

СПЕЦИФИКА ОРГАНИЗАЦИИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ,
ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХ БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ

Роман Александрович Зорин

*Рязанский государственный медицинский университет, кафедра неврологии, нейрохирургии
и медицинской генетики, 390000, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9,
e-mail: zorin.ra30091980@mail.ru*

Реферат. При помощи логит регрессионного анализа и технологии искусственных нейронных сетей на основе данных электроэнцефалографии, экзогенных и когнитивных вызванных потенциалов, характеристик моторного и вегетативного обеспечения деятельности осуществлено исследование специфики организации физиологических функций у 235 испытуемых практически здоровых лиц и больных эпилепсией. Большее значение в решении данной задачи имели характеристики деятельности афферентных механизмов и показатели кросс-корреляционной функции электроэнцефалограмм.

Ключевые слова: эпилепсия, логит регрессионный анализ, искусственные нейронные сети, специфика комплексной организации физиологических механизмов.

THE SPECIFICITY OF ORGANIZATION
OF PHYSIOLOGICAL MECHANISMS IN PATIENTS
WITH EPILEPSY

Roman A. Zorin

Ryazan State Medical University, Department of neurology,
neurosurgery and medical genetics, 39000, Ryazan,
Vysokovoltnaya street, 9; e-mail: zorin.ra30091980@mail.ru

On the basis of electroencephalographic parameters, characteristics of exogenous and cognitive evoked potentials, motor and vegetative maintains of activity using logit regression analysis and technology of artificial neural networks the specificity of organization of physiological functions in groups of 235 healthy people and patients with epilepsy was observed. The greater role in decision of this task parameters of function of afferent mechanisms and cross-correlation function of electroencephalography have played.

Key words: epilepsy, logit regression analysis, artificial neural networks, the specificity of complex organization of physiological mechanisms.

Проблема диагностики эпилептических приступов и эпилепсии остаётся актуальной, как на этапе получения диагностической информации, так и её обработки, особенно при наличии у пациентов ночных приступов, распознавании локализационно-обусловленных форм височной, теменной эпилепсии [4, 7]. В диагностике эпилепсии как сложной задаче медицинская информация является неоднородной по

её значимости для принятия решений [14], что определяет необходимость получения дополнительных данных, основывающихся, в том числе, на показателях, характеризующих физиологические механизмы обеспечения целенаправленной деятельности человека, функционирование патологических эпилептических систем и антисистем [5, 8]. Определение специфики деятельности физиологических механизмов у больных эпилепсией в сравнении с аналогичными феноменами у здоровых людей имеет как прикладное, так и научно-теоретическое значение [12].

Целью исследования было выявление специфики комплексной организации физиологических механизмов, характеризующих больных эпилепсией.

Материал и методы исследования. В исследование было включено 235 человек, из них 72 практически здоровых (47 мужчин и 25 женщин) и 163 больных эпилепсией (84 мужчины и 79 женщин), средний возраст практически здоровых лиц составил 33,1 лет (стандартная ошибка средней 0,56 лет), средний возраст больных эпилепсией составил 35,8 лет (стандартная ошибка средней 1,08 лет). В группу больных эпилепсией включались пациенты с идиопатической (генетической – 10 пациентов с юношеской миоклонической эпилепсией), симптоматической (структурно-метаболической – 91) и криптогенной (вероятно симптоматической – 62) формами заболевания, имеющие как минимум один приступ в течение одного года, предшествующего обследованию, подписавшие договор информированного согласия; критериями исключения являлись беременность, заболевания дыхательной и сердечно-сосудистой систем в стадии декомпенсации. Контрольную группу составили исследуемые, не имеющие по данным анамнеза эпилептических приступов, с отсутствием эпилептиформных

изменений на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), использовались вышеописанные критерии исключения. Всеми исследуемыми был подписан договор информированного согласия.

Осуществлялось моделирование целенаправленной деятельности при помощи теста Шульте–Горбова, представлены показатели в исходном предшествующем выполнению теста состоянии. Регистрация ЭЭГ проводилась при помощи 19-канального цифрового электроэнцефалографа и программного обеспечения «Нейрон-спектр-3» (Россия) при расположении электродов по схеме «10-20» с референтными электродами на ушах (A1 и A2). Анализ ЭЭГ осуществлялся на эпохах с исключёнными артефактами и без эпилептиформной активности методами спектрального анализа на основании быстрого преобразования Фурье с определением мощности и частоты колебаний в основных частотных диапазонах (для построения искусственных нейронных сетей – ИНС – использовалась мощность тета-колебаний в отведениях F3, F4, альфа-колебаний в O1, O2, бета-1 колебаний в F3, F4; средняя частота данных спектральных диапазонов в соответствующих отведениях), а также методом анализа кросскорреляционной функции (ККФ) с расчётом коэффициентов кросскорреляции и средней частоты ККФ (в качестве входных параметров ИНС использовались корреляция ЭЭГ сигнала в парах отведений F3-F4, O1-O2, F3-C3, F4-C4, P3-O1, P4-O2, частота ККФ в соответствующих парах отведений) [6]. Регистрация зрительных (ЗВП), слуховых (СВП) и когнитивных вызванных потенциалов осуществлялась при помощи программно-аппаратного комплекса «Нейро-МВП» (Россия), подэлектродный импеданс составлял менее 5 кОм. Запись ЗВП на шахматный паттерн осуществлялась при расположении активных электродов в отведениях O1, O2, Oz с референтным электродом в Fz; угловая величина стимула составила 40 угловых минут, частота реверсии 1 Гц, число усреднений 120. При анализе оценивалась латентность пиков N75, P100, N145, P200 в Oz; межпиковая амплитуда P50N75, N75P100, P100N145 в Oz. Регистрация длиннolatентных СВП проводилась при бинауральной стимуляции щелчками длительностью 50 мс, наполнением 1000 Гц, частотой 1 Гц, числом усреднений 100; отводящие электроды располагались на голове пациента в зоне C3, C4, Cz, референтные на ушах (A1, A2). Оценивалась латентность пиков N1, P2, N2 и межпиковая амплитуда N1P2, P2N2 в отведении Cz. Данные показатели

были включены в группу характеристик деятельности афферентных систем, используемых для создания ИНС. Проводилась регистрация потенциала P300 в рамках вероятностной парадигмы появления значимого стимула (тон 2000 Гц) и незначимого стимула (тон 1000 Гц), с активной реакцией пациентов на значимый стимул в виде нажатия на кнопку ответа. Регистрация и усреднение ответа проводились по отведениям Pz, Cz, Fz с референтными электродами на ушах. Анализировались латентность пика N2, P3; межпиковая амплитуда P2N2, N2P3 по отведениям, данные показатели характеризовали деятельность ассоциативных корковых механизмов [3].

Регистрация условно негативного отклонения (волны – УНВ) проводилась эпохами по 2,5 секунд, в парадигме предупреждающего (звуковой сигнал частотой 2000 Гц) и пускового (звуковой сигнал частотой 1000 Гц) стимулов с отведений Fz, Cz, Pz с референтными электродами на ушах (A1 и A2), число усреднений составило 40. Оценивалась амплитуда волны [3]. При помощи комплекса «НС-Психотест» (Россия) у исследуемых регистрировалась простая зрительно-моторная реакция (ПЗМР), реакция различия (РР) и теппинг-тест (ТТ). При регистрации ПЗМР проводилось бинокулярное предъявление сигналов красного цвета с реакцией исследуемых на их появление в виде нажатия на кнопку. При оценке РР последовательно предъявлялись разноцветные световые сигналы, в ответ на предъявление сигнала красного цвета исследуемому требовалось максимально быстро нажать на кнопку ответа. При ПЗМР и РР оценивалось среднее время реакции для правой руки. ТТ проводился в течение 30 секунд с максимальным темпом ударов испытуемым специальной указкой по контактной площадке, представлены значения среднего междарного интервала для правой руки. Регистрацию F-ответа проводили при стимуляции правого и левого срединных нервов в области запястья при величине стимула, составлявшей 150% от моторного порога, запись осуществлялась при помощи программно-аппаратного комплекса «Нейро-МВП» (Россия, «Нейрософт»). Оценивалась амплитуда максимального F-ответа, отношение максимального F-ответа к M-ответу, латентность максимального F-ответа для правой и левой руки. Вышеописанные показатели УНВ, характеристики F-ответа, показатели ПЗМР, РР и ТТ объединены в группу характеристик, определяющих моторное обеспечение деятельности.

При исследовании variability сердечного ритма (ВСР) регистрация электрокардиограмм проводилась при помощи прибора «Варикард 2.5» и программы «ИСКИМ 6.0» (Россия). Использовались статистические и спектральные методы анализа ВСР с определением частоты сердечных сокращений, среднего квадратичного отклонения динамического ряда R-R интервалов, индекса напряжения регуляторных систем, мощности спектра колебаний R-R интервалов в диапазоне дыхательных, медленных, очень медленных волн и суммарной мощности (HF, LF, VLF, TP соответственно) [9]. Осуществлялось исследование ФВД при помощи спирометалографа «Fitmate Med» (Италия) с оценкой усреднённого значения лёгочной вентиляции и частоты дыхания, уровня кислорода в выдыхаемом воздухе, энерготрат и при помощи ультразвукового капнографа «КП-01 Еламед» (Россия) с определением парциального давления углекислоты в выдыхаемом воздухе [2]. Вышеописанные характеристики ВСР и ФВД объединены в группу показателей вегетативного обеспечения деятельности.

Статистическая обработка данных производилась при помощи пакета программ Statistica 10.0 Ru. Для описательной характеристики групп исследуемых применялись медиана (Me), верхний (UQ) и нижний квартиль (LQ). Сравнительный анализ показателей проводился при помощи непараметрического критерия Манна–Уитни (U) для парных независимых выборок при $p < 0,05$. Для оценки вероятности распределения исследуемых в группу практически здоровых лиц или больных эпилепсией был использован логит регрессионный анализ, уравнение регрессионного анализа представлено в виде $Y = b_0 + b_1 * X_1 + b_2 * X_2 \dots + b_n * X_n$; где Y – зависимая переменная, b_0 – константа (свободный член), $b_1, b_2 \dots b_n$ – коэффициенты регрессии для независимых факторов; $X_1, X_2 \dots X_n$ – независимые факторы (предикторы), вероятность распределения пациентов в группы оценена по формуле $P(y) = e^y / (1 + e^y)$; для оценки сходимости (достоверности) модели использовался критерий χ^2 , при уровне значимости ошибки менее 0,05 [1]. В качестве альтернативного метода распределения исследуемых в группы практически здоровых лиц и больных эпилепсией была использована технология ИНС. Построение ИНС осуществлялось в автоматическом режиме на основе групп характеристик, представленных выше при описании методов исследования: показателей спектрального анализа ЭЭГ, характеристик ККФ ЭЭГ, экзогенных

вызванных потенциалов (ВП), когнитивных ВП, показателей моторного и вегетативного обеспечения деятельности. Всего для построения ИНС использовалось 72 показателя, объединённые в 6 групп, что позволило определить усреднённое значение рангов показателей. ИНС характеризовались определённой архитектурой, производительностью обучения, контрольной и тестовой производительностью, отражающей соответственно процент верных распределений в обучающей, контрольной и тестовой выборках; для суммарной характеристики классификационной способности ИНС использовался процент верных распределений по группам, а также усреднённый процент верных распределений [10, 14].

Результаты. В табл. 1 представлены характеристики логит регрессионного уравнения, созданного для решения задачи распределения исследуемых на группы практически здоровых лиц и больных эпилепсией.

Таблица 1

Показатели логит регрессионной модели

Показатели	Коэффициенты регрессии	χ^2	p
Свободный член	-25	26	0,001
Частота альфа-колебаний O1, Гц	2,00	16	0,001
Амплитуда N2P3 P300 в Cz	0,07	3,8	0,044
Частота ударов ТТ правой рукой	0,69	6,87	0,010
СКО ВСР, мс	0,04	10,1	0,001

Показатель сходимости модели по критерию χ^2 составил 56,1, $p = 0,0001$; как следует из таблицы, коэффициенты регрессии для параметров статистически значимы. Оценивалась вероятность распределения пациентов в группы на основе предсказанных значений $P(y)$ меньше или равных 0,5 для группы больных эпилепсией и больше 0,5 для группы практически здоровых лиц; распределение осуществлено корректно в 94% в группе больных эпилепсией и 70% в группе практически здоровых лиц, то есть методика обладала высокой чувствительностью в выявлении больных эпилепсией, но удовлетворительной специфичностью; точность (сумма истинно положительных и истинно отрицательных результатов по отношению к общему числу исследуемых) составила 86%.

Таблица 2

Классификация исследуемых при помощи ИНС

Вариант решения	Здоровые	Пациенты с эпилепсией	Всего
Правильно	78%	98%	94%
Неправильно	22%	2%	6%

Таблица 3

Усредненные ранги показателей, используемых ИНС

Показатели	Усреднённое значение ранга
Показатели экзогенных ВП	26
Показатели ККФ ЭЭГ	31
Показатели вегетативного обеспечения	33
Спектральные характеристики ЭЭГ	40
Показатели деятельности моторных систем	40
Показатели когнитивного ВП P300	48

больных эпилепсией имели показатели деятельности афферентных систем и характеристики ККФ ЭЭГ.

Выявлены меньшие значения амплитуды экзогенных ВП и более высокий уровень межполушарной и внутримушарной корреляции у больных эпилепсией (табл. 4).

Обсуждение и выводы. Созданная модель логит регрессионного анализа распределения исследуемых на группы на основе физиологических параметров продемонстрировала значимую роль в решении данной задачи комплексной оценки показателей, характеризующих деятельность структур, модулирующих функциональную активность головного мозга, по данным ЭЭГ [6], показателей функционирования ассоциативных корково-подкорковых механизмов по данным когнитивного ВП P300 [11], а также

Таблица 4

Различия физиологических показателей в группах

Показатели	Практически здоровые лица			Пациенты с эпилепсией			U	p
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
A P50N75 ЗВП в Oz, мкВ	3,4	1,6	5,4	2,1	1,0	3,8	1939	0,001
A N75P100 ЗВП в Oz, мкВ	6,7	4,3	11,5	5,4	3,4	8,7	2052	0,002
A P2N2 СВП в Cz, мкВ	7,4	4,8	10,5	7,1	4,5	9,6	1768	0,001
Корреляция ЭЭГ O1-O2	0,68	0,59	0,75	0,71	0,63	0,79	4265	0,027
Корреляция ЭЭГ T3-T4	0,49	0,38	0,56	0,57	0,47	0,65	3473	0,001

Для оптимизации решения задачи распределения исследуемых на группы была использована технология ИНС. Созданная ИНС представляла собой многослойный персептрон с 72 входными нейронами (получающими данные об исследуемых физиологических показателях), 8 нейронами промежуточного слоя и 1 выходным (представляющим информацию о группе, к которой относится данный пациент). ИНС имела производительность обучения 100%, контрольная производительность составила 87,5%, тестовая производительность 88%. Как следует из табл. 2, распределение испытуемых на группы практически здоровых лиц и больных эпилепсией при помощи технологии ИНС было решено достаточно эффективно.

В табл. 3 представлены усреднённые значения рангов используемых показателей; наибольшее значение в решении задачи разделения испытуемых на группу практически здоровых лиц и

механизмов моторного и вегетативного обеспечения деятельности [15]. Классификационные способности технологии ИНС оказались более высокими по сравнению с логит регрессионным анализом, при этом было выявлено большее значение показателей экзогенных ВП, характеризующих деятельность афферентных систем и показателей синхронизации корковой активности при решении вышеописанной задачи. Чувствительность способа диагностики эпилепсии при помощи технологии ИНС и представленного комплекса физиологических показателей составила 98%, специфичность 78%. У пациентов с эпилепсией, ошибочно классифицированных при помощи ИНС, был установлен диагноз симптоматической эпилепсии; среди практически здоровых лиц, также ошибочно классифицированных при помощи ИНС, было 10 мужчин и 6 женщин. При этом неправильную классификацию в группе практически здоровых лиц можно объяснить как

сходством системной организации физиологических функций в данной группе с характеристиками больных эпилепсией, что может отражать предрасположенность к пароксизмальным реакциям, так и широким спектром нормального взаимоотношения физиологических функций и сложностью решения задачи диагностики эпилепсии с высокой специфичностью только на основе физиологических параметров [7].

Показатели ВП у больных эпилепсией характеризуются снижением амплитуды и увеличением латентности ранних компонентов, что отражает как усиление активности ингибирующих корковых механизмов, так и побочное действие антиконвульсантов [16]. Большой уровень кросс-корреляции и уменьшение частоты ККФ ЭЭГ в группе больных эпилепсией связан как с патологической синхронизацией корковой активности, так и с увеличением функционального напряжения деятельности корковых церебральных механизмов [13].

Таким образом, современные технологии обработки данных позволяют эффективно решить задачу выделения группы больных эпилепсией по комплексу физиологических параметров. Наиболее значимыми предикторами в решении данной задачи являются сниженная мощность специфической афферентации и патологическая синхронизация корковой активности, что позволяет использовать данные показатели, а также вышеописанную технологию ИНС как дополнительный диагностический метод в работе эпилептологической службы.

ЛИТЕРАТУРА

- Боев В.М., Борщук Е.Л., Екимов А.К., Бегун Д.Н. Руководство по обеспечению решения медико-биологических задач с применением программы Statistica 10.0. Оренбург: Южный Урал, 2004. 208 с.
- Бяловский Ю.Ю., Абросимов В.Н. Капнография в общей врачебной практике. Saarbrücken: LAP LAMBERT academic publishing, 2014. 136 с.
- Гнездицкий В.В., Корепина О.С. Атлас по вызванным потенциалам мозга (практическое руководство, основанное на анализе конкретных клинических наблюдений). Иваново: ПресСто, 2011. 532 с.
- Гузева В.И. Эпилепсия и неэпилептические пароксизмальные состояния у детей. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. 568 с.
- Жаднов В.А., Лапкин М.М., Стариков А.С. Физиологические основы синдромаобразования в неврологии на примере эпилепсии // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2001. № 3-4. С. 104–113.
- Зенков Л.Р. Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии). М.: МЕДПресс, 2004. 187 с.
- Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин: Руководство для врачей. М.: Медицина, 2010. 720 с.
- Крючкова М.В., Порунов А.А., Смирнова С.В., Исмагилов М.Ф. Эволюция методов и средств диагностики и лечения эпилепсии // Неврологический вестник. 2009. Т. XLI, № 1. С. 56–63.
- Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода. Иваново: ИГМА, 2002. 290 с.
- Мокрова А.В. Применение метода искусственных нейронных сетей в оценке механизмов вертеброгенного поясничного хронического болевого синдрома // Наука молодых – Eruditio Juvenium. 2015. № 3. С. 78–81.
- Artemiadis A.K., Fili M., Papadopoulos G. et al. Auditory event-related potentials (P300) and mesial temporal sclerosis in temporal lobe epilepsy patients // Epileptic disorders. 2014. Vol. 16, № 1. P. 67–73.
- Avanzini G., Manganotti P., Meletti S. et al. The system epilepsies: a pathophysiological hypothesis // Epilepsia. 2012. Vol. 53, № 5. P. 771–778.
- Birca A., Lassonde M., Lippe S. et al. Enhanced EEG connectivity in children with febrile seizures // Epilepsy Research. 2015. Vol. 110, № 2. P. 32–38.
- Moein S. Medical diagnosis using artificial neural networks. Hershey: Medical Information Science Reference, 2014. 310 p.
- Pulliaainen V., Kuikka P., Jokelainen M. Motor and cognitive functions in newly diagnosed adult seizure patients before antiepileptic medication // Acta neurologica Scandinavica. 2000. Vol. 101, № 2. P. 73–78.
- Tumay Y., Altun Y., Ekmekci K., Ozkul Y. The effects of levetiracetam, carbamazepine, and sodium valproate on P100 and P300 in epileptic patients // Clinical neuropharmacology. 2013. Vol. 36, № 2. P. 55–58.

REFERENCES

- Boev V.M., Borshchuk E.L., Ekimov A.K., Begun D.N. *Rukovodstvo po obespecheniyu resheniya mediko-biologicheskikh zadach s primeneniem programmy Statistica 10.0*. Orenburg: Yuzhnyi Ural, 2004. (in Russian)
- Byalovskii Yu.Yu., Abrosimov V.N. *Kapnografiya v obshchevrachebnoi praktike*. Saarbrücken: LAP LAMBERT academic publishing, 2014. (in Russian)
- Gnezditskii V.V., Korepina O.S. *Atlas po vyzvannym potentsialam mozga (prakticheskoe rukovodstvo, osnovannoe na analize konkretnykh klinicheskikh nablyudenii)*. Ivanovo: PresSto, 2011. (in Russian)
- Guzeva V.I. *Epilepsiya i neepilepticheskie paroksizmal'nye sostoyaniya u detei*. Moscow: OOO «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo», 2007. (in Russian)
- Zhadnov V.A., Lapkin M.M., Starikov A.S. *Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik im. akademika I.P. Pavlova*. 2001. No 3-4. Pp. 104–113. (in Russian)
- Zenkov L.R. *Klinicheskaya elektroentsefalografiya (s elementami epileptologii)*. Moscow: MEDPress, 2004. (in Russian)
- Karlov V.A. *Epilepsiya u detei i vzroslykh, zhenshchin i muzhchin: Rukovodstvo dlya vrachei*. Moscow: Meditsina, 2010. (in Russian)
- Kryuchkova M.V., Porunov A.A., Smirnova S.V., Ismagilov M.F. *Nevrologicheskii vestnik*. 2009. Vol. 41 (1). pp. 56–63. (in Russian)
- Mikhailov V.M. *Variabel'nost' ritma serdtsa: opyt prakticheskogo primeneniya metoda*. Ivanovo: IGMA, 2002. (in Russian)
- Mokrova A.V. *Nauka molodykh – Eruditio Juvenium*, 2015, No 3, pp. 78–81. (in Russian)

Поступила 11.10.16.