

На правах рукописи

**МЕДВЕДЕВА
ЮЛИЯ ИГОРЕВНА**

**Комплексные клинико-нейрофизиологические характеристики в
прогнозе течения фокальной эпилепсии**

3.1.24. Неврология (медицинские науки)

**Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук**

Рязань – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, доцент

Зорин Роман Александрович

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, доцент

Котов Алексей Сергеевич

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», кафедра неврологии факультета усовершенствования врачей, профессор кафедры

Доктор медицинских наук, профессор

Власов Павел Николаевич

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра нервных болезней лечебного факультета, профессор кафедры

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации», г. Смоленск.

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2021 года в 14 часов на заседании Диссертационного Совета 21.2.058.05 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, Москва, ул. Островитянова, д.1.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, Москва, ул. Островитянова, д.1; и на сайте: www.rsmu.ru

Автореферат разослан « ____ » _____ 2021 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета

Доктор медицинских наук, профессор

Боголепова Анна Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Актуальность настоящего исследования определяется распространённостью фокальной эпилепсии среди взрослого населения. С учётом того, что эпилепсия составляет среди населения примерно 5 случаев на 1000 человек, около 85% случаев эпилепсии у пациентов старше 18 лет составляют фокальные формы. Диагноз эпилепсии в настоящее время предполагает выраженную стигматизацию пациента, а частые приступы, когнитивные и поведенческие расстройства приводят к социальной дезадаптации больных (Беляев О.В., 2016). В 40% случаев эпилепсия является фармакорезистентной, что наряду с другими клиническими особенностями течения заболевания приводит к сложностям диагностики и определения тактики лечения.

Актуальность проблемы эпилепсии в обществе и медицинской среде требует акцентировать внимание на всех современных способах быстрой и своевременной диагностики заболевания, а также максимально эффективной, индивидуальной и безопасной для пациента терапии (Докукина Т.В., Голубева Т.С., Матвейчук И.В., и др., 2014).

Течение эпилепсии предполагает определённую динамику частоты и типов приступов, изменяются клинико-нейрофизиологические, клинико-психологические характеристики пациентов, в том числе когнитивные функции, особенности эмоциональной сферы. Трансформация клинической картины эпилепсии со временем определяет прогноз заболевания, возможное развитие резистентности к проводимой противоэпилептической терапии (Калиниченко В.Д., 2012). Учитывая данные факторы, клинико-нейрофизиологические исследования, включающие в себя комплексный количественный анализ электроэнцефалограммы, связанных с событиями потенциалов, оценку вегетативного обеспечения деятельности, клинико-психологической сферы, позволяет прогнозировать течение заболевания.

Учитывая сложность взаимоотношения клинико-функциональных и психометрических показателей, их взаимное влияние и связь с особенностями течения фокальных эпилепсий для моделирования и описания сложных нелинейных взаимоотношений показателей, а также решения прикладной задачи прогнозирования течения заболевания необходимо использование не только стандартных статистических процедур, но и предиктивных технологий с использованием технологий машинного обучения.

Степень разработанности темы

Проблема выделения и анализа предикторов, определяющих течение эпилепсии, является актуальной задачей современной неврологии, на решение которой направлена работа многих научных организаций и коллективов. Одним из наиболее частых подходов в решении данной задачи в эпилептологии является применение технологии логит-регрессионного анализа или искусственных нейронных сетей, а также клинических данных, клиничко-нейрофизиологических показателей в качестве предикторов. В ряде работ (Деряга И.Н., 2012; Жаднов В.А., 2001; Зорин Р.А., 2017) показана роль отдельных методов, описывающих функциональное состояние центральной нервной системы при эпилепсии в описании характера течения как фокальных, так и генерализованных эпилепсий. Авторы рассматривают роль комплекса клиничко-нейрофизиологических и нейровизуализационных предикторов в решении данной задачи, характеризуя роль различных параметров в определении прогноза краткосрочного течения фокальной эпилепсии. В работе предложены варианты решения данной проблемы, позволяющие в перспективе более детально изучать комплексные предикторы течения фокальной эпилепсии на более продолжительных временных интервалах.

Цель исследования

Изучение комплексных клиничко-нейрофизиологических характеристик пациентов с фокальной эпилепсией, значимых для прогнозирования течения данного заболевания.

Задачи исследования

1. Выделить однородные группы пациентов с фокальной (лобно-долевой и височно-долевой) эпилепсией с различными клиническими, психометрическими и социально-психологическими характеристиками;
2. Провести сравнительный анализ клиничко-функциональных характеристик групп пациентов с различным течением фокальной эпилепсии;
3. Осуществить сравнительный анализ клиничко-психологических характеристик групп пациентов с различным течением фокальной эпилепсии;
4. Провести сравнительный анализ клиничко-нейрофизиологических и психометрических характеристик групп пациентов с фокальной и височной эпилепсией.
5. Провести анализ взаимосвязи нейрофизиологических параметров у пациентов с различным течением фокальной эпилепсии;

6. Оценить взаимосвязи нейрофизиологических показателей у пациентов с фокальной лобно-долевой и височно-долевой эпилепсией;
7. Разработать алгоритмы, основанные на технологии машинного обучения, позволяющие реализовывать задачу краткосрочного прогнозирования особенностей течения фокальной эпилепсии, а также клинико-психологических особенностей пациентов на основе выделенного комплекса показателей.

Научная новизна

На основе полученных данных проведено изучение взаимосвязи между исследованными клинико-функциональными показателями с оценкой степени их сопряженности, динамики во время функциональных проб, а также интерпретации их особенностей с позиции функциональных резервов текущей деятельности.

Наряду с традиционными методами количественного анализа электроэнцефалограмм описаны методы анализа нелинейной динамики и фрактальных свойств электроэнцефалограммы на основе анализа флуктуаций сигнала с удалённым трендом.

Выделены клинико-функциональные предикторы и показатели, определяющие особенности течения фокальной лобно-долевой и височно-долевой эпилепсии.

Теоретическая значимость работы

Результаты настоящего исследования демонстрируют особенности клинико-функционального паттерна различных вариантов течения фокальных эпилепсией, в том числе избирательно для фокальной лобной и фокальной височной эпилепсии. Выделены комплексные клинико-нейрофизиологические предикторы, определяющие краткосрочный прогноз течения фокальной лобно-долевой и височно-долевой эпилепсии. В работе выявлены особенности внутрисистемных взаимосвязей между нейрофизиологическими показателями больных фокальной эпилепсией. Выделены особенности механизмов, обеспечивающих различную результативность моделируемой целенаправленной деятельности в группах пациентов с фокальной эпилепсией.

Практическая значимость работы

Предложенные алгоритмы комплексной клинико-функциональной оценки пациентов с фокальной лобной и фокальной височной эпилепсией с различным течением заболевания могут быть применены для описания и характеристики функциональных резервов в данных группах пациентов.

Созданный набор алгоритмов для классификации пациентов с фокальной эпилепсией на основе клиничко-функциональных данных в группы с известными характеристиками динамики приступов может быть использован для прогнозирования краткосрочного течения заболевания.

Результаты исследования используются как теоретический материал при планировании новых научных работ кафедры неврологии и нейрохирургии Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, учитываются при выборе тактики обследования и лечения пациентов неврологического отделения ГБУ РО Областной клинической больницы.

Методология и методы обследования

Методология исследования предполагала комплексный мультипараметрический анализ клиничко-функционального состояния пациентов с применением нагрузочного тестирования и моделирования целенаправленной деятельности. В работе использовались клиничко-неврологические, нейрофизиологические методы (количественный анализ электроэнцефалограмм, регистрация когнитивных вызванных потенциалов P300, исследование variability сердечного ритма, регистрация вызванных кожных симпатических потенциалов), психометрическое исследование мотивационной, эмоциональной сфер и нейродинамических личностных свойств пациентов, исследование качества жизни, изучение психофизиологических характеристик при помощи теста Шульте (модификация теста в виде таблиц Козыревой), создание и обучение искусственных нейронных сетей для решения задачи классификации, статистический анализ (описательная параметрическая и непараметрическая статистика, попарные сравнения, дисперсионный анализ, корреляционный анализ с построением и анализом корреляционных плеяд, кластерный анализ).

Положения, выносимые на защиту

1. Группа пациентов с фокальной височной и лобной эпилепсией гетерогенна по характеристикам краткосрочного течения заболевания; на основе формализованных статистических процедур в сочетании с экспертными оценками возможно выделение однородных подгрупп пациентов с определённой динамикой различных типов эпилептических приступов и реакцией на проводимую антиконвульсантную фармакотерапию.

2. Группа пациентов с неблагоприятным (фармакорезистентным) течением фокальной эпилепсии имеет определённый клинико-функциональный паттерн, включающий замедление основного коркового ритма, увеличение когерентности электроэнцефалограммы, недостаточность механизмов опознания и принятия решения по отношению к предъявляемым стимулам, а также инертность механизмов вегетативного обеспечения при функциональных нагрузках.

3. Пациенты с неблагоприятным течением фокальной эпилепсии имеют более выраженное ограничение функциональных резервов для реализации текущей деятельности, что проявляется большей сопряжённостью клинико-нейрофизиологических показателей как в фоновом состоянии, так и после окончания нагрузочных тестов.

4. Пациенты с фокальной лобной и фокальной височной эпилепсией имеют специфические клинико-нейрофизиологические особенности, отражающиеся не только в отдельных параметрах количественного анализа электроэнцефалограммы, связанного с событиями потенциала P300, характеристик вегетативной регуляции, но и в особенностях взаимоотношения данных функциональных характеристик.

5. Возможно эффективное решение задачи краткосрочного прогнозирования особенностей течения фокальных лобных и височных эпилепсий, а также клинико-психологических характеристик пациентов на основе комплекса клинико-функциональных характеристик и технологий машинного обучения.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования используются как теоретический материал при планировании новых научных работ кафедры неврологии и нейрохирургии, Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, учитываются при выборе тактики обследования и лечения пациентов неврологического отделения ГБУ РО Областной клинической больницы.

Степень достоверности результатов и апробация работы

Достоверность результатов исследования определяется достаточным объёмом выполненных исследований (57 практически здоровых лиц и 104 больных эпилепсией), применением современных методов физиологического, психофизиологического, психологического, клинического исследования, соответствующих поставленной цели и задачам; комплексным

использованием методов статистической обработки данных на основе современного пакета статистических программ Statistica 10.0 Ru.

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, основываются на убедительных фактических данных, представленных в приведённых таблицах и рисунках.

Результаты работы представлены на Шестой научно-практической конференции с международным участием "Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация (Санкт-Петербург, 2018); Седьмой научно-практической конференции с международным участием "Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация (Санкт-Петербург, 2019); Конференции XI Всероссийского съезда неврологов и IV конгресса Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (Санкт-Петербург, 2019); VI Всероссийской конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Психология и медицина: Пути поиска оптимального взаимодействия» (Рязань, 2019); IV Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста» (Рязань, 2018); Научно-практической конференции "Современный подход к ведению кардио-неврологических проблем" (Рязань, 2019); V Всероссийской научной конференции молодых ученых и специалистов "Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста" (Рязань, 2020); Ежегодной студенческой научно-практической конференции РязГМУ им.акад.И.П. Павлова, посвященной 70-летию основания ВУЗа на Рязанской земле (Рязань,2020); Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Эпилепсия и пароксизмальные состояния как междисциплинарная проблема» (Москва, 2021; онлайн конференция, платформа Webinar.ru).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе, 4 статьи в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, 1 статья в журнале, индексируемых в международной базе данных Scopus. Получен патент на изобретение № 2738583 МПК А61В 5/0476(2006.01), G06F 17/10(2006.01). «Способ

диагностики фокальной эпилепсии на основе анализа электроэнцефалограммы (заявл. 2020.05.13:опубл.:2020.12.14).

Объём и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 226 источников (111 – отечественных, иностранных –115). Работа изложена на 165 страницах машинописного текста, иллюстрирована 67 таблицами и 26 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Исследование выполнялось на кафедре неврологии и нейрохирургии (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор Жаднов В.А) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России) (ректор – доктор медицинских наук, профессор Калинин Р.Е.) на базе государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Рязанская областная клиническая больница» (ГБУ РО ОКБ, главный врач – кандидат медицинских наук Карпунин А.Ю.).

В диссертационное исследование включено 161 человек; из них 57 практических здоровых лиц в контрольной группе (25 мужчин и 32 женщины; средний возраст которых, составил 36,8 лет, стандартная ошибка среднего значения равна 1,53 лет) и 104 пациента с фокальной эпилепсией (средний возраст составил 37,2 лет, стандартная ошибка среднего равна 1,43 лет; в исследование включено 55 мужчин и 49 женщин).

В контрольную группу включались лица в возрасте от 18 лет и старше, подписавшие добровольное информированное согласие, способные после предварительной инструкции выполнять тестовые задания исследования. К критериям исключения относились беременность, наличие заболеваний или травм нервной системы в анамнезе, наличие эпилептических приступов в анамнезе; заболевания дыхательной и сердечно-сосудистой системы в стадии декомпенсации; приём нейротропных фармакологических препаратов в настоящее время и в течение 3 месяцев до включения в исследование.

В группу больных эпилепсией включались пациенты в возрасте от 18 лет с фокальной лобной и височной эпилепсией. Типы приступов описывались в соответствии с классификацией Международной противоэпилептической лиги, 2017. В исследование включались пациенты, имеющие как минимум 1 приступ в течение 1 года, предшествующего

обследованию и способные выполнять протокол исследования после предварительного инструктирования, подписавшие добровольное информированное согласие. Критериями невключения являлись генетические (возраст-зависимые) эпилепсии, иммунные эпилепсии, беременность, заболевания дыхательной и сердечно-сосудистой системы в стадии декомпенсации, применение барбитуратов в качестве антиконвульсантов.

Пациентам при первом обращении проводился сбор анамнеза, оценка документации о начале заболевания и его дальнейшем развитии, оценивалась частота и характер приступов, факторы, провоцирующие приступ, а также принимаемые противоэпилептические препараты и их дозировки. Проводился неврологический осмотр, 40 минутная рутинная ЭЭГ в состоянии бодрствования с проведением функциональных проб и МРТ головного мозга (МРТ в стандартных срезах с уменьшением толщины срезов и увеличением числа срезов, оптимизацией визуализации корковых структур, в T1, T2 взвешенных изображениях, FLAIR, мощность томографа 1,5 Тл). Пациенты направлялись на проведение 3-часового видео-ЭЭГ-мониторинга с регистрацией в состоянии бодрствования, сна, при проведении функциональных проб. Верификация лобно-долевой и височно-долевой эпилепсии основывалась на семиотике приступов с анализом фокальных приступов (в том числе с оценкой локализационных и латерализационных знаков), динамики развития приступа (фокальных приступов с расстройством сознания и автоматизмами, фокальных приступов с переходом в билатеральные тонико-клонические приступы), с учётом длительности послеприступной фазы спутанности сознания, постиктальных неврологических выпадений. Данные семиотики приступа сопоставлялись с данными нейровизуализации (для определения эпилептогенной зоны (эпилептогенного субстрата), при помощи МРТ с мощностью магнитного поля не менее 1,5 Тл, увеличением числа срезов и уменьшением их толщины, а также с эпилептиформными паттернами (как иктальными – зона начала приступа, так и интериктальными – ирритативная зона), зарегистрированными при 3-х часовом видео-ЭЭГ-мониторинге.

Фокальная височно-долевая эпилепсия диагностирована у 49 человек, фокальная лобно-долевая эпилепсия у 55 человек. Средняя длительность заболевания до момента исследования составила 4,5 года, стандартная ошибка среднего значения равна 2,15 года. При необходимости проводилась коррекция медикаментозной противоэпилептической терапии; учитывалось число применяемых препаратов, дозировка препаратов.

Регистрация электроэнцефалограмм (ЭЭГ) осуществлялась на 19-канальном цифровом электроэнцефалографе «Нейрон-Спектр 3.0» с программным обеспечением «Нейрон-Спектр.NET» фирмы «Нейрософт», г. Иваново. При обработке ЭЭГ использовались безартефактные участки без эпилептиформной активности, при проведении спектрального анализа осуществлялось определение частоты и мощности колебания в основных частотных диапазонах, проводился анализ кросскорреляционной функции (Зенков Л.Р. 2018). Исследование нелинейных (фрактальных) свойств ЭЭГ сигнала осуществлялось при помощи DFA анализа (флуктуационный анализ сигнала с удалённым трендом). Метод DFA предполагает изучение фрактальных свойств (самоподобных свойств) ЭЭГ сигнала с оценкой скейлингового показателя (α) и частоты кроссовера (участков графика DFA, на которых происходит резкое изменение свойств сигнала) (Алпатов А.В. и др., 2012).

Регистрация когнитивных потенциалов P300 проводилась по отведениям Pz, Cz, Fz с референтными электродами на ушах в парадигме «oddball» с применением звуковых (слуховых) стимулов. Проводился анализ латентности пиков N2, P3, межпиковой амплитуды P2N2, N2P3 (Гнездицкий В.В., 2011).

Регистрация электрокардиограмм для анализа variability сердечного ритма (BCP) проводилась на аппарате «Варикард 2.51» и программы «Иским 6.0» фирмы «Рамена», г. Рязань; использовался метод кратковременных записей. Проводились спектральные и статистические методы анализа, обработка динамического ряда кардиоинтервалов осуществлялась помощи программного обеспечения компьютерного электрокардиографа «Поли-Спектр» ООО «Нейрософт» (Россия, г. Иваново). (Баевский Р.М. и др., 2014). Регистрация вызванных кожных симпатических потенциалов (ВКСП) проводилась на 8-канальном цифровом электронейромиографе «Нейро-МВП» фирмы «Нейрософт», г. Иваново. Оценивались амплитуды первой и второй фазы ответа (Manganotti P., 2004; Деряга И.Н., 2012).

Мотивационная сфера у исследуемых оценивалась с помощью опросника В. Гербачевского «Методика оценки уровня притязаний». Для оценки уровня тревожности проводился опрос по шкале Дж. Тейлор в модификации Норакидзе, а также госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS). Для описания системных психолого-поведенческих особенностей испытуемых применялся опросник

структуры темперамента Русалова (ОСТ). Качество жизни было оценено с помощью опросника SF-36. Для изучения психофизиологических характеристик исследуемых применялся тест Шульте-Горбова в модификации таблиц Козыревой при помощи комплекса «НС-Психотест» фирмы «Нейрософт», г. Иваново.

Статистический анализ данных проводился с помощью пакета программ статистической обработки «Statistica 10.0 Ru». Выделение групп пациентов с различным течением заболевания, а также психофизиологическими особенностями осуществлялось на основе кластерного анализа (Миркин Б.Г., 2011).

Для характеристики групп пациентов применялись медиана (Me), верхний квартиль (UQ), нижний квартиль (LQ), среднее значение (M), стандартная ошибка среднего значения. Непараметрический критерий Манна-Уитни (U) использовался для попарного сравнения выборок. С помощью теста Краскела-Уоллиса (H) проводился анализ различия параметров между несколькими группами. Достоверными считались различия при значении $p < 0,05$. Коэффициент корреляции Спирмена был применен для корреляционного анализа.

Технология искусственных нейронных сетей (ИНС) использовалась для прогнозирования течения фокальных эпилепсией на основе нейрофизиологических, нейровизуализационных показателей путём распределения пациентов в группы с известными характеристиками (решение задачи классификации). Создание, обучение и тестирование искусственных нейронных сетей проводилось при помощи пакета программ Statistica 10.0 (Ru). Для оценки качества модели использовались ROC-кривые с определением площади под кривой (Jovanović M., 2015; Prasanna J., 2020), производительность обучения в обучающей, контрольной и тестовой выборках.

Результаты собственных исследований и обсуждение

Клиническая характеристика исследуемых групп пациентов

Для оценки особенностей течения фокальных эпилепсий методом кластерного анализа выделены группы пациентов на основе общей частоты приступов число фокальных моторных приступов (без нарушения сознания и с нарушением сознания), фокальных приступов с переходом в билатеральные тонико-клонические как наиболее клинически манифестных по данным 6 месячного анамнеза и последующего 6 месячного катамнеза с последующей

экспертной оценкой распределения исследуемых в группы. В группу (кластер) 1 включено 54 пациента, в группу 2 – 50 пациентов (таблица 1).

После проведения первичной консультации пациента при необходимости осуществлялась коррекция фармакотерапии с определением числа применяемых пациентами антиконвульсантов. Определяется достоверно большее число принимаемых антиконвульсантов в группе пациентов 2 (Me в группе 2 составила 2,0; LQ=1,0;UQ=2,0; в группе 1 Me=1,0; LQ=1,0; UQ=2,0; U=775; p=0,028).

Таблица 1 – Число приступов в выделенных группах (кластерах)

Тип приступов	Эпилепсия, группа 1			Эпилепсия, группа 2			U	p
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
Общее число 1	1,50	0,7	2,5	2,50	1,0	4,0	946	0,012
ФМП 1	0,20	0,1	0,3	0,20	0,1	0,8	1148	0,488
ФПРС 1	0,20	0,1	0,3	0,20	0,1	0,8	1092	0,164
ФПБТКП 1	1,00	0,1	2,0	1,00	0,2	3,0	952	0,015
Общее число 2	0,20	0,1	1,0	1,00	0,3	2,0	632	0,001
ФМП 2	0,05	0,00	0,1	0,05	0,0	0,2	975	0,082
ФПРС 2	0,07	0,00	0,1	0,10	0,1	0,7	912	0,007
ФПБТКП 2	0,10	0,00	1,0	0,30	0,0	1,0	895	0,006

Примечание: ФМП – фокальные моторные приступы, ФПРС – фокальные приступы с расстройством сознания, ФПБТКП – фокальные приступы с переходом в билатеральные тонико-клонические приступы

В соответствие с динамикой приступов и реакцией на проводимую терапию антиконвульсантами группа 1 пациентов с фокальной эпилепсией была обозначена как группа с относительно благоприятным течением, а группа 2 как группа пациентов с неблагоприятным (фармакорезистентным) течением заболевания.

Достоверных различий между кластерами по распространённости лобно-долевой и височно-долевой эпилепсии выявлено не было.

Данные нейровизуализации продемонстрировали характерную для пациентов в возрасте старше 18 лет ассоциацию фокальных эпилепсий с глиозно-кистозными изменениями в височных и лобных долях больших полушарий (63%), мезиальным темпоральным склерозом (21%); в ряде случаев верифицирован высоко эпилептогенный субстрат в виде нарушения развития корковых структур (4%).

При анализе нейрофизиологических показателей в исследуемых группах выявлено достоверно большая мощность тета- колебаний в группах

больных эпилепсией по сравнению с группой контроля в отведениях F3, F4, T3, T4, P3, P4, при этом достоверно большие значения показателя определяются в группе пациентов с неблагоприятным течением эпилепсии. При попарных сравнениях мощность тета-колебаний сохраняется достоверно большей в группах больных эпилепсией после когнитивной нагрузки в отведениях F3 ($U=6,0$ $p=0,049$), F4 ($U=19,8$ $p=0,001$); во время гипервентиляции в отведениях F3 ($U=6,2$ $p=0,04$), F4 ($U=10$ $p=0,030$), T3 ($U=9,5$ $p=0,008$), O1 ($U=10,2$ $p=0,006$).

Различия значений *средней частоты альфа - колебаний* обнаружены в фоновом состоянии при сравнении групп пациентов с различным течением заболевания с контрольной группой; средняя частота альфа колебаний достоверно меньше в группе пациентов с неблагоприятным течением фокальной эпилепсией. Аналогичные особенности спектрального анализа ЭЭГ сохраняются после когнитивной нагрузки, во время и после гипервентиляции.

Выявленные при спектральном анализе особенности ЭЭГ у пациентов с фармакорезистентным течением эпилепсии с позиции характеризуют региональное и диффузное интериктальное замедление основного ритма, в том числе как отражение дезорганизующего действия эпилептогенного морфологического субстрата (Александров, М.В., 2018; Лебедев Г.С. и др., 2017; Карлов В.А., 2017), а с позиции психофизиологии и прикладной нейрофизиологии отражает феномены непродуктивной активации головного мозга, снижающие результативность поведения субъекта (Зорин Р.А., 2017; Кудрявцева, С.В., 2006).

При оценке межполушарной и внутрислошарной когерентности ЭЭГ в исходном состоянии определяются достоверно более высокие показатели в группах больных эпилепсией по сравнению с контрольной группой в отведениях F3C3, F4C4, C3P3, C4P4, T3T5, T4T6 с преобладанием данных показателей в группах пациентов с неблагоприятным течением эпилепсии. Данные феномены могут быть связаны как с пространственным распространением девиантной активности, в тоже время повышение уровня когерентности ЭЭГ-сигнала может быть связано с деятельностью антиэпилептических систем (Корсакова Е.А., Хоршев С.К., Баранцевич Е.Р., 2009).

Выявлены достоверно большие значения межполушарной когерентности в диапазоне альфа-колебаний в группе пациентов с височно-долевой эпилепсией как в фоновом состоянии, так и при нагрузочном

тестировании. В тоже время преобладанием внутрислошарной когерентности в диапазоне альфа-колебаний и выявлено в группе пациентов с лобно-долевой эпилепсией. Данные феномены отражают тенденцию к замедлению основного ритма, однако ряд авторов связывает данные явления с более высоким уровнем контроля над исполнительными функциями головного мозга (Stead M., Bower M., Brinkmann B.H., 2010).

При проведении *DFA анализа* было выявлено, что у пациентов с фокальной эпилепсией определяется достоверно меньшее значение скейлингового показателя (α) в переходной зоне, при этом его значения соответствуют резким изменениям сигнала с большей тенденцией к формированию случайного процесса (хаотических колебаний). При анализе периода колебаний, соответствующих участку с резким изменением фрактальных свойств (кроссоверу), выявлен достоверно больший период колебаний у пациентов с фокальной эпилепсией, при котором, возникает феномен потери фрактальных свойств (для отведения F3 и T3 0,187 секунд). Таким образом, в группе пациентов с фокальной эпилепсией резкая потеря фрактальных свойств возникает при переходе к масштабу колебаний достоверно меньшей частотой по сравнению с контрольной группой (Михайлов В.В., 2007; Пашнин А.Г., 2007).

При оценке различий показателей связанного с событиями потенциала P300 между группами пациентов с различным течением фокальной эпилепсии выявлена более низкая амплитуда P2N2 P300 в отведении Pz: Me в группе 1 4,7 мкВ, LQ 2,4 мкВ; UQ 8,9 мкВ; Me в группе 2 3,3 мкВ; LQ 2,0 мкВ; UQ 5,4 мкВ; U=696, p=0,038. В целом в группе пациентов с фокальной эпилепсией определяются достоверно большие значения латентности N2 и P3 компонента потенциала P300 по сравнению с контрольной группой.

Достоверные различия показателей связанного с событием потенциала P300 были получены у больных с фокальной лобной и фокальной височной эпилепсиями: выявлена более высокая амплитуда N2P3 P300 в отведениях Cz, Pz в группе пациентов с височно-долевой эпилепсией, при этом в этой же группе выявляется меньшая латентность P3 компонента в отведении Cz (рисунок 1).

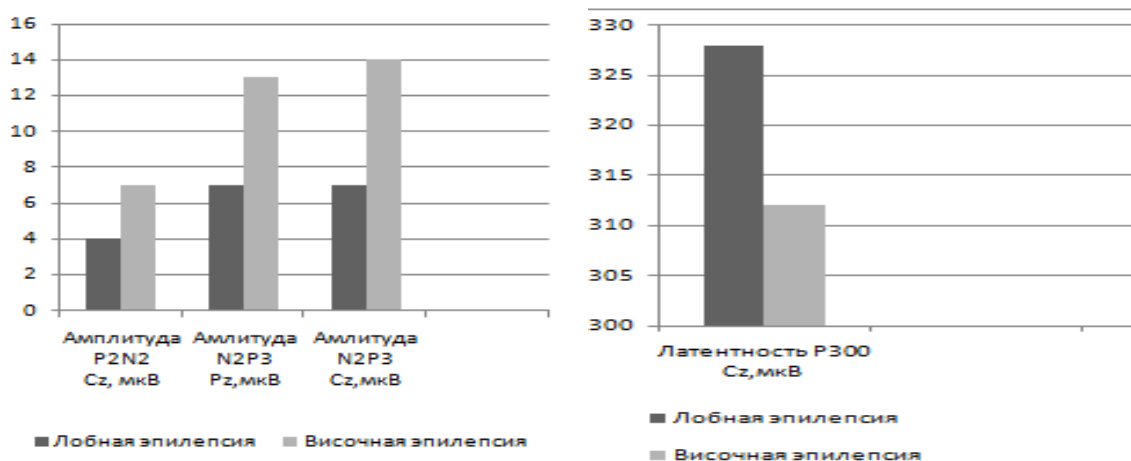


Рисунок 1. Показатели потенциала P300 в группах исследуемых

Следует отметить, что при сравнении групп пациентов было обнаружено достоверно большая частота назначения и приёма препаратов вальпроевой кислоты и ламотриджина в группе пациентов с фармакорезистентным течением; однако, учитывая разнонаправленное влияние данных препаратов на когнитивный статус, оценка показателей потенциала P300 и характеристик теста Шульте в подгруппах пациентов, различающихся по получаемых антиконвульсантам не осуществлялась.

Особенностью реализуемого нами подхода к изучению механизмов вегетативного обеспечения у пациентов с фокальной эпилепсией является сочетанное применение методов оценки ВСР и ВКСП, что позволило параметризовать функциональное состояние как сегментарных, так и надсегментарных механизмов вегетативной регуляции. Как показатели спектрального анализа ВСР, так и статистического анализа динамического ряда кардиоинтервалов указывают на увеличение активности симпатического звена автономной нервной системы у пациентов с фокальной эпилепсией по сравнению с контрольной группой в фоновом состоянии, при этом при неблагоприятном течении заболевания определяется более выраженная симпатикотония, что соответствует данным литературы (Goit R.K., Jha S.K., Pant V.N., 2016). При сравнении вегетативного обеспечения у пациентов с фокальной лобной и височной эпилепсией достоверные различия по отдельным показателям получены во время проведения когнитивной нагрузки. У больных лобной эпилепсией выявлено более выраженное преобладание симпатических влияний при проведении функциональных проб (Авакян Г.Н., 2014). По результатам ВКСП при сравнении группы контроля с группами больных эпилепсией выявлены различия в значениях амплитуды первой и второй фазы ВКСП при стимуляции левой руки

(наибольшие значения в группе пациентов с благоприятным течением медиана А1 6 мкВ, А2 7,6 мкВ; при попарных сравнениях $U=224$, $p=0,035$ и $U=212$, $p=0,020$ соответственно), то есть выявляется недостаточность эрготропных и трофотропных надсегментарных влияний в группе пациентов с фармакорезистентным течением.

Анализ психометрических показателей продемонстрировал достоверные различия между группами пациентов с различным течением заболевания по показателям теста В. Гербачевского и ОСТ (опросник структуры темперамента Русалова) с большим намеченным уровнем мобилизации усилий, но низкими показателями предметной деятельности в группе с неблагоприятным течением заболевания. Более высокие показатели социальной эмоциональности у пациентов с фокальной височной эпилепсией отражают особенности системной организации психической деятельности в виде более высокого уровня тревожности, выраженных реакций на успешность или неуспешность поведения в социальной сфере, что соответствует данным литературы (Жидкова И.А. и др., 2009; Жусупова, А.Т., 2016; Калинин В.А. и др., 2017; Fisher R.S., Bonner A.M., 2018). При фокальной височной эпилепсии по сравнению с группой пациентов с лобной эпилепсией определяется более высокий уровень мобилизации усилий, уровень познавательного мотива деятельности и предикция закономерности.

Принципиально важно, что неблагоприятное течение фокальной эпилепсии связано с психофизиологическими особенностями при выполнении теста Шульте (таблицы Козыревой), что отражает снижение работоспособности в данной группе, недостаточность механизмов внимания и коррелирует с нарушением социального функционирования.

Взаимосвязь нейрофизиологических показателей в группах исследуемых: данные корреляционного анализа

Для выявления специфики внутрисистемных связей в исследуемых группах в фоновом состоянии, а также во время проведения проб с функциональными нагрузками осуществлялся анализ парных линейных корреляций между нейрофизиологическими показателями с построением графических моделей (корреляционных плеяд). При анализе корреляционных плеяд выявлено минимальное число корреляции в контрольной группе (13), увеличение числа корреляций в группе пациентов с благоприятным течением фокальной эпилепсией (24) и максимальное число корреляций в группе пациентов с неблагоприятным течением эпилепсии (27). При сравнении

числа корреляций у пациентов с различными формами эпилепсии выявлено 17 достоверных связей у пациентов с височной эпилепсией и 33 у пациентов с лобной эпилепсией (рисунки 2-5)

На рисунках 2-5 использованы следующие сокращения: 1 – частота тета-колебаний T3(T4), 2 – частота альфа-колебаний O1 (O2), 3 – частота бета1-колебаний F3(F4), 4 – мощность тета-колебаний T3(T4), 5 – мощность альфа-колебаний O1(O2), 6 – мощность бета1-колебаний F3(F4), 7-когерентность общая T3-T4, 8-когерентность общая F3-F4, 9-когерентность общая O1-O2, 10- амплитуда P2N2, 11-амплитуда N2P3, 12-латентность P300 (Fz, Cz, Pz), 13-латентность N2(Fz, Cz, Pz), 14- SDNN, 15-HF, 16-LF, 17-VLF, 18-HR, 19-амплитуда фазы 2 ВКСП, 20 амплитуда фазы 1 ВКСП. Сплошные линии отражают положительные корреляции, штриховые линии – отрицательные корреляции.

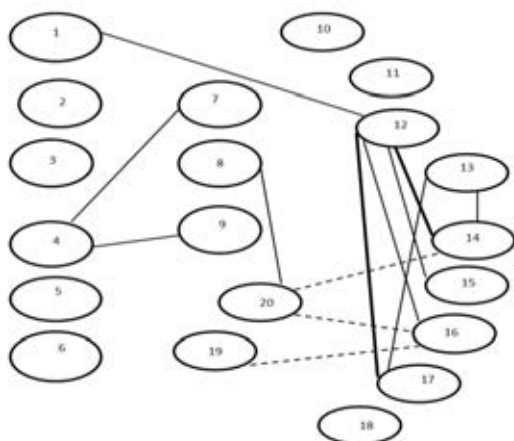


Рисунок 3. Графическое отражение (корреляционная плеяда) линейных корреляций (Rs) нейрофизиологических показателей в группе больных эпилепсией с относительно благоприятным течением заболевания

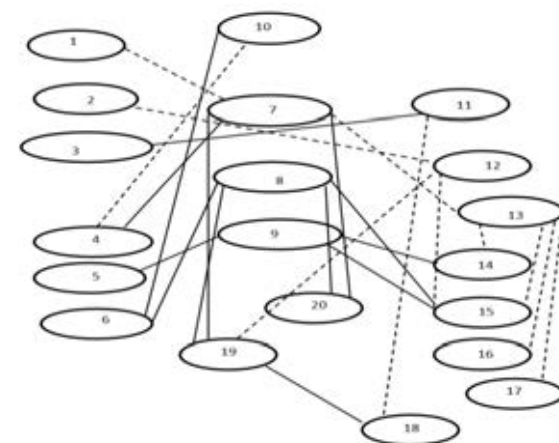


Рисунок 2. Графическое отражение (корреляционная плеяда) линейных корреляций (Rs) нейрофизиологических показателей в группе практически здоровых людей

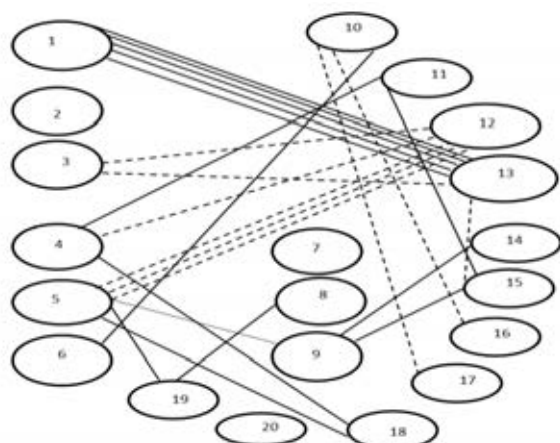


Рисунок 4. Графическое отражение (корреляционная плеяда) линейных корреляций (Rs) нейрофизиологических показателей в группе больных эпилепсией с неблагоприятным течением заболевания

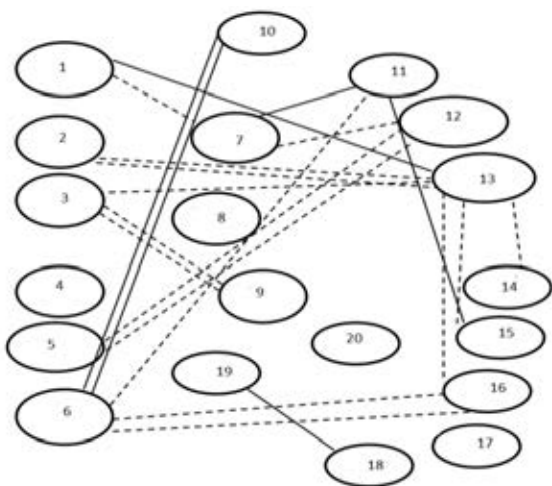
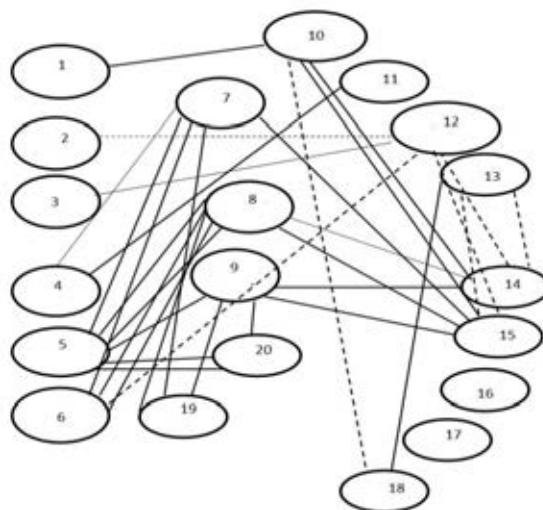


Рисунок 6. Графическое отражение (корреляционная плеяда) линейных корреляций (R_s) нейрофизиологических показателей в группе больных с лобно-долевой эпилепсией

Рисунок 5. Графическое отражение (корреляционная плеяда) линейных корреляций (R_s) нейрофизиологических показателей в группе больных с височно-долевой эпилепсией



Большая сопряжённость в деятельности физиологических механизмов, рост внутрисистемной напряжённости (Булатецкий С.В., Марков А.С., 2015) у пациентов с неблагоприятным течением в фоновом состоянии отражает значительное ограничение функциональных резервов в данной группе. Интересно, что при анализе степени сопряженности нейрофизиологических механизмов в группах пациентов с фокальной лобной и височной эпилепсией выявляется потенциально большее ограничение функциональных резервов обеспечения поведенческой деятельности при лобно-долевой эпилепсии.

Для решения задачи краткосрочного (6 месяцев) прогнозирования особенностей течения фокальных лобных и фокальных височных эпилепсий нами была применена технология машинного обучения (ИНС). Была создана ИНС 1 (многослойный персептрон с 50 входными нейронами, 19 нейронами скрытого слоя и 2 выходными нейронами (MLP 50:19:2), для которой входными показателями служили данные нейровизуализации в виде категориальных параметров (локализация очага, характер морфологических изменений), так и нейрофизиологические показатели; производительность обучения данной ИНС составила 100%, тестовая производительность составила 76%. В качестве альтернативы была создана ИНС, решающая задачу прогнозирования только на основе клинико-нейрофизиологических

показателей. Данная ИНС представляла собой многослойный персептрон с 48 входными нейронами, 20 нейронами промежуточного слоя и 2 выходными. Производительность обучения составила 100%, тестовая производительность 70%.

В таблице 2 представлены усреднённые ранги групп показателей для данных ИНС, полученные в результате решения задачи классификации ИНС 2.

Таблица 2. Сравнительная характеристика групп предикторов для прогнозирования течения фокальной эпилепсии на основе данных нейровизуализации и нейрофизиологических данных

ИНС 1 (MLP 50:19:2)		ИНС 2 (MLP 48:20:2)	
Показатель	Ранг	Показатель	Ранг
Данные нейровизуализации	3	Показатели потенциала P300	11
Показатели потенциала P300	14	Показатели ВСП и ВКСП	13
Показатели спектрального анализа ЭЭГ	16	Показатели кросскорреляционной функции ЭЭГ	14
Показатели кросскорреляционной функции ЭЭГ	18	Данные спектрального анализа ЭЭГ	17
Показатели ВСП	21	-	-

При анализе ранжированного списка входных показателей ИНС 1 установлено, что ведущее в решение задачи классификации заняли данные нейровизуализации; при этом среди нейрофизиологических показателей 2-е и 3-е места принадлежат характеристикам связанного с событиями потенциала P300 и спектральным характеристикам ЭЭГ. Таким образом, включение в состав предикторов данных нейровизуализации значительно улучшают результаты решения задачи прогнозирования течения эпилепсии и комбинация в составе предикторов данных нейровизуализации и нейрофизиологических показателей является оптимальной в плане решения задачи прогнозирования.

Для решения аналогичной задачи избирательно в группах пациентов с височно-долевой и лобно-долевой эпилепсией также был создан, обучен и тестирован набор ИНС; при анализе значимых для решения задачи классификации предикторов было установлено, что в группе пациентов с фокальной лобно-долевой эпилепсией первое место заняли спектральные характеристики ЭЭГ сигнала, а у пациентов с фокальной височной

эпилепсией наиболее значимы показатели когнитивного вызванного потенциала и характеристики функции когерентности ЭЭГ.

Кроме того, нами было рассмотрено решение задачи определения психофизиологических особенностей пациентов, уровня работоспособности на основе теста Шульте в группе пациентов с фокальной эпилепсией как возможного клиничко-психологического коррелята особенностей течения заболевания. Выделено 2 группы пациентов с фокальной эпилепсией на основе кластерного анализа: кластер с относительно высокими показателями (65 человек) и с низкими показателями результативности деятельности (39 человек), группы достоверно различались по показателям теста (таблица 3).
Таблица 3 – Различия между кластерами по показателям выполнения теста Шульте (таблицы Козыревой)

Показатели	Кластер 1 (высокая результативность)	Кластер 2 (низкая результативность)		
			U	p
Среднее время выбора, мс	Me [LQ; UQ] 1996 [1427; 2526]	Me [LQ; UQ] 2239 [1858; 3562]	641	0,007
Среднее время выбора перед ошибкой, мс	108 [24; 184]	777 [451; 2071]	215	0,001
Среднее время выбора после ошибки, мс	99 [18; 306]	3701 [2463; 5001]	64	0,001

Выявлено достоверное преобладание пациентов с неблагоприятным течением в низко результативном кластере: в группе с высокой результативностью 74% пациентов с благоприятным течением и 26% с неблагоприятным течением; в группе с низкой результативностью 16% пациентов с благоприятным течением и 84% с неблагоприятным течением; различия статистически достоверны, критерий хи-квадрат=33,3; p=0,001.

Задача распределения пациентов на группы с различной результативности на основе физиологических показателей была решена достаточно эффективно: была создана ИНС MLP 48:10:2 с производительностью обучения 100%; контрольной производительностью 86%, тестовой производительностью 70%. Площадь под ROC кривой составила 0,782. Наибольшее значение в решении задачи прогнозирования имели характеристики вегетативного обеспечения деятельности и механизмы активации ассоциативных зон коры. При решении задачи прогнозирования результативности деятельности избирательно в группе пациентов с

фокальной лобной эпилепсией и фокальной височной эпилепсией наибольшее значение в определении результативности поведения у больных фокальной лобной эпилепсией имели механизмы вегетативного обеспечения деятельности; у пациентов с височной эпилепсией – спектральные характеристики ЭЭГ, оцениваемые в континууме процессов «активация-деактивация» головного мозга.

Выводы

1. Группа пациентов с фокальной эпилепсией гетерогенна по характеристикам краткосрочного течения заболевания, при этом сочетание формализованных статистических процедур и экспертных оценок позволяет выделить однородные подгруппы пациентов с определённой динамикой частоты различных типов эпилептических приступов, а также реакцией на проводимую фармакотерапию: подгруппы с относительно благоприятным течением и фармакорезистентным течением.
2. Пациенты с фармакорезистентной фокальной эпилепсией характеризуются замедлением основного коркового ритма, увеличением когерентности основных спектральных составляющих ЭЭГ, снижением активации ассоциативных зон коры при опознании стимулов, увеличением активности симпатических и эрготропных автономных влияний в фоновом состоянии. Анализ нелинейных свойств ЭЭГ у пациентов с фокальной эпилепсией демонстрирует нарушение фрактальных свойств ЭЭГ- сигнала.
3. Пациенты с фармакорезистентной фокальной эпилепсией характеризуются повышением уровня мобилизации усилий при психофизиологическом тестировании, однако при этом наблюдается, снижение результативности предметно-операциональной деятельности.
4. Пациенты с фокальной височной эпилепсией характеризуются большей межполушарной когерентностью ЭЭГ в фоновом состоянии и при нагрузочном тестировании, более высоким уровнем тревожности и социальной эмоциональности, но низким уровнем самооценки качества жизни; пациенты с фокальной лобной эпилепсией характеризуются увеличением внутрислошарной когерентности ЭЭГ, более выраженной недостаточностью нейрофизиологических механизмов принятия решения по отношению к предъявляемому стимулу, преобладанием надсегментарных вегетативных влияний при функциональных нагрузках.
5. У пациентов с фокальной эпилепсией определяется увеличение сопряжения в функционировании нейрофизиологических механизмов и ограничение функциональных резервов; при этом у пациентов с

фармакорезистентной эпилепсией определяется большая сопряжённость деятельности нейрофизиологических механизмов в фоновом состоянии, большая их инертность при нагрузочном тестировании.

6. Пациенты с фокальной лобно-долевой эпилепсией характеризуются более высоким уровнем сопряжённости в деятельности нейрофизиологических механизмов, как в фоновом состоянии, так и при функциональных нагрузках.

7. Технологии машинного обучения позволяют эффективно прогнозировать особенности краткосрочного течения фокальной эпилепсии, в том числе избирательно для пациентов с фокальной лобной и височной эпилепсией; а также характеризовать психофизиологические особенности пациентов с фокальными эпилепсиями на основе результативности моделируемой деятельности. Оптимальными способностями к прогнозированию краткосрочного течения фокальных эпилепсий обладают алгоритмы, использующие в качестве предикторов комплекс нейрофизиологических и нейровизуализационных данных.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Сочетание статистических методов с методами экспертных оценок рекомендуется для выделения однородных групп пациентов с фокальной эпилепсией с определённой динамикой частоты приступов и реакцией на проводимую фармакотерапию.
2. Комплексное параметрирование функционального состояния пациентов с фокальной эпилепсией позволяет выделить специфические для благоприятного и неблагоприятного течения заболевания нейрофизиологические параметры.
3. Метод флуктуационного анализа с удалённым трендом (DFA) рекомендован для оценки ЭЭГ сигнала в качестве дополнительной характеристики ЭЭГ у пациентов с фокальной эпилепсией.
4. Метод анализа корреляционных взаимосвязей специфического набора нейрофизиологических показателей рекомендован для оценки степени ограничения функциональных резервов в группах пациентов с фокальной лобной и височной эпилепсией.
5. Алгоритмы предикции краткосрочного течения фокальной эпилепсии, основанные на технологии искусственных нейронных сетей, могут быть применены для прогнозирования динамики приступов и реакции на фармакотерапию при фокальной лобно-долевой и височно-долевой эпилепсии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Медведева, Ю.И. Вегетативное обеспечение целенаправленной деятельности и ее результативность у практически здоровых лиц / Р.А. Зорин, И.С. Курепина [и др.]. - Текст (визуальный) : непосредственный // **Наука молодых (Eruditio Juvenium)**.- 2019. - Т.7,№1.- С.38-45.- (Соавт.: М.М. Лапкин, В.А. Жаднов).
2. Медведева, Ю.И. Нейрофизиологические показатели и данные нейровизуализации в прогнозировании течения структурной фокальной эпилепсии / Ю.И. Медведева, Р.А. Зорин, В.А. Жаднов, М.М. Лапкин. - Текст (визуальный) : непосредственный // **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика**.- 2019.- Т.11,№4.- С. 82-88.
3. Медведева, Ю.И. Определение результативности деятельности у больных фокальной эпилепсии на основе данных электроэнцефалографии и вариабельности сердечного ритма / Р.А. Зорин, Ю.И. Медведева, В.А. Жаднов [и др.]. - Текст (визуальный) : непосредственный // **Вестник новых медицинских технологий**.- 2019.- Т.26,№1. - С.5-9.- (Соавт.: М.М. Лапкин, О.В. Евдокимиова).
4. Медведева, Ю.И. Распределение физиологических ресурсов и эффективность целенаправленной деятельности у больных эпилепсией / Р.А. Зорин, Ю.И. Медведева, И.С. Курепина [и др.]. - Текст (визуальный) : непосредственный // **Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова**.- 2018.- Т. 26, №3.- С. 369-379.- (Соавт.: М.М. Лапкин, В.А. Жаднов).
5. Медведева, Ю.И. Методы анализа нелинейной динамики в оценке ЭЭГ при эпилепсии / Ю.И. Медведева, Р.А. Зорин, А.В. Алпатов [и др.]. - Текст (визуальный) : непосредственный // **Материалы II Всероссийской конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Естественнонаучные основы медико-биологических знаний»**.- Рязань, 2019.- Часть 2.- С. 439. - (Соавт.: М.М. Лапкин, В.А. Жаднов).
6. Медведева, Ю.И. Метод флуктационного анализа электроэнцефалограмм у пациентов с фокальной эпилепсией / Ю.И. Медведева, Р.А. Зорин, А.В. Алпатов, М.М. Лапкин. - Текст (визуальный) : непосредственный // **Материалы конференции Восьмой научно-практической конференции с международным участием «Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация»**.- г. Санкт-Петербург, 2020.- С.89-90.
7. Медведева, Ю.И. Нейрофизиологические показатели в прогнозировании течения структурных фокальных эпилепсии / Ю.И. Медведева, Р.А. Зорин, Н.А. Учайкина. - Текст (визуальный) : непосредственный // **Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова**.- 2020.- Т.12 (спец. вып.).- С.41-42.
8. Медведева, Ю.И. Особенности мотивационной и эмоциональной сферы у пациентов с фокальной лобной и височной эпилепсией / Ю.И. Медведева, Р.А. Зорин, В.А. Жаднов, М.М. Лапкин. - Текст (визуальный) : электронный

// Сетевой научный журнал «Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие.- 2019.- Т.7, № 2 (25).- С.379-389

9. Медведева, Ю.И Оценка вегетативного обеспечения целенаправленной деятельности у здоровых лиц / И.С. Курепина, Ю.И. Медведева, Р.А. Зорин, М.М. Розгоний. - Текст (визуальный) : непосредственный // Вестник клинической нейрофизиологии.- 2018.- Спец. вып.- С. 93.- (Содерж. журн.: Материалы Шестой научно-практической конференции с международным участием «Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация»).

10. Медведева, Ю.И. Показатели когнитивного вызванного потенциала P300 при фокальной лобной и височной эпилепсии / Ю.И. Медведева, Р.А. Зорин, В.А. Жаднов. - Текст (визуальный) : непосредственный // Конгресс с международным участием XXI Давиденковские чтения: сборник тезисов.- СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2019.- С. 193.

11. Медведева, Ю.И Роль клинико-эпидемиологического подхода в решении задачи прогнозирования в неврологии на модели эпилепсии / Р.А. Зорин, Ю.И. Медведева, И.С. Курепина [и др.]. - Текст (визуальный) : непосредственный //

Иновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста: материалы IV Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов с Международным участием.- Рязань, 2018.- С. 195-197. - (Соавт.: В.А. Жаднов, М.М. Лапкин).

12. Медведева, Ю.И Функционирование перцептивных, ассоциативных исполнительных механизмов у больных фокальной эпилепсией с различной результативностью моделируемой когнитивной деятельности / Ю.И. Медведева, Р.А. Зорин, В.А. Жаднов, М.М. Лапкин. - Текст (визуальный) : непосредственный // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. - 2019.- Т.119,№5.- С. 619.- (Содерж.журн.: Материалы XI Всероссийского съезда неврологов и IV конгресса Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (Санкт-Петербург)).