

УДК 612.821

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ВЕЙВЛЕТ-СВЯЗИ В СОСТОЯНИИ ПОКОЯ, ОТРАЖАЮЩИЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ СОЗНАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ

© 2021 г. А. С. Зигмантович^{1,*}, Л. Б. Окнина¹, М. М. Копачка²,
Е. Л. Машеров², Е. В. Александрова²

¹ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

²ФГАУ НИИ нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко МЗ РФ, Москва, Россия

*E-mail: alexzig@ihna.ru

Поступила в редакцию 03.05.2020 г.

После доработки 19.06.2020 г.

Принята к публикации 30.09.2020 г.

В течение последних лет отмечается увеличение числа пациентов с длительным нарушением сознания вследствие травмы мозга. При этом точная оценка сохранности когнитивных функций и перспектив их восстановления важна для правильной стратегии лечения и реабилитационных мероприятий особенно, когда клинически тяжело оценить степень сохранности когнитивных функций. В данном исследовании проанализированы биоэлектрические потенциалы у 24 пациентов с травмой мозга. Пациенты находились в состоянии ареактивного бодрствования и минимального сознания. У 15 из них проводилась лечебная транскраниальная магнитная стимуляция. Выявлены особенности функциональных вейвлет-связей в состоянии покоя и при прослушивании реалистичных стимулов (песен), характерные для каждого из рассматриваемых состояний. Показано, что благоприятным прогностическим признаком для дальнейшего восстановления сознания является наличие межполушарных и диагональных функциональных связей в префронтальных и затылочных областях.

Ключевые слова: вейвлет-синхронность, состояние ареактивного бодрствования, состояние минимального сознания, тяжелая черепно-мозговая травма.

DOI: 10.31857/S0131164621020144

Тяжелая черепно-мозговая травма (тЧМТ) является одной из распространенных причин длительного нарушения сознания. При этом восстановление может занимать долгое время и часто ведет к развитию нарушений сознания. Среди них особый интерес представляют состояние ареактивного бодрствования (*unresponsive wakefulness syndrome, UWS*), которое до недавнего времени рассматривали как вегетативное состояние (*BC*) и состояние минимального сознания (*minimally conscious state, MCS*) [1, 2]. Последнее в зависимости от сохранности поведенческих реакций, включающих способность выполнять инструкции и наличие эмоциональных реакций, подразделяется на *MCS–* и *MCS+* [3]. Основная проблема четкого разделения данных состояний состоит в отсутствии надежных критериев, доказывающих наличие сознания у пациента при отсутствии с ним вербальной связи. В настоящее время для точной оценки сохранности когнитивных функций у пациентов с длительным нарушением сознания разрабатывают неинвазивные методы, основанные на анализе мозговой активности. За

последние 20 лет было показано, что восстановление сознания вызывает взаимодействие различных областей головного мозга или активацию нейронных сетей, причем данная активация достаточно устойчива [4].

Для лечения и реабилитации пациентов с нарушением сознания все чаще применяют транскраниальную магнитную стимуляцию (ТМС) и психостимулотерапию, которые являются неинвазивными методами нейромодуляции [5, 6]. При этом встает необходимость точной оценки вовлечения в когнитивную деятельность определенных областей мозга как во время спокойного бодрствования, так и во время предполагаемой когнитивной нагрузки. Кроме того, необходимо максимально точно оценивать активность областей мозга и их взаимодействие до и после использования методов стимуляции. Одними из самых доступных и неинвазивных методов выявления активности мозга является электроэнцефалография (ЭЭГ) и вызванные потенциалы (ВП). Ответы мозга при этом используются для оценки сохранности когнитивных функций и прогноза их пол-

ного восстановления [7, 8]. Исследование функциональной связанности при таких воздействиях способно оценить связь между областями мозга и их интеграцию [5].

Функциональные сети или нейронные сети изначально рассматривались как отражение корреляции между *voxels* в состоянии спокойного бодрствования (*resting state*) на основе данных фМРТ [9]. Однако в последнее время сети могут быть вычислены на основе анализа ЭЭГ [10, 11] и при различных когнитивных нагрузках [12], т.е. в состоянии активации. При этом данные нейронные сети включают в себя области активации (кору больших полушарий и подкорковых структур) и функциональные связи между ними (статистически рассчитанные взаимодействия между областями активации). В настоящее время их рассматривают как меру целостности анатомических сетей, вовлеченных в когнитивную деятельность [13, 14].

При когнитивной нагрузке возможна реорганизация функциональных связей. Выявление активированных нейронных сетей можно рассматривать как нейрофизиологические маркеры текущего состояния пациентов и использовать при прогнозировании уровня восстановления когнитивных функций [15, 16].

Однако прежде чем анализировать особенности функциональных связей, возникающих при стимуляции или предъявлении стимулов, целесообразно оценить особенность мозговой активности в состоянии покоя. Настоящая работа сконцентрирована на анализе функциональных связей у пациентов с тЧМТ и нарушением сознания в состоянии покоя. Учитывая, что биоэлектрическая активность представляет собой нестационарный процесс, для анализа функциональных связей использовали вейвлет-анализ, который позволяет рассчитать фазовую синхронизацию [17, 18]. Оценивались особенности вейвлет-синхронности у пациентов до и после курса ТМС-терапии. Кроме того, были проанализированы функциональные связи у пациентов, не прошедших курс ТМС.

МЕТОДИКА

В исследовании участвовали 24 пациента с тЧМТ и нарушением сознания. Из них у 9 пациентов от 20 до 72 лет (33.8 ± 18.3 года) регистрацию биопотенциалов проводили без лечебной ТМС. У 15 пациентов в возрасте от 17 до 49 лет (30.2 ± 9.1 года) регистрацию проводили до и после курса ТМС. Характеристики пациентов, их функциональное состояние во время первой записи ЭЭГ и исход травматической болезни представлены в табл. 1.

Исследование проводили на базе Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко (г. Москва). Учитывая, что пациенты находились без сознания, письменное информированное согласие на проведение исследования подписывали родственники пациента, которые получили полную информацию о методах и целях исследования.

Курс ТМС. Параметры стимуляции, область стимуляции, количество сеансов определялись индивидуально неврологами и зависели от состояния пациента и неврологической динамики. ТМС проводили с использованием аппарата *Mag-Pro x 100 (MagVenture, Дания)*. Перед проведением ТМС все пациенты проходили клиническое обследование. Параметры частоты подбирали, основываясь на результатах изменения частоты ЭЭГ под действием ритмической стимуляции. Более подробно метод подбора частоты стимуляции описан в работе [19]. Появление эпилептиформной активности на ЭЭГ во время диагностических процедур было критерием исключения пациентов из исследования. Каждый сеанс ТМС включал 1000–4000 импульсов с 30% максимальной мощностью стимулятора (ММС). До лечебной терапии проводили двустороннюю диагностическую стимуляцию моторной коры (*MI*) и области шеи (*CVII*) с регистрацией ответов со стороны контралатеральной *Musculus abductor pollicis brevis*. ММС, вызывающую минимальный моторный ответ (порог двигательного покоя) в 50% случаев, рассматривали как пороговое значение. 50% от установленного моторного порога в состоянии покоя принимали за значение мощности для терапевтической стимуляции. Область стимуляции была фронтальной (F_3, F_4, F_z) и зависела от травматической области и целостности головного мозга [20]. Количество сеансов ТМС и области стимуляции представлены в табл. 1.

Пациенты с ТМС-терапией были разделены на две группы. В первую ($n = 11$) вошли пациенты с положительной клинической динамикой после курса стимуляции. Вторая группа ($n = 4$) включала пациентов без клинической динамики.

Клиническую оценку состояния пациентов проводили на основе шкал комы Глазго (*GCS*) и *FOUR*, шкалы сложности реабилитации (*RCS*), модифицированной шкалы Эшворта для оценки спастичности, модифицированной *Bohannon*, шкалы мышечного тонуса *MAS* и разработанной в нейрохирургическом центре Бурденко шкалы восстановления сознания [21, 22].

ЭЭГ и ВП. Регистрацию ЭЭГ проводили на оборудовании фирмы Нейроботикс (Россия) от 32 электродов. Использовали электроды $Fp_z, F_z, Cz, P_z, Oz, F_3, F_7, F_4, F_8, C_3, C_4, P_3, P_4, T_3, T_4, T_5, T_6$, два мастоидальных электрода, FC_z, CP_z (сагит-

Таблица 1. Характеристика пациентов, их функциональное состояние во время первого ЭЭГ-исследования после ЧМТ, исход травматической болезни и особенности вейвлет-синхронности в состоянии покоя

Пациент	Пол	Состояние на момент исследования**	Исход***	Возраст	Межполушарные связи до ТМС	Межполушарные связи после ТМС	Области ТМС	Количество сессий ТМС
1*	М	MCS- UWS	Восстановление сознания (5 мес.) UWS (5 лет)	34	+			
2*	Ж	MCS- MCS-	MCS- (5 лет)	72	-			
3*	М	MCS- MCS-	Восстановление сознания (4 года)	20	-			
4*	Ж	MCS- UWS	Восстановление сознания (5 мес.)	63	+			
5*	М	MCS+ UWS	Восстановление сознания (5 мес.)	56	+			
6*	Ж	MCS+ UWS	Восстановление сознания (5 мес.) UWS/смерть (1.2 года)	36	+			
7*	М	MCS- UWS	Восстановление сознания (3 года)	37	+			
8*	М	MCS- UWS	Восстановление сознания (5 лет)	23	+			
9*	Ж	MCS- UWS	Восстановление сознания (2 мес.)	21	+			
1	М	MCS- UWS	UWS (1 мес.)	31	-	+	F ₃	5
2	М	MCS- UWS	MCS+ (1 мес.)	17	-	-	F ₄	4
3**	М	MCS- MCS+	Восстановление сознания (2 нед.)	34	-	-	1 - F ₃ , F ₄ ; 4 - F ₃	1 + 4
4	М	MCS- MCS+	Восстановление сознания (2 нед.)	36	-	+	1 - Fp ₁ , Fp ₂ ; 1 - F ₃ , F ₄	1 + 1
5	М	MCS- MCS+	Восстановление сознания (2 нед.)	23	-	+	4 - F ₃ , F ₄ ; 4 - F ₃	4 + 4
6	М	MCS- MCS-	Восстановление сознания (2 нед.)	19	-	+	F ₃ , F ₄	2 placebo ТМС
7	Ж	MCS- MCS-	MCS+ (2 нед.)	35	+	+	5 - F ₃ ; 1 - F ₄	1 + 1
8	М	MCS- MCS+	MCS- (1 нед.)	24	-	+	F ₃ , F ₄	7
9	М	MCS+ UWS	MCS+ (8 мес.)	42	-	+	1 курс: F ₃	1 курс: 4
10**	М	MCS- UWS	UWS (1 мес.)	18	-	-	2 курс: 2 - F ₃ , F ₄ ; 2 - Pz; - 2 - P ₃ , P ₄	2 курс (6 мес. после 1 курса): 2 + 2 + 2
11	М	MCS- MCS-	Восстановление сознания (1.5 мес.)	26	-	+	1 курс: Fz 2 курс: F ₃ , F ₄	1 курс: 7 2 курс (6 мес. после 1 курса): 6
12**	М	MCS- MCS-	MCS- (3 нед.)	49	-	-	4 - F ₃ , F ₄ ; 5 - F ₃	4 + 5
13**	М	MCS- MCS-	MCS- (2 нед.)	34	+	+	F ₃ , F ₄	1
14	Ж	MCS- MCS-	Восстановление сознания (3 нед.)	34	+	+	F ₄	4
15	М	MCS- MCS-	MCS- (2.5 нед.)	31	+	+	1 - F ₃ ; 8 - F ₃ ; F ₄ F ₃ , F ₄	1 + 8 10

Примечание: * - пациенты без ТМС-терапии, ** - пациенты без клинической динамики после ТМС. UWS - синдром ареактивного бодрствования, MCS- - состояние минимального сознания, MCS+ - состояние минимального сознания с устойчивым выполнением отдельных инструкций.

тальные электроды), FT_7-FT_8 (лобно-височные), FC_3-FC_4 (лобно-центральные), CP_3-CP_4 (центрально-теменные) и TP_7-TP_8 (теменно-височные). Вертикальную и горизонтальную окулограмму регистрировали от супра-орбитального гребня и от наружного угла глазной щели правого глаза для мониторинга морганий и глазных движений и последующей коррекции артефактов (>50 мкВ). Регистрацию проводили относительно ушных электродов, используя цифровое объединение. ЭЭГ 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.

Запись биопотенциалов включала регистрацию ЭЭГ в состоянии спокойного бодрствования. Регистрацию проводили до, в середине курса и после курса ТМС.

Всего проанализировали 45 записей биопотенциалов у пациентов с ТМС и 22 записи у пациентов без ТМС.

Контрольная группа. Контрольная группа состояла из 38 здоровых испытуемых. Все они были правшами, не имели в анамнезе неврологических, психиатрических заболеваний, ЧМТ. Все испытуемые были осведомлены о цели и методах исследования. У 8 из них проводили один сеанс ТМС в лобной области (в возрасте от 22 до 30 лет, 26 ± 3 года). У 30 (от 18 до 59 лет, 30 ± 13 лет) регистрацию биопотенциалов проводили без стимуляции. Подробно результаты анализа биопотенциалов у здоровых испытуемых были описаны в работах [20, 23]. В настоящем исследовании основной акцент был сделан не на сравнение полученных данных с нормой, а на оценку динамических изменений, которые выявляли вне зависимости от схожести функциональных связей с таковыми в норме.

Дизайн исследования. Работа является частью большого исследования, в котором помимо оценки биопотенциалов в состоянии спокойного бодрствования покоя выявляли изменения активности мозга, связанные с восприятием простых тонов и реалистичных слуховых стимулов, таких как музыка и речь. Можно предположить, что изменения активности мозга во время прослушивания реалистичных стимулов будут касаться областей, вовлеченных в восприятие музыки и речи, в частности лобных, височных и теменных областей [24]. Необходимо отметить, что данная публикация ограничена анализом функциональных связей только в состоянии покоя. Однако полностью исключить влияние прослушивания слуховых стимулов, предположительно оказывающих влияние на функциональные сети,

вовлеченные в распознавание слуховых стимулов, нельзя.

Анализ данных. Предварительная обработка ЭЭГ включала визуальный анализ и удаление артефактов. К дальнейшему анализу принимали только безартефактные участки записи.

Для оценки функциональных связей были вычислены аналоги слухового ВП в ответ на каждый стимул. Эпоха усреднения составляла 100 мс предстимульного интервала и 600 мс после его подачи. Усреднение проводили *off-line*.

Трехминутную ЭЭГ без артефактов использовали для анализа вейвлет-синхронности в состоянии покоя до и после подачи стимулов. Для этого выбирали 30 случайных точек на ЭЭГ, на основе которых были построены псевдо-ВП. Вейвлет-синхронность была рассчитана с интервалами, включающими 100 до и 600 мс после выбранной точки, и была усреднена.

Вычисление вейвлет-связей проводили по алгоритму, реализованному в программе *Brain Connection* (Россия) [18]. Вейвлет-синхронность принимает значения от 0 до 1, где максимальная степень синхронизации, равная единице, соответствует двум сигналам с одинаковым поведением фаз.

Значения синхронности рассчитывали для всех пар электродов в диапазоне частот 1–15 Гц, который включает ритмы, информативные при прогнозе восстановления сознания [25]. Кроме того, фильтр низких частот 1 Гц убирает медленные колебания, которые связаны с движением глаз, а фильтр высоких частот 15 Гц позволяет отсеять высокочастотные мышечные колебания.

Дальнейшему статистическому анализу подвергали значения всех выявленных связей. Для статистического анализа применяли программу *Statistica 10*.

С учетом ограниченной выборки исследование рассматривали как пилотное, а статистический анализ носил разведочный характер. Зависимость значений вейвлет-синхронности от сохранности когнитивных функций внутри бессознательного состояния была выявлена в работе [26]. Предварительный анализ данных в настоящем исследовании показал увеличение вейвлет-синхронности по мере восстановления сознания от *UWS* к *MCS*. Причем у пациентов с *UWS* значения вейвлет-синхронности были ниже таковых в норме, тогда как у пациентов в *MCS* – выше. Важно, что отмеченная тенденция проявляется для всех пар отведений. В работе было сделано допущение, что вариации вейвлет-связи между отведениями могут рассматриваться как случайная величина. То есть от модели вида:

$$S = \mu_i + p_{k,j} + g_l + \varepsilon,$$

где μ_i – средний уровень вейвлет-синхронности, характерный для i -того состояния сознания, $p_{k,j}$ – среднее отклонение вейвлет-синхронности от среднечеребрового уровня для пары отведений (k, j), g_i – индивидуальные отличия i -того пациента, ε – случайные отклонения, принятием допущения, что все слагаемые, кроме первого, могут рассматриваться, как случайные величины с нулевым математическим ожиданием и постоянной дисперсией, перешли к модели:

$$S = \mu_i + \varepsilon',$$

отнеся межиндивидуальные различия и различия между парами отведений к случайным. Этим искусственным приемом объем выборки значительно увеличили. Для анализа данных использовали однофакторный дисперсионный анализ (*ANOVA*), позволяющий оценить изменения вейвлет-синхронности в зависимости от состояния (*UWS* и *MCS*) или проведения курса ТМС. Уровень значимости выбирали 5%, с учетом поправки Бонферрони на множественные сравнения.

Для оценки вейвлет-синхронности до и после курса ТМС в состоянии спокойного бодрствования использовали t -критерий Стьюдента для зависимых выборок.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ вейвлет-синхронности по всем возможным парам связей в состоянии покоя у пациентов с *UWS* и *MCS* выявил особенности, характерные для каждого состояния. Для пациентов с *UWS* характерны более низкие значения вейвлет-синхронности, чем для пациентов с *MCS*. Более того, для *UWS* значения вейвлет-синхронности ниже тех, что характерны для нормы, тогда как для *MCS* значения вейвлет-синхронности выше тех, которые в норме.

Изменения вейвлет-синхронности в состоянии покоя в зависимости от уровня сознания пациента (*UWS*, *MCS*) на основе дисперсионного анализа (*ANOVA*, $F(1,22091) = 173.75$, $p < 0.0001$) представлены на рис. 1.

Оценка значений вейвлет-синхронности выявила, что у пациентов с положительной динамикой и без выраженной клинической динамики характерны противоположные изменения вейвлет-синхронности под воздействием ТМС. Для пациентов с положительной динамикой отмечено повышение вейвлет-синхронности по сравнению с фоновыми записями после проведения лечебного курса ТМС (рис. 2, Б). Для пациентов без выраженной клинической динамики не выявлено значимых изменений вейвлет-синхронности после ТМС (рис. 2, А).

Для оценки изменений функциональных связей сравнили значения вейвлет-синхронности до

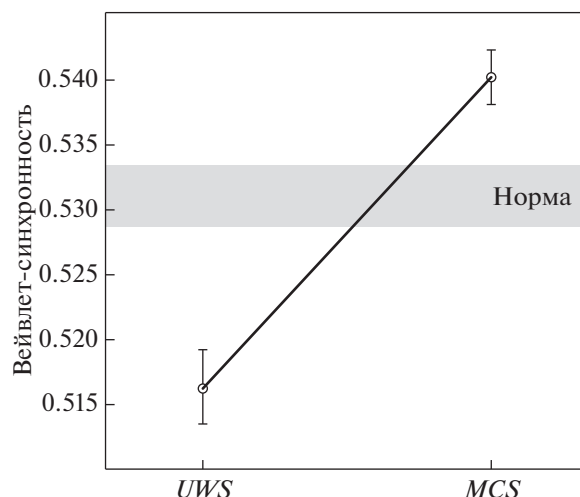


Рис. 1. Изменения усредненных по всем отведениям значений вейвлет-синхронности в состоянии покоя в зависимости от уровня сознания пациента (*UWS*, *MCS*) на основе дисперсионного анализа (*ANOVA*, $F(1,22091) = 173.75$, $p < 0.0001$).

UWS – состояние ареактивного бодрствования, *MCS* – состояние минимального сознания. Серым цветом обозначен уровень значений вейвлет-синхронности, характерный для здоровых испытуемых.

и после курса ТМС. Значимые отличия вейвлет-синхронности были выявлены только у пациентов с положительной динамикой. Причем выраженность изменений соответствовала степени положительных изменений. В табл. 2 приведены связи, которые изменяются после проведения ТМС у пациентов с положительной динамикой. Схематичное отображение данных вейвлет-связей приведено на рис. 3.

У пациентов с положительной динамикой отмечается изменение межполушарных связей в лобно-центрально-теменных и височных отведениях. В состоянии спокойного бодрствования после ТМС у пациентов с положительной динамикой наблюдались достоверно более высокие значения вейвлет-синхронности в префронтальных и теменных отведениях, с тенденцией к их нормализации. Можно предположить, что выявленные функциональные вейвлет-связи могут отражать активность лобно-теменных и слуховых функциональных сетей.

У пациентов без клинической динамики связи обладали достаточно высокой вариативностью как в покое, так и при прослушивании стимулов.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Было продемонстрировано, что вейвлет-анализ может быть применен в качестве инструмента для разделения состояния ареактивного бодрствования и минимального сознания в тех случа-

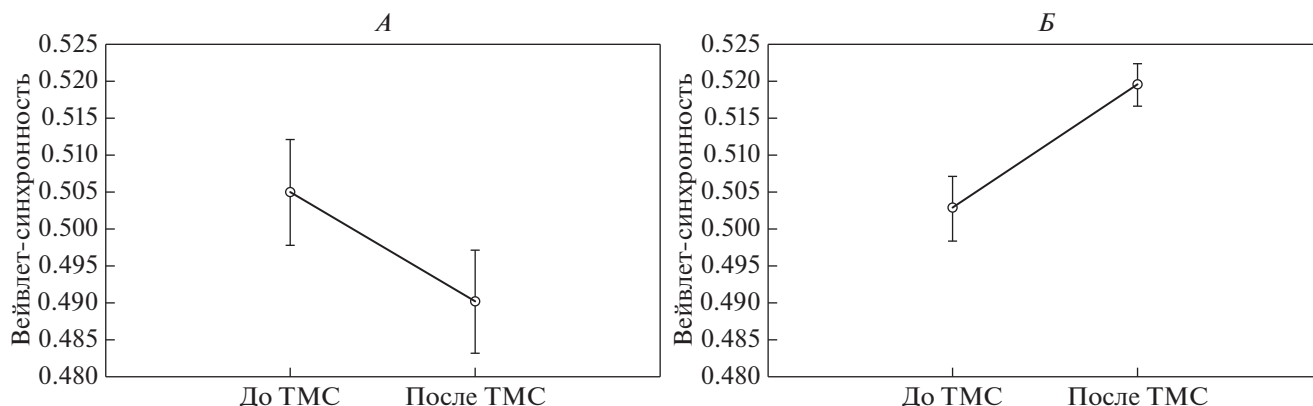


Рис. 2. Изменения усредненных по всем отведениям значений вейвлет-синхронности в состоянии спокойного бодрствования после курса ТМС. А – группа пациентов без клинической динамики ($F(1,1950) = 8.2563, p < 0.0001$), Б – группа пациентов с положительной клинической динамикой ($F(1,9622) = 39.505, p = 0.00001$).

ях, когда клиническая картина недостаточно выражена и требует подтверждения другими методами. В настоящем исследовании анализировали только состояние спокойного бодрствования. Кроме того, были оценены изменения биопотенциалов после применения лечебной ТМС. Показано, что выявленные для каждого состояния значения вейвлет-синхронности могут быть использованы для уточнения сохранности когнитивных функций. При этом вейвлет-анализ не дает возможность делать прогноз о перспективах восста-

новления сознания. В работе [26] были выявлены особенности вейвлет-синхронности при прослушивании реалистичных стимулов по сравнению со спокойным бодрствованием на меньшей группе пациентов. Полученные данные не позволяют говорить о связи выявленных особенностей функциональных связей с произвольными процессами. При этом необходимо отметить наличие функциональных связей между лобными, теменными и височными отделами, предположительно отражающими активацию лобно-теменной и слуховой нейронной сети, у пациентов с положительной клинической динамикой. Можно полагать, что для таких пациентов будет адекватным использование слуховых стимулов и речевых, в частности, для оценки сохранности их когнитивных функций.

Таблица 2. Значимые вейвлет-связи и значения *t*-критерия Стьюдента для зависимых выборок у пациентов с положительной динамикой до и после курса ТМС в состоянии спокойного бодрствования

Вейвлет-связь	<i>t</i> -критерий Стьюдента
F_3-F_4	$t(16) = -2.65732, p = 0.017$
F_4-CP_3	$t(16) = -2.43539, p = 0.027$
F_4-FT_7	$t(16) = -2.19991, p = 0.043$
FT_7-TP_7	$t(15) = 2.778341, p = 0.014$
$Fz-F_4$	$t(15) = -2.28481, p = 0.037$
P_3-P_4	$t(16) = -3.80625, p = 0.002$
P_3-TP_7	$t(16) = -2.76668, p = 0.014$
P_4-F_8	$t(16) = -3.71852, p = 0.002$
T_3-FT_7	$t(15) = 4.091762, p = 0.001$
T_3-T_4	$t(17) = 2.451084, p = 0.025$
T_3-TP_7	$t(17) = 3.715922, p = 0.002$
T_4-FCz	$t(8) = -3.97481, p = 0.005$
T_6-P_4	$t(16) = -2.12066, p = 0.049$

Примечание: приведены только те значения, которые имеют статистическую значимость. Схематическое представление таблицы представлено на рис. 2.

Выявленные изменения межполушарных функциональных связей предполагают способность переключения с одной функциональной сети на другую и взаимодействия между несколькими функциональными сетями при выполнении когнитивной деятельности, что характерно также для здоровых испытуемых. Лобно-теменные сети, как правило, представлены в обоих полушариях. Они состоят из нижней, средней лобной, нижней теменной извилин, предклинья. Считается, что они связаны с памятью, вниманием, речью [27]. Слуховая сеть включает в себя извилину Гешля, постцентральную и верхе-височную извилины, островковую долю. Все еще остается неясным, как происходит взаимодействие с языковыми функциями [27, 28].

Для пациентов с положительной динамикой в спокойном бодрствовании характерно установление связей в лобно-теменных областях обоих полушарий (рис. 3). После ТМС выявлено увеличение значений синхронности межполушарных

связей. Стоит отметить снижение значений вейвлет-связей между правой и левой височными областями после ТМС-терапии. Можно предположить, что пациенты после ТМС-терапии в спокойном бодрствовании меньше подвержены влиянию посторонних стимулов, и наблюдается более строгая фильтрация информации о внешнем мире.

Отмеченное увеличение значений лобно-теменных функциональных связей может быть использовано для выбора области стимуляции. В настоящем исследовании зона стимуляции была в лобной области (F_3 , F_4 , F_z). Можно предположить, что данная область оказалась оптимальной для пациентов с положительной клинической динамикой. В результате стимуляции были активированы сохраненные области и анатомические тракты, что позволило вовлечь в процесс восприятия информации целую нейронную сеть. Ранее было показано, что у пациентов с положительной динамикой при прослушивании песенных отрывков отмечались вейвлет-связи в лобных и теменных отделах, что также характерно и для здоровых испытуемых [26]. Полученные данные согласуются с исследованием об анатомических проводящих путях, задействованных при восприятии слуховой информации [29], а также с исследованием [30], описывающим проводящие пути между префронтальными и теменными областями. Также данные области являются ассоциативными зонами, ответственными за эмоциональный компонент анализируемой информации [31].

Появление межполушарных диагональных связей может отражать разные этапы переработки слуховой информации, что коррелирует с данными о связи длинных диагональных связей с осознанием информации и появлением произвольной когнитивной деятельности [32]. Можно предположить, что появление диагональных связей отражает активацию нескольких функциональных сетей, вовлекая в процесс переработки информации большее число корковых зон. Тем самым, предположительно, активируются произвольные процессы [33]. Отмеченные вейвлет-связи между височными и лобно-височными отделами могут отражать активацию областей, вовлеченными в процесс распознавания звуков и речи [34]. Хотя в настоящем исследовании акцент сделан на анализ состояния спокойного бодрствования, полностью исключить влияние окружающей обстановки нельзя. В частности, это касается наличия различных звуков, окружающих пациента, и речевых стимулов. Кроме того, у пациентов в рамках проводимых клинико-диагностических исследований проводилась регистрация биопотенциалов во время прослушивания простых тонов и реалистичных стимулов, таких как музыка и речь. Данные слуховые последовательности, хотя и являются диагностическими для записи биопотен-

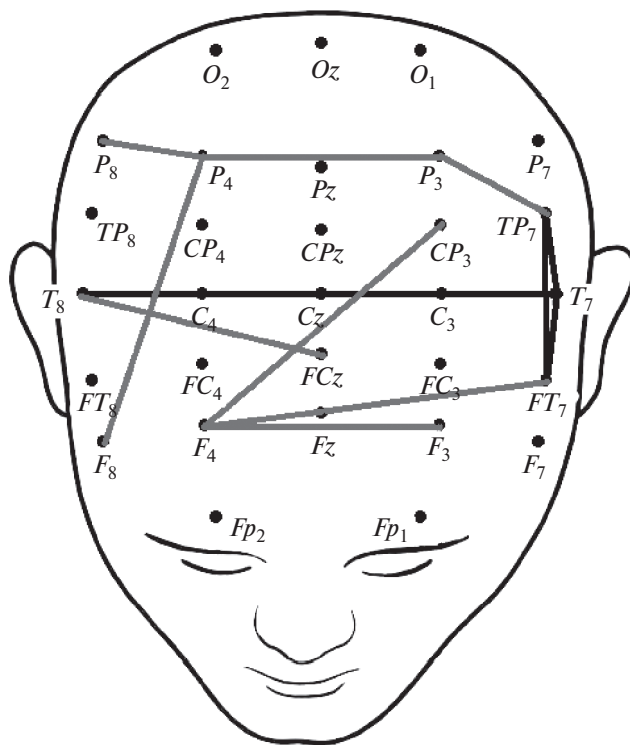


Рис. 3. Схематичное изображение вейвлет-связей у пациентов с ЧМТ, имеющих положительную клиническую динамику после ТМС в состоянии спокойного бодрствования.

Светлые связи – имеют статистически большее значение вейвлет-синхронности после ТМС-терапии; темные – имеют большее значение до курса ТМС.

циалов, способны изменять активность мозга. Причем длительность данных изменений на настоящий момент не исследована. В рамках настоящего исследования полностью разделить эффекты от прослушивания музыкально-речевых стимулов и ТМС невозможно. Можно предполагать, что два вида неинвазивной стимуляции могут усиливать воздействие друг на друга. Однако данное положение требует дальнейшего подтверждения. Полученные данные коррелируют с работами, использующими методы нейровизуализации и отмечающими активацию левой лобно-височной и верхневисочной области при прослушивании речи [35].

В настоящем исследовании не анализировались вейвлет-связи в затылочных отведениях, ввиду невозможности отделить мышечный артефакт. Однако после ТМС отмечалось, что усиление значений вейвлет-синхронности может отражать активацию задней системы внимания [36].

У пациентов с положительной клинической динамикой было выявлено повышение значений вейвлет-связей после ТМС. Можно полагать, что стимуляция активировала нейронные сети, участвующие в поддержании ясного сознания [37].

Стоит отметить, что значения вейвлет-синхронности после ТМС были увеличены. Вероятно, низкий уровень синхронности (до ТМС) не позволяет установить стабильные функциональные связи, что препятствует восстановлению сознания и активации произвольных процессов. Можно полагать, что стимуляция способствует усилению нейрональной активности, повышению общего уровня активации и установлению большего количества различных функциональных связей, из которых выделяются вовлеченные в активность одной или нескольких нейрональных сетей, вовлеченных в текущую задачу. Данное положение подкрепляется клиническими данными. У пациентов с положительной динамикой было отмечено улучшение двигательной активности, появление фиксации взгляда и способности отслеживать движущиеся объекты. У пациентов с более высоким уровнем сознания отмечалось появление следования за инструкцией, выраженное с разной степенью устойчивости и, в отдельных случаях, попытки речи.

У пациентов без клинической динамики состояния изменений вейвлет-связей после ТМС выявлено не было. Кроме того, недостаточный объем выборки не позволил выявить зависимости отсутствия изменений от характера поражения или тяжести состояния пациентов. Кроме того, в работе была использована статистическая модель, предполагающая сильное сглаживание индивидуальной вариативности данных и выявляющая только сильно выраженные отличия (изменения) вейвлет-синхронности. Необходимо подчеркнуть, что такое “загрубление” модели оправдано лишь в качестве первого, разведочного этапа анализа, который необходим для дальнейшей корректировки методик стимуляции и ужесточения критериев отбора пациентов в исследование. По мере накопления данных и увеличения количества пациентов на разных стадиях восстановления сознания предполагается перейти к использованию *MANOVA*, что позволит рассматривать межиндивидуальные различия как самостоятельные факторы, а также учесть взаимодействие факторов. В настоящее время можно предполагать, что отсутствие эффекта было следствием недостаточно точного персонализированного подбора параметров стимуляции, не позволившего в полной мере учесть индивидуальные особенности состояния и поражения мозга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлены функциональные вейвлет-связи, характерные для синдрома ареактивного бодрствования и минимального сознания у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой. Значения вейвлет-синхронности у пациентов с синдромом ареактивного бодрствования ниже по сравнению

с таковыми в норме, тогда как у пациентов с минимальным уровнем сознания – выше.

У пациентов с положительной клинической динамикой после ТМС отмечено появление межполушарных функциональных связей между лобными и теменными отделами. Выявлено повышение значений вейвлет-синхронности. Выявленные изменения вейвлет-связанности могут отражать активацию функциональных сетей мозга и их переклещивание с одной на другую, что способствует повышению уровня сознания.

Этические нормы. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены локальным этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии имени акад. Н.Н. Бурденко (Москва) на базе которого было проведено исследование.

Информированное согласие. Учитывая, что пациенты находились без сознания, письменное информированное согласие на проведение исследования подписывали родственники пациента после разъяснения им потенциальных рисков и преимуществ, а также характера предстоящего исследования.

Финансирование работы. Работа поддержана средствами государственного бюджета по госзадачу на 2019–2021 гг. (АААА-А17-117092040004-0).

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Giacino J.T., Fins J.J., Laureys S., Schiff N.D.* Disorders of consciousness after acquired brain injury: the state of the science // *Nature Reviews Neurology*. 2014. V. 10. № 2. P. 99.
2. *Vanhoose J., Hariz M.* Deep brain stimulation for disorders of consciousness: systematic review of cases and ethics // *Brain stimulation*. 2017. V. 10. № 6. P. 1013.
3. *Bruno M.A., Majerus S., Boly M. et al.* Functional neuroanatomy underlying the clinical subcategorization of minimally conscious state patients // *J. Neurol.* 2012. V. 259. № 6. P. 1087.
4. *Naccache L.* Minimally conscious state or cortically mediated state? // *Brain*. 2018. V. 141. № 4. P. 949.
5. *Demirtas-Tatlidede A., Vahabzadeh-Hagh A.M., Bernabeu M. et al.* Noninvasive brain stimulation in traumatic brain injury // *J. Head Trauma Rehabilitation*. 2012. V. 27. № 4. P. 274.
6. *Oliveira F.T.P., Diedrichsen J., Verstynen T. et al.* Transcranial magnetic stimulation of posterior parietal cortex affects decisions of hand choice // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2010. V. 107. № 41. P. 17751.
7. *Monti M., Schnakers C., Korb A. et al.* Non-invasive ultrasonic thalamic stimulation in disorders of consciousness

- ness after severe brain injury: a first-in-man report // *Brain Stimul.* 2016. V. 9. № 6. P. 940.
8. *Magee W.L., Tillmann B., Perrin F., Schnakers C.* Music and disorders of consciousness: Emerging research, practice and theory // *Front. Psychol.* 2016. V. 7. P. 1273.
 9. *Biswal B., Zerrin Yetkin F., Haughton V.M., Hyde J.S.* Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI // *Magn. Reson. Med.* 1995. V. 34. № 4. P. 537.
 10. *Coquelet N., De Tiège X., Destoky F. et al.* Comparing MEG and high-density EEG for intrinsic functional connectivity mapping // *NeuroImage.* 2020. V. 210. P. 116556.
 11. *Siems M., Pape A.A., Hipp J.F., Siegel M.* Measuring the cortical correlation structure of spontaneous oscillatory activity with EEG and MEG // *NeuroImage.* 2016. V. 129. P. 345.
 12. *Smith S.M., Fox P.T., Miller K.L. et al.* Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2009. V. 106. № 31. P. 13040.
 13. *Greicius M.* Resting-state functional MRI: a novel tool for understanding brain networks in neuropsychiatric disorders / *Genomics, Circuits, and Pathways in Clinical Neuropsychiatry.* Academic Press, 2016. P. 247.
 14. *Kliemann D., Adolphs R., Tyszka J.M. et al.* Intrinsic functional connectivity of the brain in adults with a single cerebral hemisphere // *Cell Reports.* 2019. V. 29. № 8. P. 2398.
 15. *Zoppis I., Corchs S., Chioma G. et al.* Corrigendum: Computational Methods for resting-state EEG of patients with disorders of consciousness // *Front. Neurosci.* 2019. V. 13. P. 1323.
 16. *Chennu S., Annen J., Wannez S. et al.* Brain networks predict metabolism, diagnosis and prognosis at the bedside in disorders of consciousness // *Brain.* 2017. V. 140. № 8. P. 2120.
 17. *Wang B., Zhang M., Bu L. et al.* Posture-related changes in brain functional connectivity as assessed by wavelet phase coherence of NIRS signals in elderly subjects // *Behav. Brain Res.* 2016. V. 312. P. 238.
 18. *Романов А.С., Шарова Е.В., Кузнецова О.А. и др.* Возможности метода вейвлет-синхронизации в оценке длиннотентных компонентов акустического вызванного потенциала здорового человека // *Журн. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова.* 2011. Т. 61. № 1. С. 112.
Romanov A., Sharova E., Kuznetsova O. et al. [Possibility of wavelet synchronization methods for estimation of spatial distribution of components of auditory evoked potentials in healthy subjects] // *Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. Im. I.P. Pavlova.* 2011. V. 61. № 1. P. 112.
 19. *Копачка М.М., Шарова Е.В., Александрова Е.В. и др.* В поисках эффективного алгоритма ритмической транскраниальной магнитной стимуляции в нейрореабилитации после тяжелой черепно-мозговой травмы // *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.* 2019. Т. 83. № 6. С. 111.
 20. *Копачка М.М., Шарова Е.В., Трошина Е.М. и др.* Асимметрии длиннотентных компонентов слухового вызванного потенциала на фоне рТМС у здоровых испытуемых и пациентов с посттравматическим угнетением сознания // *Асимметрия.* 2015. Т. 9. № 2. С. 18.
Kopachka M.M., Sharova E.V., Troshina E.M. et al. [Asymmetries of long-latent components of auditory evoked potential on the background of rTMS in healthy subjects and patients with post-traumatic depression of consciousness] // *Asimmetriya.* 2015. V. 9. № 2. P. 18.
 21. *Доброхотова Т.А., Поманов А.А., Зайцев О.С., Лухтерман Л.Б.* Обратимые посткоматозные бессознательные состояния // *Социальная и клиническая психиатрия.* 1996. Т. 2. С. 26.
 22. *Wannez S., Heine L., Thonnard M. et al.* The repetition of behavioral assessments in diagnosis of disorders of consciousness // *Ann. Neurol.* 2017. V. 81. № 6. P. 883.
 23. *Окнина Л.Б., Купцова С.В., Романов А.С. и др.* Сравнительный анализ изменений коротких отрезков ЭЭГ при восприятии музыки на основе методов вызванной синхронизации, десинхронизации и вейвлет-синхронности // *Физиология человека.* 2012. Т. 38. № 4. С. 348.
Oknina L.B., Kuptsova S.V., Romanov A.S. et al. Comparative analysis of changes in short EEG segments during music perception based on event-related synchronization/desynchronization and wavelet synchronicity // *Human Physiology.* 2012. V. 38. № 4. P. 348.
 24. *Rosenthal M.A.* Hemispheric asymmetry in the hierarchical perception of music and speech // *Psychol. Bull.* 2016. V. 142. № 11. P. 1165.
 25. *Болдырева Г.Н., Жаворонкова Л.А., Шарова Е.В. и др.* фМРТ-ЭЭГ исследование реакций мозга здорового человека на функциональные нагрузки // *Физиология человека.* 2009. Т. 35. № 3. С. 20.
Boldyreva G.N., Zhavoronkova L.A., Sharova E.V. et al. fMRI-EEG study of healthy human brain responses to functional loads // *Human Physiology.* 2009. V. 35. № 3. P. 274.
 26. *Oknina L.B., Zigmantovich A.S., Zaitsev O.S.* Could the wavelet synchrony of resting-state EEG discriminate between vegetative state and akinetik mutism in patients with severe brain injury // *J. Neurol. Stroke.* 2018. V. 8. № 3. P. 174.
 27. *Rosazza C., Minati L.* Resting-state brain networks: literature review and clinical applications // *Neurol. Sci.* 2011. V. 32. № 5. P. 773.
 28. *Turken U., Dronkers N.F.* The neural architecture of the language comprehension network: converging evidence from lesion and connectivity analyses // *Front. Syst. Neurosci.* 2011. V. 5. P. 1.
 29. *Owen A.M., Coleman M.R., Boly M. et al.* Detecting awareness in the vegetative state // *Science.* 2006. V. 313. № 5792. P. 1402.
 30. *Oechslin M.S., Meyer M., Jäncke L.* Absolute pitch—Functional evidence of speech-relevant auditory acuity // *Cereb. Cortex.* 2010. V. 20. № 2. P. 447.
 31. *Juslin P.N., Västfjäll D.* Emotional responses to music: The need to consider underlying mechanisms // *Behav. Brain Sci.* 2008. V. 31. № 5. P. 559.
 32. *Болдырева Г.Н., Жаворонкова Л.А., Шарова Е.В., Добронравова И.С.* Межцентральные отношения ЭЭГ как отражение системной организации мозга человека в норме и патологии // *Журн. высш.*

- нерв. деят. им. И.П. Павлова. 2003. Т. 53. № 4. С. 391.
33. *Иваницкий А.М.* Синтез информации в ключевых отделах коры как основа субъективных переживаний // Журн. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова. 1997. Т. 47. № 2. С. 209.
34. *Sachs M.E., Ellis R.J., Schlaug G., Loui P.* Brain connectivity reflects human aesthetic responses to music // Soc. Cogn. Affect Neur. 2016. V. 11. № 6. P. 884.
35. *Huang W.J., Chen W.W., Zhang X.* The neurophysiology of P 300 – an integrated review // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2015. V. 19. № 8. P. 1480.
36. *Posner M.I.* Orienting of attention: Then and now // Q. J. Exp. Psychol. 2016. V. 69. № 10. P. 1864.
37. *Rizkallah J., Annen J., Modolo J. et al.* Decreased integration of EEG source-space networks in disorders of consciousness // NeuroImage Clin. 2019. V. 23. P. 101841.

Functional Wavelet-Connectivity in Resting State Reflects Consciousness Recovery in Patients with Severe Traumatic Brain Injury

A. S. Zigmantovich^{a, *}, L. B. Oknina^a, M. M. Kopachka^b, E. L. Masherov^b, E. V. Alexandrova^b

^a*Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of the RAS, Moscow, Russia*

^b*Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia*

*E-mail: alexzig@ihna.ru

In recent years the number of patients with long-term unconscious state due to brain injury is increasing. An accurate assessment of cognitive functions preservation and prospects for their recovery is very important for correct treatment strategy, rehabilitation measures, especially when it is difficult to clinically assess the degree of cognitive functions preservation. The current paper analyzes the biopotentials of 24 unconscious patients with brain injury. The group included patients with an unresponsive wakefulness syndrome and in a minimally conscious state. TMS therapy was performed on 15 patients. The study has revealed the features of functional connectivity, the values of wavelet-synchrony in resting state and while listening to realistic stimuli (songs) for each traumatic state. It has been found that the appearance of interhemispheric and diagonal functional connections in the prefrontal and occipital brain areas is a favorable prognostic sign for further consciousness recovery.

Keywords: wavelet-synchrony, unresponsive wakefulness syndrome, minimally conscious state, severe brain injury.