отличия проявляются и при реконструкции функциональных связей. У пациентов преобладают односторонние функциональные связи, тогда как у здоровых испытуемых функциональные связи представляют собой смесь односторонних и двухсторонних функциональных связей. Можно полагать, что в случае достаточного количества сохраненных анатомических трактов между двумя зонами активации возможно формирование новых функциональных связей, которые не являются прямыми, однако они оказываются способны выполнять компенсаторную роль для обеспечения полноценной работы функциональной сети. При этом утраченные связи перестают быть видимыми в период нескольких месяцев после травмы как при оценке функциональных связей, так и при трактографии. Это согласуется с Валлеровой аксональной дегенерацией (1850), которая продолжается в течение нескольких месяцев после повреждения мозга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследовании было показано, что у пациентов с затяжным UWS отмечается большее количество «вертикальных» функциональных связей по сравнению с пациентами с затяжным MCS. У пациентов с хроническим бессознательным состоянием отмечается общее снижение числа функциональных связей. У пациентов с хроническим UWS отмечаются корковые связи в лобных отделах, у пациентов с хроническим MCS отмечаются функциональные связи в лобных и теменных отделах. Отсутствие функциональных связей может иметь место даже в тех случаях, когда анатомические тракты мозга сохранены.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Протокол был одобрен этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко, на базе которого было проведено исследование. Учитывая, что пациенты находились без сознания, письменное информированное согласие на проведение исследования подписывали родственники пациента, которые получили полную информацию о методах и целях исследования.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Исследование выполнено на средства Государственного бюджета по госзаданию на 2019-2021 г. (тема AAAA-A17-117092040004-0).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. S. Laureys, G. Celesia, F. Cohadon, et al., BMC Med. **8** (1), 1 (2010).
2. M. Boly, M. E. Faymonville, P. Peigneux, et al., Neuropsychol. Rehabil. **15** (3–4), 283 (2005).
3. L. Naccache, Brain **141** (4), 949 (2018).
4. R. D. Sanders, G. Tononi, S. Laureys, and J. W. Sleight, Anesthesiology **116** (4), 946 (2012).
5. R. Formisano, M. D'Ippolito, and S. Catani, Brain Inj. **27** (11), 1332 (2013).
6. E. Donchin, W. Ritter, and W. C. McCallum, in *Brain Event-Related Potentials in Man*, Ed. by E. Callaway, P. Tueting, and S. H. Koslow (Academic Press, N.Y., 1978), pp. 349–411.
7. J. Polich, Clin. Neurophysiol. **118** (10), 2128 (2007).
8. L. B. Oknina, O. S. Zaitsev, E. L. Masherov, et al., J. Adv. Med. Med. Res. **27** (4), Art. no. 42477 (2018).

9. K. Murphy and M. D. Fox, *Neuroimage* **154**, 169 (2017).
10. A. Demertzi, G. Antonopoulos, L. Heine, et al., *Brain* **138** (9), 2619 (2015).
11. B. Cao, Y. Chen, R. Yu, et al., *Neuroimage Clin.* **24**, Art. no.102071 (2019).
12. B. I. Martinez and S. E. Stabenfeldt, *Biol. Eng.* **13** (1), 1 (2019).
13. N. Coquelet, X. De Tiège, F. Destoky, et al., *Neuroimage* **210**, 116556 (2020).
14. F. C. Yeh, S. Panesar, D. Fernandes, et al., *Neuroimage* **178**, 57 (2018).
15. G. Vithoulkas and D. F. Muresanu, *J. Med. Life* **7** (1), 104 (2014).
16. L. Billeri, S. Filoni, E. F. Russo, et al., *Brain Sci.* **10** (1), 42 (2020).
17. J. A. McNab, B. L. Edlow, T. Witzel, et al., *Neuroimage* **80**, 234 (2013).
18. K. Maier-Hein, P. Neher, J. C. Houde, et al., *Nature Comm.* **8**, Art. no. 1349 (2017).
19. J. Geweke, *J. Am. Statistic. Association* **77**, 304 (1982).
20. О. С. Зайцев, *Психопатология тяжелой черепно-мозговой травмы* (Медпресс-информ, М., 2011).
21. F. Tadel, S. Baillet, J. C. Mosher, et al., *Comput. Intell. Neurosci.* **2011**, Art. ID 879716 (2011).
22. Н. Е. Захарова, А. А. Потапов, В. Н. Корниенко и др., *Вопр. нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко.* **3**, 3 (2010).
23. S. Corchs, G. Chioma, R. Dondi, et al., *Front. Neurosci.* **13**, 1323 (2019).
24. S. Chennu, J. Annen, S. Wannez, et al., *Brain* **140** (8), 2120 (2017).
25. S. E. Petersen and M. I. Posner, *Annu. Rev. Neurosci.* **35**, 73 (2012).
26. A. K. Beck, G. Lütjens, K. Schwabe, et al., *Brain Struct. Funct.* **223** (1), 461 (2018).
27. L. B. Oknina, A. O. Kantserova, E. L. Masharov, et al., *World J. Pharmaceut. Med. Res.* **5** (2), 237 (2019).
28. R. L. Buckner and L. M. DiNicola, *Nat. Rev. Neurosci.* **20** (10), 593 (2019).

A Stable Breakdown of the Number of Brain Functional Connectivity Patterns Predetermines Prolonged Disorders of Consciousness in Patients with Traumatic Brain Injuries

L.B. Oknina*, O.S. Zaitsev, E.L. Masharov**, E.L. Pogosbekyan**, A.S. Zigmantovich*, M.M. Kopachka**, and E.V. Alexandrova****

**Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, ul. Butlerova 5a, Moscow, 117485 Russia*

***Academician N.N. Burdenko National Medical Research Institute of Neurosurgery, Ministry of Health of the Russian Federation, ul. 4-ya Tverskaja-Jamskaja 16, Moscow, 125047 Russia*

Severe brain traumatic injury may cause long-term disorders of consciousness with different clinical implications, which are difficult to differentiate and poor at predicting the outcome. In this study, using the bioelectrical activity, brain functional connectivity patterns were reconstructed and analyzed while being activated during listening to tones in 20 patients with disorders of consciousness due to brain traumatic injury. It was revealed that patients with long-term disorders of consciousness might have the greater number of functional connectivity patterns in the frontal area than the number of “vertical” connectivity patterns. In patients with chronic disorders of consciousness, the number of functional connectivity patterns significantly decreases even when anatomically the integrity of brain tracts is preserved. It is possible to assume that the revealed features of functional connectivity could contribute to an accurate assessment of the patients’ state in the absence of verbal contact and to the selection of adequate therapy.

Keywords: severe brain traumatic injury, unresponsive wakefulness state, minimally conscious state, cerebral functional connectivity, consciousness recovery