

<https://doi.org/10.36425/rehab52648>

Спектральная оценка ЭЭГ сна у пациентов с хроническими нарушениями сознания посредством многооконного дискретного преобразования Фурье

Ю.Ю. Некрасова^{1,2}, М.М. Канарский¹, И.В. Борисов¹, Д.С. Янкевич¹, Д.Л. Колесов¹,
О.Б. Лукьянец¹, К.М. Горшков¹, Н.П. Шпичко¹, Т.Н. Крылова¹, Н.Ю. Ковалёва¹,
О.Ю. Люткин¹, В.В. Евстифеев¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Московский авиационный институт (национальный исследовательский университет)», Москва, Российская Федерация

Обоснование. В последние годы спектральный анализ электроэнцефалограммы (ЭЭГ) становится все более популярным в связи с развитием компьютерных технологий. Среди методов спектрального анализа наиболее часто используют различные варианты оконного преобразования Фурье, учитывающего нестационарную природу ЭЭГ-сигнала. **Цель исследования** — изучение спектрального состава ЭЭГ сна у пациентов с хроническим нарушением сознания методом дискретного преобразования Фурье с окнами в виде вытянутых сфероидальных последовательностей. **Методы.** В настоящей статье проведено исследование спектрального состава ЭЭГ сна 32 пациентов с нарушениями сознания. Для спектрального анализа ЭЭГ сна использовались данные полисомнографии, полученные в течение ночи. Для построения гипноспектрограмм, визуализации данных и результатов исследования использовалось программное обеспечение, написанное на языке программирования Python, с использованием библиотек NumPy, scipy, matplotlib, mne, yasa. **Результаты.** Выявлена корреляция характерных изменений спектрального состава ЭЭГ сна с уровнем сознания и этиологией заболевания. **Заключение.** Консолидация сна и нормализация других циркадианных ритмов является важной составляющей как соматического здоровья пациентов в условиях реанимации, так и, возможно, станет терапевтической мишенью для восстановления когнитивности у пациентов с хроническим нарушением сознания.

Ключевые слова: хронические нарушения сознания, вегетативное состояние, состояние малого сознания, сон, дискретное преобразование Фурье.

Для цитирования: Некрасова Ю.Ю., Канарский М.М., Борисов И.В., Янкевич Д.С., Колесов Д.Л., Лукьянец О.Б., Горшков К.М., Шпичко Н.П., Крылова Т.Н., Ковалёва Н.Ю., Люткин О.Ю., Евстифеев В.В. Спектральная оценка ЭЭГ сна у пациентов с хроническими нарушениями сознания посредством многооконного дискретного преобразования Фурье. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация.* 2020;2(4):337–349. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab52648>

Поступила: 29.11.2020 **Принята:** 28.12.2020

Список сокращений

АПГМ — аноксическое поражение головного мозга

ВС — вегетативное сознание

ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения

ПОВ — последствия оперативного вмешательства

ПСГ — полисомнография

САК — субарахноидальное кровоизлияние

СМС — состояние минимального сознания

СПМ — спектральная плотность мощности

ХВС — хроническое вегетативное состояние

ХНС — хроническое нарушение сознания

ЧМТ — черепно-мозговая травма

ЭМГ — электромиограмма

ЭОГ — электроокулограмма

ЭЭГ — электроэнцефалограмма

N1–N3 — стадии медленной фазы сна

Spectral Analysis of Sleep Eeg in Patients with Chronic Disorders of Consciousness by Multitaper Discrete Fourier Transform

J.Y. Nekrasova^{1, 2}, M.M. Kanarskii¹, I.V. Borisov¹, D.S. Yankevich¹, D.L. Kolesov¹, O.B. Lukyanets¹, K.M. Gorshkov¹, N.P. Shpichko¹, T.N. Krylova¹, N.Yu. Kovaleva¹, O.Yu. Lutkin¹, V.V. Evstifeev¹

¹ Federal Scientific and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow region, Russian Federation

² Moscow Aviation Institute (National Research University), Moscow, Russian Federation

Background. In recent years, EEG spectral analysis has become increasingly popular due to the development of computer technologies. Among the methods of spectral analysis, various variants of the window Fourier transform are most often used, taking into account the non-stationary nature of the EEG signal. **Aims:** study of the spectral composition of sleep EEG in patients with chronic disorders of consciousness by the method of discrete Fourier transform with windows in the form of spheroidal sequences. **Methods.** In this article, the spectral composition of the sleep EEG of 32 patients with impaired consciousness was studied using a discrete Fourier transform with windows in the form of spheroidal sequences. For spectral analysis of EEG sleep, we used polysomnography data obtained overnight. To construct hypnospectrograms, visualize data and research results, we used software written in the Python programming language using the NumPy, scipy, matplotlib, mne, yasa libraries. **Results.** The correlations between characteristic changes in the spectral composition of sleep EEG and the level of consciousness and the etiology of the disease were detected. **Conclusions.** Consolidation of sleep and normalization of other circadian rhythms is an important component of both the somatic state of patients in intensive care and, possibly, will become a therapeutic target for the restoration of cognition in patients with chronic impairment of consciousness.

Keywords: chronic disorders of consciousness, vegetative state, minimally conscious state, sleep, discrete Fourier transform.

For citation: Nekrasova JY, Kanarskii MM, Borisov IV, Yankevich DS, Kolesov DL, Lukyanets OB, Gorshkov KM, Shpichko NP, Krylova TN, Kovaleva NYu, Lutkin OYu, Evstifeev VV. Spectral Analysis of Sleep Eeg in Patients with Chronic Disorders of Consciousness by Multitaper Discrete Fourier Transform. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation.* 2020;2(4): 337–349. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab52648>

Received: 29.11.2020 **Accepted:** 28.12.2020

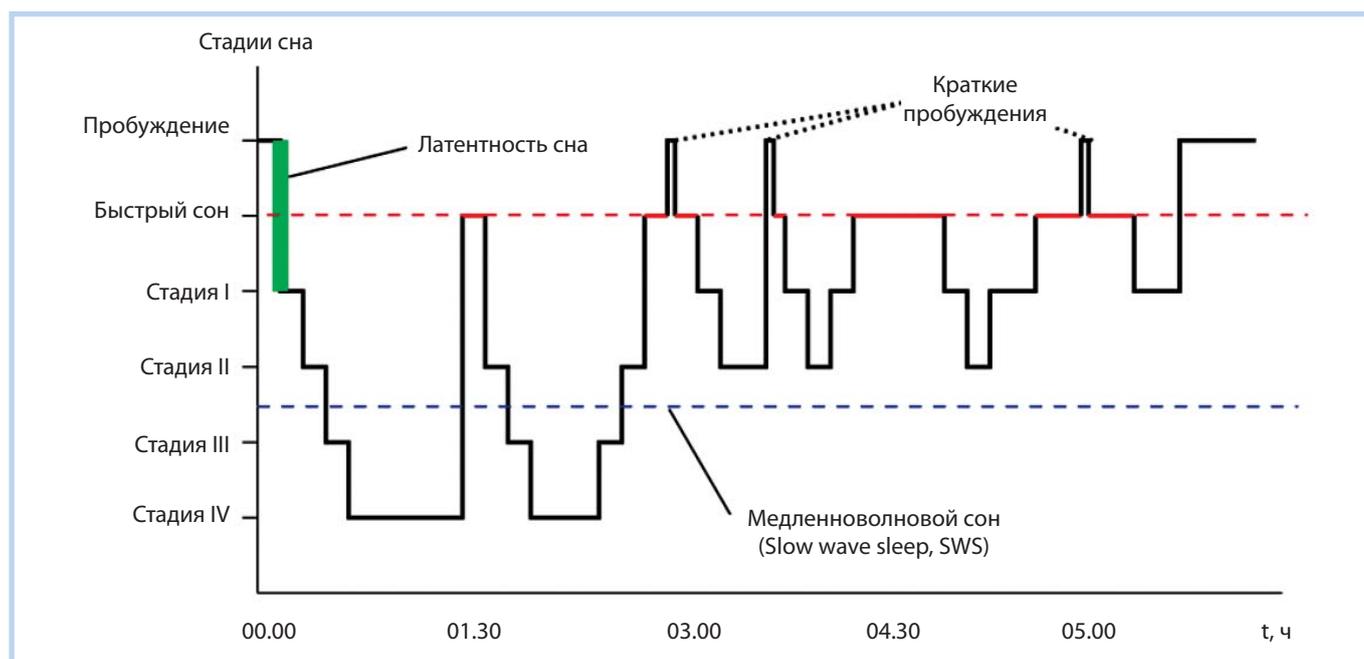
Обоснование

Поиски способов охарактеризовать неоднородную структуру сна осуществлялись еще до начала эпохи электрофизиологии. Так, Эрнст Кохльшюттер (Ernst Kohlschütter) в 1863 г., применяя акустические стимулы различной интенсивности и наблюдая возможность пробуждения после их воздействия, построил кривую, отражавшую изменения глубины сна в течение ночи [1]. Первооткрыватель метода электроэнцефалографии (ЭЭГ) Ганс Бергер (Hans Berger) отметил изменения электрофизиологической активности в фазах сна и бодрствования [2]. В 1930 г. было введено понятие сигмы-диапазона (12–16 Гц) для описания сонных веретен и предложено пять различных стадий сна [3]. Открытие сна с быстрыми движениями глаз в 1953 г. [4] положило основание ставшей на сегодняшний день классической системе анализа сна, основанной на применении электроокулограммы (ЭОГ), а затем и электромиограммы (ЭМГ) совместно с ЭЭГ. Для расшифровки такой

полиграфической записи (полисомнограмма, ПСГ) производилась классификация каждого 30-секундного фрагмента (эпохи) по отношению к стадии бодрствования, четырем стадиям медленного сна и одной стадии парадоксального сна. По имени разработчиков (Rechtschaffen и Kales, 1968) эта система получила название R&K [5]. На сегодняшний день данная система является «золотым стандартом» в сомнологии, хотя и претерпела небольшие изменения в части выделения моментов мышечного движения и опционального объединения стадий медленного сна N3 и N4 в одну.

По результатам классификации 30-секундных фрагментов строится гипнограмма (рис. 1), характеризующая паттерны и смену стадий сна в течение всего времени записи.

Для неврологически здоровых пациентов повсюду глубоко корректировать эту систему нет, хотя во многом она основана на ручном анализе «бумажной» ЭЭГ, и даже сами 30-секундные интервалы

Рис. 1. Пример гипнограммы, построенной согласно методу R&K

обязаны своим происхождением бумагопротяжному механизму 1930-х гг., нарезавшему ленту именно на 30-секундные участки. Однако для пациентов с хроническими нарушениями сознания (ХНС), такими как вегетативное состояние (ВС; синдром ареактивного бодрствования) и состояние минимального сознания (СМС), данный метод недостаточно информативен. В связи с существенно измененной фоновой мозговой активностью пациентов, чаще всего представляющей собой ритм, замедленный до дельта- или тета-диапазона, или же сильно уплотненный ритм, выделение общепринятых стадий сна в большинстве случаев становится невозможным и нецелесообразным. Диффузные повреждения головного мозга и, как следствие, отсутствие кортикальной активации, зачастую приводят к невозможности обнаружения таких важных паттернов сна, как сонные веретена и К-комплексы с поверхности скальпа. Более того, необходимость отнесения фрагмента исключительно к известным стадиям сна стирает различия между фрагментами, которые могут быть важны для анализа сна пациентов с нарушениями сознания. Даже для неврологически здоровых пациентов гипнограмма, с точки зрения обработки сигнала, представляет собой грубую дискретизацию по времени и амплитуде и разбивает непрерывный, по сути, процесс на ряд семантических стадий. Для пациентов со значительными неврологическими нарушениями обратное восстановление сигнала, т.е. получение верного представления о реальной мозговой активности по имеющейся гипнограмме, становится невозможным, и возникает ситуация, когда

используемое для анализа представление сигнала не отвечает исходному сигналу. Эти соображения ставят вопрос о применимости метода гипнограмм у пациентов с ХНС и приводят к необходимости поиска методов анализа сна, если не заменяющих, то дополняющих традиционные.

Теме сна у пациентов с нарушением сознания посвящено множество публикаций. Основные результаты, согласно литературным данным открытой печати, сведены в табл. 1.

D. Rossi Sebastiano и соавт. в 2017 г. проанализировали с помощью ПСГ 49 пациентов в ВС и 36 пациентов в минимальном сознании, где отметили снижение амплитуды сигнала в ночное время у 19 человек из 49, применив данный паттерн как маркер сна. Медленный сон был зафиксирован у 23% в ВС и у 42% в малом сознании, сонные веретена были детектированы у 5% пациентов в ВС и у 8% в СМС. Быстрый сон был обнаружен только у 3 пациентов в ВС из 49 [6].

U. Malinowska и соавт. в 2013 г. с помощью собственной автоматической программы проанализировали наличие паттернов сна у 31 пациента, 20 из которых находились в СМС и 11 в ВС. Согласно выводам данной группы, сонные веретена встречались у 27% пациентов в ВС и у 75% в СМС, сменяемость стадий была обнаружена у 9 и 80% соответственно; стадии поверхностного и глубокого сна у пациентов в ВС детектированы не были в отличие от пациентов с минимальным уровнем сознания (70%). По наличию паттернов сна с привязкой к этиологии в данном исследовании были получе-

Таблица 1. Основные результаты исследования сна у пациентов с нарушениями сознания

Публикация	Число пациентов, <i>n</i>	Медленный сон, чел.	Быстрый сон, чел.	Сонные веретена / К-комплексы, чел.	Нормальный (циклический) паттерн сна, чел.
Gordon, Oksenberg (1993)	6	N1 — 13 N2 — 14 N3 — 9	10	5	3
D'Aleo (1994), a	30	-	-	13	-
D'Aleo (1994), б	20	20	20	20	20
Giubilei (1995)	10	9	9	9	9
Oksenberg (2000)	9	9	9	9	9
Oksenberg (2001)	11	-	11	-	-
Isono (2002)	12	6	Нет	Нет	8
Alekseeva и др. (2010)	64	-	-	-	38
Arico и др. (2016)	8	Нет	1	2 / 2	5
Arnaldi и др. (2015)	20	Нет	3	17	17
Bedini и др. (2015)	27	21	9	27	27
Cologan и др. (2013)	10	4	3	4	3
de Biase и др. (2014)	27	Нет	4	15/22	22
Forgacs и др. (2014)	8	2	2	4/5	5
Landsness и др. (2011)	5	Нет	Нет	Нет	Нет
Kang и др. (2014)	56	-	-	24	24
Rossi Sebastiano и др. (2015)	85	-	-	-	65

Примечание. Прочерк означает отсутствие в указанной статье информации о данном феномене.

ны следующие результаты: у пациентов с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) веретена обнаружались в 78% случаев, при нетравматической этиологии повреждения — только в 22%. Цикличность сна (сменяемость стадий) была определена у 71 и 29% пациентов соответственно [7].

Y. G. Pavlov с соавт. проанализировали ночной сон у 15 пациентов в ВС. Стадия N1 наблюдалась у 13 пациентов, стадия N2 — у 14, стадия N3 — у 9, REM-сон — у 10. Веретена низкой плотности были обнаружены у 5 пациентов. У 3 пациентов наблюдались все перечисленные выше явления. Только у 1 пациента с диффузной дельта-активностью во всех отведениях отсутствовала четкая дифференциация между сном и бодрствованием. В одном случае наблюдалась картина приближенной к нормальной смены стадий и фаз сна. В целом сон характеризовался частыми пробуждениями, во второй стадии зачастую присутствовали К-комплексы [8].

В исследовании 2020 г. I. Mertel и соавт. были проанализированы циклы сон-бодрствование с помощью ПСГ и видеомониторинга у 16 пациентов в ВС и 16 пациентов в СМС. Отмечается, что только один пациент не имел поведенческих и электрофизиологических признаков сна. Было продемонстри-

ровано, что пациенты в ВС и СМС около 50% времени суток проводят с закрытыми глазами, причем для пациентов в СМС более характерен ночной сон, а для пациентов в ВС — дневной. Пациенты в ВС в среднем спали 311 (±184) мин, пациенты в СМС — 405 (±185) мин, что меньше длительности сна в контрольной группе — 464 (±98) мин. Веретена были обнаружены у 6 пациентов в ВС и у 11 в СМС, медленный сон присутствовал практически у всех пациентов за исключением 2 пациентов в ВС и 2 в СМС, REM-сон был детектирован у 9 пациентов в ВС и 14 в СМС [9].

Среди используемых методов для анализа сна у пациентов с нарушениями сознания чаще всего применяется ПСГ, иногда ЭЭГ, при этом в большинстве случаев продолжительность записей составляет чуть менее суток (так называемая ночная ПСГ), реже (хотя такой вариант является более предпочтительным) используются 24-часовые записи. Одним из методов, учитывающих изменения частотного состава сигнала ЭЭГ в течение всего периода сна и тем самым позволяющих более детально детектировать изменения в цикле сон-бодрствование, является метод построения спектрограмм с помощью оконного дискретного преобразования Фурье.

Метод дискретного преобразования Фурье с окнами в виде вытянутых сфероидальных последовательностей

На сегодняшний день одним из самых распространенных инструментов для компьютерной обработки ЭЭГ повсеместно признается спектральный анализ [10], целью которого является построение функции распределения мощности сигнала в зависимости от частоты, т.е. спектральной плотности мощности (СПМ). Для этого используется преобразование Фурье, ставящее в соответствие непрерывному во времени бесконечному сигналу другую непрерывную бесконечную функцию, описывающую коэффициенты разложения исходного сигнала на элементарные составляющие — гармонические колебания. Для дискретных во времени (в т.ч. цифровых) сигналов используется дискретное преобразование Фурье. Если сигнал имеет нестационарную природу, т.е. его СПМ меняется со временем, то построение только одного распределения мощности для такого сигнала будет недостаточно информативно. В этом случае используется оконное преобразование Фурье, непрерывное или дискретное в зависимости от вида исходного сигнала, которое позволяет рассчитывать СПМ в различные моменты времени с помощью движущегося окна данных. Таким образом, результат оконного преобразования Фурье является функцией времени, частоты и амплитуды сигнала. График СПМ, построенный таким методом, носит название спектрограммы (рис. 2) и отражает изменения частотного состава сигнала во времени. Горизонтальная ось спектрограммы представлена осью времени, вертикальная — частотным диапазоном, значения СПМ (амплитуда) в дБ отражена с помощью цветовой шкалы.

При использовании оконного преобразования Фурье следует учитывать, что ограничение интервала анализа равносильно произведению исходного сигнала на оконную функцию, и, следовательно, полученная СПМ будет отражать не спектр самого сигнала, но спектр данного произведения. В случае самого простого прямоугольного окна это приводит

к значительному «растеканию» спектра и маскированию низкоамплитудных составляющих относительно высокими значениями боковых лепестков. Для борьбы с этим явлением применяют окна в виде более гладких функций, собственные спектры которых имеют более широкий главный лепесток и низкий уровень боковых лепестков. К таким окнам относят окна Ханна, Хэмминга, Кайзера, Велча и пр. Однако полностью избежать растекания спектра таким способом невозможно, что делает результат применения оконного преобразования Фурье для анализа существенно нестационарного ЭЭГ-сигнала недостаточно точным.

Оптимальным выходом из данного положения является последовательное применение к исходному сигналу нескольких взаимно ортогональных окон с последующим усреднением полученных спектров (рис. 3). Такие окна в литературе носят название дискретных вытянутых сфероидальных последовательностей (*discrete prolate spheroidal sequence, DPSS*), или последовательностей Слепяна (*Slepian sequences*) [11]. В результате получим сглаженную спектрограмму, учитывающую при этом основные изменения спектрального состава, поскольку посредством каждого ортогонального окна рассчитывается СПМ, не коррелирующая с остальными, как если бы полученные с помощью свертки с каждым из окон фрагменты данных были независимыми друг от друга отдельными записями. Это определяет преимущество рассматриваемого метода не только перед оконным преобразованием Фурье, но и перед вейвлет-анализом.

Основы этого метода, носящего в англоязычной литературе название «*multitaper*», заложил еще в 1980-х гг. D. Thomson [12], однако в силу относительно низкого уровня развития компьютерной техники метод имел ограниченное применение. Сегодня построение так называемых гипноспектрограмм вновь привлекает внимание исследователей, поскольку метод лишен вышеперечисленных недостатков, свойственных традиционному методу анализа сна с помощью построения гипнограмм по системе R&K.

Рис. 2. Спектрограмма ночного сна (гипноспектрограмма) здорового добровольца

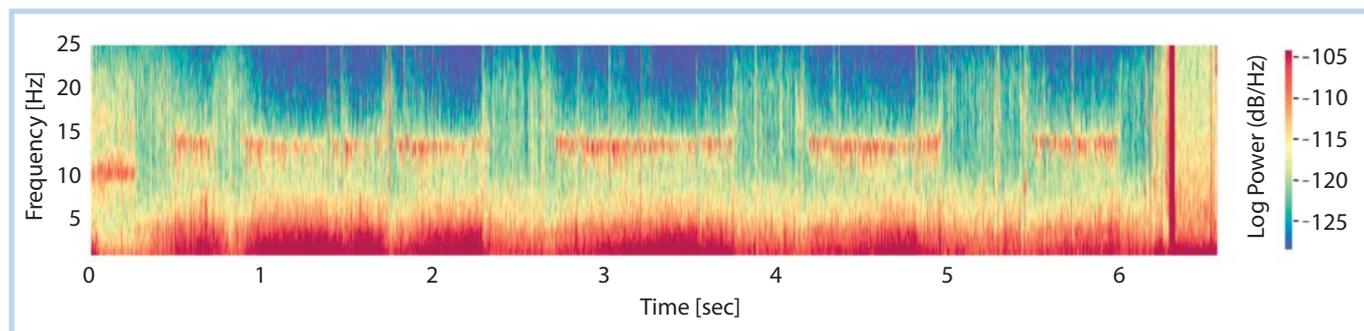
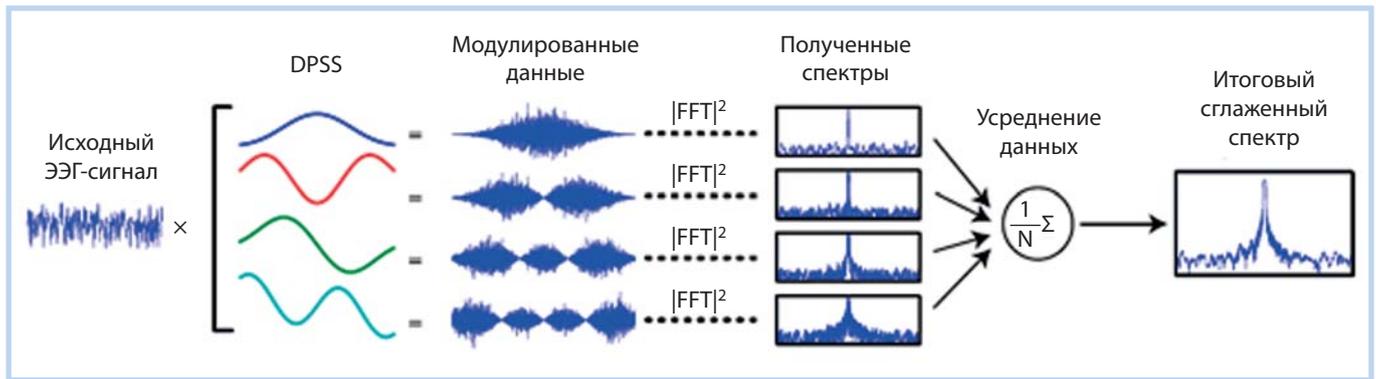


Рис. 3. Схема применения дискретного преобразования Фурье с использованием последовательностей Слепяна



В исследовании М. Prerau [13] было показано, что уменьшенная дисперсия спектрограммы, построенная с применением нескольких ортогональных окон, может выявить различия в ЭЭГ сна, которые практически незаметны в спектрограмме, построенной с использованием одного окна Хеннинга. В частности, при сравнении поздней стадии N2 и ранней стадии N3 многооконная спектрограмма показала устойчивые, статистически значимые различия в мощности ЭЭГ на многих частотах, тогда как спектрограмма с одним окном не показала четкой значимой частотной структуры. Таким образом, низкая дисперсия многооконной спектральной оценки значительно облегчает идентификацию существенных особенностей нейрональной активности и архитектуры сна в ЭЭГ.

Немаловажно также, что использование спектрограмм позволяет избежать субъективизма в оценке стадий сна, неизбежного при анализе паталогической активности, поскольку фрагменты записи, не укладывающиеся в стандартные критерии и не имеющие собственных критериев отнесения их к той или иной стадии сна, оцениваются исходя из понимания конкретного нейрофизиолога, выполняющего анализ. Если для здоровых пациентов среднее расхождение между результатами построения гипнограмм тренированными нейрофизиологами составляет около 20% [10], то для пациентов с нарушениями сознания этот уровень значительно выше, если вообще поддается оценке.

Цель исследования — изучение спектрального состава ЭЭГ сна у пациентов с хроническим нарушением сознания методом дискретного преобразования Фурье с окнами в виде вытянутых сфероидальных последовательностей.

Методы

Условия проведения

В настоящем исследовании спектрального состава ЭЭГ сна приняли участие 32 пациента ФГБНУ ФНКЦ РР (табл. 2).

Критерии соответствия

Критерии включения предполагали наличие нарушений сознания вследствие тяжелых повреждений головного мозга различной этиологии, таких как ЧМТ, аноксическое поражение головного мозга (глобальная ишемия), сосудистые катастрофы и осложнения нейрохирургических операций с нарушением сознания до ВС и СМС. Возраст пациентов составлял от 18 до 70 лет с учетом разбивки на группы. Время от события, повлекшего нарушение сознания, составляло не менее 1 мес.

К **критериям исключения** относили повреждения ствола головного мозга, левополушарные ишемические инсульты, эпилепсию, гемодинамическую нестабильность, искусственную вентиляцию легких на момент исследования, психические заболевания (например, шизофрению) в анамнезе пациента, продолженный рост новообразования головного мозга, а также возраст пациента более 70 лет. Никто из пациентов, принимавших участие в исследовании, постоянно не получал транквилизаторов, барбитуратов, антипсихотиков, антидепрессантов или β-адреноблокаторов.

Описание медицинского вмешательства

В первый день исследования группой сертифицированных неврологов уровень сознания пациентов был оценен по шкале CRS-R согласно руководству по применению и балльной оценке CRS-R [14]. Учитывая флуктуации шкальных оценок, что в целом характерно для пациентов с нарушениями сознания, повторное оценивание проводилось дважды — в середине исследования и по его завершении (см. табл. 2).

Для исключения повреждений ствола головного мозга и подтверждения диагностики синдромов ВС и СМС были проведены компьютерные и/или магнитно-резонансные томографические исследования.

Не менее чем через 3 мес от начала исследования на каждого пациента были собраны катamnестиче-

Таблица 2. Демографические и клинические данные пациентов, включенных в исследование

№ п/п	Возраст / пол	Этиология	Продолжительность заболевания, мес	Первичная/повторная в середине исследования/повторная в конце исследования оценка по шкале CRS-R							Уровень сознания	Исход заболевания через 3 мес от начала исследования	Тип спектра	
				слуховой функции	зрительной функции	двигательной функции	вербальной функции	коммуникации	бодрствования	общая сумма баллов				
1	24/ж	САК	5	1/1/1	2/1/2	1/1/1	1/1/1	0/0/0	0/0/0	2/2/2	7/6/7	СМС-	СМС-	Монофазный
2	25/м	ЧМТ	1	2/2/2	3/4/3	3/2/2	0/0/1	0/0/0	0/0/0	2/3/2	10/11/10	СМС+	Сознание	Трехфазный
3	62/м	ЧМТ	7	1/1/1	2/2/2	3/3/2	0/0/0	0/0/0	0/0/0	2/2/2	8/8/7	СМС-	Смерть	Монофазный
4	32/м	ЧМТ	4	2/2/2	4/3/4	2/2/2	0/1/0	0/0/0	0/0/0	3/3/3	11/10/11	СМС+	Сознание	Трехфазный
5	21/м	ЧМТ	2	1/1/1	1/2/2	1/2/2	1/1/0	0/0/0	0/0/0	2/2/2	6/8/7	СМС-	СМС-	Монофазный
6	45/м	АПГМ	8	1/1/1	0/0/0	2/1/1	0/1/1	0/0/0	0/0/0	2/2/2	5/4/4	ВС	ХВС	Монофазный
7	18/м	ЧМТ	8	1/1/1	1/1/1	1/1/1	1/1/0	0/0/1	0/0/1	2/2/3	6/6/9	СМС-	Смерть	Монофазный
8	67/ж	САК	9	1/1/1	1/1/1	2/1/2	1/1/1	0/0/0	0/0/0	2/2/2	7/6/7	ВС	ХВС	Монофазный
9	44/ж	АПГМ	3	0/0/0	0/0/0	0/1/1	0/0/0	0/0/0	0/0/0	1/1/1	1/2/2	ВС	СМС-	Монофазный
10	50/м	ЧМТ	7	0/1/2	0/1/3	1/2/2	1/1/1	0/1/1	0/1/1	0/1/2	2/7/11	СМС-/СМС+	СМС+	Монофазный
11	60/м	ПОВ	3	1/0/1	2/1/2	1/2/1	1/1/1	0/0/0	0/0/0	2/2/2	7/6/7	СМС-	Смерть	Монофазный
12	62/ж	ОНМК	2	1/1/3	1/2/3	1/1/3	1/1/2	0/0/1	0/0/1	2/2/2	6/7/14	ВС/СМС+	СМС+	Двухфазный
13	49/м	ЧМТ	7	1/1/3	1/1/3	0/1/3	0/1/0	0/1/1	0/1/1	2/1/3	4/7/13	ВС/СМС-	СМС+	Двухфазный
14	39/ж	ЧМТ	7	2/2/2	2/2/2	3/2/3	1/1/1	0/0/0	0/0/0	2/2/2	10/9/10	СМС-	СМС+	Монофазный
15	60/ж	АПГМ	38	1/1/1	1/1/0	1/1/2	0/0/1	0/0/0	0/0/0	1/1/2	4/4/6	ВС	Смерть	Монофазный
16	36/м	АПГМ	7	1/1/1	1/1/1	2/1/1	0/1/0	0/0/0	0/0/0	2/2/2	6/6/5	ВС	ХВС	Монофазный
17	58/м	ЧМТ	4	1/1/1	1/1/1	1/1/1	0/1/1	0/0/0	0/0/0	2/2/2	5/6/6	ВС	Смерть	Монофазный
18	29/м	ЧМТ	7	3/3/3	4/4/4	4/4/5	1/1/1	1/1/1	1/1/1	3/3/3	16/16/17	СМС+	Выход из СМС	Трехфазный
19	63/ж	САК	5	1/1/2	1/1/2	0/1/2	0/1/0	0/1/1	0/1/1	2/1/3	4/7/10	ВС/СМС-	Выход из СМС	Двухфазный
20	52/м	САК	3	1/0/0	0/0/0	1/1/1	0/0/0	0/0/0	0/0/0	2/2/2	4/3/3	ВС	Смерть	Монофазный
21	60/ж	ПОВ	4	1/1/2	0/1/2	2/2/2	0/0/0	0/0/0	0/0/0	1/2/2	4/6/6	ВС	ХВС	Монофазный
22	37/ж	ЧМТ	2	1/2/2	0/2/2	2/2/2	0/0/0	0/0/0	0/0/0	1/2/2	4/8/8	ВС/СМС+	СМС+	Двухфазный
23	42/м	АПГМ	4	1/1/3	2/0/4	2/2/5	0/0/1	0/0/1	0/0/1	2/2/3	7/6/17	СМС-	Выход из СМС	Монофазный
24	55/м	ЧМТ	3	1/1/1	1/1/0	1/1/2	0/0/1	0/0/0	0/0/0	1/1/1	4/4/5	ВС	ХВС	Монофазный
25	66/ж	АПГМ	4	0/1/0	0/1/1	1/1/1	1/0/1	0/0/0	0/0/0	0/1/0	2/4/3	ВС	ХВС	Монофазный
26	39/м	АПГМ	5	0/1/1	1/1/1	1/1/1	1/1/1	0/0/0	0/0/0	0/1/0	3/5/4	ВС	ХВС	Монофазный
27	30/м	ЧМТ	1	0/1/0	1/0/1	1/2/1	1/1/1	0/0/0	0/0/0	0/2/0	3/7/3	ВС	ХВС	Монофазный
28	31/м	АПГМ	3	1/3/1	1/0/1	1/2/2	0/1/1	0/2/0	0/2/0	2/2/2	5/9/7	ВС	ХВС	Монофазный
29	55/ж	АПГМ	3	0/0/0	1/0/1	1/1/1	1/1/1	0/0/0	0/0/0	0/1/0	3/3/3	ВС	ХВС	Монофазный
30	25/м	ЧМТ	1	1/3/1	1/1/1	1/3/2	0/1/1	0/2/0	0/2/0	2/2/2	5/11/7	ВС	СМС+	Монофазный
31	60/м	АПГМ	6	1/0/0	0/0/0	1/1/1	0/0/0	0/0/0	0/0/0	2/2/2	4/3/3	ВС	ХВС	Монофазный
32	28/м	ЧМТ	3	1/2/3	2/1/4	2/2/5	1/1/1	0/0/1	0/0/1	2/2/3	8/8/17	СМС-	Выход из СМС	Монофазный

Примечание. м — мужской пол, ж — женский пол, ЧМТ — черепно-мозговая травма, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, АПГМ — аноксическое поражение головного мозга, САК — субарахноидальное кровоизлияние, ПОВ — последствия оперативного вмешательства, ХВС — хроническое вегетативное состояние.

ские данные для оценки исхода заболевания, выживаемости пациентов и прогностической значимости полученных в исследовании результатов. Катамнестические диагнозы выставлялись согласно следующим принципам. Учитывая рекомендации [15], по прошествии 3 мес от даты события, повлекшего нарушение сознания у пациентов в ВС нетравматического генеза, и 12 мес у пациентов в ВС травматического генеза при отсутствии положительных изменений состояния сознания выставлялся диагноз «хроническое вегетативное состояние» (ХВС). Термины «перманентное» и «персистирующее» ВС не использовались как устаревшие. Для СМС статус хронизации не подчеркивался [15]. Также в качестве одного из исходов использовался статус «выход из СМС», предполагающий отчетливое функционально значимое поведение со стороны пациента, т.е. способность выполнять действия, позволяющие ему достаточно эффективно взаимодействовать с окружающим миром. Данные катамнеза приведены в табл. 2.

Обработка данных

Для спектрального анализа ЭЭГ сна использовались данные ПСГ, полученные в течение ночи — с вечера предыдущего дня до утра следующего дня. Данные были получены с помощью системы SOMNOscreen™ plus. Регистрация ЭЭГ осуществлялась с помощью шести электродов Ag/AgCl, размещенных в соответствии со стандартной системой 10/20. В качестве ЭОГ использовали два канала в перекрестном монтаже. Один канал использовался для регистрации подбородочной ЭМГ. Во время записи импедансы ПСГ электродов поддерживались на уровне не выше 5 кОм.

Для построения гипноспектрограмм, визуализации данных и результатов исследования использовалось программное обеспечение, написанное на языке программирования Python, с использованием таких библиотек, как NumPy, scipy, matplotlib, mne, yasa [16].

Для определения числа окон использовалось соотношение [13]:

$$L=[2TW]-1, (1)$$

где L — число окон, $[2TW]$ — округленное до ближайшего целого числа двойное произведение временной протяженности окна на половину диапазона частотного интервала.

Для интегральной оценки ночного сна пациентов с ХНС длина окна принималась равной $N=5$ с, частотное разрешение $\Delta f=1$ Гц, число окон, согласно формуле (1), $L=9$.

Полный рассматриваемый диапазон частот составил от 0,5 до 35 Гц.

Для построения гипноспектрограмм использовались центральные и оксипитальные каналы как наиболее информативные с точки зрения наличия характерных графоэлементов сна.

Для верификации анализа по гипноспектрограмме определяли быстрые движения глаз по полученной кривой ЭОГ, далее осуществлялся автоматизированный поиск сонных веретен и К-комплексов, рассчитывалась средняя за 30-секундный интервал амплитуда сигнала ЭМГ. Для поиска графоэлементов использовалось программное обеспечение с открытым исходным кодом Sleep [17].

Этическая экспертиза

Информированное согласие с разъяснением деталей исследования получено во всех случаях. Так как заведомо известно, что пациенты не в состоянии выразить своё согласие на участие в исследовании, документ о согласии заверен тремя подписями присутствующих сотрудников ФГБНУ ФНКЦ РР (протокол № 2/20 от 10.06.2020).

Исследование выполняется согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, утвержденной на 18-й Генеральной Ассамблее ВМА (Хельсинки, Финляндия, июнь 1964), с изменениями 59-й Генеральной Ассамблеи ВМА (Сеул, октябрь 2008); Конституции РФ, ст. 21; Основам законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан; приказам и инструкциям Минздрава РФ.

Статистический анализ

Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись с использованием программы STATISTICA 10 (разработчик StatSoft Inc.).

Количественные данные представлены в виде медианы и квартилей (25–75% границы интерквартильного отрезка). Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Для проверки характера распределения интервальных переменных использовали непараметрический тест Колмогорова–Смирнова. Анализ статистической значимости различий количественных признаков для двух независимых групп выполнен с помощью W -критерия Вилкоксона. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический метод — расчет

коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Значения коэффициента корреляции интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока для оценки направления и силы корреляционной связи.

Результаты

Объекты (участники) исследования

В исследовании спектрального состава ЭЭГ сна приняли участие 32 пациента ФГБНУ ФНКЦ РР. Средний возраст пациентов на момент события, повлекшего нарушение сознания, составил $43,93 \pm 15$ лет.

По уровню сознания 16 (50%) пациентов находились на момент окончания исследования в ВС, 10 (31,2%) — в СМС «минус» (СМС-) и 6 (18,8%) — в СМС «плюс» (СМС+). По этиологии заболевания 15 (47%) пациентов имели диагноз черепно-мозговой травмы, 10 (31,2%) — аноксическое поражение головного мозга, 4 (12,5%) — субарахноидальное кровоизлияние, 2 (6,2%) — последствия оперативного вмешательства на головном мозге, 1 (3,1%) — острое нарушение мозгового кровообращения (инфаркт головного мозга) (рис. 4).

Основные результаты исследования

При первой оценке по шкале CRS-R медианное значение количества баллов составило 5,0 (разброс значений от 1 до 16) с наиболее часто встречающейся оценкой 4 балла. При второй оценке медианное значение составило 6 баллов с разбросом значений

от 2 до 16 и наиболее частым значением 6 баллов. При третьей оценке данные показатели составили 7 (разброс 2–16) и 7 баллов соответственно.

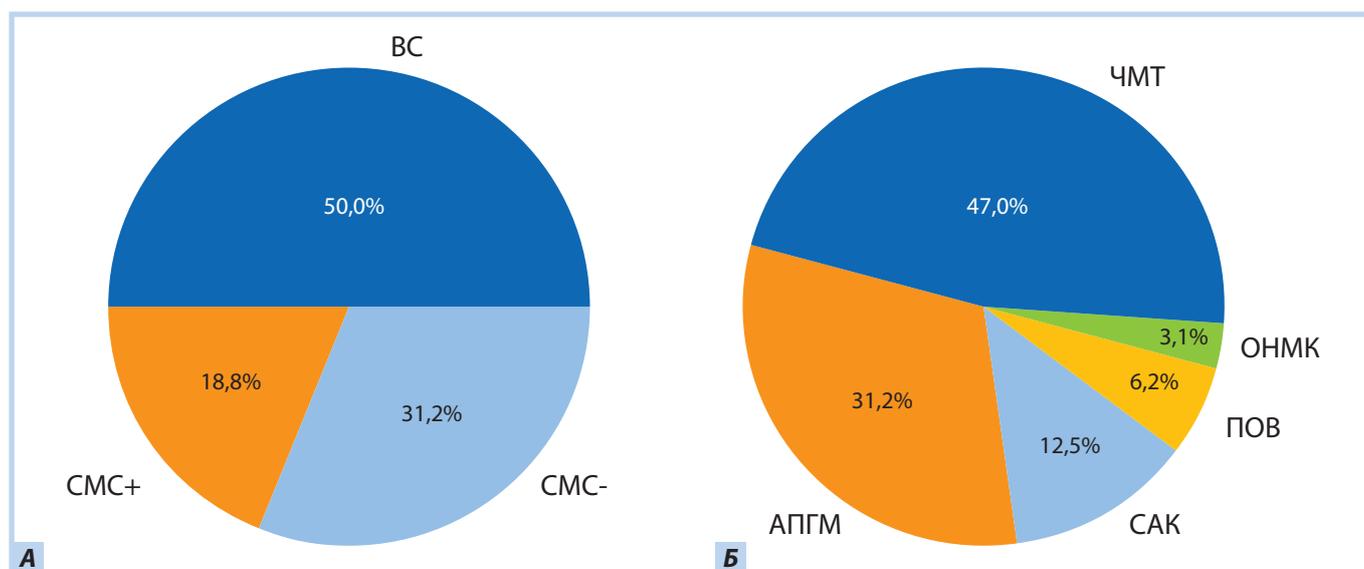
Средняя продолжительность заболевания на момент начала исследования составила 5,5 мес при среднеквадратичном отклонении (SD) 6,34.

Анализ гипноспектрограмм

Анализ полученных гипноспектрограмм пациентов с ХНС проводился согласно следующим принципам (рис. 5).

1. Стадия пробуждения (W) определялась как участок спектрограммы со значительным количеством артефактов движения (т.е. повышенной активностью во всем рассматриваемом диапазоне частот) и/или доминированием альфа-ритма (при наличии). У пациентов со значительным дефицитом, у которых альфа-ритм, даже замедленный, полностью отсутствует, пробуждение может определяться как относительное ускорение активности и/или появление в записи волн в диапазоне от 15 до 25 Гц, вызванных забросом мышечных артефактов в ЭЭГ. Дополнительно могут определяться движения глаз и артефакты моргания на ЭОГ, относительно высокие значения амплитуды ЭМГ.
2. Стадия N1 определялась резким исчезновением альфа-ритма (при наличии) и артефактов движения, замедлением активности по сравнению со стадией N2.

Рис. 4. Демографические данные участников исследования: А — распределение пациентов по уровню сознания, Б — распределение пациентов по этиологии



Примечание. ВС — вегетативное состояние, СМС+/СМС- — состояние минимального сознания плюс/минус, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПОВ — последствия оперативного вмешательства, АПГМ — аноксическое поражение головного мозга, САК — субарахноидальное кровоизлияние.

Рис. 5. Трехчасовой фрагмент гипноспектрограммы здорового добровольца

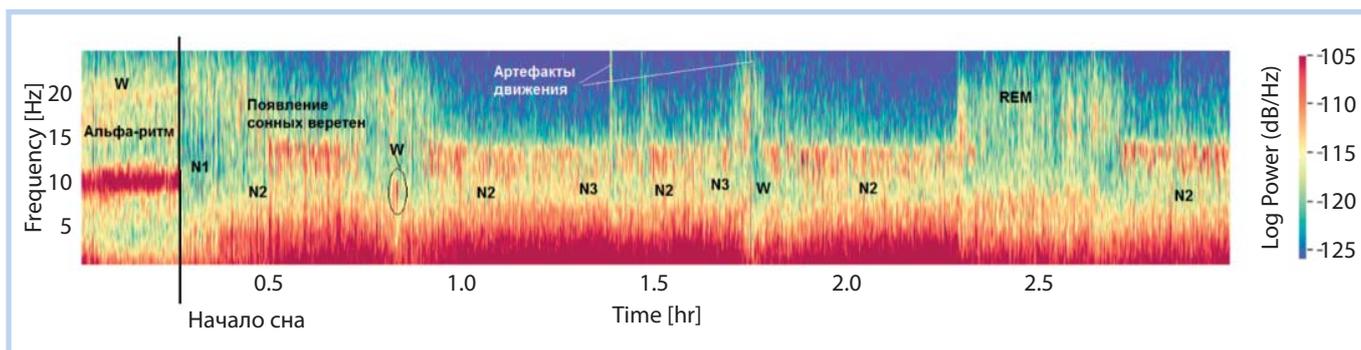
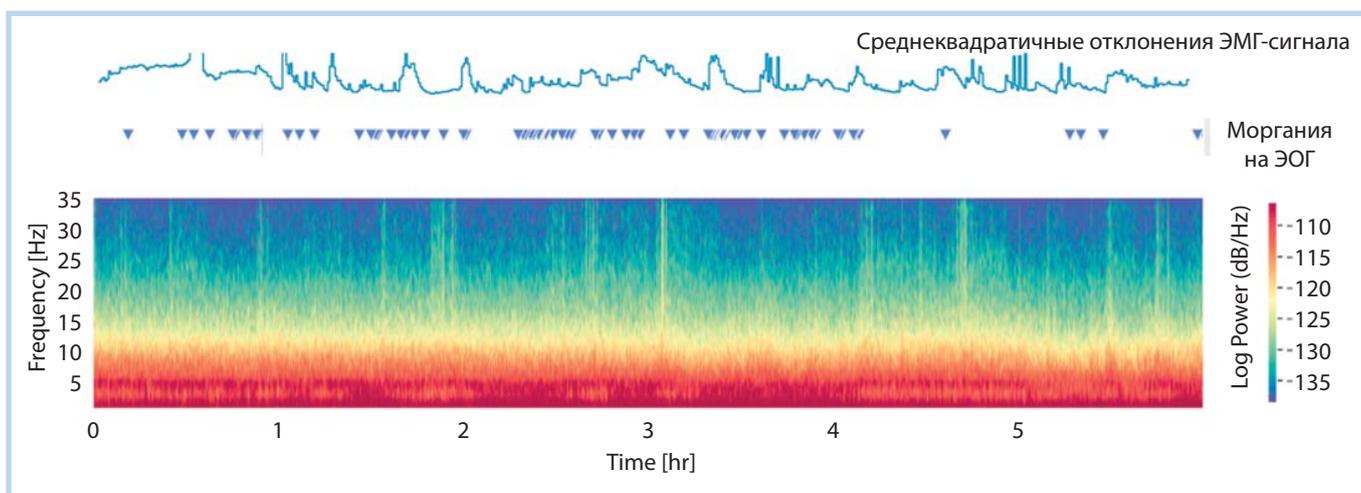


Рис. 6. Шестичасовой фрагмент монофазного спектра пациента 3



3. Стадия N2 в целом характеризовалась появлением сонных веретен, отсутствием артефактов движения. Следует отметить, что стадии N1 и N2 у пациентов с ХНС не всегда возможно отличить друг от друга (например, при отсутствии на ЭЭГ сонных веретен и К-комплексов) [18, 19], поэтому у участников исследования определялась интегральная стадия N1–2. На ЭМГ — отсутствие резких скачков амплитуды. На ЭОГ — медленные движения глаз.
4. Стадии N3 и N4 определялись как интегральная стадия N3–4 со значительным преобладанием активности в дельта-диапазоне.
5. REM-сон определялся десинхронизированной активностью широкого диапазона частот на спектрограмме, снижением амплитуды ЭМГ и наличием быстрых движений глаз на кривой ЭОГ.

Согласно вышеописанному подходу, результаты обработки полисомнограмм участников эксперимента разделились на три основные категории — монофазный, двух- и трехфазный спектры.

Монофазный спектр характеризуется отсутствием смены стадий на гипноспектрограмме: неизмен-

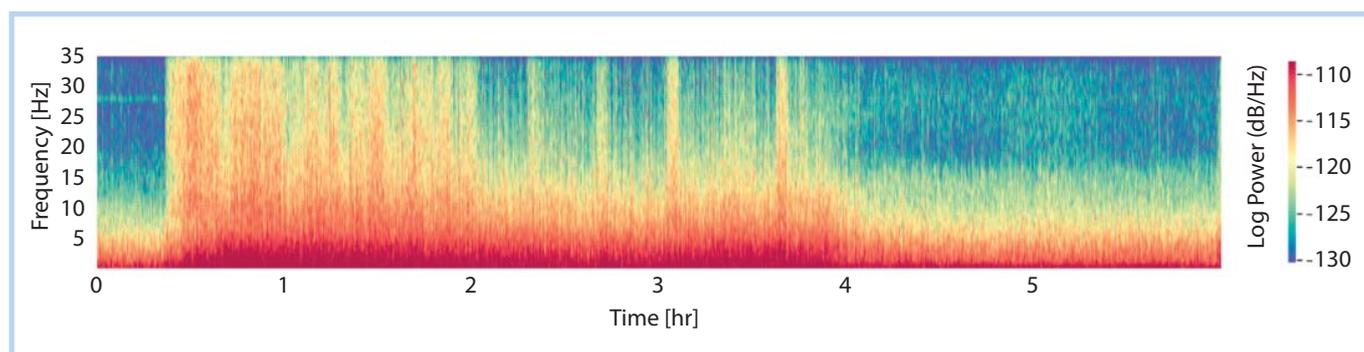
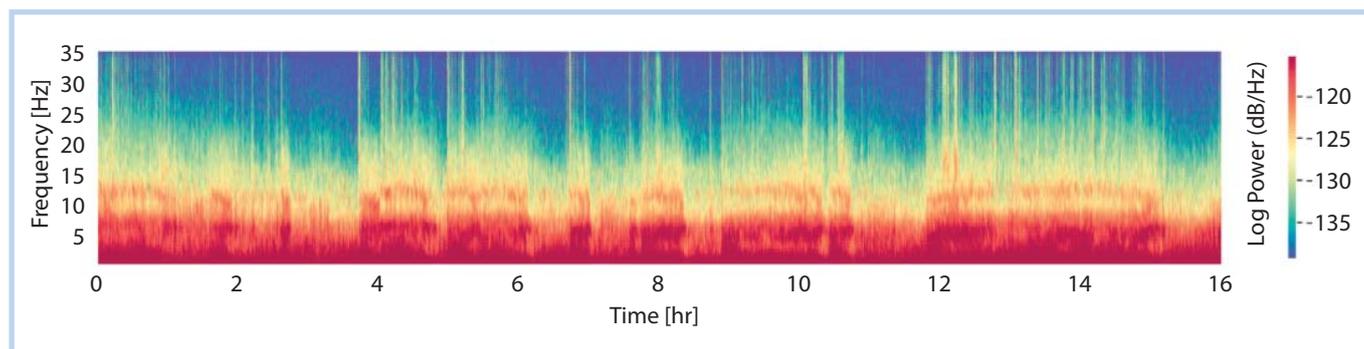
ная или незначительно меняющаяся СПМ на протяжении всего времени записи (рис. 6). В таком спектре выделить моменты несомненного бодрствования возможно только по наличию клинических признаков сна-бодрствования. За неимением видеорегистрации в качестве таковых нами были выделены артефакты моргания на кривой ЭОГ (синие метки сверху на рис. 6).

Двухфазный спектр характеризуется явной сменной двух фаз на гипносомнограмме, которые могут пониматься как смена сна и бодрствования. Чаще всего это более «быстрый» и более «медленный» спектр (рис. 7).

В трехфазном спектре можно различить не только смену сна и бодрствования, но и смену стадий N1–2 и N3–4 в виде нарастания медленноволновой активности при переходе от N1–2 к N3–4 (рис. 8).

Результаты классификации полученных спектров приведены в табл. 2.

Видно, что трехфазный спектр отмечается всего у 3 (9% общего числа) пациентов с черепно-мозговой травмой и баллами по шкале CRS-R от 10 до 17. Двухфазный спектр — у 4 (12,5%) пациентов, из которых

Рис. 7. Шестичасовой фрагмент двухфазного спектра пациента 13**Рис. 8.** Шестнадцатичасовой фрагмент трехфазного спектра пациента 18

2 с ЧМТ, 1 с субарахноидальным кровоизлиянием, 1 с острым нарушением мозгового кровообращения. Баллы по шкале CRS-R у пациентов с двухфазным спектром находятся в диапазоне от 8 до 14.

Статистический анализ корреляции между CRS-R и структурой гипноспектрограммы выявил прямую умеренную связь с $r=0,58$ и $p<0,05$. U-критерий Манна–Уитни для группы пациентов с трехфазными спектрами свидетельствует о статистически значимых различиях на уровне $p<0,01$.

Корреляция между типом спектра и исходом заболевания умеренная, прямая ($r=0,47$ при $p<0,05$). Связь между баллами по шкале CRS-R и исходом заболевания также умеренная, прямая ($r=0,49$ при $p<0,05$).

Обсуждение

Метод показал свою эффективность, позволив классифицировать полученные результаты по числу смены фаз на гипноспектрограмме, что невозможно сделать в рамках традиционного подхода. Поскольку во всем мире в настоящее время ведется активный поиск методов и принципов анализа сна у такой категории пациентов, предлагаемый метод может занять свое место в ряду уже предложенных и использоваться как самостоятельно, так и совместно с ними.

Результаты, полученные в рамках исследования, позволяют говорить о том, что корреляция между типом спектра и баллами по шкале CRS-R, а также исходами заболевания существует и статистически подтверждается. Безусловно, исследованию присущ ряд ограничений, таких как ночная, а не суточная запись ПСГ, значительное количество артефактов в записи, что могло повлиять на полученный результат, неравномерное распределение пациентов по количеству баллов CRS-R.

Следует также принять во внимание, что для пациентов с ХНС в целом и в особенности для пациентов с монофазными гипноспектрограммами потребуются дополнительные методы регистрации клинических признаков сна–бодрствования, поскольку одной ПСГ может быть недостаточно для полного анализа сна и циркадианных ритмов. К таким признакам могут относиться моргания глазами, изменения температурной кривой, актиграфия запястья.

Однако уже по имеющимся данным можно заключить, что частое отсутствие изменения фоновой ритмики ЭЭГ во сне у пациентов с низкими баллами по шкале CRS-R и искаженность спектров у пациентов с более высокими баллами могут свидетельствовать о сильном нарушении цикла сна–бодрствования у большинства пациентов с ХНС. Стоит также добавить, что у пациентов с ЧМТ, по сравнению

с аноксической этиологией, в целом более сохранены сомнологические графоэлементы, что увязывается с их более благоприятным прогнозом в отношении восстановления сознания.

Заключение

Несомненно, консолидация сна и нормализация других циркадианных ритмов является важной составляющей как соматического здоровья пациентов в условиях реанимации, так и, возможно, станет терапевтической мишенью для восстановления когнитивности. Предпосылками для работы в этом направлении должна послужить нейропластичность, важная часть которой происходит во время сна. Это требует разработки и внедрения рекомендаций по восстановлению цикла сна-бодрствования в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

Источник финансирования

Исследование и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

Список литературы / References

- Kohlschütter EO. Messung der festigkeit des schlafes. *Zeitschrift für rationelle Medicin*. 1863;3(17): 209–253.
- Berger H. Das Elektrenkephalogramm des menschen. *Nova Acta Leopoldina*. 1929;6(38):173–309.
- Loomis AL, Harvey EN, Hobart GA. Cerebral states during sleep, as studied by human brain potentials. *J Exp Psychol*. 1937;21(2):127–144. doi: 10.1037/h0057431.
- Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science*. 1953;118(3062):273–274. doi: 10.1126/science.118.3062.273.
- Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques, and scoring systems for sleep stages of human subjects. Washington, DC: Public Health Service; 1968.
- Rossi Sebastiano D, Visani E, Panzica F, et al. Sleep patterns associated with the severity of impairment in a large cohort of patients with chronic disorders of consciousness. *Clin Neurophysiol*. 2018;129(3):687–693. doi: 10.1016/j.clinph.2017.12.012.
- Malinowska U, Chatelle C, Bruno MA, et al. Electroencephalographic profiles for differentiation of disorders of consciousness. *Biomed Eng Online*. 2013;12:109. doi: 10.1186/1475-925X-12-109.
- Pavlov YG, Gais S, Müller F, et al. Night sleep in patients with vegetative state. *J Sleep Res*. 2017;26(5):629–640. doi: 10.1111/jsr.12524.
- Mertel I, Pavlov Y, Barner C, et al. Sleep in severe disorders of consciousness: 24-h behavioral and polysomnographic recording. ResearchGate GmbH; 2020. doi: 10.1101/2020.05.21.20106807.
- Александров М.В., Иванов Л.Б., Лытаев С.А., и др. *Электрэнцефалография: руководство* / Под ред. М.В. Александрова. 3-е изд., перераб. и доп. — СПб.: СпецЛит, 2020. — 224 с. [Aleksandrov MV, Ivanov LB, Lytaev SA, et al. *Ehlektröhntsefalografiya: rukovodstvo*. Ed by M.V. Aleksandrov. 3rd revised and updated. Saint Petersburg: SpetsLit; 2020. 224 p. (In Russ.)]
- Slepian D. Prolate spheroidal wave functions, Fourier analysis, and uncertainty-V: the discrete case. *Bell Sys Tech J*. 1978; 57(5):1371–1430. doi: 10.1002/j.1538-7305.1978.tb02104.x.
- Thomson DJ. Spectrum estimation and harmonic analysis. *Proc IEEE*. 1982;70(9):1055–1096.
- Prerau MJ, Brown RE, Bianchi MT, et al. Sleep neurophysiological dynamics through the lens of multitaper spectral analysis. *Physiology (Bethesda)*. 2017;32(1):60–92. doi: 10.1152/physiol.00062.2015
- Giacino JT, Kalmar K. CRS-R coma recovery scale-revised: administration and scoring guidelines. 2006. doi: 10.5281/zenodo.3818479
- Бакулин И.С., Кремнева Е.И., Кузнецов А.В., и др. *Хронические нарушения сознания* / Под ред. М.А. Пирадова. 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Горячая линия — Телеком, 2020. — 288 с. [Bakulin IS, Kremneva EI, Kuznetsov AV, et al. *Khronicheskie narusheniya soznaniya*. Ed by M.A. Piradov. Moscow: Goryachaya liniya — Telekom; 2020. 288 p. (In Russ.)]
- Vallat R, Jajcay N. [Raphael Vallat and Nikola Jajcay] raphaelvallat/yasa: v0.3.0 (Version v0.3.0). Zenodo; 2020. doi: 10.5281/zenodo.3818479

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов

Ю. Ю. Некрасова — дизайн исследования, написание текста статьи; **М. М. Канарский** — методология, написание текста статьи; **И. В. Борисов** — статистические расчеты; **Д. С. Янкевич** — администрирование проекта, редакция текста статьи; **Д. Л. Колесов** — сбор данных, статистические расчеты; **О. Б. Лукьянец** — сбор данных, разработка ПО; **К. М. Горшков, Т. Н. Крылова, Н. Ю. Ковалёва** — сбор данных, установка полисомнографа; **Н. П. Шпичко** — обработка данных; **О. Ю. Люткин** — сбор данных, администрирование проекта; **В. В. Евстифеев** — сбор данных, редакция текста статьи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

17. Combrisson E, Vallat R, Baptiste EJ, et al. Sleep: an open-source python software for visualization, analysis, and staging of sleep data. *Front Neuroinform.* 2017;11:60. doi: 10.3389/fninf.2017.00060
18. Avantaggiato P, Molteni E, Formica F, et al. Polysomnographic sleep patterns in children and adolescents in unresponsive wakefulness syndrome. *J Head Trauma Rehabil.* 2015;30(5): 334–346. doi: 10.1097/HTR.000000000000122.
19. Nekrasova J, Kanarski M, Yankevich D, et al. Retrospective analysis of sleep patterns in patients with chronic disorders of consciousness. *Sleep Medicine: X.* 2020;2:100024. doi: 10.1016/j.sleepx.2020.100024

Информация об авторах

Канарский Михаил Михайлович [Mikhail M. Kanarskii]; адрес: 141534, Московская область, Солнечногорский район, д. Лыткино, д. 777 [address: 777, Building 1, Lytkino, Moscow region, Russia], e-mail: kanarmm@yandex.ru, SPIN-код: 1776-1160

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7635-1048>

Некрасова Юлия Юрьевна, к.т.н. [Iuliia Y. Nekrasova]; e-mail: nekrasova84@yandex.ru, SPIN-код: 8947-4230
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4435-8501>

Борисов Илья Владимирович [Ilya V. Borisov]; тел.: +7 (495) 641-30-06, e-mail: realzel@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5707-118X>

Янкевич Дмитрий Станиславович, к.м.н. [Dmitry S. Yankevich]; e-mail: yanson_d@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5143-7366>

Колесов Дмитрий Львович [Dmitry L. Kolesov]; e-mail: kolesov@fnkcrr.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8450-5211>

Лукьянец Олег Борисович [Oleg B. Lukyanets]; e-mail: lucyanec@fnkcrr.ru

Горшков Кирилл Михайлович [Kirill M. Gorshkov]; e-mail: kolesov@fnkcrr.ru, SPIN-код: 5991-9705

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5443-2330>

Шпичко Надежда Павловна [Nadezhda P. Shpichko]; e-mail: shpichko@fnkcrr.ru, SPIN-код: 5092-0536

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3289-6107>

Крылова Татьяна Николаевна [Tatyana N. Krylova]; e-mail: Krylova@fnkcrr.ru

Ковалёва Надежда Юрьевна [Nadezhda Yu. Kovaleva]; e-mail: kovalevanu@fnkcrr.ru

Люткин Олег Юрьевич [Oleg Yu. Lutkin]; e-mail: lutkin@fnkcrr.ru

Евстифеев Виталий Вячеславович [Vitaly V. Evstifeev]; e-mail: evstifeev@fnkcrr.ru