

---

---

## Клиническая медицина

---

---

УДК 616.853

### **ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ, И ИХ СВЯЗЬ С КЛИНИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТЯМИ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

**Р. А. Зорин\***, кандидат медицинских наук,  
**В. А. Жаднов**, доктор медицинских наук,  
**М. М. Лапкин**, доктор медицинских наук

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, 390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9

#### РЕЗЮМЕ

**Цель** – выявить физиологические механизмы, наиболее значимые в определении эффективности моделируемой целенаправленной деятельности у больных эпилепсией, и их связь с клиническими особенностями заболевания, а также на основе комплекса выделенных показателей оценить эффективность технологии искусственных нейронных сетей в определении результативности моделируемой целенаправленной деятельности у пациентов с эпилепсией.

**Материал и методы.** Обследовано 72 практически здоровых человека и 163 больных эпилепсией. Среди больных эпилепсией выделены группы с разной результативностью деятельности по данным теста Шульце – Горбова. Методом кластерного анализа было выделено 2 группы больных эпилепсией с достоверными различиями по показателям моделируемой деятельности. Для решения задачи классификации больных эпилепсией была создана искусственная нейронная сеть.

**Результаты.** Наибольшее влияние на результативность моделируемой целенаправленной деятельности у больных эпилепсией оказывают механизмы моторного обеспечения деятельности и показатели синхронизации корковой активности. Низкая результативность деятельности ассоциирована с наличием симптоматической (структурно-метаболической) формы заболевания, большей частотой генерализованных приступов и высоким уровнем когнитивных нарушений. Эффективность моделируемой целенаправленной деятельности у больных эпилепсией может быть успешно спрогнозирована на основе показателей кросс-корреляционной функции электроэнцефалограммы и механизмов моторного обеспечения деятельности при помощи искусственных нейронных сетей.

**Выводы.** Взаимосвязь показателей эффективности деятельности и клинических характеристик эпилепсии позволяет использовать комплекс физиологических показателей и технологию искусственных нейронных сетей в определении результативности моделируемой целенаправленной деятельности у пациентов с эпилепсией.

**Ключевые слова:** эпилепсия, физиологические механизмы, эффективность деятельности, искусственные нейронные сети.

\* Ответственный за переписку (corresponding author): zorin.ra30091980@mail.ru

Эффективность деятельности как соотношение результативности деятельности и физиологических затрат на её реализацию является узловым понятием системной физиологии и патологии [3, 5, 8, 9]. Комплексное описание механизмов эффективности целенаправленной деятельности должно включать характеристики модулирующих функциональную активность головного мозга стволовых структур, афферентных и ассоциативных субсистем, а также механизмов моторного и вегетативного обеспечения поведения с выделением

специфических и неспецифических по отношению к характеру деятельности механизмов [2, 3, 4]. В клинической неврологии изучение эффективности деятельности при различных расстройствах, в том числе при эпилепсии, позволяет определить интегративные механизмы поведения пациентов, оценить взаимоотношение патологических реакций и компенсаторно-приспособительных процессов в динамике развития заболевания [5, 9].

Цель исследования – выявить физиологические механизмы, наиболее значимые в определении

эффективности моделируемой целенаправленной деятельности у больных эпилепсией, и их связь с клиническими особенностями заболевания, а также на основе комплекса выделенных показателей оценить эффективность технологии искусственных нейронных сетей в определении результативности моделируемой целенаправленной деятельности у пациентов с эпилепсией.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовало 235 человек; из них 72 практических здоровых человека (контрольная группа, 47 мужчин и 25 женщин; средний возраст –  $33,1 \pm 0,6$  года) и 163 больных эпилепсией (84 мужчины и 79 женщин, средний возраст –  $35,8 \pm 1,1$  года).

В группу больных эпилепсией включались пациенты с идиопатической, симптоматической (структурной) и криптогенной (вероятно симптоматической) формами заболевания; имевшие как минимум 1 приступ в течение 1 года, предшествовавшего обследованию. В группу практически здоровых включались лица, не имевшие эпилептических приступов в анамнезе, с отсутствием эпилептиформных изменений на электроэнцефалограмме (ЭЭГ). Критериями исключения из исследования для обеих групп являлись беременность, заболевания дыхательной и сердечно-сосудистой систем в стадии декомпенсации и невозможность выполнения пациентами условий исследования. Все участники исследования давали информированное согласие.

У больных эпилепсией оценивалось среднее ежемесячное число сложных парциальных (СПП) (фокальных моторных приступов с автоматизмами), первично- и вторично-генерализованных (ГП) приступов по данным анамнеза за предшествующий обследованию год и по данным последующего катamnестического 4-месячного наблюдения после коррекции фармакотерапии; учитывалось число принимаемых пациентами антиконвульсантов. Проводилась балльная оценка эмоциональных, когнитивных нарушений по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) [6], когнитивных нарушений по MMSE и батарее лобной дисфункции (FAB).

Целенаправленная деятельность моделировалась при помощи теста Шульте-Горбова, оценивалось среднее время между выборами чисел, среднее время до и после ошибки, среднее число ошибок [6]. Регистрация ЭЭГ проводилась при помощи 19-канального цифрового электроэнцефалографа и программного обеспечения «Нейрон-спектр-3» (Россия, «Нейрософт») при расположении электродов по схеме «10-20» с ре-

ферентными электродами на ушах. Анализ ЭЭГ осуществлялся на эпохах с исключёнными артефактами и без эпилептиформной активности методами спектрального анализа 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 колебаний в данных диапазонах 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) [4].

Регистрация зрительных (ЗВП), слуховых (СВП) и когнитивных вызванных потенциалов осуществлялась при помощи программно-аппаратного комплекса «Нейро-МВП» (Россия, «Нейрософт»). 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 длиннолатентных СВП проводилась при бинауральной стимуляции щелчками длительностью 50 мс, наполнение 1000 Гц, частотой 1 Гц, числом усреднений 100; отводящие электроды располагались на голове пациента в зоне C3, C4, Cz, референтные в точках 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 механизмов [2]. Регистрация условно негативного отклонения (волны – УНВ) проводилась эпохами по 2,5 секунды, в парадигме предупреждающего и пускового стимулов с отведений Fz, Cz, Pz с референт-

ными электродами на ушах, число усреднений составило 40. Оценивалась амплитуда волны [2].

При помощи комплекса «НС-Психотест» (Россия) у исследуемых регистрировалась простая зрительно-моторная реакция (ПЗМР), реакция различия (РР) и теппинг-тест (ТТ) для правой руки. Регистрацию F-ответа проводили при стимуляции правого и левого срединных нервов в области запястья при помощи программно-аппаратного комплекса «Нейро-МВП» (Россия, «Нейрософт»). Оценивали амплитуду и латентность максимального F-ответа, отношение максимального F-ответа к M-ответу. Вышеописанные показатели УНВ, характеристики F-ответа, показатели ПЗМР, РР и ТТ объединены в группу характеристик, определяющих моторное обеспечение деятельности.

При исследовании 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) [1]. 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. Характеристики ВСР и ФВД объединены в группу показателей вегетативного обеспечения деятельности.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета программ Statistica 10.0 Ru. Кластерный анализ (метод k-средних) использовался для выделения групп. 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, а также методом дисперсионного анализа при помощи критерия Краскела – Уоллиса и таблиц сопряжённости 2 на 2 с использованием критерия хи-квадрат при  $p < 0,05$  [7].

Построение искусственных нейронных сетей (ИНС) осуществлялось в автоматическом режиме на основе групп показателей, представленных выше:

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 их рангов (меньшее значение соответствовало большей значимости показателей). ИНС характеризовались определённой архитектурой, производительностью обучения, контрольной и тестовой производительностью, для суммарной характеристики классификационной способности ИНС использовался процент верных распределений по группам, а также усреднённый процент верных распределений [11].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Методом кластерного анализа было выделено 2 группы больных эпилепсией в зависимости от результативности моделируемой целенаправленной деятельности по данным теста Шульте – Горбов (табл. 1). Группу 1 (99 человек) обозначили как результативную, а группу 2 (64 человека) как низко результативную, поскольку средний интервал выбора чисел, время выбора после ошибки и до ошибки, а также среднее число ошибок было статистически значимо меньше в группе 1 по сравнению с группой 2.

Выявлен более высокий уровень когнитивных нарушений ( $p < 0,001$ ) и числа ГП после коррекции терапии ( $p < 0,041$ ) в группе 2 по сравнению с группой 1 (табл. 2), что отражает роль структурных изменений головного мозга в недостаточности обеспечения моделируемой целенаправленной деятельности. Кроме того, в группе 2 преобладали пациенты с симптоматической формой эпилепсии – 72% (в группе 1 – 46%,  $\chi^2 = 10$ ,  $p = 0,0016$ ).

На следующем этапе была создана ИНС, представляющая собой многослойный перцептрон с 72 входными нейронами, 10 нейронами промежуточного слоя и 1 выходным нейроном. Производительность обучения ИНС составила 100%, контрольная производительность – 77%, тестовая производительность – 79%. Суммарные классификационные характеристики ИНС 2 следующие: корректное распределение в группу 1 – в 78% случаев, в группу 2 – в 85% случаев, всего для обеих групп – в 82%. В таблице 3 представлен ранжированный список групп показателей, используемых ИНС для решения задачи классификации.

Группа больных эпилепсией гетерогенна по показателям результативности деятельности, что ассоциировано с клиническими особенностями пациентов: пациенты из низкорезультативного

**Таблица 1.** Показатели результативности деятельности в группах исследуемых

Показатели	Здоровые лица			Группа 1			Группа 2		
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ
Среднее время выбора, с*	1,1	1,0	1,3	1,3	1,2	1,7	2,4	1,9	2,5
Время после ошибки, с*	0,5	0,0	1,2	0,4	0,0	0,9	2,5	1,0	2,5
Время до ошибки, с*	0,3	0,0	0,6	0,1	0,0	0,3	0,5	0,2	1,1
Среднее число ошибок*	0,4	0,2	1,0	0,3	0,0	1,0	1,5	0,8	4,0

Примечание: \* – все различия между группами статистически значимы по критерию Краскела – Уоллиса ( $p < 0,005$ ).

**Таблица 2.** Клинические характеристики групп больных эпилепсией

Показатели	Группа 1			Группа 2			U	p
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
Среднее число ГП до коррекции терапии за 1 месяц	0,41	0,08	1,00	0,33	0,16	2,00	2869	0,751
Число принимаемых антиконвульсантов	1,00	1,00	2,00	2,00	1,00	2,00	2507	0,145
Среднее число ГП после коррекции терапии за 1 месяц	0,05	0,00	0,10	0,20	0,00	0,30	1736	0,041
Когнитивные нарушения, баллы	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	2,00	1549	0,001

**Таблица 3.** Ранжированные группы показателей используемых ИНС

Группа показателей	Ранг
Показатели моторного обеспечения деятельности	25
Показатели ККФ ЭЭГ	29
Показатели экзогенных ВП	36
Показатели вегетативного обеспечения деятельности	36
Показатели когнитивных ВП	40
Спектральные характеристики ЭЭГ	44

кластера характеризуются более неблагоприятным течением заболевания с большей частотой ГП после коррекции терапии и более высоким уровнем когнитивных расстройств, а также преобладанием симптоматических форм заболевания, что отражает роль структурных изменений головного мозга в недостаточности обеспечения моделируемой целенаправленной деятельности. Использование технологии ИНС позволило решить задачу классификации больных эпилепсией по результативности деятельности на основе физиологических показателей, что имеет прикладное практическое значение, а также осуществить ранжирование групп показателей по их классификационной значимости. Наибольшее значение для решения данной задачи у больных эпилепсией имели показатели деятельности моторных систем, характеризующие эффекторный компонент деятельности [12], и характеристики кросскорреляционной функции ЭЭГ, отражающие как более высокий уровень патологической синхронизации ЭЭГ сигнала, так и большую напряжённость функционирования церебральных механизмов,

что увеличивает физиологическую стоимость деятельности, снижая её эффективность [10].

## ВЫВОДЫ

1. Неоднородность группы пациентов с эпилепсией по результативности моделируемой целенаправленной деятельности имеет тесную связь с клиническими характеристиками заболеваниями, при этом низкая результативность деятельности ассоциирована с наличием симптоматической (структурно-метаболической) формы заболевания, большей частотой генерализованных приступов и высоким уровнем когнитивных нарушений.
2. Наибольшее влияние на результативность моделируемой целенаправленной деятельности у больных эпилепсией оказывают механизмы моторного обеспечения деятельности и показатели синхронизации корковой активности, являющиеся менее специфичными по отношению к характеру моделируемой деятельности по сравнению с функционированием афферентных и ассоциативных субсистем, что



не только приводит к уменьшению результативности, но и, в связи с увеличением физиологических затрат, снижает её эффективность.

3. Эффективность моделируемой целенаправленной деятельности у больных эпилепсией может быть успешно спрогнозирована на основе комплекса физиологических показателей

при помощи технологии ИНС. Взаимосвязь показателей эффективности деятельности и клинических характеристик эпилепсии позволяет использовать комплекс физиологических показателей и технологию ИНС как для прогнозирования течения заболевания, так и для проведения реабилитационных мероприятий.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баевский, Р. М. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) / Р. М. Баевский // Вестник аритмологии. – 2001. – № 24. – С. 65–86.
2. Гнездицкий, В. В. Атлас по вызванным потенциалам мозга (практическое руководство, основанное на анализе конкретных клинических наблюдений) / В. В. Гнездицкий, О. С. Корепина. – Иваново : Прес-Сто, 2011. – 532 с.
3. Жаднов, В. А. Физиологические основы синдрома образования в неврологии на примере эпилепсии / В. А. Жаднов, М. М. Лапкин, А. С. Стариков // Российский медико-биологический вестник им. акад. И. П. Павлова. – 2001. – № 3-4. – С. 104–113.
4. Зенков, Л. Р. Клиническая эпилептология (с элементами нейрофизиологии) / Л. Р. Зенков. – М. : Медицинское информационное агентство, 2010. – 405 с.
5. Карлов, В. А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин : руководство для врачей / В. А. Карлов. – М. : Медицина, 2010. – 720 с.
6. Мантрова, Н. Н. Методическое руководство по психофизиологической и психологической диагностике / Н. Н. Мантрова. – Иваново, 2007. – 216 с.
7. Руководство по обеспечению решения медико-биологических задач с применением программы Statistica 10.0 / В. М. Боев, Е. Л. Борщук, А. К. Екимов [и др.]. – Оренбург : Южный Урал, 2004. – 208 с.
8. Салтыков, А. Б. Функциональные системы в медицине / А. Б. Салтыков. – М. : Медицинское информационное агентство, 2013. – 208 с.
9. Судаков, К. В. Системные механизмы эмоционального стресса / К. В. Судаков, П. Е. Умрюхин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 112 с.
10. Enhanced EEG connectivity in children with febrile seizures / A. Birca, M. Lassonde, S. Lippe [et al.] // Epilepsy Research. – 2015. – Vol. 110, № 2. – С. 32–38.
11. Moein, S. Medical diagnosis using artificial neural networks / S. Moein. – Hershey : Medical Information Science Reference, 2014. – 310 p.
12. Modifications of cognitive and motor tasks affect the occurrence of event-related potentials in the human cortex / I. Rektor, M. Brazdil, I. Nestrasil [et al.] // The European Journal of Neuroscience. – 2007. – Vol. 26, № 5. – P. 1371–1380.

## PHYSIOLOGIC MECHANISMS WHICH DETERMINE THE ACTIVITY EFFICACY IN PATIENTS WITH EPILEPSY AND THEIR ASSOCIATION WITH THE DISEASE CLINICAL PECULIARITIES

R. A. Zorin, V. A. Zhadnov, M. M. Lapkin

### ABSTRACT

**Objective** – to reveal physiological mechanisms which are likely to be the most significant in the determination of the efficacy of the simulated purposeful activity in patients with epilepsy, to find its association with the disease clinical peculiarities, to estimate the effectiveness of artificial neuron networks technology in the definition of the resultant state of the simulated purposeful activity in patients with epilepsy on the basis of the distinguished parameters complex.

**Material and methods.** 72 practically healthy persons and 163 patients with epilepsy were examined. Groups with different resultant status of activity were chosen in patients with epilepsy according to the data obtained by Schulte – Gorbov test. 2 groups of patients with epilepsy were singled out by cluster analysis; they had trustworthy distinctions in simulated activity parameters. Artificial neuron network was developed in order to classify patients with epilepsy.

**Results.** Mechanisms of activity motor provision and parameters of cortical activity synchronization exerted the most influence to the resultant status of simulated purposeful activity in patients with epilepsy. Low resultant status of the activity was associated with the presence of symptomatic (structural metabolic) form of the disease, more frequency of generalized attacks and high level of cognitive disturbances. The effectiveness of the simulated purposeful activity in patients with epilepsy might be successfully prognosticated on the basis of the parameters of cross correlative function of electroencephalogram and the mechanisms of activity motor provision by artificial neuron networks.

**Conclusions.** The correlation of activity efficacy parameters and epilepsy clinical characteristics allowed to use physiological parameters complex and artificial neuron network technology in order to determine the resultant status of the simulated purposeful activity in patients with epilepsy.

**Key words:** epilepsy, physiological mechanisms, activity efficacy, artificial neuron networks.