

В. Д. Мішиєв<sup>1,2</sup>, В. І. Харитонов<sup>1</sup>, А. О. Попов<sup>3</sup>, О. Ю. Панічев<sup>3</sup>, Є. С. Карплюк<sup>3</sup>  
 ДОСЛІДЖЕННЯ РЕКУРЕНТНОСТІ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ РИТМУ СЕРЦЯ  
 У ПАЦІЄНТІВ, ХВОРИХ НА ЕПІЛЕПСІЮ

<sup>1</sup>Територіальне медичне об'єднання «Психіатрія» в м. Києві

<sup>2</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ

<sup>3</sup>Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», м. Київ

**Ключові слова:**

фокальна епілепсія,  
 генералізована епілепсія,  
 варіабельність серцевого  
 ритму, нелінійний аналіз.

**Актуальність.** Дослідження присвячено вивченню характеристик роботи серцево-судинної системи у хворих на епілепсію.

**Мета:** дослідити рекурентні характеристики варіабельності серцевого ритму (ВСР) до та під час епілептичного нападу. Завдання практичної частини роботи: виявити ті характеристики ВСР, які змінюються у міру наближення до нападу, а також є відмінними для активності серця в період між нападами та під час нападу.

**Матеріали та методи.** Розглянуто нелінійні характеристики варіабельності ритму серця до і під час епілептичного нападу у хворих з фокальною (24 особи) і генералізованою (18 осіб) локалізацією джерела активності. Для інтервалів між сусідніми серцевими скороченнями були розраховані параметри рекурентності (рівень рекурентності, детермінізм, ламінарність тощо), які з використанням статистичного тесту Краскела–Уолліса були порівняні для ділянок до і під час епілептичного нападу.

**Результати.** Визначено, що найбільш значущі відмінності мають характеристики ламінарності (генералізовані напади) і часу захоплення (фокальні напади).

**Висновки.** Результати роботи можуть бути використані для дослідження роботи серцево-судинної системи у хворих на епілепсію і для прогнозування епілептичних нападів.

**Актуальність.** Епілепсія є одним із найпоширеніших і найтяжчих захворювань головного мозку. Згідно з даними епідеміологічних досліджень, на сьогодні близько 50 мільйонів людей у світі страждають від цієї хвороби, її частота складає 1–2 % у дорослих і 4 % у дітей [1]. Захворюваність на епілепсію складає 50–70 випадків на рік на 100 000 населення, цей показник залежить від віку і найвищим є у дітей, молодших одного року (100–230 випадків на 100 000) [2]. Епілепсія не тільки призводить до стигматизації (соціального відчуження), а й пов'язана з коморбідними станами у вигляді депресії, біполярних порушень, синдрому гіперактивності та дефіциту уваги, порушеннями сну, мігренезним головним болем [3]. Вона також пов'язана з підвищеним ризиком раптової смерті. Згідно з даними статистики, близько 30 % пацієнтів, які хворіли на епілепсію, померли від синдрому раптової смерті (SUDEP) при нападі цієї хвороби [4]. Ризик смерті від SUDEP оцінюють як 5–10 на 1000 людино/років. Ризик синдрому раптової смерті у дітей з ідіопатичними та криптогенними формами епілепсії складає 5 %, а з рефрактерними формами – 15 % [4].

Взаємодія епілептичних процесів і вегетативної нервової системи є дуже складним і надзвичайно важливим питанням, оскільки в патологічний процес часто втягаються такі життєво важливі функції як регулювання дихання і серцевого ритму. Механізм взаємодії цих процесів можна поділити на декілька складових:

1. Іктальні (при нападі) вегетативні зміни.
2. Інтеріктальні (між нападами) вегетативні порушення.

3. Вегетативні зміни та синдром раптової смерті (SUDEP) у хворих на епілепсію.

4. Вплив антиконвульсантів на вегетативні зміни.

Вегетативні симптоми можуть першими з'являтися при виникненні епілептичного нападу, або виявлятися в міру поширення епілептичної активності у вегетативні ядра. Вони виникають практично при всіх типах епілептичних нападів.

Зміни серцевого ритму під час епілептичного нападу – добре відомий феномен. Зміни кардіального ритму у вигляді різних паттернів спостерігають практично у всіх пацієнтів: брадикардію з наступною тахікардією виявляють у 64 % пацієнтів з діалептичними і у 100 % у пацієнтів з генералізованими тоніко-клонічними нападами. Тахікардія спостерігалась у 55 % пацієнтів при локалізації патологічного вогнища у скроневій частці, у 20 % – при його лобній локалізації, у 23 % – при лобно-скроневій і у 2 % при потиличній [5]. Більшість іктальних кардіоваскулярних епізодів спостерігають при складних парціальних нападах. Напади з локалізацією вогнища в лобних долях частіше викликають брадиаритмії, ніж тахіаритмії [6].

Досліджень, у яких проводили оцінку інтеріктальних (позасудомних) вегетативних порушень при епілепсії, існує лише декілька. В одному з таких досліджень було показано, що інтеріктальні спайки викликають аритмії у тварин [7]. Провідні вегетативні центри під дією епілептиформної активності можуть зазнавати функціональної чи структурної реорганізації. Так, при проведенні досліджень з використанням ПЕТ (позитронно-емісійна

томографія) визначали зони зниженого метаболізму, що оточують епілептичний фокус [8]. Розгини пацієнтів з епілепсією, які загинули від синдрому раптової смерті (SUDEP), показали фіброз провідної системи серця у 33 % пацієнтів [9]. Для дослідження вегетативної іннервації серцевого м'яза в дослідженні була використана ОФЕКТ (однофотонно-емісійна комп'ютерна томографія). Для цього оцінювали поглинання постгангліонарного адреналіну. Дослідження показало, що у пацієнтів з епілепсією значно знижене постгангліонарне поглинання адреналіну, порівняно зі здоровими добровольцями, що вказує на зміну у цих пацієнтів симпатичної регуляції [10].

Частота смертності хворих на епілепсію в 2–3 рази вища, ніж у загальній популяції. Феномен раптової нез'ясованої смерті у пацієнтів з епілепсією (SUDEP) становить 8–17 % всіх смертей при цій хворобі [11]. Вказаний синдром визначається як раптова, неясна, нетравматична, без утоплення смерть людини, яка страждає на епілепсію, у присутності свідків або без них, при якій розтин не виявляє структурної або токсичної причини.

Механізм SUDEP реалізується через кардіальні аритмії, які виникають в іктальний та інтеріктальний періоди і призводять до гострої серцевої недостатності, асистолії [12]. Зниження фонові варіабельності серцевого ритму (BCP) може вказувати на порушення вегетативної регуляції, яка призводить до підвищення шлуночкової активності, що сприяє розвитку аритмій. Скачки концентрації катехоламінів у крові під час епілептичних нападів можуть викликати фіброз провідної системи серця і, як наслідок, аритмії.

З огляду на вищезазначене, питання реєстрації та передбачення появи епілептичних нападів є надзвичайно важливими. Вирішення цього питання дозволить точно визначати наявність і відсутність нападів, їх частоту, ефективність проведеної терапії. Передбачення появи епілептичних нападів дасть можливість уникнути виникнення загрозливих станів (різких падінь, втрат свідомості в місцях з високим ризиком смерті, таких як дороги, водойми тощо), проводити невідкладні інтервенції щодо запобігання виникненню нападів (стимуляція блукаючого нерва тощо). Також вирішення цього питання дозволить запобігати розвитку синдрому раптової смерті у хворих на епілепсію (SUDEP).

## Матеріали та методи дослідження

У роботі використано записи нічного моніторингу хворих на епілепсію з генералізованими (18 осіб) та фокальними (24 особи) нападами. Полісомнограми були записані у всіх обстежених з використанням електроенцефалографореєстратора комп'ютеризованого портативного «Енцефалан-ЕЕГР-19/26», «Медиком», Росія. Під час дослідження записували 19 каналів електроенцефалограми та електрокардіограму в I відведенні. Разом було задокументовано 504 години записів, які містили 126 нападів.

Після реєстрації сигналів ЕЕГ та ЕКГ на основі записів відеомоніторингу кваліфікованим лікарем були уточнені час початку та закінчення епілептичного нападу та проставлені відповідні мітки, які згодом використовувалися для сегментації сигналів. Для визначення часового розташування R-піків QRS-комплексу ЕКГ було використано власний алгоритм на основі алгоритму Пана–Томпкінса [13].

Завданням експериментальних досліджень було вивчення нелінійних характеристик BCP до початку та під

час епілептичного нападу. Серед можливих методів виявлення нелінійних властивостей BCP було обрано групу показників, які належать до опису рекурентних властивостей часових рядів [14]. Рекурентні характеристики використовують у теорії нелінійного аналізу даних для дослідження фазових траєкторій нелінійних динамічних систем. Вони відображають повторюваність та хаотичність стану і поведінки таких систем на основі аналізу сигналів, які супроводжують їх роботу.

До сьогодні відносно невелика кількість дослідників приділяли увагу рекурентним характеристикам ЕКГ та BCP [15]. Зокрема, Норберт Марван у своїй роботі [16] описує результати застосування характеристик ламінарності часового ряду RR-інтервалів для чисельного опису ділянок перед загрозливими аритміями, що може спростити прогнозування таких станів та їх лікування. Робота Чуа [17] присвячена порівнянню характеристик ентропії та рекурентності для різних станів серцево-судинної системи; були визначені межі зміни цих параметрів з точністю 95 %. Робота Жаворка [18] присвячена дослідженню ортостатичного ефекту з використанням рекурентних характеристик BCP та динаміки тиску крові. У роботі Мохеббі та співавторів [19] представлено результати дослідження рекурентності при пароксизмальній фібриляції шлуночків. Було визначено, що з використанням таких характеристик та подальшого дискримінантного аналізу і класифікації за допомогою методу опорних векторів можна досягти чутливості 96,55 % та специфічності 100 %.

Публікацій, присвячених опису характеристик активності серця при епілепсії, які наведені в даній роботі, знайдено не було. В основному дослідники концентруються на визначенні рекурентних характеристик ЕЕГ до нападу [20], що дозволило визначати характеристики, які відрізняються. В роботі Тіанкіао та співавт. [21] автори використали один канал ЕЕГ та нейронну мережу для прогнозування епілептичного нападу з чутливістю 50–72,2 % та специфічністю 61,9–73,8 %.

Метою нашої роботи було дослідження рекурентних характеристик BCP до та під час епілептичного нападу.

Завданням практичної частини роботи було виявлення тих характеристик BCP, які змінюються у міру наближення до нападу, а також є відмінними для активності серця в період між нападами та під час нападу. В роботі були використані наступні характеристики рекурентності [22–24]:

RR – рівень рекурентності;

Det – детермінізм;

ADL – середня довжина діагоналі;

LLDL – довжина найдовшої діагональної лінії;

EDL – ентропія довжин діагоналей;

Lam – ламінарність;

TT – час захвату;

LLVL – довжина найдовшої вертикальної лінії;

RT1 – час рекурентності I роду;

RT2 – час рекурентності II роду;

RPDE – ентропія густини періоду рекурентності;

CC – коефіцієнт кластеризації;

Trans – транзитивність.

Для достовірної оцінки ступеня відмінності між характеристиками BCP для різних інтервалів часу в даній роботі запропоновано проведення статистичних тестів для перевірки гіпотез.

У такому підході значення параметрів ВСР для певного інтервалу розглядаються як випадкові величини, які є вибіркою з певної генеральної сукупності значень. Статистичні тести поділяються на дві групи: параметричні та непараметричні. Параметричні тести використовуються у випадку, коли закон розподілу ймовірностей генеральної сукупності є відомим, як правило – нормальним. У випадку, коли елементи не підкоряються нормальному закону, використовуються непараметричні тести.

У нашій роботі запропоновано для порівняння результатів клінічних досліджень характеристик ВСР використовувати критерій Краскела–Уолліса (ККУ). ККУ є непараметричним критерієм, призначеним для перевірки, чи є групи значень, які аналізуються, результатами вибірки з однієї і тієї ж самої генеральної сукупності. У контексті даної роботи «групи значень» – це набори значень характеристик ВСР, які визначені на певних інтервалах часу. В роботі запропоновано використовувати такі групи значень:

1. Значення параметрів ВСР у рухомих часових вікнах, що перекриваються та розташовані у період до нападу.
2. Значення параметрів ВСР для заданих інтервалів перед нападом та після його початку.
3. Значення параметрів ВСР перед, під час та після закінчення нападу для заданих інтервалів.

Нульовою гіпотезою в дослідженнях, представлених у нашій роботі, є гіпотеза про те, що вибірки значень параметрів ВСР для різних ділянок узяті з однієї генеральної сукупності. В контексті даної роботи нульова гіпотеза інтерпретується як гіпотеза про те, що параметри ВСР для різних інтервалів сигналу є однаковими. В теорії перевірки статистичних гіпотез нульова гіпотеза повинна бути відхилена. У результаті застосування статистичних тестів отримується ймовірність хибно відхилити нульову гіпотезу (ймовірність помилки I роду)  $p_1$ . Чим меншою є ця ймовірність, тим статистично меншою є кількість випадків, коли гіпотеза щодо однаковості значень характеристик ВСР для різних проміжків часу буде відхилена хибно. В контексті даної роботи вважається, що при низькому значенні ймовірності помилки I роду можна прийняти, що значення характеристик ВСР можуть вважатися статистично різними. Отже, пропонується використовувати значення ймовірності  $p_1$  в якості критерію, за яким обираються ті характеристики ВСР, які суттєво змінюються залежно від епілептичного нападу. Значення  $p_1$  пропонується використовувати в якості параметра для ранжування характеристик ВСР для визначення тих із них, які змінюються найбільш значуще.

## Результати та їх обговорення

У роботі були досліджені характеристики ВСР на проміжку часу від 10 хвилин до початку нападу до безпосереднього початку нападу. В експерименті тривалість часового вікна для розрахунку змінювалась від 10 секунд до 3 хвилин, сусідні вікна перекривались на 50 %.

На рисунках 1–2 для прикладу наведені коробчасті графіки результатів розрахунку деяких характеристик рекурентності для епілептичних нападів.

З результатів розрахунків видно, що ймовірності, отримані за критерієм Краскела–Уолліса, для багатьох характеристик є достатньо невеликими.

Значно відрізняються такі характеристики ВСР до та під час генералізованого епілептичного нападу: відношення потужностей в низькочастотному та високо-частотному діапазонах (вікно 90 с), RPDE (вікно 120 с), Lam (вікно 30 с), EDL (вікно 60 с), LLDL (вікно 150 с). Найсуттєвіше відрізняються значення Lam, розраховані у вікні тривалістю 30 с ( $p=0.01$ ).

Відкинути початкову гіпотезу  $H_0$  щодо рівності характеристик ВСР перед та після початку фокального нападу, можна з ймовірністю помилитися від 5 % до 0,1 % для характеристик: Trans, RPDE (для вікон 180 с), LLDL (для вікон 60, 150, 180 с) EDL (для вікон 30, 60, 180 с), Lam (для вікна 30 с), RT1 (для вікон 60–180 с), ADL (для вікон 60, 120–180 с), Det (для вікна 120 с), RR (для вікон 90, 120, 180 с).

Ймовірність помилки I роду менше 0,1 % була виявлена для характеристик LLDL (для вікон 90, 120 с), EDL (для вікон 90, 120, 150 с), Lam (для вікон 60–180 с), TT (для вікон 60–180 с), LLVL (для вікон 60–180 с), ADL (для вікна 90 с), Det (для вікон 60, 90, 150–180 с).

Найменша ймовірність похибки отримана для параметра TT, який розрахований у вікні тривалістю 90 секунд. Вона склала  $1,7 \times 10^{-6}$ , отже можна вважати, що ця характеристика перед та під час фокального епілептичного нападу відрізняється найсуттєвіше.

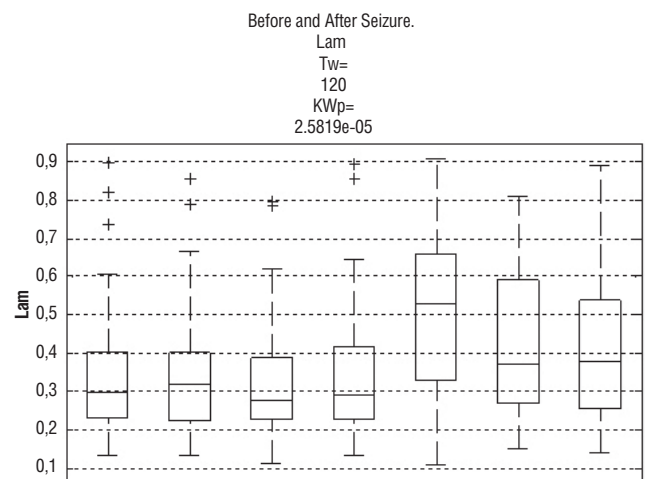


Рис. 1. Ламінарність серцевого ритму до та після фокального нападу, вікно 120 с

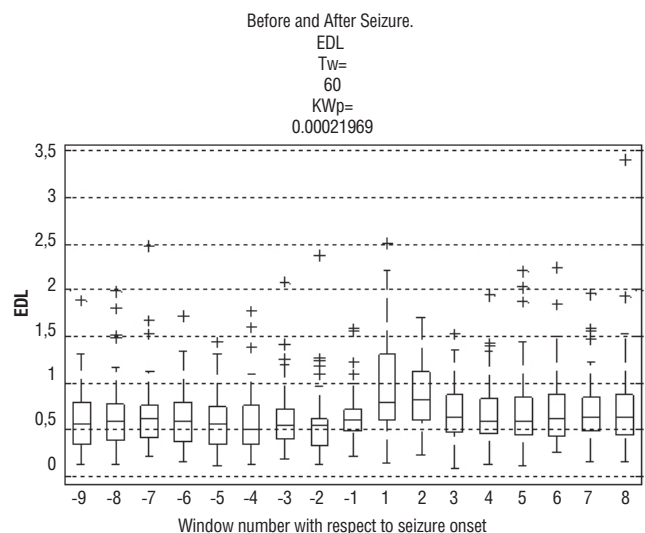


Рис. 2. Ентропія довжин діагональних ліній для рекурентного графіка серцевого ритму до та після фокального нападу, вікно 60 с

З наведених на рисунках результатів, а також з інших результатів, отриманих у роботі, видно, що значення характеристик ВСР після початку нападу, як правило, знижуються через певний час. Це можна пояснити тим, що активність серцево-судинної системи, яка була порушена перед та під час нападу, повертається до своєї нормальної роботи. Динаміка такого повернення може бути характерною для різних пацієнтів, видів та причин епілепсії та відрізнятися для різних параметрів. Для її вивчення та аналізу необхідно провести порівняння характеристик ВСР через певні проміжки часу після початку нападу, та описати динаміку їх змін, що буде задачею подальших досліджень.

Ще одним перспективним напрямком досліджень є використання результатів роботи для прогнозування епілептичних нападів на основі характеристик роботи серцево-судинної системи. Для цього треба обрати ті параметри, для яких відмінність значень при наближенні до нападу та впродовж інтервалу між нападами є достатньо суттєвою. Якщо ці параметри будуть знайдені, то спостерігаючи за ними в реальному часі можна прогнозувати, коли імовірність нападу в найближчому майбутньому висока. Такі дослідження можуть бути застосовані в розробці систем прогнозування чи запобігання епілептичним нападам у майбутньому.

## Висновки

У роботі досліджено нелінійні характеристики роботи серцево-судинної системи до та під час епілептичного нападу для різних часових вікон з використанням записів нічного моніторингу пацієнтів з фокальними та генералізованими нападами. Значна кількість параметрів рекурентності відрізняється для ВСР до нападу та безпосередньо перед нападом. Найсуттєвіші відмінності визначені для параметрів ламінарності та часу захвату.

Отримані дані дають можливість стверджувати, що використання окремих характеристик рекурентності ВСР дозволяє діагностувати, а в майбутньому допоможе прогнозувати епілептичні напади.

## Список використаної літератури

- Hauser W. A. Epidemiology of epilepsy in children / W. A. Hauser // *Neurosurgery Clinics of North America*. – 1995. – Vol. 6, issue 3. – P. 419–429.
- Panayiotopoulos C. P. A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment / C. P. Panayiotopoulos. – (2nd revised ed.). – New York : Springer, 2010. – 620 p.
- Comorbidities of epilepsy: Results from the Epilepsy Comorbidities and Health (EPIC) survey / R. Ottman, R. B. Lipton, A. B. Ettinger [et al.] // *Epilepsia*. – 2011. – Vol. 52, issue 2. – P. 308–315. – DOI:10.1111/j.1528-1167.2010.02927.x.
- Sillanpaa M. Long-term mortality in childhood-onset epilepsy / M. Sillanpaa, S. Shinnar // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363, issue 26. – P. 2522–2529. – DOI:10.1056/NEJMoa0911610.
- The ictal bradycardia syndrome: localization and lateralization / J. W. Britton, G. R. Ghearing, E. E. Benarroch, G. D. Cascino // *Epilepsia*. – 2006. – Vol. 47, issue 4. – P. 737–744. – DOI:10.1111/j.1528-1167.2006.00509.x.
- Altenmuller D. M. High grade atrioventricular block triggered by spontaneous and stimulation induced epileptic activity in the left temporal lobe / D. M. Altenmuller, M. Zehender, A. Schulze-Bonhage // *Epilepsia*. – 2004. – Vol. 45, issue 12. – P. 1640–1644. – DOI:10.1111/j.0013-9580.2004.34403.x.
- Lathers C. M. Cardiac arrhythmia, sudden death and psychoactive agents / C. M. Lathers, L. J. Lipka // *J. Clin. Pharmacol.* – 1987. – Vol. 27, issue 1. – P. 1–14. – DOI:10.1177/009127008702700101.
- Neuroimaging in refractory partial seizures, comparison of PET, CT, and MRI / W. H. Theodore, R. Dorwart, M. Holmes [et al.] // *Neurology*. – 1986. – Vol. 36, no. 6. – P. 750–759. – DOI:10.1212/WNL.36.6.750.
- Kloster R. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): a clinical perspective and a search for risk factors / R. Kloster, T. Engelskjøn // *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry*. – 1999. – Vol. 67, issue 4. – P. 439–444.
- Druschky A. Interictal cardiac autonomic dysfunction in temporal lobe epilepsy demonstrated by [<sup>123</sup>I]metaiodobenzylguanidine-SPECT / A. Druschky, M. J. Hilz, P. Hopp // *Brain*. – 2001. – Vol. 124, issue 12. – P. 2372–2382. – DOI:10.1093/brain/124.12.2372.

- Population-based study of the incidence of sudden unexplained death in epilepsy / D. M. Ficker, E. L. So, W. K. Shen [et al.] // *Neurology*. – 1998. – Vol. 51, no. 5. – P. 1270–1274. – DOI:10.1212/WNL.51.5.1270.
- Schraeder P. L. Paroxysmal autonomic dysfunction, epileptogenic activity and sudden death / P. L. Schraeder, C. M. Lathers // *Epilepsy Research*. – 1989. – Vol. 3, issue 1. – P. 55–62. – DOI:10.1016/0920-1211(89)90068-5.
- Pan J. A real-time QRS detection algorithm / J. Pan, W. J. Tompkins // *IEEE transactions on biomedical engineering*. – 1985. – Vol. 32, issue 3. – P. 230–236. – DOI:10.1109/TBME.1985.325532.
- Altmann E. G. Recurrence time analysis, long-term correlations, and extreme events / E. G. Altmann, H. Kantz // *Physical Review*. – 2005. – Vol. 71, issue 5. – P. 056106. – DOI:10.1103/PhysRevE.71.056106.
- Heart rate variability: a review / U. Rajendra Acharya, K. Paul Joseph, N. Kannathal [et al.] // *Medical and biological engineering and computing*. – 2006. – Vol. 44, issue 12. – P. 1031–1051. – DOI:10.1007/s11517-006-0119-0.
- Recurrence-plot-based measures of complexity and their application to heart-rate-variability data / N. Marwan, N. Wessel, U. Meyerfeldt [et al.] // *Physical review*. – 2002. – Vol. 66, issue 2. – P. 026702. – DOI:10.1103/PhysRevE.66.026702.
- Computer-based analysis of cardiac state using entropies, recurrence plots and Poincare geometry / K. C. Chua, V. Chandran, U. R. Acharya, C. M. Lim // *Journal of medical engineering & technology*. – 2008. – Vol. 32, issue 4. – P. 263–272. – DOI:10.1080/03091900600863794.
- The effect of orthostasis on recurrence quantification analysis of heart rate and blood pressure dynamics / M. Javorka, Z. Turianikova, I. Tonhajzerova [et al.] // *Physiological measurement*. – 2009. – Vol. 30, issue 1. – P. 29–41. – DOI:10.1088/0967-3334/30/1/003.
- Mohebbi M. Structures of the recurrence plot of heart rate variability signal as a tool for predicting the onset of paroxysmal atrial fibrillation / M. Mohebbi, H. Ghassemian, B. M. Asl // *Journal of medical signals and sensors*. – 2011. – Vol. 1, issue 2. – P. 113–121.
- Automated prediction of epileptic seizures in rats with recurrence quantification analysis / G. Ouyang, L. Xie, H. Chen [et al.] // *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. – 2005. – Vol. 1. – P. 153–156. – DOI:10.1109/IEMBS.2005.1616365.
- Predicting Epileptic Seizure by Recurrence Quantification Analysis of Single-Channel EEG / T. Zhu, L. Huang, S. Zhang, Y. Huang // *Proceedings of the 4th international conference on Intelligent Computing: Advanced Intelligent Computing Theories and Applications. With Aspects of Theoretical and Methodological Issues (ICIC '08)* / Eds. by D. S. Huang, D. C. Wunsch, D. S. Levine, K. H. Jo. – Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2008. – Lecture Notes in Computer Science. – Vol. 5226. – P. 438–445. – DOI:10.1007/978-3-540-87442-3\_55.
- Zbilut J. P. Embeddings and delays as derived from quantification of recurrence plots / J. P. Zbilut, C. L. Webber // *Physics Letters A*. – 1992. – Vol. 171, issues 3–4. – P. 199–203. – DOI:10.1016/0375-9601(92)90426-M.
- Webber C. L. Dynamical assessment of physiological systems and states using recurrence plot strategies / C. L. Webber, J. P. Zbilut // *Journal of Applied Physiology*. – 1994. – Vol. 76, no. 2. – P. 965–973.
- Recurrence quantification analysis of the logistic equation with transients / L. L. Trulla, A. Giuliani, J. P. Zbilut, C. L. Webber // *Physics Letters A*. – 1996. – Vol. 223, issue 4. – P. 255–260. – DOI:10.1016/S0375-9601(96)00741-4.

## References

- Hauser, W. A. (1995). Epidemiology of epilepsy in children. *Neurosurgery Clinics of North America*, vol. 6, issue 3, pp. 419–429.
- Panayiotopoulos, C. P. (2010). *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment*. (2nd revised ed.). New York: Springer, 620 p.
- Ottman, R., Lipton, R. B., Ettinger, A. B., Cramer, J. A., Reed, M. L., Morrison, A., & Wan, G. J. (2011). Comorbidities of epilepsy: Results from the Epilepsy Comorbidities and Health (EPIC) survey. *Epilepsia*, vol. 52, issue 2, pp. 308–315. DOI:10.1111/j.1528-1167.2010.02927.x.
- Sillanpaa, M., & Shinnar, S. (2010). Long-term mortality in childhood-onset epilepsy. *N. Engl. J. Med.*, vol. 363, issue 26, pp. 2522–2529. DOI:10.1056/NEJMoa0911610.
- Britton, J. W., Ghearing, G. R., Benarroch, E. E., & Cascino, G. D. (2006). The ictal bradycardia syndrome: localization and lateralization. *Epilepsia*, vol. 47, issue 4, pp. 737–744. DOI:10.1111/j.1528-1167.2006.00509.x.
- Altenmuller, D. M., Zehender, M., & Schulze-Bonhage, A. (2004). High grade atrioventricular block triggered by spontaneous and stimulation induced epileptic activity in the left temporal lobe. *Epilepsia*, vol. 45, issue 12, pp. 1640–1644. DOI:10.1111/j.0013-9580.2004.34403.x.
- Lathers, C. M., & Lipka, L. J. (1987). Cardiac arrhythmia, sudden death and psychoactive agents. *J. Clin. Pharmacol.*, vol. 27, issue 1, pp. 1–14. DOI:10.1177/009127008702700101.
- Theodore, W. H., Dorwart, R., Holmes, M., Porter, R. J., & DiChiro, G. (1986). Neuroimaging in refractory partial seizures, comparison of PET, CT, and MRI. *Neurology*, vol. 36, no. 6, pp. 750–759. DOI:10.1212/WNL.36.6.750.
- Kloster, R., & Engelskjøn, T. (1999). Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): a clinical perspective and a search for risk factors. *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry*, vol. 67, issue 4, pp. 439–444.
- Druschky, A., Hilz, M. J., Hopp, P., Platsch, G., Radespiel-Tröger, M., Druschky, K., ... Neundörfer, B. (2001). Interictal cardiac autonomic dysfunction in temporal lobe epilepsy demonstrated by

- [<sup>23</sup>]metaiodobenzylguanidine-SPECT. *Brain*, vol. 124, issue 12, pp. 2372–2382. DOI:10.1093/brain/124.12.2372.
11. Ficker, D. M., So, E. L., Shen, W. K., Annegers, J. F., O'Brien, P. C., Cascino, G. D., & Belau, P. G. (1998). Population-based study of the incidence of sudden unexplained death in epilepsy. *Neurology*, vol. 51, no. 5, pp. 1270–1274. DOI:10.1212/WNL.51.5.1270.
  12. Schraeder, P. L., & Lathers, C. M. (1989). Paroxysmal autonomic dysfunction, epileptogenic activity and sudden death. *Epilepsy Research*, vol. 3, issue 1, pp. 55–62. DOI:10.1016/0920-1211(89)90068-5.
  13. Pan, J., & Tompkins, W. J. (1985). A real-time QRS detection algorithm. *IEEE transactions on biomedical engineering*, vol. 32, issue 3, pp. 230–236. DOI:10.1109/TBME.1985.325532.
  14. Altmann, E. G., & Kantz, H. (2005). Recurrence time analysis, long-term correlations, and extreme events. *Physical Review*, vol. 71, issue 5, pp. 056106. DOI:10.1103/PhysRevE.71.056106.
  15. Rajendra Acharya, U., Paul Joseph, K., Kannathal, N., Lim, C. M., & Suri, J. S. (2006). Heart rate variability: a review. *Medical and biological engineering and computing*, vol. 44, issue 12, pp. 1031–1051. DOI:10.1007/s11517-006-0119-0.
  16. Marwan, N., Wessel, N., Meyerfeldt, U., Schirdewan, A., & Kurths, J. (2002). Recurrence-plot-based measures of complexity and their application to heart-rate-variability data. *Physical review*, vol. 66, issue 2, pp. 026702. DOI:10.1103/PhysRevE.66.026702.
  17. Chua, K. C., Chandran, V., Acharya, U. R., & Lim, C. M. (2008). Computer-based analysis of cardiac state using entropies, recurrence plots and Poincare geometry. *Journal of medical engineering & technology*, vol. 32, issue 4, pp. 263–272. DOI:10.1080/03091900600863794.
  18. Javorka, M., Turianikova, Z., Tonhajzerova, I., Javorka, K., & Baumert, M. (2009). The effect of orthostasis on recurrence quantification analysis of heart rate and blood pressure dynamics. *Physiological measurement*, vol. 30, issue 1, pp. 29–41. DOI:10.1088/0967-3334/30/1/003.
  19. Mohebbi M., Ghassemian, H., Asl, B. M. (2011). Structures of the recurrence plot of heart rate variability signal as a tool for predicting the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Journal of medical signals and sensors*, vol. 1, issue 2, pp. 113–121.
  20. Ouyang, G., Xie, L., Chen, H., Li, X., Guan, X., & Wu, H. (2005). Automated prediction of epileptic seizures in rats with recurrence quantification analysis. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.*, vol. 1, pp. 153–156. DOI:10.1109/IEMBS.2005.1616365.
  21. Zhu, T., Huang, L., Zhang, S., & Huang, Y. (2008) Predicting Epileptic Seizure by Recurrence Quantification Analysis of Single-Channel EEG. In: D. S. Huang, D. C. Wunsch, D. S. Levine, K. H. Jo. (Eds.). *Advanced Intelligent Computing Theories and Applications. With Aspects of Theoretical and Methodological Issues. ICI 2008. Lecture Notes in Computer Science*, vol. 5226. Springer, Berlin, Heidelberg, pp. 438–445. DOI:10.1007/978-3-540-87442-3\_55.
  22. Zbilut, J. P., & Webber, C. L. (1992). Embeddings and delays as derived from quantification of recurrence plots. *Physics Letters A*, vol. 171, issues 3–4, pp. 199–203. DOI:10.1016/0375-9601(92)90426-M.
  23. Webber, C. L., & Zbilut, J. P. (1994). Dynamical assessment of physiological systems and states using recurrence plot strategies. *Journal of Applied Physiology*, vol. 76, no. 2, pp. 965–973.
  24. Trulla, L. L., Giuliani, A., Zbilut, J. P., & Webber, C. L. (1996). Recurrence quantification analysis of the logistic equation with transients. *Physics Letters A*, vol. 223, issue 4, pp. 255–260. DOI:10.1016/S0375-9601(96)00741-4.

### ИССЛЕДОВАНИЕ РЕКУРЕНТНОСТИ ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПАЦИЕНТОВ, БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ

В. Д. Мишиев, В. И. Харитонов, А. А. Попов, О. Ю. Паничев, Е. С. Карплюк

**Актуальность.** Исследование посвящено изучению характеристик работы сердечно-сосудистой системы у больных эпилепсией.

**Цель:** исследовать рекуррентные характеристики вариабельности сердечного ритма (ВСР) до и во время эпилептического приступа. Задача практической части работы: выявить те характеристики ВСР, которые меняются по мере приближения к приступу, а также являются различными для активности сердца в период между приступами и во время приступа.

**Материалы и методы.** Рассмотрены нелинейные характеристики вариабельности ритма сердца до и во время эпилептического приступа у больных с фокальной (24) и генерализованной (18) локализацией источника активности. Для интервалов между соседними сердечными сокращениями были рассчитаны параметры рекуррентности (уровень рекуррентности, детерминизм, ламинарность и др.), которые с использованием статистического теста Краскала–Уоллиса были сравнены для участков до и во время эпилептического приступа.

**Результаты.** Определено, что наиболее значимые различия имеют характеристики ламинарности (генерализованные припадки) и времени захвата (фокальные припадки).

**Выводы.** Результаты работы могут быть использованы для исследования работы сердечно-сосудистой системы у больных эпилепсией и для прогнозирования эпилептических припадков.

**Ключевые слова:** фокальная и генерализованная эпилепсия, вариабельность ритма сердца, нелинейный анализ.

### STUDY OF RECURRENCE OF HEART RATE VARIABILITY IN PATIENTS WITH EPILEPSY

V. D. Mishyiev, V. I. Kharytonov, A. O. Popov, O. Yu. Panichev, Ye. S. Karplyuk

**Background.** The work is devoted to study of the characteristics of cardiovascular system in patients with epilepsy.

**Objective:** to investigate the recurrent characteristics of heart rate variability (HRV) before and during epileptic seizures. The task of the practical part of the work: to identify those characteristics of HRV that change as they approach the attack, and also are different for the activity of the heart in the period between attacks and during an attack.

**Methods and materials.** Nonlinear characteristics of heart rate variability before and during an epileptic seizure in patients with focal and generalized source localization activity are considered. Intervals between adjacent cardiac contractions recurrence parameters (Recurrence Rate, Determinism, Laminarity etc.) are calculated for 18 patients with generalized epilepsy and 24 with focal, which were compared afterwards for periods before and during an epileptic seizure using Kruskal-Wallis.

**Results.** The most significant differences are defined for laminarity (generalized seizures) and trapping time (focal seizures).

**Conclusion:** the results can be used to study the cardiovascular system functioning in patients with epilepsy and for the prediction of epileptic seizures.

**Keywords:** focal and generalized epilepsy, heart rate variability, nonlinear analysis.

Стаття надійшла до редакції 01.11.2016 р.

**МИШИЕВ Вячеслав Данилович**, д.мед.н., профессор, головний лікар ТМО «Психіатрія» в м. Києві, завідувач кафедри загальної, дитячої, судової психіатрії і наркології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна; e-mail: profmvdva@gmail.com

**ХАРИТОНОВ Володимир Ігорович**, дитячий психіатр та невролог, нейрофізіолог ТМО «Психіатрія» в м. Києві, Україна; e-mail: vkharytonov69@gmail.com

**ПОПОВ Антон Олександрович**, к.техн.н., доцент, доцент кафедри фізичної та біомедичної електроніки Національного технічного університету України

«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», м. Київ, Україна; e-mail: popov.kpi@gmail.com

**ПАНИЧЕВ Олег Юрійович**, аспірант кафедри фізичної та біомедичної електроніки Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», м. Київ, Україна

**КАРПЛЮК Євген Сергійович**, к.техн.н., старший викладач кафедри фізичної та біомедичної електроніки Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», м. Київ, Україна

**МИШИЕВ Вячеслав Данилович**, д.мед.н., профессор, главный врач ТМО «Психиатрия» в г. Киеве, заведующий кафедрой общей, детской, судебной психиатрии и наркологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев, Украина; e-mail: profmvdva@gmail.com

**ХАРИТОНОВ Владимир Игоревич**, детский психиатр, невролог, нейрофизиолог ТМО «Психиатрия» в г. Киеве, Украина; e-mail: vkharytonov69@gmail.com

**ПОПОВ Антон Александрович**, к.техн.н., доцент, доцент кафедры физической и биомедицинской электроники Национального технического университета Украины

«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», г. Київ, Україна; e-mail: popov.kpi@gmail.com

**ПАНИЧЕВ Олег Юрійович**, аспірант кафедри фізичної та біомедичної електроніки Національного технічного університету України

«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», г. Київ, Україна

**КАРПЛЮК Євген Сергійович**, к.техн.н., старший преподаватель кафедры физической и биомедицинской электроники Национального технического университета Украины «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», г. Киев, Украина

**КАРПЛЮК Євген Сергійович**, к.техн.н., старший преподаватель кафедры физической и биомедицинской электроники Национального технического университета Украины «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», г. Киев, Украина

**MISHYIEV Viacheslav Danylovych**, MD, Sc.D., Professor, Head of the Kiev Territorial Medical Association «Psychiatry», Head of the Paediatric, Social and Forensic Psychiatry Department of Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine; e-mail: profmvdva@gmail.com

**KHARYTONOV Volodymyr Igorovych**, Child Neurologist, Child Psychiatrist, Neurophysiologist of the Kiev Territorial Medical Association «Psychiatry», Kyiv, Ukraine; e-mail: vkharytonov69@gmail.com

**POPOV Anton Oleksandrovych**, PhD, Docent, Associate Professor of Physical and Biomedical Electronics Department of National Technical University of Ukraine «Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute», Kyiv, Ukraine

**PANICHEV Oleg Yuriirovich**, PhD-student of Physical and Biomedical Electronics Department of National Technical University of Ukraine «Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute», Kyiv, Ukraine

**KARPLYUK Yevheniy Sergiirovich**, PhD, Senior Lecturer of Physical and Biomedical Electronics Department of National Technical University of Ukraine «Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute», Kyiv, Ukraine