На правах рукописи

ЛЕГОСТАЕВА ЛЮДМИЛА АЛЕКСАНДРОВНА

ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ СОЗНАНИЯ КЛИНИЧЕСКО-НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ И НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

14.01.11 – Нервные болезни

14.03.03 – Патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии»

Научные руководители:
Академик РАН, профессор
доктор медицинских наук Пирадов Михаил Александрович

Доктор медицинских наук Супонева Наталья Александровна

Официальные оппоненты:
Левин Олег Семенович доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Зиновьева Ольга Евгеньевна доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится: «___ » _____2018 года в___ :___ часов на заседании диссертационного совета Д 001.006.01 при ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, город Москва, Волоколамское шоссе, дом 80.
С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, город Москва, Волоколамское шоссе, дом 80 и на сайте www.neurology.ru

Автореферат разослан «___ » _____**2018 года.**

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 001.006.01,
кандидат медицинских наук Лысогорская Елена Владимировна

1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Хронические нарушения сознания (ХНС) представляют собой актуальную проблему в медицине критических состояний и стоят на стыке двух дисциплин: нейрореаниматологии и нейрореабилитации. В настоящее время выделяют 2 основные разновидности ХНС: вегетативное состояние (ВС) и состояние минимального сознания (СМС). ВС - это тотальное расстройство функций коры головного мозга, выражающееся отсутствием каких бы то ни было признаков познавательной деятельности, при сохранении чередования бодрствования и сна, функций сердечно-сосудистой системы и дыхания. Термин «СМС» описывает тяжелое нарушение сознания, при котором имеются минимальные, но определенные поведенческие доказательства осознания себя и окружающей действительности. В состояниях ХНС оказывается 40% больных после тяжелой ЧМТ и каждый пятый больной после тяжелого инсульта. Постановка диагноза ХНС – сложная и ответственная задача, как с этической, так и с экономической точек зрения. И, несмотря на четкое разграничение двух форм ХНС, согласно мировому опыту, в 15-43% диагноз ХНС устанавливается ошибочно (Childs,1993, Andrews, 1996, Schnakers, 2009, D Cruse, 2011). Объективные данные об отечественном опыте определения частоты ХНС отсутствуют.

Существует большое число работ, демонстрирующих, что дифференциальная диагностика отдельных форм ХНС во многих случаях затруднена. Для их оценки используются разные клинические шкалы, и только одна из них - Coma Recovery Scale — Revised (CRS-R, Giacino JT et al., 2004), считается наиболее полной и всеобъемлющей. Тем не менее, очевидно, что клиническое определение формы ХНС даже с помощью этой шкалы достаточно субъективно, в связи с чем представляется актуальным поиск инструментальных методов диагностики, прежде всего электрофизиологических и нейровизуализационных.

В 2009 году M. Rosanova и M. Massimini предложили новый нейрофизиологический метод оценки сознания, основанный на комбинации ЭЭГ и ТМС, с применением математической обработки полученного сигнала, основанной на теории «интегрированной информации» Джулио Тонони (2008). Данная методика позволяет вычислить специфический индекс PCI (perturbational complexity index — интегративный индекс сознания или букв. индекс пертурбационной сложности), представляющий собой объективный электрофизиологический показатель состояния сознания. В настоящее время методика ТМС вызванных ЭЭГ-ответов (ТМС-

ЭЭГ) с вычислением PCI считается перспективной, и может стать «золотым» стандартом в определении форм ХНС. Однако она требует апробации, валидации и репликации с целью оценки ее воспроизводимости на различных когортах испытуемых.

Другой диагностический метод - функциональная МРТ (фМРТ), - позволяет косвенно оценить функциональную активность различных участков головного мозга. Так как установлено, что нейроны обладают спонтанной активностью даже при отсутствии участия в выполнении той или иной задачи, предполагается, что ее синхронность может служить инструментом поддержания имеющихся функциональных систем, в том числе и сознательной деятельности. Схожесть частотных характеристик, выявляемых при фМРТ покоя (фМРТп) в анатомически удалённых друг от друга участках головного мозга, называется функциональной коннективностью. Она характеризует функциональные взаимосвязи в рамках ЦНС, играющие ключевую роль в обеспечении и поддержании сложных когнитивных процессов. Выявление сети пассивного режима работы мозга (СПРРМ), как наиболее стабильной сети, может быть связано с интеграцией когнитивных и эмоциональных процессов, участвующих непосредственно с сознательной деятельностью (Horovitz et al., 2009, Vanhaudenhuyse et al., 2010). Определение и характеристика структуры сетей головного мозга может помочь не только определить группу анатомически и функционально связанных компонент, поврежденных у пациентов в ХНС, но и определить особенности их коннектома, применив теорию графов. Эти данные потенциально могут быть использованы для дифференциальной диагностики форм ХНС.

Цель исследования

Совершенствование клинико-инструментальной диагностики хронических нарушений сознания.

Задачи исследования

1. Изучить частоту и основные причины ошибок в установлении диагноза ХНС и/или его форм в рутинной клинической практике.
2. Выполнить репликационное исследование по анализу ТМС-вызванных ЭЭГ ответов с вычислением интегративного индекса сознания PCI у здоровых добровольцев и пациентов с разными формами ХНС.
3. Провести анализ сети пассивного режима работы мозга (СПРРМ) в норме и при ХНС, выполнить клинико-нейрофизиологические сопоставления.
4. Изучить функциональную коннективность с помощью фМРТ покоя в норме и у пациентов с ХНС.

5. Создать клинико-инструментальный алгоритм постановки диагноза ХНС.

Научная новизна

Впервые проведен анализ диагностических ошибок, связанных с постановкой диагноза ХНС в отечественной клинической практике. Впервые в России проведено комплексное клинико-инструментальное исследование пациентов с различными формами ХНС и здоровых добровольцев с применением современных нейрофизиологических и нейровизуализационных методик. Впервые предложен нейровизуализационный индекс интактности коннектома ICI и нейровизуализационный индекс пороговой интактности бинаризированного коннектома ITCI, которые могут быть использованы в качестве достоверного дифференциально-диагностического критерия для выявления наличия ясного сознания и определения формы хронического нарушения сознания у больных. Впервые в России проведено репликационное исследование применения нейрофизиологического интегративного индекса сознания PCI, основанного на ТМС-вызванных ЭЭГ-ответах, для определения наличия сознания у пациентов с ХНС.

Теоретическая и практическая значимость

Показана важность стандартизированного подхода в клинической оценке пациентов с ХНС.

Создан алгоритм оценки пациента с подозрением на ХНС, предназначенный для использования в клинической и исследовательской практике. Выделены значимые регионы головного мозга, участвующие в восстановлении сознательной деятельности у пациентов с ХНС. Разработаны нейровизуализационные индексы интактности коннектома ICI и пороговой интактности бинаризированного коннектома ITCI, которые могут быть использованы в качестве достоверного дифференциально-диагностического критерия для определения ясного сознания и определения формы хронического нарушения сознания у больных. Показана воспроизводимость и диагностическая значимость метода ТМС вызванных ЭЭГ-ответов с расчетом PCI для диагностики и дифференциальной диагностики форм ХНС, определено пороговое значение.

Методология и методы исследования

Объектом исследования являлись больные с ХНС, в вегетативном состоянии и в состоянии минимального сознания, которым были проведены клиническое, нейрофизиологическое и нейровизуализационное исследования. Было проведено исследование медицинских документов 91 пациента из 37 регионов России с направительным диагнозом ХНС,

которые были представлены на рассмотрение в ФГБНУ НЦН. Из 91 пациента ввиду отсутствия тяжелой соматической патологии, наличия перманентных сроков от начала заболевания (для нивелирования наличия спонтанного восстановления) были отобраны 22 пациента, которые прошли комплексное углубленное обследование и лечение в ФГБНУ НЦН. Согласно клинической оценке и результатам оценки по шкале CRS-R, они, в свою очередь, были разделены на 2 группы: I группа пациентов в вегетативном состоянии (n=12, средний возраст 34,5±14,1, от 21 до 61 года); II группа пациентов в состоянии минимального сознания (СМС) (n=10, средний возраст 39,9±9,97, от 31 до 53 лет). Также была сформирована группа здоровых испытуемых в ясном сознании без заболеваний центральной нервной системы (n=20, средний возраст 36,5±15,16, от 24 до 46 лет) с целью апробации методов, статистической обработки и сопоставления нейрофизиологических и нейровизуализационных данных. Методика клинического обследования заключалась в осмотре пациентов с ХНС с применением специальных тестов для оценки уровня сознательной деятельности. Заключение об уровне сознания пациента осуществлялось на основании: наличия или отсутствия фиксации взора, локализации пациентом боли и других внешних раздражителей (предъявление слуховых, визуальных стимулов), способности выполнять простые команды. Для стандартизированной комплексной оценки уровня сознательной деятельности была использована шкала выхода после комы (CRS - R) (J.T.Giacino, 2004). В рамках комплексного нейровизуализационного и нейрофизиологического обследования всем пациентам проводилась МРТ на аппарате Siemens MAGNETOM Verio (Германия) с величиной магнитной индукции 3 Тесла с последующим проведением фМРТп и ТМС-ЭЭГ под контролем навигации. Далее проводилось выделение и анализ независимых компонент, участвующих в СПРРМ. Следующим этапом было проведение анализа нарушения функциональной коннективности между зонами интереса групп пациентов и усредненной группой здоровых добровольцев с получением матрицы коннективности. Далее производилось построение коннектома с учетом сохранности сильных функциональных зон (CONN, версия 17b, а также пакета SPM12). Следующим этапом МРТ-данные были использованы во время ТМС-ЭЭГ- исследования на аппарате eXimia Nexstim (Финляндия) Данный метод основан на совмещении ТМС и ЭЭГ высокого разрешения с последующим анализом ТМС-вызванных ответов, регистрируемых с помощью ЭЭГ и последующим расчётом количественной меры сознательного состояния пациента – интегративного уровня сознания (PCI) (A. Casali, 2014). Для выявления и анализа ТМС-вызванных ответов

запись ЭЭГ была обработана в BioMedical Data Analysis Package (SSP v.2.0e). Статистически значимые ТМС-вызванные ответы были оценены с помощью непараметрической бутстрэп статистики. В основу оценки сложности полученного распределения кортикальных источников лег алгоритм Лемпеля-Зива (A. Lempel, J. Ziv, 1976), где интегративный индекс сознания (PCI) был определен, как нормализованная мера сложности вызванного пространственно-временного паттерна активности коры головного мозга.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Недостаточная информированность врачей и отсутствие стандартизированного подхода к оценке пациентов после выхода из комы в рутинной клинической практике приводит к ошибочной постановке практически у каждого второго пациента диагноза хронического нарушения сознания или его формы.

2. Впервые предложенные метод математического моделирования, основанный на теории графов с определением нейровизуализационного индекса интактности коннектома (ICI) и нейровизуализационного индекса интактности бинаризованного коннектома (ITCI), позволяет определить сильные связи внутри функционального коннектома, позволяя дифференцировать ясное сознание от ХНС и применяться в качестве дифференциально-диагностического критерия для определения формы хронического нарушения сознания у больных.

3. Нейровизуализационная оценка спонтанной нейрональной активности в пределах сети пассивного режима работы мозга (СПРРМ) у больных с ХНС является вспомогательным методом в диагностике ХНС, т.к. выявленные паттерны не могут служить коррелятами отдельных форм ХНС.

4. Объективной воспроизводимой мерой оценки сознательной деятельности выступает нейрофизиологический метод ТМС-ЭЭГ с вычислением интегративного индекса сознания PCI, который позволяет достоверно дифференцировать СМС от ВС. Пороговое значение PCI составляет 0,3.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Достоверность полученных результатов определяется достаточным количеством наблюдений, четкой постановкой цели и задач, использованием в работе современных нейровизуализационных, нейрофизиологических и клинических методов исследования, применением актуальных методов статистического анализа.

Работа апробирована и рекомендована к защите на совместном заседании сотрудников отделения нейрореабилитации и физиотерапии, отделения анестезиологии и реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии, I, II, III, IV, V, VI неврологических отделений, научно-консультативного отделения с лабораторией нейроурологии и уродинамики, отделения лучевой диагностики, лаборатории ультразвуковых исследований ФГБНУ «Научный центр неврологии» (протокол №2 от 01.02.2018г).

Материалы диссертации были представлены и обсуждены на International Congress on Neurorehabilitation and Neural Repair (Нидерланды, 2015), I Московской конференции «Транскраниальная магнитная стимуляция. Диагностические и терапевтические возможности» с международным участием (Москва, 2015), 15th European Congress on Clinical Neuro-physiology (ECCN 2015), (Чешская республика, 2015), XIV республиканской научно-практической конференции с международным участием для молодых неврологов и нейрохирургов «Современные аспекты диагностики и лечения неврологических заболеваний» (Минск, 2015), Science Factory TMS-EEG Summer School (Финляндия, 2016), III Национальном конгрессе "Неотложные состояния в неврологии"(Москва, 2015), VII Международном конгрессе «Нейрореабилитация» (Москва,2015), 2nd Congress of the European Academy of Neurology (Дания, 2016), V Международной конференции "Фундаментальные и прикладные аспекты восстановления сознания после травмы мозга: междисциплинарный подход" (Нижний Новгород, 2016), VIII Международном конгрессе "Нейрореабилитация-2016" (Москва, 2016) OHBM (Швейцария, 2016), Международном конгрессе по клинической и трансляционной нейровизуализации (Новосибирск, 2016), European Congress of Radiology (Австрия, 2017), второй Московской международной конференции 'Неинвазивная стимуляция и функциональное картирование мозга' (Москва, 2017, 3rd Congress of the European Academy of Neurology (Нидерланды, 2017), XXIII World Congress of Neurology (Japan, 2017), 10th FENS Forum of Neuroscience (Дания, 2016), Fifth Biennial Conference on Resting State and Brain Connectivity (Австрия, 2016), конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы нейронаук: функциональная асимметрия, нейропластичность и нейродегенерация» (Москва, 2016), а также на локальных семинарах отделения нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ "Научный центр неврологии" и лаборатории биомедицинских исследований университета г. Милан (Италия).

Внедрение результатов работы

Полученные результаты внедрены в практику работы отделения анестезиологии и реанимации с палатами интенсивной терапии и нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН, ГБУЗ «ГКБ им.С.П.Боткина ДЗМ» и ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, из них 4 в журналах, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки РФ (1 в печати).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 164 страницах машинописного текста, включает 10 таблиц и 26 рисунков. Работа состоит из введения, обзора литературы, общей характеристики обследованных больных и методов исследования, 4 глав, отражающих собственные результаты, обсуждения полученных, результатов, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, насчитывающего 244 источников (в том числе 6 отечественных и 236 иностранных работ).

Личный вклад автора

Автору принадлежит определяющая роль в постановке целей и задач исследования, а также в обосновании практических рекомендаций. Автором проведен сбор анамнеза, неврологический осмотр пациентов, оценка по клиническим шкалам. С участием автора проведены фМРТ и ТМС-ЭЭГ исследования и анализ их результатов. Разработан оригинальный алгоритм осмотра пациента с ХНС. Самостоятельно проведен статистический анализ полученных данных.

2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика субъектов клинического обследования

Общая характеристика участников. Работа проводилась в ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва) с 2014 по 2017 гг. на базе отделения анестезиологии и реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии, отделения нейрореабилитации и физиотерапии, отделения лучевой диагностики, лаборатории клинической нейрофизиологии. Диссертационное исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН (Протокол 11/14 от 19.11.14). Все участники (здоровые добровольцы, законные представители родственников) перед включением в исследование подписали информированное согласие. Согласно

поставленным задачам были сформированы 4 группы субъектов исследования:

1) 91 пациент из 37 регионов России с направительным диагнозом ХНС, чьи документы были представлены на рассмотрение в ФГБНУ НЦН. Средний возраст составил 36,8±9,2 лет (от 18 до 76 лет; м=57%, ж=43%). Причинами ХНС были: ЧМТ (n=36 чел, 39,5%) и нетравматический генез (n=55 чел, 60,5%), из них последствия обширного инсульта (n=14 чел, 15,4%), острого рассеянного энцефаломиелита (n=3 чел, 3,3%). Лидирующую позицию в структуре причин занимала постгипоксическая энцефалопатия (n=38 чел, 41,7%), вызванная остановкой сердца различной этиологии.

22 пациента, проходившие комплексное обследование и лечение в ФГБНУ НЦН, согласно клинической оценке и счету по шкале CRS-R, были разделены на 2 группы:

2) I группа пациентов в вегетативном состоянии (n=12, средний возраст 34,5±22, от 21 до 61 года), из них 9 - нетравматической (8 случаев остановки сердечной деятельности) и 3 - травматической этиологии.

3) II группа пациентов в состоянии минимального сознания (СМС) (n=10, средний возраст 39,9±31, от 31 до 53 лет), из них 3 - травматического, 7 – нетравматического генеза.

4) Группа здоровых испытуемых в ясном сознании без заболеваний центральной нервной системы (n=20, средний возраст 36,5±15,16, от 24 до 46 лет) была сформирована с целью апробации методов, статистической обработки и сопоставления нейрофизиологических и нейровизуализационных данных.

Критерии включения:

– Подписанное согласие пациента (законного представителя) на проведение исследования и обработку личных данных.;

– Установленный диагноз ХНС в перманентных сроках от начала заболевания.

Критерии исключения:

– Наличие противопоказаний для проведения МРТ: программируемые шунты ВПШ, металлические импланты, кардиостимуляторы и т.д.

– наличие противопоказаний для проведения ТМС (металлические импланты в голове);

– наличие эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме (ЭЭГ);

– эпилепсия в анамнезе;

– тяжелая соматическая патология

2.2. Клиническая оценка

Методика клинического обследования заключалась в осмотре пациентов с ХНС с применением специальных тестов для оценки уровня сознательной деятельности. Заключение об уровне сознания пациента формулировалось на основании указания на следующие факты: наличие или отсутствие фиксации взора, локализация пациентом боли и других внешних раздражителей, способности выполнять простые команды, а также восстановления цикла «сон-бодрствование». Для стандартизированной комплексной оценки уровня сознательной деятельности (n=22) была использована шкала выхода после комы (CRS - R) (Giacino, 2004). В работе была использована валидизированная русскоязычная версия.

2.3. Инструментальное обследование

В рамках комплексного нейровизуализационного и нейрофизиологического обследования всем пациентам проводилась МРТ на аппарате Siemens MAGNETOM Verio (Германия) с величиной магнитной индукции 3 Тесла. МРТ-сканирование включало в себя режимы T1-MPR, T2*-взвешенных изображений для последующего анализа фМРТп и ТМС-ЭЭГ под контролем навигации. Затем проводилось выделение и анализ независимых компонент, участвующих в СПРРМ, который осуществлялся с использованием программного набора инструментов GIFT v1.3i (Group ICA for fMRI Toolbox), CONN functional connectivity toolbox, version 17b, SPM12 на платформе программного продукта MatLab R2012b, с последующим анализом коннективности ROI-ROI. Он проводился с использованием подробного атласа, включающего 278 зон мозга (X. Shen et al., 2013), построенных в результате оптимизации функциональной однородности на основе данных, полученных у здоровых добровольцев. Следующим этапом было проведение анализа нарушения функциональной коннективности между зонами интереса групп пациентов и усредненной группой здоровых добровольцев с получением матрицы коннективности. Затем производилось построение коннектома с учетом сохранности сильных функциональных зон (CONN, версия 17b, а также пакета SPM12). Следующим этапом МРТ-данные были использованы во время ТМС-ЭЭГ- исследования на аппарате eXimia Nexstim (Финляндия) Данный метод основан на совмещении ТМС и ЭЭГ высокого разрешения с последующим анализом ТМС-вызванных ответов, регистрируемых с помощью ЭЭГ и последующим расчётом количественной меры сознательного состояния пациента – интегративного уровня сознания (PCI) (Casali, 2014). Регистрация ЭЭГ осуществлялась с помощью 60 электродов. Проводилось не менее 2х сессий стимуляции с предварительным навигационным картированием и

определением точки стимуляции с наилучшим вызванным ЭЭГ-ответом и наименьшими артефактами (общее количество усредненных стимулов не менее 100). Для выявления и анализа ТМС-вызванных ответов запись ЭЭГ была обработана в BioMedical Data Analysis Package (SSP v.2.0e). Статистически значимые ТМС-вызванные ответы были оценены с помощью непараметрической бутстрэп статистики. В основу оценки сложности полученного распределения кортикальных источников лег алгоритм Лемпеля-Зива (A. Lempel, J. Ziv, 1976), где интегративный индекс сознания (PCI) был определен, как нормализованная мера сложности вызванного пространственно-временного паттерна активности коры головного мозга.

При статистической обработке данных были использованы пакет программ Microsoft Excel и Statistica 7,0: ранговый анализ корреляции двух признаков (метод Spearman), сопоставление двух независимых групп по количественному признаку (с использованием U-критерия Манн-Уитни (Mann-Whitney UTest). Статистически значимыми считались результаты при $p<0.05$.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Анализ частоты и причин ошибок в установлении диагноза ХНС

Ретро- и проспективно изучена медицинская документация (выписные эпикризы, данные неврологических осмотров и их видеозаписи) 91 пациента старше 18 лет из разных городов России (Москва, Санкт-Петербург, Воронеж, Набережные Челны, Уфа, Якутск, Казань, Смоленск, Севастополь, Симферополь и др.), направленных в ФГБНУ «Научный центр неврологии» в период с 2014 по 2016 гг. В анализ были включены пациенты, в диагнозе или при описании уровня сознания/бодрствования которых были использованы такие термины, как «вегетативное состояние», «апаллический синдром», «минимальное состояние сознания», «акинетический мутизм», «хроническая кома». Также в исследование включались пациенты с диагнозом «кома» и «запредельная кома», которые при рассмотрении медицинских документов в большей степени соответствовали ХНС. Сроки от момента повреждения головного мозга были перманентными (10,5±2,6 месяцев) от начала заболевания: для состояний нетравматического генеза (n=55 чел, 60,5%) - более 3 месяцев; и более 1 года – для состояний травматического генеза (n=36 чел, 39,5%). Более половины пациентов (53 из 91, 58,2%) были впоследствии осмотрены очно. Проведенный анализ всей имеющейся информации по каждому из пациентов позволил, представлены в таблице 1, поставить под сомнение и изменить установленный ранее диагноз ХНС практически в половине случаев (43,9%; 40 пациентов).

Таблица 1. Структура диагнозов пациентов с подозрением на ХНС, (n=91 чел.)

Входящий диагноз, количество пациентов (чел.)		Корректный диагноз, количество пациентов (чел.)	
ВС	76	ВС (Диагноз подтвержден)	42
		СМС	27
		Ясное сознание	5
		Кома	1
		Смерть мозга (клинические признаки)	1
СМС	9	СМС (Диагноз подтвержден)	8
		ВС	1
Кома	3	Кома (Диагноз подтвержден)	0
		ВС	1
		СМС	2
Акинетический мутизм	3	СМС (Акинетический мутизм сейчас рассматривается как вариант СМС)	3

Так, благодаря, подробной оценке неврологического статуса и/или анализу видеозаписей осмотра были выявлены подтверждения сознательной деятельности (фиксация взора, выполнение простых команд) в 27 случаях (35,52 %), что позволило изменить диагноз «ВС» на «СМС».

Анализ включенных случаев показал, что наибольшие сложности у практических врачей вызывает установление диагноза по срокам: использование терминов «персистирующее» или «перманентное» было зафиксировано только в 7 случаях (7,7%), причем в двух из них они были применены неверно. В большинстве случаев этиология состояния была установлена верно (травматический или нетравматический генез), однако в трети случаев (29 чел, 31,9%) разбор данных соматического статуса и результатов лабораторных исследований выявил отклонения, не позволившие достоверно судить об истинной (непосредственно связанной с первичным повреждением головного мозга) форме ХНС.

Проведенное нами изучение медицинской документации наглядно продемонстрировало, что наиболее часто проблемы при установлении диагноза ХНС, связанные с недостаточной информированностью врачей, состояли в следующем: недостаток знаний о классификации острых и хронических нарушений сознания; некорректное и несвоевременное использование клинических шкал; некорректная интерпретация наблюдаемых поведенческих реакций (произвольные движения расцениваются как рефлекторные, и наоборот, моргание в ответ на визуальную угрозу расценивается как признак осознанной активности); недооценка декомпенсации соматического статуса пациента, которая приводит к снижению реактивности и влияет на уровень сознания пациента; игнорирование влияния на уровень сознания седативных и противоэпилептических препаратов; некорректная интерпретация инструментальных методов диагностики (МРТ головного мозга с признаками гипертензионной гидроцефалии, ЭЭГ с признаками эпилептического статуса),

выявляющих состояния, которые способны оказывать влияние на уровень сознания.

Все вышеперечисленные проблемы, с нашей точки зрения, являются устранимыми и определяют целесообразность разработки мероприятий по повышению информированности неврологов и реаниматологов о подходах к установлению диагноза ХНС и его формы.

Приведенные данные соответствуют мировым наблюдениям: частота ошибок в определении формы ХНС в мире составляет от 15 до 43% (K.Andrews, 1996; N.L.Childs,1993; C.Schnakers, 2009) Вместе с тем адекватная оценка состояния пациентов и, в первую очередь, выявление признаков осознанной деятельности, является крайне важным аспектом как с клинической, так и с этической точки зрения. Четкое определение наличия признаков сознательной деятельности во многом определяет планирование дальнейших реабилитационных мероприятий и прогноз для восстановления, что является бесценной информацией как для медицинского персонала, так и родственников пациентов.

В ходе второго этапа проведенной нами работы был сделан вывод о том, что стандартизированный подход к осмотру пациентов в ХНС позволяет выявить признаки сознательной деятельности, подробно представленные в таблице 2. Однако, следует обратить внимание на диагностические трудности и недостаточную информированность врачей о тщательности и деликатности подхода в обследовании данной категории пациентов.

Таблица 2. Результаты клинической оценки больных по шкале CRS-R, баллы

Группа	№	Пол	Возраст	Этиология	Форма ХНС	CRS-R, общий балл	Подразделы CRS-R					
							Слух	Зрение	Движение	Вербальная функция	Коммуникация	Бодрствование
I	1	М	21	Неправм	ВС	4	1	0	0	1	0	2
	2	Ж	31	Неправм	ВС	7	1	2	1	1	0	2
	3	Ж	61	Неправм	ВС	5	1	1	0	1	0	2
	4	М	22	Неправм	ВС	6	1	1	1	1	0	2
	5	Ж	23	Травм	ВС	9	2	1	2	1	0	2
	6	М	50	Неправм	ВС	6	1	0	2	1	0	2
	7	М	55	Неправм	ВС	4	1	0	0	1	0	2
	8	М	22	Травм	ВС	6	1	1	1	1	0	2
	9	Ж	22	Травм	ВС	4	0	1	0	1	0	2
	10	Ж	28	Неправм	ВС	4	0	1	1	0	0	2
	11	М	55	Неправм	ВС	6	1	0	2	1	0	2
	12	Ж	24	Неправм	ВС	4	1	0	0	1	0	2
II	13	М	50	Неправм	СМС	10	2	2	2	1	1	2
	14	М	53	Неправм	СМС	12	2	2	3	1	1	3
	15	М	33	Неправм	СМС	13	2	2	3	2	1	3
	16	М	41	Неправм	СМС	14	2	3	3	2	1	3
	17	М	55	Неправм	СМС	15	2	3	4	2	1	3
	18	М	23	Травм	СМС	20	4	4	5	2	2	3
	19	Ж	31	Неправм	СМС	20	4	4	5	2	2	3
	20	Ж	56	Неправм	СМС	20	4	4	5	2	2	3
	21	М	33	Травм	СМС	20	4	4	5	2	2	3
	22	Ж	24	Травм	СМС	22	4	5	5	2	2	3

Было определено, что необходимым условием для избегания диагностических ошибок является поиск подходов, позволяющих объективизировать нарушение сознания. В этом исследовании мы провели комплексное нейрофизиологического и нейровизуализационного обследование.

Современные методики исследования головного мозга позволяют сочетать фундаментальный междисциплинарный и клинический подходы, что успешно применяется для понимания феномена сознания, что в настоящее

время является одним из наиболее интересных направлений в нейронауках (Пирадов, СТМ, 2016). В данной работе мы проанализировали несколько новейшие методы инструментальной диагностики: ТМС-ЭЭГ и функциональная МРТ.

3.2. Репликация ТМС-вызванных ЭЭГ ответов с расчетом интегративного индекса сознания у здоровых добровольцев и пациентов с различными формами ХНС

Использование методики ТМС-ЭЭГ для исследования пациентов в различных состояниях и уровнях сознания в мировой практике в настоящий момент – редкость. PCI, разработанный с учетом теории интегративной информации Дж. Тонони, направлен на преодоление проблемы субъективности оценки сознательного и бессознательного состояния, так как он избегает вовлечения сенсорного и моторного ответа для регистрации возбуждения коры головного мозга в ответ на стимуляцию (A.Casali et al., 2013). При воздействии одиночных магнитных стимулов стало возможным регистрировать фокусное корковое возбуждение при помощи ЭЭГ. Преобразование их при помощи математического моделирования и статистического анализа позволяет оценить комплексность вызванного ЭЭГ-ответа в пространстве и времени и получить интегративный индекс сознания PCI, как математическое определение степени реактивности коры, интегрированности и дифференциации как целой системы (рисунок 1).

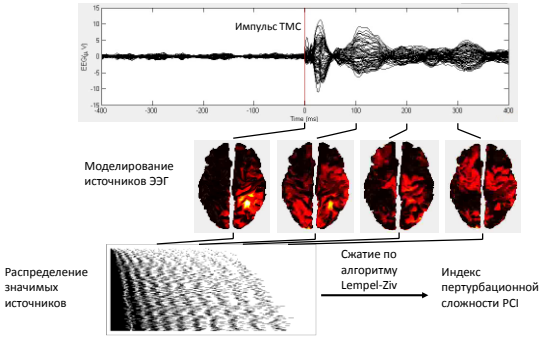

Рисунок 1 – Алгоритм расчета интегративного индекса сознания PCI по результатам полученных ТМС-вызванных ЭЭГ-ответов

Casali и др., 2013 в своей основополагающей работе показали, что значения PCI у больных с СМС выше, чем у пациентов в ВС, и соотносятся с данными, полученными у пациентов с синдромом запертого человека (locked-in syndrome, LIS) (M. Rosanova, 2012), которые, как известно, находятся в ясном сознании. Нашей задачей было проведение репликационного исследования методики ТМС-ЭЭГ с расчетом интегративного индекса сознания PCI, как компетентной меры, позволяющей давать объективную характеристику сознания. Были получены значения PCI у здоровых добровольцев в пределах 0,31 – 0,57, при этом ни у одного испытуемого индекс PCI не был ниже 0,3, что

соответствует, по данным A. Casali и др., границе бессознательного состояния (таблица 3).

Ниже представлено распределение значений PCI (рисунок 2) у пациентов относительно порогового значения (0,3).

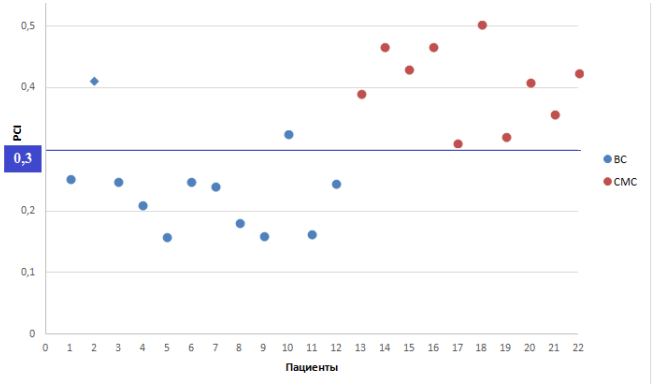

Рисунок 2 – Распределение интегративного индекса сознания у пациентов с ХНС

Таблица 3. Результаты расчета PCI у здоровых добровольцев и пациентов

Группа	ПОЛ	CRS-R	Количество сессий всего	Локализация точки стимуляции	Интенсивность, %	Общее кол-во триалов	Кол-во триалов для PCI	PCI
Добровольцы	ж	23	2	Теменная	76	153	101	0,43
Добровольцы	ж	23	2	Теменная	62	110	95	0,33
Добровольцы	м	23	5	Parietal	65	149	85	0,45
Добровольцы	м	23	3	Parietal	57	130	104	0,31
Добровольцы	м	23	5	Parietal	46	199	162	0,4
Добровольцы	м	23	2	Premotor	89	108	85	0,63
Добровольцы	ж	23	1	Parietal	81	98	86	0,53
Добровольцы	м	23	2	Frontal	74	160	141	0,51
Добровольцы	м	23	4	Parietal	85	162	98	0,448
Добровольцы	м	23	2	Parietal	84	150	125	0,68
Добровольцы	м	23	4	Frontal	61	150	109	0,445
Добровольцы	ж	23	1	Parietal	84	166	119	0,64
Добровольцы	м	23	2	Frontal	61	202	122	0,35
Добровольцы	м	23	2	Parietal	91	112	99	0,61
Добровольцы	м	23	1	Premotor	61	101	91	0,38
Добровольцы	ж	23	4	Parietal	63	208	119	0,38
Добровольцы	м	23	6	Motor	65	152	88	0,31
Добровольцы	м	23	3	Parietal	74	140	92	0,45
Добровольцы	м	23	4	Parietal	63	102	92	0,43
Добровольцы	м	23	4	Parietal	70	150	143	0,51
Добровольцы	м	23	6	Parietal	64	150	135	0,5
Добровольцы	ж	23	5	Parietal	90	134	117	0,561
Добровольцы	ж	23	1	Parietal	100	89	65	0,44
Добровольцы	м	23	2	Frontal	87	152	110	0,44
ВС	м	4	3	Parietal	96	125	105	0,252
ВС	ж	7	3	Frontal	66	150	142	0,411
ВС	ж	5	2	Frotal	77	100	75	0,247
ВС	м	6	4	Parietal	86	116	102	0,21
ВС	ж	10	4	Parietal	81	118	100	0,157
ВС	м	6	2	Frontal	77	100	75	0,247
ВС	м	4	2	Parietal	76	117	87	0,24
ВС	м	6	3	Parietal	78	124	79	0,18
ВС	ж	4	1	Parietal	80	132	91	0,16
ВС	ж	4	1	Parietal	91	118	89	0,324
ВС	м	6	4	Parietal	77	111	74	0,162
ВС	ж	4	4	Parietal	93	148	97	0,245
СМС	м	20	5	Parietal	85	131	100	0,39
СМС	м	12	3	Parietal	85	151	105	0,466
СМС	ж	20	2	Parietal	70	149	98	0,43
СМС	м	14	5	Parietal	79	136	120	0,467
СМС	ж	22	5	Parietal	67	100	69	0,31
СМС	м	15	2	Parietal	73	138	98	0,502
СМС	ж	20	3	Parietal	80	121	78	0,32
СМС	м	20	2	Frontal	85	150	124	0,408
СМС	м	13	5	Parietal	95	137	81	0,357
СМС	м	12	5	Parietal	85	129	113	0,424

Полученные значения PCI у пациентов с хроническими нарушениями сознания варьировали в зависимости от точки стимуляции, но находились у всех пациентов в СМС (n=8) – диапазоне 0,30-0,45, т.е. выше 0,3, что согласуется с данными A. Casali et al. 2013. Напротив, у пациентов без сознания, находящихся в ВС (n=8), значения PCI находились в диапазоне 0,16-0,27($p<0,05$), то есть ниже 0,3, что свидетельствовало, согласно теории G. Tononi, об отсутствии интегрированной и дифференцированной реактивности коры головного мозга в ответ на стимуляцию (рисунок 3).

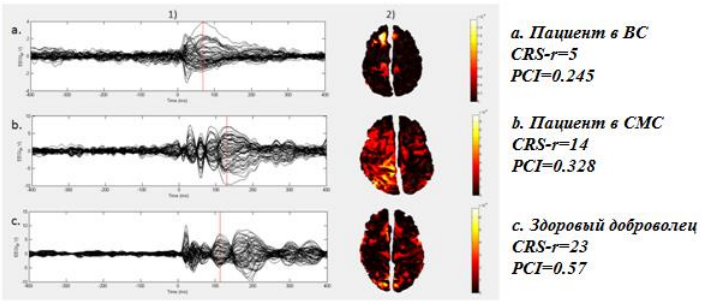

Рисунок 3 – Примеры ТМС-вызванных ЭЭГ-ответов у исследованных пациентов и здорового добровольца.

В процессе анализа у 2 пациентов (CRS-R=4 балла, PCI =0,411 и CRS-R=12, PCI=0,466) из обеих групп был выявлен комплексный ответ на стимуляцию, не соответствующий выявляемому клинически уровню сознательной деятельности. Эти случаи были описаны, как пациенты с высокой комплексностью (‘high complexity’) (S. Casarotto, 2016), и нуждаются в отдельном изучении.

Таким образом, наши результаты подтверждают возможность количественного объективного определения наличия сознательной деятельности у пациентов с ХНС, отличая СМС от пациентов с ВС, а также демонстрируют воспроизводимость методики ТМС-ЭЭГ. По данным, полученным у испытуемых из российской когорты, пороговое значение PCI составляет 0,3, что согласуется с данными A. Casali et al., 2014. Тем не менее, эта методика не дает возможности дифференцировать состояние минимального сознания от ясного.

Проведенное исследование показало выполнимость и воспроизводимость методики ТМС-ЭЭГ с вычислением индекса PCI, пограничные значения которого совпадают с таковыми у испытуемых из других когорт. Очевидно, что данный метод является крайне перспективным и по праву может претендовать на универсальность.

3.3. Исследование нейрональной активности: сеть пассивного режима работы мозга у здоровых добровольцев и пациентов с ХНС

Функциональная магнитно-резонансная томография покоя (фМРТп) позволяет оценить как резидуальную функциональную активность головного мозга, так и причинно-следственные взаимодействия в процессе восстановления сознательной деятельности у пациентов с ХНС. Для этого мы проанализировали сигнал от анатомических зон, входящих в состав сети пассивного режима работы мозга (СПРРМ). С помощью коэффициента корреляции Пирсона была установлена связь между наличием у пациента признаков сознательной деятельности и сигналом в 3 зонах, входящих в эту сеть (PCC (r=0.57) lAng (r=0.35), rANG (r=0,63)) (рисунок 4). Эти результаты показывают, что сигнал от зон СПРРМ все еще может быть идентифицирован у пациентов, находящихся в СМС. Таким образом, метод фМРТп является адъювантным в дифференциальной диагностике форм ХНС.

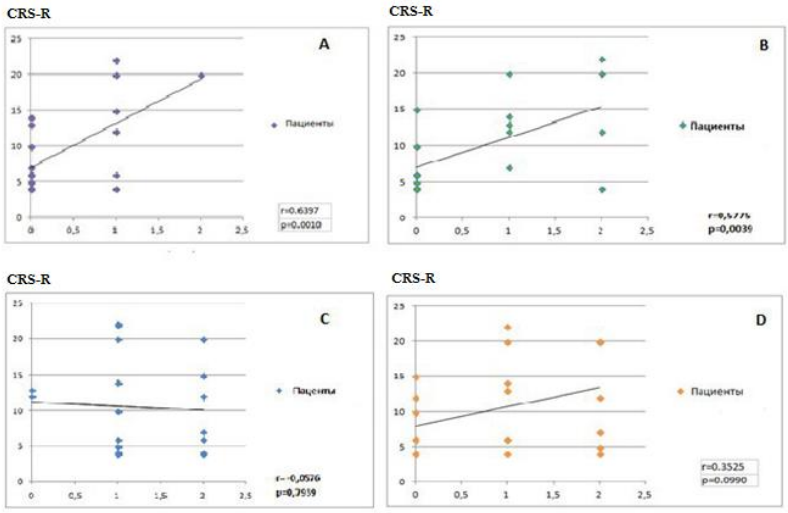

Рисунок 4 – Корреляция между наличием и интенсивностью BOLD-сигнала от зон, входящих в СПРРМ, и баллом по шкале CRS-R у пациентов с ХНС. ***A*** *- правая ангулярная извилина,* ***B*** *- задняя часть поясной извилины, C - медиальная часть профронтальной коры, D - левая ангулярная извилина)*

Статистически значимой корреляцией между сигналом от медиальной префронтальной коры (MPFC) и баллом CRS-R обнаружено не было r=-0.0576 ($p<0,05$). Это объясняется в том числе малым числом больных и нелинейностью самой шкалы. Эта зона относится к третьему блоку по А.Р. Лурии - блоку программирования, осуществляющему процессы регуляции и контроля сложных форм поведения, памяти. Эти данные говорят о дезинтеграции зональных функций, как о возможном механизме нарушения сознательной деятельности. Наличие достоверной взаимосвязи между левой ангулярной извилиной обнаружено не было (r=0.3525 при $p>0.05$).

В результате проведенного анализа мы получили статистически значимые корреляции относительно отдельных зон, входящих в состав СПРРМ (задней части поясной извилины, правой ангулярной извилины) и уровнем сознательной деятельности ($p<0,05$). Следует отметить, что зона задней части поясной извилины, согласно представлениям о процессе сознания, относится к узлу, объединяющему как внешнее сознания, так и внутреннее (A. Demetrezi, 2012). Кроме того, согласно, классической работе А.Р. Лурия о функциональных блоках - все три зоны относятся о 2ому блоку, функциями которого являются прием, переработка и хранение экстероцептивной информации (А. Р. Лурия,1970).

Предполагая, что сеть пассивного режима работы мозга (СПРРМ) является цельной системой, нами было принято решение оценить общую степень активности получаемого сигнала, суммируя полученные данные (мин.0; макс.8) (рисунок 5). Так мы провели сравнение общего балла степени активации СПРРМ и групп пациентов.

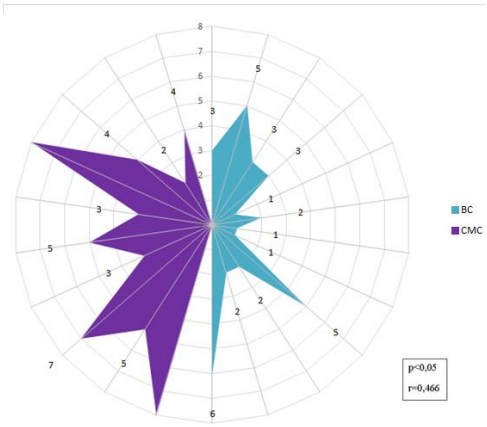

Рисунок 5 – График распределения общей степени активности сигнала от зон, входящих в СПРРМ, в обеих группах пациентов. Голубой цвет -ВС, фиолетовый цвет - СМС, радиально - отдельные субъекты, кольцевые значения - максимальный балл активации СПРРМ (от 0 до 8)

В ходе работы был получен статистически значимый ($p<0,05$) коэффициент корреляции $r=0,466$ с двусторонней вероятностью 0,003. Это дало нам возможность предполагать, что по мере прогрессирования клинически выявляемых признаков наличия сознательной деятельности усиливается выраженность нейрональной активности в анатомически удаленных друг от друга зонах, входящих в СПРРМ. Хотя выявленная нами закономерность согласуется со сложившимся на настоящее время представлением о ХНС, - полученные паттерны спонтанной нейрональной активности внутри СПРРМ не могут служить коррелятами отдельных форм ХНС. Мы использовали общий балл активности СПРРМ, оперируя ее зонами, как количественной характеристикой (рисунок 6). В ходе анализа полученных данных было

отмечено, что зоны перекрытия, полученные на гистограмме, могут быть интересны в плане дальнейшего, еще более углубленного изучения пациентов, чей диагноз может быть ложноотрицательным. То есть, как и в случае нейрофизиологического обследования («high complexity»), существует возможность отсутствия признаков сознательной деятельности по результатам клинического обследования при наличии таковых по средствам фМРТп и ТМС-ЭЭГ.

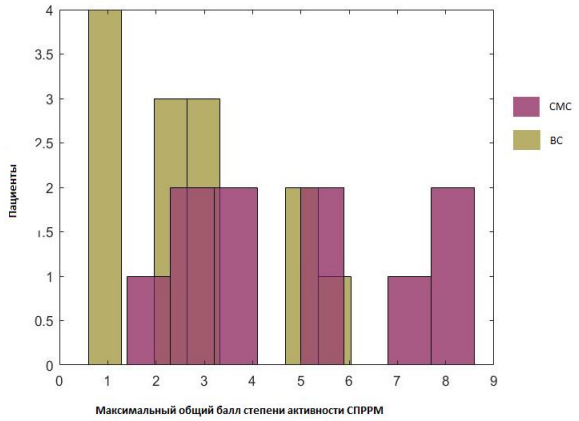

Рисунок 6 – Гистограмма распределения пациентов в зависимости от общего проявления активности СПРРМ

Таким образом, можно с уверенностью утверждать, что фМРТп является адьювантным методом в диагностике ХНС. Интерпретация полученных при фМРТп данных неоднозначна. Так, опираясь на работы зарубежных авторов, в группе СМС также описано снижение сигнала от СПРРМ, как при ВС, полученный результат может быть интерпретирован, как вариант нормы. Описано также ослабление (но не отсутствие) сигнала СПРРМ во время седации (M.D. Greicius et al., 2008) и глубокого сна (S.G. Horovitz et al., 2009) у здоровых добровольцев. При этом существенное снижение сигнала может быть зарегистрировано во время быстрой фазы сна (L.J. Larson-Prior et al., 2009). Это свидетельствует о том, что принятое представление о «состоянии покоя» и СПРРМ может иметь двоякую природу. Так, в более общем плане сниженный сигнал от СПРРМ наблюдается в других состояниях клинической бессознательности, таких как сон, анестезия, судороги или сомнамбулизм (B.J. Baars et al., 2003; S. Laureys, 2005). Однако все эти состояния непосредственно связаны с изменением уровня бодрствования. При этом, исследования о применении кетамина, который, как известно, угнетает осознанность при сохранении уровня бодрствования у здоровых добровольцев, свидетельствуют о значительном снижении сигнала в функциональных узлах СПРРМ (S. Sarasso, 2015). Обсуждая полученные нами результаты, данные S. Sarasso et. al., 2015 представляет большой интерес, так как кетамин угнетает ассоциативные зоны коры и таламуса, переключающие сенсорные импульсы из ретикулярной

активирующей системы на кору больших полушарий, и, одновременно стимулирует части лимбической системы (которая вовлечена в осознание ощущений), включая гиппокамп. При этом возникает функциональная дезорганизация неспецифических связей в среднем мозге и таламусе — такое состояние называют диссоциативной анестезией. Клинически оно проявляется тем, что больной кажется бодрствующим (открывает глаза, может глотать, двигать конечностями), но он не способен анализировать сенсорные стимулы и реагировать на них. Ключевым моментом, является неспособность восприятия и анализа входящей информации. Эти результаты также согласуются с «теорией интегрированной информации», предполагая, что ключевые зоны СПРРМ, вероятно, играют решающую роль в процессе сознательного восприятия. В результате проведенной нами работы максимальный пик значения для корреляции между сознательным состоянием и сигналом от СПРРМ был обнаружен относительно зоны РСС и зоны правой ангулярной извилины. Эта функциональная локализация согласуется с исследованиями архитектуры СПРРМ (P. Fransson, 2008; M. Scheidegger et al. 2012, P. Hagmann et al., 2008). Наши результаты также могут означать, что пациенты с минимальным уровнем сознательной деятельности (в СМС) имеют достаточную функциональную архитектуру для поддержания такого сложного процесса, каким является сознание. Функциональная архитектура системы, обладающей или не обладающей признаками сознательной деятельности, потребовала более глубокого фундаментального методологического подхода, поэтому сознательная система была рассмотрена в качестве единого функционирующего коннектома. Исходя из теории функциональной интеграции и дифференциации структур внутри сознательной системы, мы предположили, что наличие и особенности связанности структур, входящих в СПРРМ, могут быть применены в качестве дифференциального критерия форм ХНС. Данное наблюдение поставило перед нами задачу изучить функциональную коннективность внутри СПРРМ при помощи фМРТ покоя в норме и у пациентов с ХНС.

3.3. **Особенности структуры функционального коннектома у пациентов с ХНС**

В этой части работы мы обратились к теории графов и методике построения коннектома с целью создания математической модели сознательной системы и изучения возможных признаков ее нарушения. Были проанализированы функциональные связи пациентов в СМС и ВС (травматического или нетравматического генеза), проведены сравнения со здоровыми людьми. Задача заключалась в том, чтобы зафиксировать модель аномальной коннективности внутри групп, начиная с высокого уровня

сознательной деятельности и проверить, будут ли сохраняться связи по мере усугубления тяжести нарушения сознания. Это исследование позволило найти несколько специфических характеристик коннективности, которые различают уровни сознания и, соответственно, формы ХНС. Путем усреднения векторов связности референсной группы здоровых добровольцев был получен средний нормальный вектор связности. Сохранность индивидуального коннектома была оценена путем вычисления коэффициента корреляции Пирсона индивидуального вектора связности со средним нормальным вектором связности. Итоговое значение получило название индекс интактности коннектома (index of connectome intactness, ICI). Оказалось, что распределение индекса ICI у здоровых добровольцев значимо отличается от распределения у пациентов с ХНС ($p = 7 \times 10^{-8}$) (Рис.7).

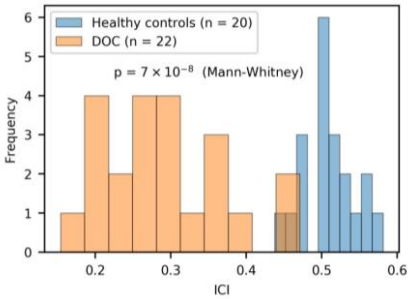

Рисунок 7 – Гистограмма распределения индекса ICI, измеряющего сходство коннектома пациента со средним коннектомом референсной группы здоровых добровольцев

Анализ коннектома, полученного с помощью фМРТ покоя, позволяет различить состояние ясного сознания от его хронического нарушения. Для выявления сохранения сильных функциональных связей внутри коннектома был проведен аналогичный анализ с учетом только самых сильных связей у пациентов в СМС и ВС. Для этого была разработана мера сохранности наиболее сильных функциональных связей - индекс интактности бинаризованного коннектома (index of thresholded connectome intactness, ITCI). Векторы связности подвергались бинаризации с помощью заданного порогового значения, так что в получаемых векторах значение 0 соответствовало корреляциям ниже порога, значение 1 – корреляциям выше порога. Индекс ITCI вычислялся как коэффициент корреляции среднего бинаризованного вектора связности для здоровых добровольцев и индивидуального бинаризованного вектора связности данного испытуемого.

Введение индекса интактности коннектома (index of connectome intactness, (ICI)) позволило зафиксировать сходство коннектома пациента со средним коннектомом референсной группы здоровых добровольцев. Преимущественным свойством этой меры является то, что она не ограничена никакими предшествующими гипотезами относительно конкретного характера

ожидаемых различий. Использование индекса основано на предположении, что векторы связности референсной группы здоровых добровольцев усредняются для получения среднего нормального вектора коннективности. И была обнаружена очень значительная разница в индексе с небольшим перекрытием распределений между группой здоровых добровольцев и группами пациентов. Предварительное объяснение этого состоит в том, что различия между двумя группами пациентов более тонкие и могут быть скрыты большинством патологических соединений.

Поскольку сила связи может быть концептуально соотнесена с функциональной интеграцией в сетях головного мозга, интересный вопрос для дальнейшего исследования заключается в том, соответствуют ли данные результаты наличию у пациентов в СМС похожего уровня интеграции, но более высокой дифференциации по сравнению с субъектами в ВС.

Анализ коннектомов на уровне конкретных связей проводился с использованием модификации индекса нарушения хабов (ИНХ), введенного в 2012 году S. Achard et al. Этот индекс был рассчитан следующим образом: были найдены степени всех вершин (соответствующих зонам головного мозга) в бинаризованных коннектомах. Для испытуемых в каждой группе был построен график с одной точкой для одной вершины. X-координатой точки была средняя степень данной вершины в коннектомах здоровых добровольцев из референсной группы, а Y-координатой - разность индивидуальной степени вершины в коннектоме пациента в ХНС и средней степени в референсной группе. Индекс нарушения хабов определялся как угловой коэффициент прямой линии, аппроксимирующей эти точки. Принято условие, что если хабы здоровых коннектомов перестают быть хабами в коннектоме пациента, то индекс нарушения хабов (ИНХ) для этого пациента имеет отрицательное значение. Для здоровых субъектов индекс должен быть близок к нулю, поскольку ожидается, что степени вершин в коннектомах здоровых добровольцев имеют похожие значения. Следует отметить, что описанная выше процедура построения ИНХ имеет некоторые отклонения от той, которая определена в (S. Achard et al., 2012), включая использование корреляции Пирсона вместо вейвлет-корреляции в качестве меры связности и применение фиксированного порога (рисунок 8).

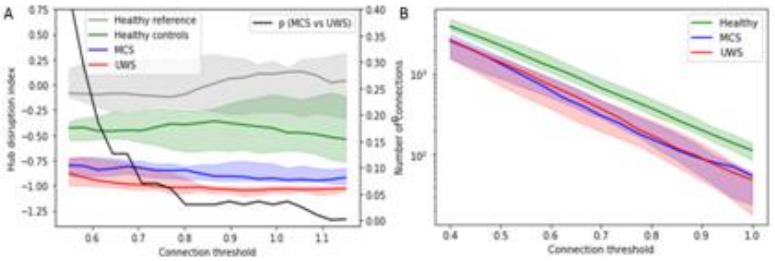

Рисунок 8 – Индекс нарушения хабов (ИНХ) и распределение числа надпороговых связей у пациентов и у здоровых добровольцев **A.** Распределение ИНХ во всех трех группах в зависимости от порога. Цветные линии и закрашенные области показывают медианы и межквартирные диапазоны. Черная линия - p-значения теста Манна-Уитни между группами СМС и ВС)
B. Распределение числа надпороговых связей

ИНХ, измеряющий отклонения степеней вершин от их средних значений в контрольной группе, также показал значимую разницу между СМС и ВС на порогах выше 0,8, при этом СМС имеет более высокие (близкие к нормальным) значения ИНХ. У здоровых добровольцев ИНХ был выше, чем в обеих группах пациентов в ХНС. Это позволило нам утверждать, что ИНХ чувствителен не только к отклонениям группы ХНС от группы контроля, но и к еще более тонким различиям между подгруппами СМС и ВС. Одним из следствий этого является большее число сохранных нормальных хабов у пациентов в СМС, чем в ВС.

Сравнение общего числа надпороговых связей показало, что эти числа были одинаковыми в группах СМС и ВС. В то же время у группы здоровых добровольцев наблюдалось больше сильных положительных связей, чем у пациентов в СМС и ВС (тест Манна-Уитни, $p < 0{,}001$). Более того, распределение сильных связей внутри функционального коннектома у здоровых добровольцев значительно отличается от пациентов с ХНС. Сравнение наиболее сильных (надпороговых) связей у пациентов с ХНС со средними паттернами для здоровых добровольцев показало значимую разницу между двумя формами ХНС - СМС и ВС. Она была обнаружена в индексе интактности бинаризованного коннектома ITCI (рисунок 9). Пациенты в СМС имели более высокие (ближе к нормальным) его значения, чем пациенты в ВС.

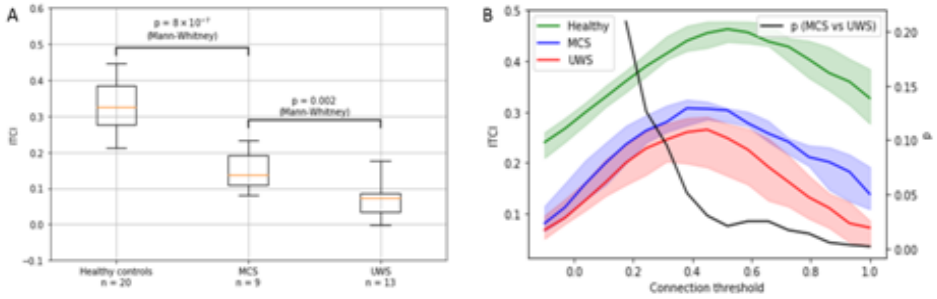

Рисунок 9 – Распределение индекса интактности бинаризованного коннектома (ITCI) в группах здоровых добровольцев и пациентов с СМС и ВС.

A. Прямоугольники соответствуют межквартильным диапазонам. Значение порога равно 1,0 (применяется к преобразованным по Фишеру коэффициентам корреляции). Размер эффекта (вероятность того, что значение индекса для испытуемого из первой группы выше, чем из второй): 0,99 для контрольной группы по сравнению с СМС, 0,88 для СМС по сравнению с ВС;

B. Показана чувствительность к значению порога для разницы в ITCI между пациентами в СМС и ВС. Цветные линии и закрашенные области показывают медианы и межквартильные диапазоны ITCI в каждой группе в зависимости от порога. Черная линия - p-значения теста Манна-Уитни между группами СМС и ВС

Выявление особенностей структуры коннектома при различных формах ХНС с помощью методики фМРТ покоя и функциональной связности позволило нам установить, что наличие признаков сознательной деятельности у пациентов в СМС ассоциировано с более высокой сохранностью нормальных паттернов сильных функциональных связей внутри коннектома, чем у пациентов в ВС. Значение 0.1 индекса интактности бинаризованного коннектома (ITCI), рассчитанного с порогом 1, позволяет с существенной вероятностью (~0.8) разделить пациентов в ВС и пациентов в СМС. Значение индекса >0,1 может быть применено в качестве одного из признаков наличия сознательной деятельности у пациентов с ХНС.

В целом, полученные результаты указывают, что общий уровень функциональной связности у пациентов с ХНС снижен по сравнению со здоровыми добровольцами, однако он недостаточен для выявления различий между уровнями сознания, поэтому можно предположить, что некоторые аспекты нормальной обработки информации требуют наличия определенных паттернов корреляций. Поскольку сила связи может быть концептуально соотнесена с функциональной интеграцией в сетях головного мозга, обсуждавшейся в (A.Casali et al., 2013), интересный вопрос для дальнейшего исследования заключается в том, соответствуют ли данные результаты

наличию у пациентов с СМС похожего уровня интеграции, но более высокой дифференциации по сравнению с субъектами в ВС.

Таким образом, в ходе проведенной работы было предложено решение для преодоления трудностей выявления признаков осознанной деятельности после выхода из комы, с использованием новых подходов, позволяющих объективизировать уровень сознания: методик ТМС-вызванных ЭЭГ ответов (ТМС-ЭЭГ) и фМРТ покоя с последующим математическим расчетом индекса PCI и моделированием функционального коннектома. На сегодняшний день эти методики могут быть доступны в крупных научно-исследовательских центрах нашей страны. Использование этих высокотехнологичных методов позволяет в сложных случаях улучшить диагностику ХНС и его форм.

Таким образом, финальным этапом нашей работы стала разработка алгоритма с упорядочиванием подхода в клинико-инструментальной оценке пациента с предполагаемым диагнозом ХНС (рисунок 10).

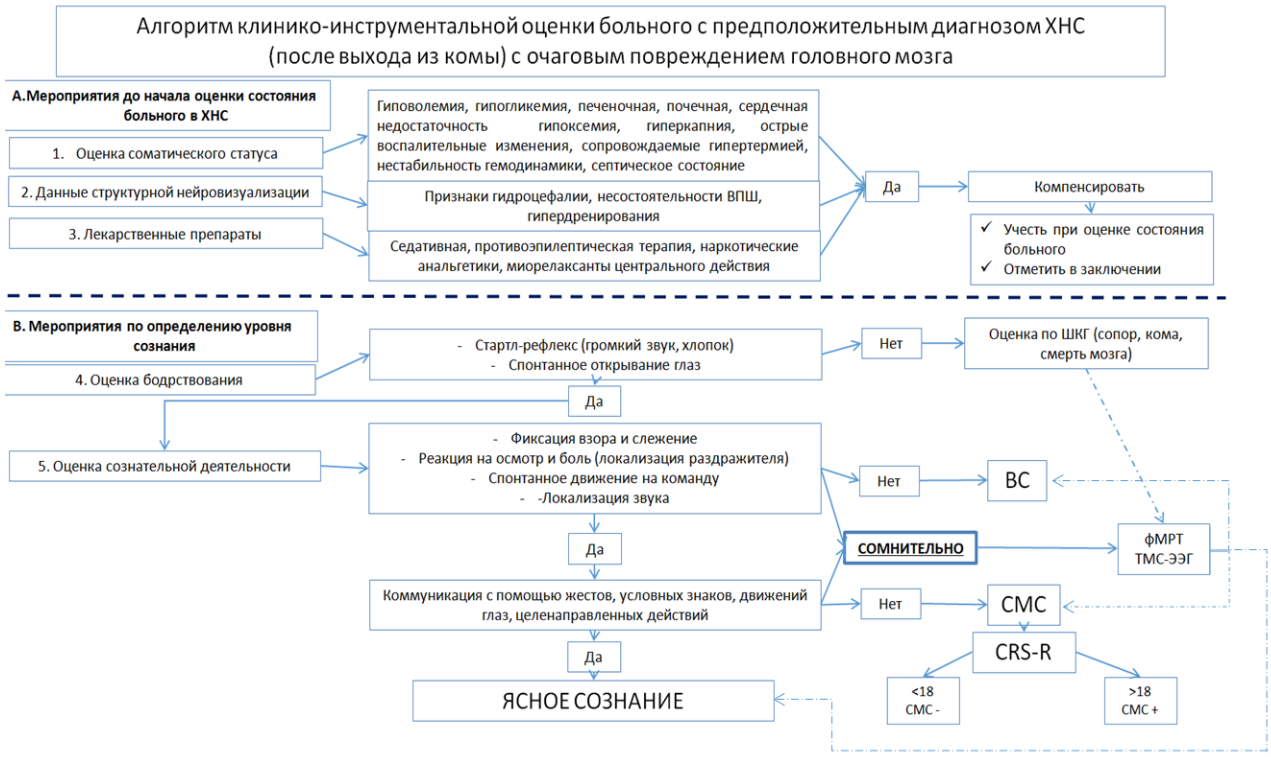

Рисунок 10 – Алгоритм диагностики хронических нарушений сознания.

ВЫВОДЫ

1. Диагноз хронических нарушений сознания (ХНС) - вегетативного состояния и состояний минимального сознания, устанавливается почти в половине случаев неточно в обычной клинической практике, равно как и дифференциация этих состояний между собой. Основными причинами являются недостаточная информированность врачей и отсутствие систематизированного подхода к оценке больных после выхода из комы.

2. Впервые предложенный нейровизуализационный индекс интактности коннектома ICI ≤0,4 характеризует сохранение сильных связей внутри функционального коннектома и позволяет достоверно ($p<0,05$) дифференцировать ясное сознание от ХНС.

3. Впервые предложенный нейровизуализационный индекс пороговой интактности бинаризированного коннектома ITCI < 1.0 характеризует отсутствие порогового сохранения сильных функциональных связей внутри коннектома, достоверно ($p=0,002$) отделяя вегетативное состояние от состояния минимального сознания, что может быть использовано в качестве дифференциально-диагностического критерия для определения формы ХНС у больных.

4. Спонтанная нейрональная активность в пределах сети пассивного режима работы мозга (СПРРМ) у больных с ХНС снижена по сравнению со здоровыми в обеих ангулярных извилинах, а также в области поясных извилин. Однако выявленные паттерны не могут служить коррелятами отдельных форм ХНС. Функциональная МРТ покоя является лишь вспомогательным методом в диагностике ХНС.

5. Нейрофизиологический интегративный индекс сознания PCI □ 0,3, основанный на ТМС-вызванных ЭЭГ-ответах, достоверно указывает на наличие сознания у пациентов, позволяя, в частности, отделить состояние минимального сознания от вегетативного состояния, для которого индекс PCI < 0,3 ($p<0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. После выхода из коматозного состояния у пациентов с тяжелыми повреждениями головного мозга травматического и нетравматического генеза с подозрением на ХНС для избежания ошибок в диагностике необходим систематизированный подход с применением единого клинико-инструментального алгоритма оценки пациента.

2. В качестве наиболее эффективных инструментальных диагностических методов для дифференциации ВС, СМС и ясного сознания рекомендуется применять разработанные в настоящей работе нейровизуализационные индексы ICI и ITCI, а также нейрофизиологический индекс PCI.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Пирадов М.А. Возможности современных методов нейровизуализации в изучении спонтанной активности головного мозга в состоянии покоя / М. А. Пирадов, Н. А. Супонева, Ю. А. Селиверстов, Д. Ю. Лагода, Д. В. Сергеев, Е. И. Кремнева, Э. А. Змейкина, Л. А. Легостаева, Ю. В. Рябинкина, А. В. Червяков // **Неврологический журнал** – 2016. – Т. 21 – № 1– 4–12с.

2. Legostaeva L.A. a new approach to the study of consciousness from the Theory of integrated information Point of View / L. A. Legostaeva, E. A. Zmeykina, A. G. Poydasheva, D. V Sergeev, D. O. Sinitsyn, E. I. Kremneva, A. V Chervyakov, N. A. Suponeva, M. A. Piradov // **Sovremennye tehnologii v medicine** – 2016. – Т. 8 – № 4 - 251-259с

3. Легостаева Л.А. Сложности клинической диагностики хронических нарушений сознания и рекомендации по клинико-инструментальной оценке пациентов после их выхода из комы / Л.А. Легостаева, Е.Г. Мочалова, Н.А. Супонева, Д.В. Сергеев, Ю.В. Рябинкина, В.Ю. Саморуков, М.А. Домашенко, И.В. Пряников, Е.В. Гнедовская, М.А. Пирадов //**Анестезиология и реаниматология** – 2017 – Т.62 - №6 – С.449-456. DOI: http://dx.doi.org/10.18821/0201-7563-2017-62-6-449-456

4. Пойдашева А.Г. Метод ТМС-ЭЭГ: возможности и перспективы / А.Г. Пойдашева, И. С. Бакулин, Л. А. Легостаева, Н. А. Супонева, М. А. Пирадов // **Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова**.- 2017. - принята в печать.

5. Kremneva E.I. Chronic disorders of consciousness: role of neuroimaging / E.I. Kremneva, D.V. Sergeev, E.I. Zmeykina , L.A. Legostaeva, M. A. Piradov M // Journal of Physics: Conference Series. – IOP Publishing, 2017. – Т. 886. – №. 1. – С. 012011.

6. Legostaeva L. FMRI study: default mode network helping to distinguish different types of disorders of consciousness / Legostaeva L., Zmeykina Ye, Kremneva E., Poydasheva A., Chervyakov A., Sergeev D., Sychev I., Ryabinkina J., Suponeva N., Piradov M . //Neuroradiology-2015- том 57-№ 1- с. S67-S67

7. Legostaeva L. Feasibility of individual diagnostic approach for patients with chronic disorders of consciousness / Legostaeva L., Mochalova E., Poydasheva A., Chervyakov A., Kremneva E., Sergeev D., Ryabinkina J., Suponeva N., Piradov M.A. //European Journal of Neurology - 2017-том 24- с. 147-147

8. Kremneva E.I., Zmeykina E., Legostaeva L., Poydasheva A., Chervyakov A., Sergeev D., Ryabinkina J., Suponeva N., Piradov M. Functional connectivity analysis in differential diagnostics of chronic disorders of consciousness //Insights Imaging DOI 10.1007/s13244-01-017-0546-5 - 2017, 8 (Suppl 1):S1–S583, серия 8 - с. S256-S256

9. Legostaeva L. Fmri-navigated rtms original protocol for disorders of consciousness treatment / L. Legostaeva, E. Zmeykina, E. Kremneva, A. Poydasheva, A. Chervyakov, D. Sergeev, J. Ryabinkina, E. Gnedovskaya, N. Suponeva, M. A. Piradov // Eur. J. Neurol. – 2016. – Т. 23– 460с.

10. Легостаева Л.А. Навигационная транскраниальная магнитная стимуляция под контролем фМРТ покоя в реабилитации пациентов с хроническими нарушениями сознания: слепое интервенционное исследование / Легостаева Л.А., Змейкина Э.А., Пойдашева А.Г., Сергеев Д.В., Кремнева Е.И., Червяков А.В., Рябинкина Ю.В., Супонева Н.А., Пирадов М.А. //сборник Материалов V Международной конференции "Фундаментальные и прикладные аспекты восстановления сознания после травмы мозга: междисциплинарный подход" - 2016-с. 60-61

11. Legostaeva L. ID 381–Functional neuroimaging study of patients with disorders of consciousness. Value of default mode network (DMN) / L. Legostaeva, E. Zmeykina, E. Kremneva, A. Poydasheva, A. Chervyakov, D. Sergeev, I. Sychev, J. Ryabinkina, N. Suponeva, M. Piradov // Clin. Neurophysiol. – 2016. – Т. 127 – № 3– e78c.

12. Legostaeva L.A. Degrees of functional connectome abnormality in disorders of consciousness / Legosateva L., Zmeykina E.A., Poydasheva A.G., Sergeev D.V., Sinitsyn D.O., Kremneva E.I., Chervyakova O.G., Ryabinkina Yu V., Suponeva N.A., Piradov M.A //Human Brain Mapping - under review

13. Легостаева Л.А. Нейронные сети пассивного режима работы мозга у больных с хроническими нарушениями сознания. Серия случаев / Легостаева Л.А., Змейкина Э.А., Пойдашева А.Г., Сергеев Д.В., Кремнева Е.И., Червяков А.В., Рябинкина Ю.В., Супонева Н.А., Пирадов М.А. // «Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа - 2015 - с.25

14. Legostaeva L. Functional neuroimaging study of patients with disorders of consciousness. Value of default mode network (DMN) / Legostaeva L., Zmeykina E., Kremneva E., Poydasheva A., Chervyakov A., Sergeev D., Sychev I., Ryabinkina J., Suponeva N., Piradov M. //Сборник тезисов International Congress on Neurorehabilitation and Neural Repair - 2015 - p.63

15. Legostaeva L. Misdiagnosis in doc patients: Russian experience / L. Legostaeva, E. Mochalova, A. Poydasheva, E. Kremneva, D. Sergeev, J. Ryabinkina, M. Domashenko, N. Suponeva, and M. Piradov. // Journal of the Neurological Sciences, (381):756–756, 2017 https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.08.2134

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВС	—	вегетативное состояние
ИНХ	—	индекс нарушения хабов
ЛИС	—	локд- ин синдром, синдром “запертого человека”
ЛТСК	—	лобно-теменная сеть контроля
нТМС	—	навигационная транскраниальная магнитная стимуляция
СМС	—	состояние минимального сознания
СПРРМ	—	сеть пассивного режима работы мозга
ТМС-ЭЭГ	—	транскраниальная магнитная стимуляция, совмещенная с энцефалографией
ФК	—	функциональная коннективность
фМРТп	—	функциональная магнитно-резонансная томография покоя
ХНС	—	хронические нарушения сознания
ЧМТ	—	черепно-мозговая травма
ЭЭГ	—	электроэнцефалография
ACC	—	передняя часть поясной извилины
CRS-R	—	coma recovery scale revised, шкала выхода из комы
DLPFC	—	дорсолатеральная префронтальная кора
DMN	—	default mode network (см. СПРРМ)
ICI	—	индекс интактности коннектома (index of connectome intactness)
ITCI	—	индекс интактности бинаризованного коннектома (index of thresholded connectome intactness)
lANG	—	левая ангулярная извилина
MPFC	—	медиальная префронтальная кора головного мозга
PCC	—	задняя часть поясных извилин
PCI	—	интегративный индекс сознания или букв. Индекс пертурбационной сложности
Pr	—	предклинье
rANG	—	правая ангулярная извилина
ROI	—	зона интереса
UWS	—	unresponsive wakefulness syndrome – синдром ареактивного бодрствования