

Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАН
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2016 Том 8 №3



EPILEPSY AND PAROXYZMAL CONDITIONS

ISSN 2077-8333

2016 Vol. 8 №3

www.epilepsia.su

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССА ЭПИЛЕПТОГЕНЕЗА В РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ

Калинин В. А., Повереннова И. Е., Бекетова Е. М., Громаковская М. А.

ВГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Резюме

Цель. Оценить состояние эпилептической системы с помощью математического моделирования для контроля эффективности терапии эпилепсии в различных возрастных группах. **Материалы и методы.** Проводилось исследование зрительных вызванных потенциалов на обращенный шахматный паттерн у пациентов с различными формами эпилепсии в молодом и пожилом возрасте. Использовалась оригинальная методика математического анализа полученных результатов. **Результаты.** Исследование вызванных потенциалов позволяет оценить стабильность нейродинамической системы в плане риска развития эпилептического припадка. Получены значимые различия в рассчитанных показателях группы молодых пациентов с морфофункциональной незрелостью головного мозга и группы пожилых пациентов с инволюционными изменениями. Использование описанного алгоритма в клинической практике в качестве дополнительного бюджетного метода вместе с рутинной ЭЭГ и видео-ЭЭГ-мониторингом позволит прогнозировать течение эпилепсии у конкретного пациента и своевременно изменять фармакотерапию для быстрого достижения стойкой ремиссии. Процесс генерации эпилептического припадка в каждой возрастной группе может быть описан с использованием аппарата теории неустойчивости систем.

Ключевые слова

Вызванные потенциалы головного мозга, биологические ритмы, математическое моделирование, теория неустойчивости систем.

Статья поступила: 04.07.2016 г.; в доработанном виде: 29.08.2016 г.; принята к печати: 26.09.2016 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Калинин В. А., Повереннова И. Е., Бекетова Е. М., Громаковская М. А. Математическое моделирование процесса эпилептогенеза в различных возрастных группах. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 3: 74-83.

MATHEMATICAL MODELING OF EPILEPTOGENESIS PROCESS IN DIFFERENT AGE GROUPS

Kalinin V. A., Poverennova I. E., Beketova E. M., Gromakovskaya M. A.

Samara State Medical University

Summary

Goal. To assess the state of epileptic system using mathematical modeling to monitor the effectiveness of the therapy of epilepsy in various age group. Materialy and methods. It conducts research on visual evoked potentials facing checkerboard pattern in patients with various forms of epilepsy in the young and the elderly. We used the original method of mathematical analysis of the results. Results. A study of evoked potentials to evaluate the stability of neurodynamic system in terms of the risk of an epileptic seizure. Obtained significant differences in the calculated indicators of a group of young patients with cerebral morphofunctional immaturity and a group of elderly patients with involutional changes. Normal values should be regarded as the ratio of positive and negative component (Sp / Sn) from 0.5 to 3.0. More than 3.0 determined a high risk of seizures in patients with brain immaturity, below 0.5 – the risk of seizures in patients with severe cerebral involutional changes. Conclusion. Using the algorithm described in clinical practice as a supplementary budget method with the routine EEG and video-EEG monitoring for epilepsy will predict an individual patient and change pharmacotherapy due time for the rapid achievement of remission counter. The process of generating an epileptic fit in each age group can be described with the use of the theory of unstable systems.

Key words

Evoked potentials of the brain, biological rhythms, mathematical modeling, theory of system instability.

Received: 04.07.2016; **in the revised form:** 29.08.2016; **accepted:** 26.09.2016.

Conflict of interests

The authors declare about the absence of conflict of interest with respect to this publication.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Kalinin V. A., Poverennova I. E., Beketova E. M., Gromakovskaya M. A. Mathematical modeling of epileptogenesis process in different age groups. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2016; 3: 74-83 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Chapaevskaya, 89, Samara, Russia, 443099.

E-mail: samaranevr@mail.ru (Poverennova I. E.).

Введение

Основным методом исследований во всех областях знаний и научно обоснованным методом анализа параметров сложных систем является моделирование процессов. Математические модели (аналитические и имитационные) позволяют исследовать различные системы, которые в этом случае выступают в качестве инструмента экспериментатора.

В проведении научного исследования большую роль играет гипотеза, то есть определенное предсказание, основанное на ограниченном количестве опытных данных, наблюдений, догадок. Проверка выдвигаемых гипотез – быстрая и полная – может быть проведена в ходе специально поставленного эксперимента. При формулировании и проведении правильности гипотез большое значение в качестве метода суждения имеет аналогия. Однако следует согласиться с тем, что хотя аналогия и является фундаментом для объяснения изучаемого явления, основным критерием истины выступает практический опыт.

Математическое моделирование подразумевает процесс установления соответствия изучаемому реальному объекту некоторого созданного математического объекта, называемого математической моделью, и исследование этой модели, позволяющее получить параметры реального объекта. Выделяют следующие варианты математического моделирования для исследования параметров функционирования систем: аналитическое, имитационное и комбинированное.

Анализ результатов исследования функций головного мозга подразумевает использование всех вариантов. Для аналитического моделирования характерно то, что процессы функционирования элементов системы записываются в виде некоторых функциональных соотношений или логических условий (например, жалобы-анамнез-обследование-клинический диагноз). При имитационном моделировании реализующий модель алгоритм воспроизводит процесс функционирования системы во времени (течение заболевания). Имитируются отдельные яв-

ления, определяющие течение заболевания, с сохранением их логической структуры и последовательности протекания во времени (динамическое наблюдение, обследование, смена терапии), что позволяет по отдельным клиническим результатам получить сведения о состоянии пациента в определенные моменты времени и в целом. Методом машинной реализации имитационной модели является метод статистического моделирования. Метод имитационного моделирования позволяет решать задачи анализа больших систем, которой и является головной мозг, включая задачи оценки: варианты нарушений структуры системы, эффективность различных вариантов лечения, влияние динамики изменения различных параметров системы. Таким образом, оптимальным методом моделирования является комбинированное (аналитико-имитационное) моделирование [2,5].

Существующие физиологические ритмы не являются изолированными процессами. Происходят многочисленные взаимодействия ритмов друг с другом в зависимости от изменений внутренней и внешней среды. С функциональной точки зрения представляется важным анализ механизмов, влияющих на инициирование и подавление физиологического ритма, а также результата воздействия одиночного и периодического возмущения этого ритма. Существует несколько различных способов инициирования и подавления физиологических ритмов. Одним из способов подавления ритмов является использование стимула критической величины, прилагаемого в критической фазе текущего ритма.

В большинстве случаев стимул сдвигает фазу ритма, и лишь в небольшом диапазоне фаз ритм уничтожается. Признание того факта, что некоторые колебания могут быть устранены одиночным стимулом, является важным выводом, основанным на математическом анализе свойств спонтанно колеблющихся систем. Общая проблема анализа влияния одиночных или периодических стимулов представляет исключительный интерес по ряду причин. Биологические ритмы, возникающие при патологическом состоянии, могут генерироваться или диагностироваться возмущением текущего ритма. Возмущение ритмической активности физиологического генератора может быть использовано для получения информации о свойствах колебаний, лежащих в ее основе, и наоборот, если известны свойства модельного генератора, можно сделать предсказания, касающиеся ожидаемых ответов генератора на одиночные и периодические возмущения при изменении параметров стимула в эксперименте.

Человеческий организм представляет собой сложную систему, организованную во времени и пространстве. При многих заболеваниях нормальная организация нарушается и заменяется аномальной динамикой – динамическими болезнями [2], к которым можно отнести и эпилепсию. В таких случаях

можно ожидать, что адекватное математическое описание соответствующей системы физиологического регулирования сможет выявить качественные изменения в динамике, связанные с началом заболевания и с его течением.

Возможное объяснение инициации и прекращения биологических ритмов заключается в том, что основной ритм поддерживается непрерывно, но организм может «входить» в этот ритм или «выходить» из него путем изменения регулирующего параметра. В случае эпилепсии регулирующим параметром является функциональное состояние головного мозга (например, депривация сна) и/или провоцирующие факторы (например, фотостимуляция). При некоторых значениях регулирующих параметров патологические колебания существуют, тогда как при других значениях их не отмечается.

Процесс формирования компонентов регистрируемых биологических ритмов изучается уже много лет. Так, для анализа нейрохимической природы отрицательного потенциала новорожденного и поверхностных синаптических систем, которые его генерируют, Ф. А. Ата-Мурадова использовала гамма-амино-масляную кислоту (ГАМК), которая обладает способностью избирательно блокировать деполяризующие синапсы и по современным представлениям является тормозным нейромедиатором. Анализ результатов указанных выше исследований показал, что синаптические структуры коры головного мозга, участвующие в генерации вызванного ответа, созревают гетерохронно [1]. Стадийность созревания корковых синаптических систем обуславливает изменение частотно-амплитудных характеристик негативных и позитивных компонентов вызванного ответа как в моделях с использованием ГАМК, так и стрихнина. Современные модели на животных показали, как гетерохронное (волнообразное) течение синаптогенеза и нейрональной пластичности обуславливает различные риски возникновения эпилептических припадков и прогрессирования эпилепсии в незрелом и сформированном головном мозге [6,7,8]. Процесс трансформации клинической картины эпилепсии во временном аспекте существенно влияет на прогноз заболевания, развитие резистентности к проводимой противосудорожной терапии, необходимость проведения коррекции когнитивных функций и др. Поэтому изучение закономерностей возрастной эволюции и трансформации эпилепсии является актуальной проблемой эпилептологии.

Современная эпилептология достигла значительных успехов в изучении вариантов эпилептиформной активности при всех формах эпилепсий и эпилептических синдромов, а также в идентификации типов эпилептических припадков. Вместе с тем, возрастные особенности биоэлектрической активности мозга (БАМ) в большинстве случаев практически не учитываются. Выявляемая при электроэнцефалографии

Вид эпилепсии	Возраст в годах		Всего
	18-25	58-70	
Идиопатические генерализованные эпилепсии	34	–	34
Парциальные височные эпилепсии (криптогенные и симптоматические)	26	36	62
Итого	60	36	96

Таблица 1. Распределение исследованных больных по возрасту.

Параметр	Латентность, мс	Амплитуда, мкВ
Начало ответа	59,6±5,7	–
N ₇₅	75,0±2,6	1,38±0,75
P ₁₀₀	100,3±3,2	9,8±3,13
N ₁₄₅	150,6±6,6	8,4±4,22
P ₂₀₀	188,3±28,6	5,45±3,59

Таблица 2. Основные показатели компонента зрительных вызванных потенциалов на реверсивный паттерн.

Параметр	10-19 лет	20-49 лет	50-69 лет
По латентности	105 мс	110 мс	120 мс
Лев.-прав. различие глаз	Меньше 6 мс для всей группы (70 человек)		
Мин. лев/прав. амплитуды	Больше 0,66 для всей группы		

Таблица 3. Верхние границы нормы для показателя P₁₀₀ в зависимости от возраста.

(ЭЭГ) эпилептическая активность, а также изолированные и клинически диагностированные нарушения формирования когнитивных функций трактуются неоднозначно. Затруднена возможность проследить связь между типом припадка в различные возрастные периоды, уровнем когнитивных функций, наличием психоневрологических расстройств, данными нейровизуализации и ЭЭГ, а также выделением функциональных, морфологических и компенсаторных ответов головного мозга, формирующихся уже до манифестации эпилепсии. Единого онтогенетического подхода к патогенетическим механизмам формирования эпилептического синдрома в различных возрастных группах, позволяющего использовать процессы возрастной структурной и функциональной зрелости или инволюции головного мозга в объяснении трансформации эпилепсии, до настоящего времени не существует. Поэтому необходимо дальнейшее изучение этой проблемы.

Цель исследования – оценить состояние эпилептической системы с помощью математического моделирования для контроля эффективности терапии эпилепсии в различных возрастных группах.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе кафедры неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России у 76 пациентов в виде серии наблюдений. Для анализа были выбраны больные с парциальными височными эпилепсиями (криптогенными и симптоматическими), наиболее частыми как в пожилом, так и в юношеском возрасте, и юношеские идиопатические генерализованные эпилепсии (миоклониче-

ские и генерализованные судорожные пробуждения), как наиболее частый вариант эпилепсии юношеского возраста, который может быть использован в качестве модели первично-генерализованного припадка. Симптоматические эпилепсии не сопровождались грубыми морфологическими повреждениями головного мозга. Были исключены пациенты с опухолями головного мозга, ишемическими и геморрагическими инсультами, травматическими и инфекционными поражениями головного мозга.

В первую группу вошли 34 пациента 18-25 лет с идиопатической генерализованной эпилепсией (см. табл. 3), во вторую – 62 больных с парциальной височной эпилепсией (из них 26 – в возрасте 18-25 лет и 36 – в возрасте 58-70 лет). Идиопатических генерализованных эпилепсий в пожилом возрасте не наблюдалось. Для анализа использованы результаты обследования пациентов с височной эпилепсией и умеренным атрофическим процессом по данным нейровизуализации. У 27 пациентов исследование проводилось дважды: до назначения терапии или на фоне частых приступов, а также после достижения ремиссии.

У больных эпилепсией использовали методику зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) на обращенный шахматный паттерн, как сочетающую в себе методическую простоту и низкую вероятность провокации эпилептических приступов. Параметры стимуляции применяли стандартные. Обязательно оценивали остроту зрения пациента перед исследованием.

Использование метода зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) в качестве модели было мотивировано фундаментальными нейрофизиологически-

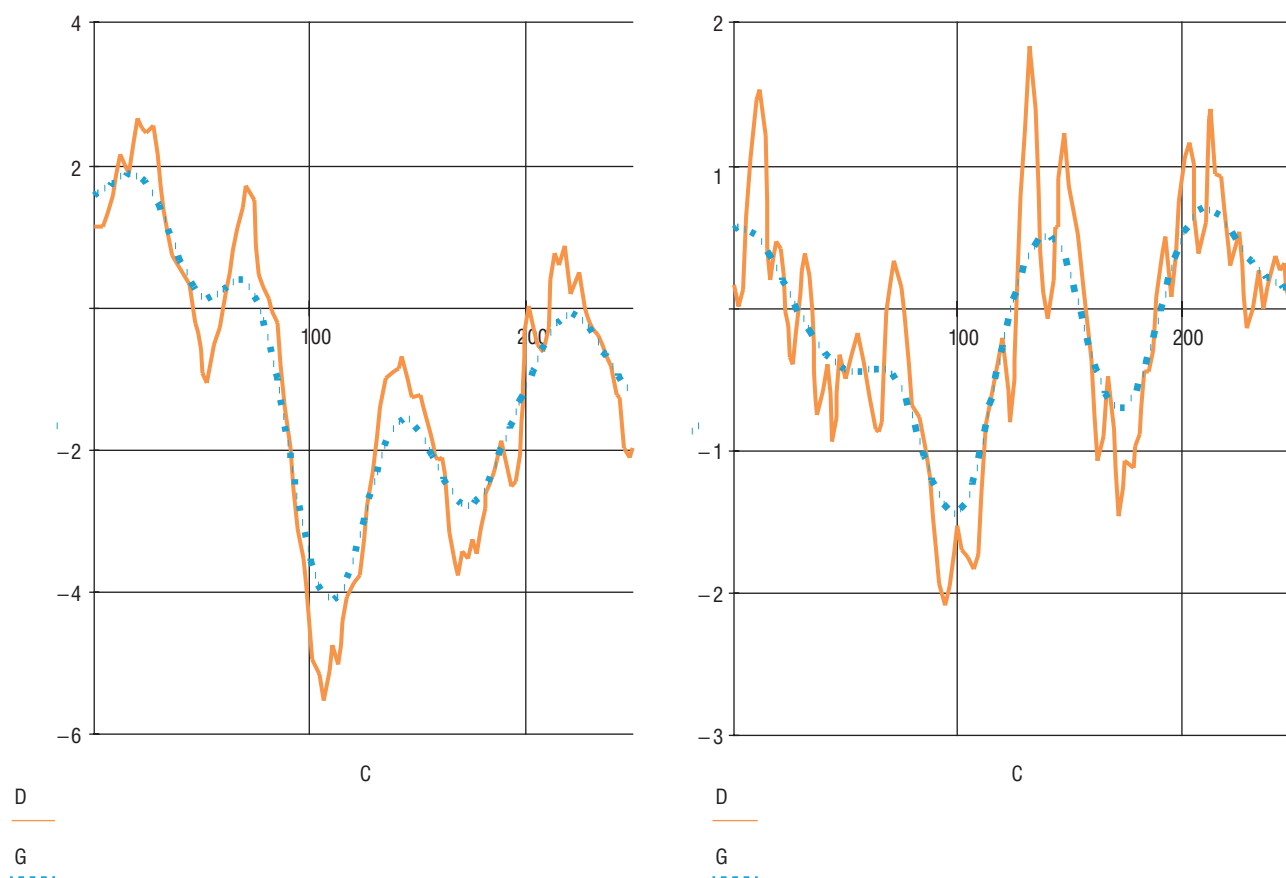


Рисунок 1. Динамика зрительных вызванных потенциалов пациента с идиопатической генерализованной эпилепсией до назначения терапии и через 1 год ремиссии (по оси x – ms, по оси y – mV).

Примечание. Цена деления на левом рисунке – 2 мкВ, на правом – 1 мкВ.

ми исследованиями, доказавшими связь морфо-функциональной зрелости коры головного мозга и компонентов различной формы вызванного ответа коры [1]. В настоящем исследовании при использовании метода вызванных потенциалов не ставилась задача оценки состояния отдельных анализаторов (зрительного, слухового, сенсорной системы и др.). Исходя из механизма формирования вызванного коркового ответа, мы использовали методику исследования вызванных потенциалов для оценки «реактивности» головного мозга, уровня возбуждающих и тормозящих влияний на кору головного мозга. На основании полученных значений ЗВП рассчитывали коэффициент соотношения негативной и позитивной составляющей, который и характеризовал стабильность системы и риск «катастрофы» (быстрый переход на патологический уровень функциональной активности головного мозга) в виде эпилептического припадка.

Результаты оценивали согласно нормативам, приведенным в таблице 1. При анализе результатов учитывали возраст пациента (см. табл. 2). При равных условиях параметры латентности имеют большую стабильность и менее вариабельны, чем амплитудные показатели [3].

Из графика вызванных потенциалов известно направление осей абсцисс и ординат и масштабы вдоль этих осей, но не положение осей. Положение оси ординат мы можем связать с началом графика, а положение оси абсцисс никак не определено. Учитывая большое количество усреднений для получения вызванного ответа, то есть «обнуление шума», не связанного с вызванным ответом, мы приняли начало каждого ответа за положение оси абсцисс. С использованием программного обеспечения Matcad 14 были рассчитаны площади негативных и позитивных компонентов зрительного ВП на реверсивный паттерн, а также общая площадь ответа ($S_{общая}$) и соотношение позитивная составляющая/негативная составляющая (Sp/Sn).

Результаты

При исследовании ЗВП были получены стандартные результаты в виде латентностей и амплитуд компонентов N75, P100, N145, P200. Выявлено достоверное уменьшение латентности N145 компонента ($p < 0,005$) до 131 ± 8 мс (норма – $150,6 \pm 6,6$ мс) у пациентов с частыми приступами и/или не получавших антиконвульсанты. Во всех возрастных группах остальные описанные компоненты выделялись

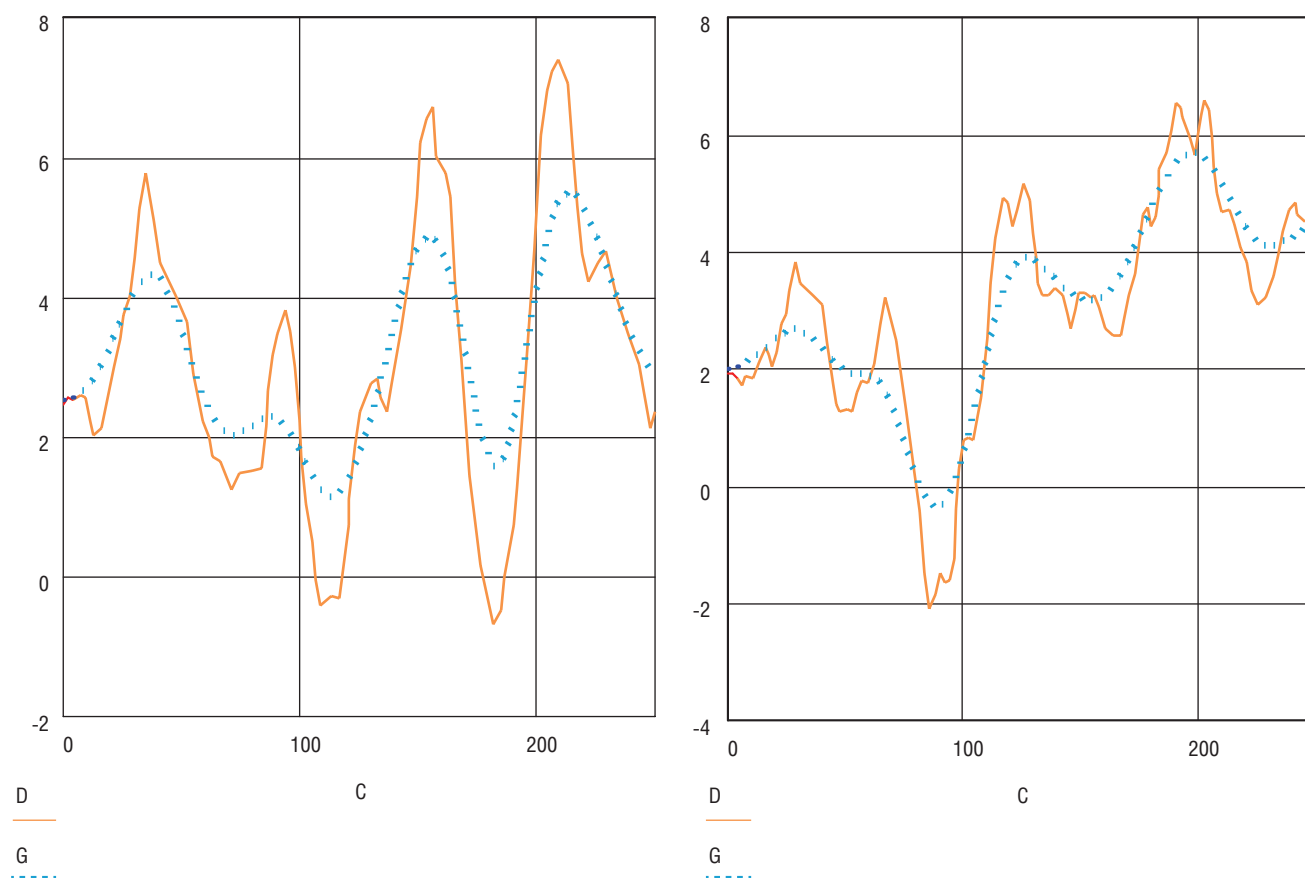


Рисунок 2. Динамика зрительных вызванных потенциалов пациентки с височной эпилепсией до назначения терапии и через 1 год ремиссии (по оси x – ms, по оси y – mV).

и практически не отличались от нормальных. Полученные стандартные результаты не могли быть использованы в клинической практике, что согласуется с данными литературы [4].

В результате анализа получены данные, которые отличались в группе молодых и пожилых пациентов. Наиболее типичная динамика изменения параметров вызванного ответа до начала лечения и по достижении ремиссии у пациентов с идиопатической юношеской генерализованной эпилепсией с приступами пробуждения приведена на рисунке 1. Следует обратить внимание на шкалу амплитуды колебаний (цена деления на левом рисунке 2 мкВ, на правом – 1 мкВ).

Клинический пример. Больной М., 17 лет. Обратился с жалобами на два приступа с утратой сознания, падением, тонико-клоническими судорогами до 1 мин. с последующей короткой дезориентацией, сонливостью.

История заболевания. Приступы развились и интервалом в 3 мес., связаны с депривацией сна. Целевым направленным опросом выявлены частые утренние миоклонии в руках, верхнем плечевом поясе, иногда в момент миоклоний выпадают предметы из рук. Миоклонии – с 15 лет, учащаются на фоне даже незначительной депривации сна.

История жизни. Ребенок от первой нормально протекавшей беременности. Роды в срок, без пато-

логии. Развивался по возрасту. Успеваемость в школе удовлетворительная. Семейный анамнез не отягощен.

Объективно. Со стороны внутренних органов патологии не выявлено. В неврологическом статусе общемозговых и менингеальных симптомов нет. Черепные нервы – без патологии. Двигательных, чувствительных, координаторных, рефлекторных нарушений нет. ВПФ не нарушены. На ЭЭГ выявлена генерализованная полипик-волновая и пик-волновая активность с билатерально-синхронными пароксизмами длительностью до 5 сек. МРТ головного мозга – без патологических изменений.

Диагноз: «юношеская миоклоническая эпилепсия».

С момента обращения начал получать вальпроат натрия с постепенным титрованием дозы до 1500 мг/сут. В крови достигнута концентрация 85,6 мкг/мл. Побочных эффектов не отмечено. На фоне проводимой терапии достигнута ремиссия как миоклоний, так и генерализованных судорожных приступов в течение 3 лет с нормализацией ЭЭГ. Кроме рутинного ЭЭГ-исследования пациенту проводился видео-ЭЭГ-мониторинг и исследование ЗВП. В период наличия пароксизмальной активности на ЭЭГ при исследовании ЗВП получены результаты: соотношение позитивного и негативного компонентов –

Форма эпилепсии Sp/Sn		До лечения		На фоне терапии	
		S общая	Sp/Sn	S общая	Sp/Sn
Идиопатические генерализованные эпилепсии		11,69±1,25	1449,19±376,26	4,25±3,22	665,45±59,72
Парциальные эпилепсии	I группа	4,60±1,20	911,86±432,44	2,86±0,64	721,25±132,94
	II группа	0,28±0,17	1018,83±14,28	1,52±0,41	752,62±324,84

Таблица 4. Динамика изменения вызванных потенциалов до лечения и на фоне терапии.

10,56. На фоне достижения клинической ремиссии проводились повторные ЭЭГ-исследования. Через 1 год ремиссии при видео-ЭЭГ-мониторинге регистрировались единичные генерализованные комплексы пик-волна и при исследовании ЗВП получено соотношения позитивного и негативного компонентов – 5,47. К окончанию 2-го и 3-го года ремиссии при проведении видео-ЭЭГ-мониторинга эпилептических паттернов не выявлено, при исследовании ЗВП получено соотношение позитивного и негативного компонентов – 2,56.

Таким образом, соблюдение пациентом всех рекомендаций врача, адекватно подобранная терапия, мониторинг ПЭП в крови, регулярный клинический и электроэнцефалографический контроль с использованием исследования длиннолатентных зрительных вызванных потенциалов позволили достичь в данном наблюдении стойкой ремиссии эпилептических припадков.

Динамика параметров вызванного ответа у пациентки с симптоматической височной эпилепсией с частыми комплексными парциальными вторично-генерализованными припадками показана на рисунке 2.

У пациентов с идиопатической юношеской генерализованной эпилепсией после моделирования до начала терапии выявлено смещение всех компонентов в позитивную сторону (все выявленные компоненты находятся ниже изолинии). Описанные изменения подтверждают морфофункциональную незрелость синаптических связей коры головного мозга. ВП на фоне достигнутой ремиссии, напротив, «сбалансирован», негативные и позитивные компоненты симметричны относительно изолинии, амплитуда меньше исходной, латентности и абсолютные показатели амплитуд в норме (см. табл. 4).

У пациентов с парциальными эпилепсиями различных возрастов выявлено два варианта ЗВП. Первый совпадал с описанным выше «юношеским» вариантом. Во втором варианте было выявлено преобладание негативных компонентов, увеличение латентностей всех компонентов в фазе подбора антиконвульсантов.

ROC-кривые показали, что проанализированные результаты моделирования вызванных потенциалов обладают высокой чувствительностью и специфичностью и, следовательно, могут быть использованы в клинической практике (см. рис. 3).

Для определения нормативных показателей обработанных данных был использован классификатор

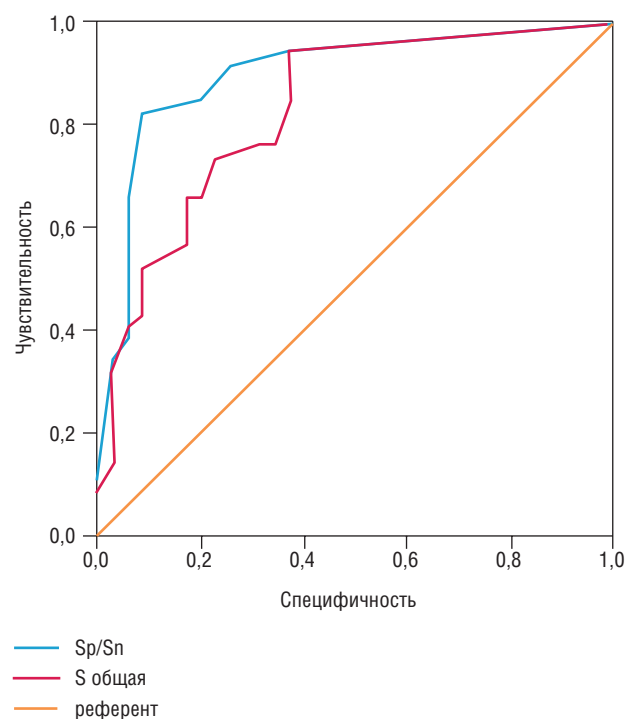


Рисунок 3. ROC-кривая чувствительности/специфичности для идиопатической генерализованной эпилепсии.

с анализом распределения общей площади вызванного ответа, соотношения позитивной и негативной составляющей (Sp/Sn) в зависимости от достижения ремиссии. В группе молодых пациентов как с генерализованной, так и с парциальной эпилепсией соотношение Sp/Sn составило 3,0, аналогичный результат был выделен при кластерном анализе и в группе пожилых пациентов с минимальными инволюционными изменениями. В группе пожилых пациентов с выраженным атрофическим процессом Sp/Sn составил ниже 0,5.

Обсуждение

Таким образом, по результатам статистического анализа, включавшего в себя кластерный и ROC-анализ в каждой возрастной группе и при различных формах эпилепсии, можно утверждать, что исследование вызванных зрительных потенциалов на обращенный шахматный паттерн можно использовать для контроля эффективности проводимой терапии и определения варианта эпилептогенеза в различных возрастных группах. Нормальными показателями

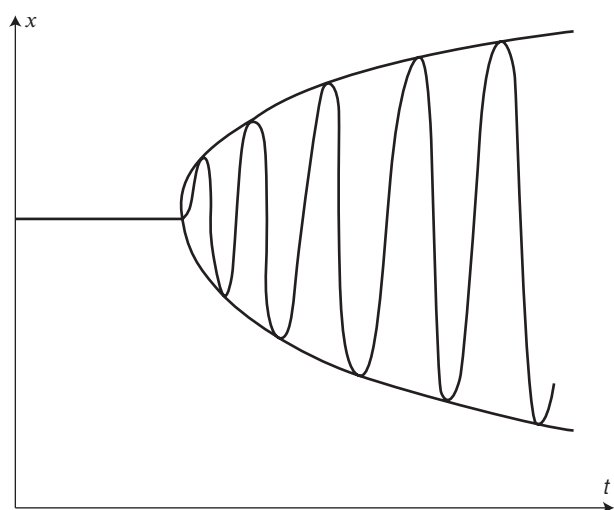


Рисунок 4. Мягкое возбуждение (закритическая бифуркация Хопфа). Схема.

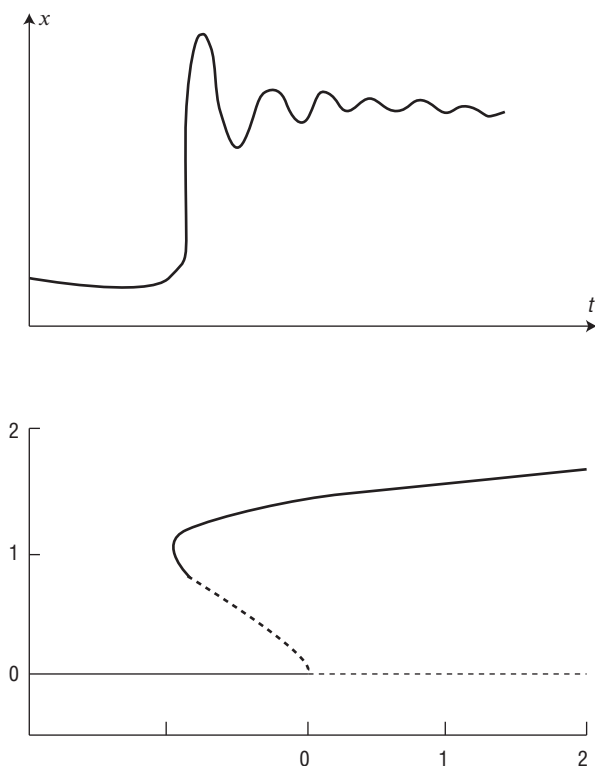


Рисунок 5. Жесткое возбуждение (докритическая бифуркация Хопфа). Схема.

следует считать соотношение Sp/Sn от 0,5 до 3,0. Свыше 3,0 определяется риск эпилептического припадка у пациента с незрелостью головного мозга, ниже 0,5 – риск эпилептического припадка у пациента с выраженными инволюционными изменениями.

При достижении нестойкой медикаментозной ремиссии отмечена менее выраженная тенденция к стабилизации компонентов, нормализации латентностей, к уменьшению амплитуды основных компонентов. Достоверных различий по возрасту в этой

группе получено не было, следовательно, связать инволюционные процессы в головном мозге с конкретной возрастной группой невозможно. У молодых пациентов инволюционный процесс запускается и/или ускоряется неконтролируемыми приступами, у пожилых больных эпилепсия протекает на фоне выраженных атрофических изменений головного мозга. Церебральный атрофический процесс может запустить эпилептогенез по «юношескому» типу, или же при выраженной инволюции и локальных повреждениях – по «пожилому» типу. Выявленные варианты изменений ВП у пожилых пациентов с парциальными вторично-генерализованными припадками указывают на различные варианты течения атрофического процесса головного мозга: по типу гиперинтеграции (ЭЭГ – гиперсинхронная кривая) и дезинтеграции (ЭЭГ – десинхронная кривая). Следует отметить, что у пациентов молодого возраста с парциальными припадками при резистентном течении эпилепсии происходит «инверсия» вызванного ответа с позитивного на негативный, что, вероятно, является маркером неблагоприятного течения эпилепсии с абсолютной резистентностью и нарастающими когнитивными нарушениями. К сожалению, небольшое количество исследований в этой группе больных не дало статистически достоверных результатов. Соотношение позитивного и негативного компонентов вызванного ответа образует коэффициенты, которые использовались нами для создания математической модели устойчивости нейродинамического состояния головного мозга и риска развития эпилептического припадка.

Математическое обоснование позволяет использовать модели теории неустойчивости систем («теории катастроф») для регистрации ЭЭГ и вызванных потенциалов у больных эпилепсией. При значениях регулирующего параметра (совокупности генетических и провоцирующих факторов) существует единственное стационарное состояние, которое является устойчивым и глобально притягивающим, то есть способным «гасить» любые всплески патологической биоэлектрической активности головного мозга. Однако при чрезмерных показателях регулирующего параметра стационарное состояние становится неустойчивым и возникают устойчивые автоколебания в виде пароксизмальной активности на ЭЭГ и эпилептический припадок. В норме существует единственное стационарное состояние, но при доминировании провоцирующих факторов возникает неустойчивое стационарное состояние и устойчивый предельный цикл. Хотя такого рода бифуркация была известна Пуанкаре, ее принято называть закритической бифуркацией Хопфа или мягким возбуждением (см. рис. 4).

По сценарию мягкого возбуждения при увеличении параметра возникает устойчивый предельный цикл, который первоначально имеет низкую амплитуду. В данном случае на ЭЭГ фокальная эпилептиче-

ская активность запускает («раскачивает») вторичную билатеральную синхронизацию. По другому сценарию, по мере увеличения параметра внезапно возникают устойчивые колебания большой амплитуды. Один из возможных способов их возникновения называется докритической бифуркацией Хопфа или жестким возбуждением (см. рис. 5). В этом случае на ЭЭГ регистрируется первично-генерализованная эпилептическая активность.

Тот тип, который мы наблюдали, зависит от предыстории стимуляции (гистерезисный эффект). Таким образом, чтобы различить качественные особенности возникновения и прекращения колебаний, необходимо проводить экспериментальные наблюдения при изменении регулирующих параметров как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения.

Исследование вызванных потенциалов головного мозга у пациентов с эпилепсией в различных возрастных группах является методикой с изменяемыми регулируемыми параметрами систем в различном функциональном состоянии. Созревание головного мозга и инволюционные процессы трансформируют функциональное состояние головного мозга (каждое из них — неустойчиво с точки зрения колебательной системы) и создают различные условия скачкообразного («катастрофа») изменения биоэлектрической активности головного мозга с высоким риском развития эпилептического припадка при достижении критических параметров.

Проведенные сопоставления позволяют утверждать, что генерация эпилептических припадков в различные возрастные периоды протекает по разным

вариантам. Эпилептические припадки у пожилых на фоне умеренного и выраженного атрофического процесса головного мозга развиваются по сценарию мягкого возбуждения. Эпилептические приступы, развивающиеся в незрелом мозге, протекают по варианту жесткого возбуждения. Математическое моделирование подтверждает гипотезу о возможности различных патогенетических вариантов эпилептогенеза и при помощи современного программного обеспечения позволяет использовать его в клинической практике.

Таким образом, доработка программного обеспечения комплексов регистрации вызванных потенциалов позволит повысить диагностическую ценность исследования до качественно другого уровня. На наш взгляд, целесообразно удлинить эпоху анализа ЗВП до 750 мс, использовать сглаживания с помощью рядов или интегралов Фурье, что сложнее, но может дать лучший результат, так как при этом эффективнее удаляются высокочастотные колебания. Интеграция нового алгоритма анализа вызванного ответа в программное обеспечение электроэнцефалографов позволит одновременно проводить сопоставление ЭЭГ и последующей регистрации ВП. Использование зрительных вызванных потенциалов на обращенный шахматный паттерн проще интегрировать в ЭЭГ-комплексы. Использование описанного алгоритма в клинической практике в качестве дополнительного бюджетного метода вместе с рутинной ЭЭГ и видео-ЭЭГ-мониторингом позволит прогнозировать течение эпилепсии у конкретного пациента и своевременно изменять фармакотерапию для быстрого достижения стойкой ремиссии.

Литература:

1. Ата-Мурадова, Ф.А. Развивающийся мозг. Системный анализ. М. 1980; 275 с.
2. Глас Л. От часов к хаосу: Ритмы жизни. Пер. с англ. М. 1991; 248 с.
3. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы головного мозга в клинической практике. М. 2003; 264 с.

4. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. М. 2010; 720 с.
5. Острейковский В.А. Анализ устойчивости и управляемости динамических систем методами теории катастроф. М. 2005; 326 с.
6. Holley J.A. Early development of the circumferential axonal pathway in mouse and chick spinal cord. J. Comp. Neurol. 1982; 205: 371-382.

7. Rakhade S.N., Jensen F.E. Epileptogenesis in the immature brain: emerging mechanisms. Nat Rev Neurol. 2009; 5: 380-391.
8. Scantlebury M.H., Heida J.G. Febrile seizures and temporal lobe epileptogenesis. Epilepsy Res. 2010; 89: 27-33.

References:

1. Ata-Muradova, F.A. The developing brain. System analysis [Razvivayushchiysya mozg. Sistemnyi analiz (in Russian)]. Moscow. 1980; 275 s.
2. Glas L. From hours to chaos: the rhythm of life. Translation from English [Ot chasov k khaosu: Ritmy zhizni. Per. s angl. (in Russian)]. Moscow. 1991; 248 s.
3. Gnezditskii V.V. Evoked Brain Potentials in Clinical Practice [Vyzvannye potentsialy

golovnoy mozga v klinicheskoy praktike (in Russian)]. Moscow. 2003; 264 s.

4. Karlov V.A. Epilepsy in children and adults, women and men [Epilepsiya u detei i vzroslykh, zhenshchin i muzhchin (in Russian)]. Moscow. 2010; 720 s.
5. Ostreikovskii V.A. Analysis of dynamic systems stability and control methods of catastrophe theory [Analiz ustoychivosti i upravlyaemosti dinamicheskikh sistem metodami teorii katastrof (in Russian)]. Moscow. 2005; 326 s.

6. Holley J.A. Early development of the circumferential axonal pathway in mouse and chick spinal cord. J. Comp. Neurol. 1982; 205: 371-382.
7. Rakhade S.N., Jensen F.E. Epileptogenesis in the immature brain: emerging mechanisms. Nat Rev Neurol. 2009; 5: 380-391.
8. Scantlebury M.H., Heida J.G. Febrile seizures and temporal lobe epileptogenesis. Epilepsy Res. 2010; 89: 27-33.

Сведения об авторах:

Калинин Владимир Анатольевич – д.м.н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099. Тел: +7(846)9561684. E-mail: vkalinin7@rambler.ru.

Повереннова Ирина Евгеньевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099. Тел: +7(846)9561684. E-mail: samaranevr@mail.ru.

Бекетова Елизавета Михайловна – аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099. Тел: +7(846)9561684. E-mail: samaranevr@mail.ru.

Громаковская Мария Александровна – клинический ординатор кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099. Тел: +7(846)9561684. E-mail: samaranevr@mail.ru.

About the authors:

Kalinin Vladimir Anatolyevich – MD, D. Med. Sci., Prof. of the Department of neurology and neurosurgery, Samara State Medical University. Address: ul. Chapaevskaya, 89, Samara, Russia, 443099. Tel. +7(846)9561684. E-mail: vkalinin7@rambler.ru.

Poverennova Irina Evgenievna – MD, D. Med. Sci., Prof., head of the Department of neurology and neurosurgery, Samara State Medical University. Address: ul. Chapaevskaya, 89, Samara, Russia, 443099. Tel. +7(846)9561684. E-mail: samaranevr@mail.ru.

Beketova Elisaveta Michailovna – MD, PhD student of the Department of neurology and neurosurgery, Samara State Medical University. Address: ul. Chapaevskaya, 89, Samara, Russia, 443099. Tel. +7(846)9561684. E-mail: samaranevr@mail.ru.

Gromakovskaya Maria Aleksandrovna – MD, resident of the Department of neurology and neurosurgery, Samara State Medical University. Address: ul. Chapaevskaya, 89, Samara, Russia, 443099. Tel. +7(846)9561684. E-mail: samaranevr@mail.ru.