

Новое в эпилептологии



Рубрику ведет

Бабкина Юлия Андреевна –

к.мед.н., невролог, врач функциональной диагностики, научный сотрудник ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», медицинского центра «НЕЙРОН», г. Харьков. Материал публикуется при поддержке Украинской противоэпилептической лиги.

Адрес для корреспонденции:
paraboloid@i.ua

Уважаемые коллеги, вашему вниманию предлагается обзор статьи S. Chiang et al. «Epilepsy as a dynamic disease: A Bayesian model for differentiating seizure risk from natural variability», опубликованной в журнале *Epilepsia Open* (2018; 3 (2): 236–246).

Туберозный склероз (ТС) — аутосомно-доминантное нейродерматологическое заболевание, поражающее новорожденных с частотой приблизительно от 1:5000 до 1:10000 и часто сопровождающееся развитием эпилепсии в младенчестве или раннем детстве.

Подход к лечению эпилепсии основывается на наблюдаемом количестве припадков: увеличение их частоты интерпретируется как ухудшение заболевания и, как правило, приводит к изменению доз противоэпилептических препаратов (ПЭП). Однако ежемесячные колебания количества

припадков могут отражать не обязательно изменения риска пароксизмов, но и ожидаемое вероятностное варьирование неизменного риска. В частности, 18,7 % пациентов с ТС и фармакорезистентной эпилепсией достигают контроля припадков в течение года (несмотря на вероятные приступы после последней коррекции дозы ПЭП). Это наводит на мысль о том, что определение фармакорезистентности на основании наблюдаемого количества припадков может быть неточным.

Кроме того, в настоящее время не существует систематического подхода для оценки риска припадков у пациента при выявлении изменений частоты приступов из-за естественной изменчивости. Предлагаемая модель ремиссии и рецидива эпилепсии показала преимущество моделей, основанных на параметрических методах статистики, над теми, которые базируются на наблюдениях в разграничении истинных улучшений течения заболевания и вероятностных отклонений.

В указанной статье авторы предложили новый байесовский инструмент для оценки риска эпилептических припадков (EpiSAT). Он предназначен для различения колебаний частоты припадков вследствие естественной изменчивости и истинных изменений риска приступов. Его применение позволит использовать концепцию «контроля припадков», основанную на стабильности состояния базового судорожного риска, а не на наблюдаемом количестве пароксизмов.

Для отражения состояния базового риска судорог была предложена иерархическая модель предрасположенности к приступам, основанная на скрытых (не наблюдаемых) переменных. Наблюдаемые припадки оценивались с помощью скрытой модели Маркова (СММ); подобные модели были успешно использованы для изучения скрытых состояний в других исследованиях (для облитерирующего бронхоолита, резистентности к антибиотикам, рассеянного склероза и т. д.).

Эмпирические данные, свидетельствующие о том, что длительности припадков и межприступных периодов группируются в определенных порядках, согласуются с генерирующей моделью их возникновения. В соответствии с этой моделью приступы генерируются состоянием базового их риска с заданным статистическим распределением. С точки зрения статистики, СММ также лучше подходит для моделирования долгосрочной зависимости, чем цепи Маркова конечного порядка, когда

длина соответствующей истории, влияющая на текущее состояние риска припадка, не ограничена. Это соображение особенно актуально с учетом сложности данных о количестве приступов и возможности ошибок в дневниках пациентов.

Были оценены данные 464 пациентов с ТС, регистрировавших свои припадки на *SeizureTracker.com* в период с 1 декабря 2007 г. по 25 февраля 2016 г. Пациенты с неполными или некорректными данными были исключены. Чтобы повысить точность долгосрочной оценки, лица с разницей во времени между первым и последним припадком менее года вовсе исключались. В исследование были включены данные о 44 тыс. 697 припадках у 105 пациентов с ТС; медиана временного охвата записей в дневнике приступов составила 927 дней (диапазон 365–3003 дня). При исследовании учитывались такие параметры: пол, возраст, количество припадков и их тип, число утренних, вечерних или ночных приступов, общая продолжительность судорог за месяц (если они не регистрировались, то их продолжительность приравнивали к нулю).

Рассмотрены три основные категории припадков:

- фокальные без нарушения сознания (ранее «аура» или «простые парциальные»), фокальные с нарушением сознания (ранее «комплексные парциальные»), фокальные эмоциональные (ранее «геластические»);
- атонические, клонические, миоклонические, миоклонический кластер, от фокальных к билатеральным тоникоклоническим (ранее «вторично генерализованные»), тонические, тоникоклонические, инфантильные спазмы с неизвестным началом (ранее «инфантильные спазмы»);
- типичные и нетипичные абсансы.

Исследования очаговых припадков показали, что их длительность группируется в определенных последовательностях и соответствует воспроизводимым закономерностям. Метод Random forest (модель «случайного леса», заключающаяся в использовании комитета решающих деревьев) — это подход для расчета недостающих данных при условии нелинейных отношений. Он применялся для определения продолжительности припадков в те дни, в которые наблюдался хотя бы один приступ без указания его продолжительности; также рассчитывались их число в каждой категории и количество утренних, вечерних или ночных судорог.

Авторы считают, что частота приступов у пациента в любой момент времени является наблюдаемым проявлением изменяющегося во времени скрытого состояния риска судорог. Это предположение основано на теории о том, что эпилепсия представляет собой многофакторное состояние, включающее в себя порог судорог, эпилептогенные нарушения и провоцирующие факторы. Порог припадка — это склонность к его возникновению, которая, вероятно, имеет генетическую основу, но может изменяться с течением времени из-за патологических, физиологических или фармакологических составляющих. Эпилептогенные нарушения могут зависеть от времени, включая генетические мутации, структурные поражения, нарушения электролитного обмена и т. д.

Провоцирующие факторы определяют, когда произойдут припадки, и включают в себя внутренние и внешние причины, например эмоциональный стресс или обстоятельства окружающей среды. Чтобы математически смоделировать концепцию о том, что припадки — это наблюдаемое проявление неизвестного состояния риска судорог, авторы предложили эмиссионное распределение частоты наблюдаемых пароксизмов (вероятностное распределение).

Были смоделированы нулевые припадки как наблюдаемое проявление состояния с низким риском судорог, а не отдельного состояния без риска, поскольку предполагается, что пациенты с эпилепсией всегда имеют хотя бы незначительную вероятность возникновения приступа. Ведь истинное лежащее в основе условное распределение вероятностей неизвестно, спецификация эмиссионного распределения зависела от нескольких предположений:

1) данные подсчета припадков были эмпирически перераспределены относительно ожидаемых при обычном пуассоновском процессе с дисперсией выше среднего значения;

2) закономерности возникновения судорог проявляли зависимость от времени.

Чтобы учесть указанные факторы, был использован процесс с нулевыми значениями Пуассона (ZIP) для эмиссионного распределения приступов. Такой метод выбран из-за большого числа «нулей» в межприступном периоде у пациентов. Использование процесса ZIP в качестве эмиссионного распределения обеспечивало гибкость в учете избыточной дисперсии. Дабы позволить модели фиксировать временные зависимости между припадками, моделировалась временная зависимость между ненаблюдаемыми состояниями приступов с использованием CMM.

В частности, CMM первого порядка предоставляла приближенные данные, разрешающие получить расширения модели для решения процессов более высокого порядка.

Суммирование данных множественных CMM позволяло предположить, что (с учетом истории риска приступов за последние периоды времени) текущее состояние риска припадка не зависит от предыдущих состояний риска и может оцениваться отдельно. Также оценивали внешние клинические данные, влияющие на вероятность того, что состояние пациента может ухудшиться или улучшиться до более высокого или низкого состояния риска судорог. Чтобы проверить предложенную модель, авторы изучили алгоритм на смоделированных данных для 100 пациентов, что является стандартом в статистической методологии исследований для оценки точности новых методов в известных условиях.

Эффективность модели определяли по частоте ошибок и прогнозируемому влиянию лекарств. Поскольку истинный генерирующий процесс развития припадка неизвестен, данные были смоделированы для различных уровней нулевых значений, избыточной дисперсии и частоты припадков. Количество приступов сгенерировано на основании базового уровня риска припадков и предположения, что процесс их развития в данной модели был неправильно определен в соответствии с отрицательно-биномиальным процессом, отличным от генерирующего распределения, предполагаемого моделью.

С целью определения практической значимости включения систематического статистического подхода оценки риска судорог в клиническую практику проводился обзор литературы, который не выявил сходных общепринятых методов. Поэтому эффективность данной модели сравнивали с двумя количественными подходами, QUANT-GROUP и QUANT-PATIENT, позволяющими оценить риск судорог на основе наблюдаемого количества припадков.

QUANT-GROUP — алгоритм, учитывающий показатели группы пациентов при оценке риска для конкретного пациента. QUANT-PATIENT позволяет рассматривать характер судорог конкретного пациента и принимать во внимание только состояние риска на основе истории данного больного. Для того чтобы обеспечить достоверное сравнение, пороговое значение для QUANT-GROUP и QUANT-PATIENT было выбрано путем его определения в квантилях на основе истинного числа состояний базового риска.

Точность EpiSAT, QUANT-GROUP и QUANT-PATIENT сравнивали на основании:

- вероятности ошибок, рассчитанной как доля неправильно идентифицированных состояний риска судорог;
- прогнозируемого воздействия лекарств, определяемого как соотношение числа корректировок терапии ПЭП, которые предполагаются при каждом подходе к лечению, и оптимального количества таких корректировок при известном истинном состоянии риска судорог.

На практике корректировка приема лекарств проводилась каждый раз, когда EpiSAT, QUANT-GROUP или QUANT-PATIENT позволяли обнаружить увеличение/уменьшение риска судорог. Предложенный подход применялся к дневникам припадков у пациентов с ТС на *SeizureTracker.com*. Оценены состояния риска судорог и ожидаемая продолжительность каждого из них (среднее время потенциального выявления) рассчитана как среднее число месяцев, в течение которых CMM оставалась в каждом данном состоянии. Количество состояний было выбрано на основе минимизации информационного критерия отклонения.

Метод EpiSAT позволил последовательно оценивать риск приступов с большей точностью, чем подходы, которые основывались исключительно на наблюдаемой частоте припадков (QUANT-GROUP и QUANT-PATIENT), даже в сценариях моделирования, намеренно созданных, чтобы не соответствовать предполагаемой модели.

Для всех проверенных подходов ошибка была ниже в сценариях моделирования, включающих меньшее количество месяцев без припадков (с нулевыми значениями или $p = 0,001$) или у пациентов с большей частотой припадков ($\lambda = 120100$).

Использование подходов, основанных только на наблюдаемой частоте припадков, давало больше ложноположительных и ложноотрицательных результатов при выявлении изменений базового риска. Предложенная модель предлагала меньшее количество ненужных корректировок терапии ПЭП, чем те, которые основывались исключительно на наблюдаемой частоте припадков, а в ситуациях, когда пациенты не сообщали о части своих приступов, применение QUANT-GROUP и QUANT-PATIENT приводило к снижению точности оценки судорожного риска. С помощью EpiSAT оценивали риск припадков по данным дневников судорог 105 пациентов с ТС на *SeizureTracker.com*.

Так, в выборке ТС были определены четыре основных состояния риска припадков:

- низкий риск (в среднем по одному приступу каждые 1,77 месяца);

- риск от низкого до среднего (в среднем 5,03 припадков в месяц);
- риск от среднего до высокого (в среднем 20,69 припадков в месяц);
- высокий риск (в среднем 78,09 припадков в месяц).

Была исследована ожидаемая продолжительность каждого состояния риска припадков у этих лиц, то есть ожидаемое время, в течение которого пациент с ТС может оставаться в данном состоянии до его прекращения (очередной приступ либо его контроль). Под контролем понималось определение Международной противоэпилептической лиги (ILAE) 2009 года — отсутствие припадков на протяжении как минимум в три раза большего периода, чем наибольший интервал между пароксизмами, или в течение 12 месяцев (при редких случаях приступов).

Так, в марковских процессах «среднее время потенциального выявления» — это величина, которая дает ожидаемую продолжительность каждого базового состояния риска судорог. Среднее время пребывания в данном исследовании составило < 12 месяцев для всех уровней риска припадков, с немного более длительным средним (медианным) временем пребывания — $8,16 \pm 3$ месяцев для состояния низкого риска припадков. Поскольку длительность состояния низкого риска припадков в 77 % составляла менее 12 месяцев, было решено использовать период 12 месяцев. Авторы разработали новый инструмент для оценки эпилептических судорог (EpiSAT), использующий байесовскую CMM со смешанными эффектами. Он позволяет дифференцировать изменения уровня риска припадка от естественной изменчивости с учетом дополнительных данных дневника приступов, которые могут быть получены из электронных медицинских карт или биосенсоров.

Использование симуляционных исследований позволило проверить эффективность нового подхода и выявить, что с помощью данного метода можно достаточно точно отличать истинные изменения базового состояния риска припадков от его естественных вариаций в неспецифических моделях. Хотя для оценки этого метода необходимы дальнейшие испытания, проведенное исследование по моделированию показывает, что использование EpiSAT в клинической практике допускает более детально оценить риск пароксизмов. По данным дневника припадков 105 пациентов с ТС, собранных на *SeizureTracker.com*, было выявлено четыре состояния риска приступов. Ожидаемая продолжительность каждого состояния риска составляла < 12 месяцев

для конкретного состояния. Хотя ранее математическая модель для систематической оценки базового риска припадка не использовалась, результаты данного исследования показали, что включение строгих статистических подходов (модели скрытой переменной) в оценку риска пароксизма приводит к выводам, отличным от методов, основанных только на частоте наблюдаемых приступов. Такие модели, как CMM, являются потенциально более точными в системном подходе к оценке возникновения судорог. Более высокая точность EpiSAT обусловлена несколькими факторами, которые в настоящее время не учитываются при ежедневном лечении эпилепсии. В частности, это:

- использование клинических данных при прогнозировании состояния риска следующего припадка;
- моделирование нулевых показателей;
- байесовская логическая схема.

Обычно врачи используют клиническое суждение, а не систематический количественный подход для определения связи изменений количества припадков с естественной изменчивостью или с истинными изменениями базового риска судорог, применение предложенной модели к данным клинических испытаний необходимо для оценки ее эффективности в клинической практике. Но с учетом того, что точность новых статистических моделей может быть определена только тогда, когда известно истинное базовое состояние риска судорог, сравнение с современной клинической практикой возможно только посредством моделирования. Фактическое принятие решений о ведении больных не является систематическим, и, следовательно, может привести к большей дисперсии, чем рассмотренные модели.

По сравнению с EpiSAT, применение QUANT-GROUP и QUANT-PATIENT привело к большему количеству ложноположительных и ложноотрицательных результатов при различении истинных изменений риска судорог и их естественных вариаций. В клинической практике неверная оценка таких колебаний частоты может быть расценена как ухудшение состояния пациента и стать причиной ненужного увеличения дозы ПЭП или добавления в схему лечения других ПЭП, что обусловит усиление побочных эффектов и повышение стоимости медицинского обслуживания. И наоборот, неправильная интерпретация улучшения может спровоцировать неверные действия врача. Способность в клинической практике точно определять, когда увеличение или снижение частоты припадков представляет собой истинное изменение их риска, может помочь оптимизировать терапию ПЭП

на основе изменений базового риска припадков, а не только в соответствии с зарегистрированной их частотой.

Улучшение идентификации контроля припадков у пациентов с эпилепсией имеет важные клинические последствия для совершенствования понимания самого эпилептического процесса. Это достаточно простой метод оценки ожидаемого периода времени, в течение которого пациент будет оставаться в состоянии низкого риска судорог. Использование данных Seizure Tracker при разработке и оценке EpiSAT позволяет проводить тестирование на основе одной из крупнейших в мире баз данных пациентов с эпилепсией. Исследования, посвященные сравнению сведений о припадках, регистрируемых самими пациентами, и данных, подтвержденных показателями электроэнцефалографии (ЭЭГ), показывают, что дневники судорог могут содержать недостоверную информацию.

Несмотря на вероятные неточности информации, дневники припадков позволяют сделать выводы по большим выборкам, что невозможно для исследований припадков, подтвержденных результатами ЭЭГ, из-за малочисленности последних. Безусловно, данные ЭЭГ предоставляют возможность уточнять предварительные результаты, полученные с помощью дневников. Вот почему для доказательства результатов этой работы необходимо обязательное применение описанной модели к данным, подтвержденным ЭЭГ. Увеличить точность прогнозирования могут также дополнительные клинические ковариаты, такие как уровень содержания ПЭП в крови и лабораторные показатели. Данное исследование свидетельствует о том, что новый взгляд на проблему припадков, основанный не на наблюдаемом их количестве, а на статистической оценке лежащего в их основе риска судорог, является статистически более достоверным и может привести к снижению ошибочной идентификации нормальных колебаний частоты пароксизмов. Предварительные результаты имитационных исследований показывают, что включение таких статистических подходов в клиническую практику может уменьшить ненужные изменения доз ПЭП при попытке добиться контроля над пароксизмами.

Обнадеживающие данные этой работы позволяют предположить, что EpiSAT — потенциально ценный подход к клинической оценке возникновения судорог, поэтому может быть рассмотрен вопрос относительно применения такого инструмента в будущих клинических исследованиях с целью снижения частоты нежелательных явлений без потери контроля припадков.