

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РЯЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

МЕДВЕДЕВА

Юлия Игоревна

Комплексные клинико-нейрофизиологические характеристики в прогнозе течения
фокальной эпилепсии

3.1.24. Неврология (медицинские науки)

Диссертация на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
ЗОРИН Роман Александрович

РЯЗАНЬ – 2021

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. Актуальность проблемы прогнозирования течения фокальной эпилепсии: эпидемиологические, социальные, экономические и клинические аспекты	12
1.2. Фокальная эпилепсия: фундаментальные и клинические аспекты	17
1.3. Нейрофизиологические методы в описании клинико-функционального состояния пациентов с фокальной эпилепсией	22
1.4. Оценка вегетативного обеспечения деятельности при эпилепсии	26
1.5. Клинико-психологическая характеристика пациентов с фокальной эпилепсией	28
1.6. Методы многомерной статистики и прогностические технологии в оценке течения эпилепсии	30
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	32
2.1. Объект исследования	32
2.2. Методы исследования	34
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	43
3.1. Клиническая характеристика исследуемых групп пациентов	43
3.2. Сравнительная характеристика нейрофизиологических и психометрических показателей в группах пациентов с различным течением фокальной эпилепсии	48
3.2.1. Количественный анализ электроэнцефалограмм и характеристики связанного с событиями потенциала P300	48
3.2.2. Характеристика механизмов вегетативной регуляции по данным вариабельности сердечного ритма и вызванных кожных симпатических потенциалов	70
3.2.3. Психометрические показатели	73
3.3. Сравнительная характеристика нейрофизиологических и психометрических показателей в группах пациентов с лобной и височной эпилепсией	74

3.4. Взаимосвязь нейрофизиологических показателей в группах исследуемых: данные корреляционного анализа	82
3.5. Решение задачи прогнозирования течения фокальной эпилепсии и определения клинико-функциональных характеристик пациентов на основе технологии искусственных нейронных сетей	108
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	118
ВЫВОДЫ	135
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	137
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	138
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	140

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Актуальность настоящего исследования определяется распространённостью фокальной эпилепсии среди взрослого населения. С учётом того, что эпилепсия составляет среди населения примерно 5 случаев на 1000 человек (0,5%), около 85% случаев эпилепсии у пациентов старше 18 лет составляют фокальные формы. В данном возрастном интервале наибольшая заболеваемость отмечена в группе 18-20 лет, затем она снижается в следующих возрастных группах и начинает повышаться в возрасте старше 60 лет. Диагноз эпилепсии в настоящее время предполагает выраженную стигматизацию пациента, а частые приступы, когнитивные и поведенческие расстройства приводят к социальной дезадаптации больных [6]. В 40% случаев эпилепсия является фармакорезистентной, что наравне с другими клиническими особенностями течения заболевания приводит к сложностям диагностики, а также 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 [43].

Течение эпилепсии имеет свои особенности. В процессе болезни варьирует клиническая картина эпилепсии (частота и типология приступов), изменяются клиничко-нейрофизиологические, клиничко-психологические характеристики, в том числе показатели когнитивных функций, особенности эмоциональной сферы у пациентов. Трансформация клинической картины эпилепсии со временем определяет прогноз заболевания, возможное развитие резистентности к проводимой противоэпилептической терапии [46]. Учитывая данные факторы, клиничко-нейрофизиологические исследования, включающие в себя комплексный количественный анализ электроэнцефалограммы, связанных с событиями потенциалов, оценку вегетативного обеспечения деятельности, клиничко-психологической сферы, позволяют прогнозировать течение заболевания,

необходимое для адекватного социального функционирования больных в обществе.

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 методов 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, клинико-нейрофизиологических показателей в качестве предикторов.

В ряде работ [27, 33, 39] показана роль отдельных методов, описывающих функциональное состояние центральной нервной системы, в описании характера течения как фокальных, так и генерализованных эпилепсий.

Авторы рассматривают роль комплекса клинико-нейрофизиологических и нейровизуализационных предикторов в решении данной задачи, характеризуя значение 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 клинико-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 клинико-функциональных характеристик в группах пациентов с различным течением фокальной эпилепсии;
3. Провести сравнительный анализ клинико-психологических характеристик групп пациентов с различным течением фокальной эпилепсии;
4. Провести сравнительный анализ клинико-нейрофизиологических и психометрических характеристик групп пациентов с фокальной лобной и фокальной височной эпилепсией.
5. Провести анализ взаимосвязей нейрофизиологических параметров у пациентов с различным течением фокальной эпилепсии;
6. Оценить особенности взаимосвязей 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.

Методы исследования

Для решения поставленных задач были применены следующие методы:

- клинико-неврологический;
- электроэнцефалография с использованием методов спектрального анализа, анализа функции когерентности, нелинейных свойств сигнала;

- регистрация и анализ связанного с событиями потенциала P300;
- исследование variability сердечного ритма с анализом статических характеристик динамического ряда кардиоинтервалов и проведением спектрального анализа;
- регистрация и анализ вызванных кожных симпатических потенциалов;
- исследование психофизиологических характеристик при помощи теста Козыревой;
- психометрическое исследование мотивационной, эмоциональной сфер и нейродинамических личностных свойств;
- исследование качества жизни;
- статистический анализ (попарные сравнения с применением параметрических и непараметрических статистических критериев, дисперсионный анализ, корреляционный анализ с построением и анализом корреляционных плеяд, кластерный анализ);
- создание и обучение искусственных нейронных сетей

Научная новизна исследования

На основе полученных данных проведено изучение взаимосвязи между исследованными клинико-нейрофизиологическими показателями с оценкой степени их сопряжённости, 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 фокальной эпилепсии, 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 данным заболеванием.

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 клинико-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 «Областная клиническая больница».

Внедрение результатов в практику

Результаты диссертационного исследования используются в практической деятельности Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областная клиническая больница»; в учебной деятельности кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. 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).

Положения, выносимые на защиту

1. Группа пациентов с фокальной височно-долевой и лобно-долевой 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 фокальной лобно-долевой и височно-долевой эпилепсии, а также клинико-психологических характеристик пациентов на основе комплекса клинико-функциональных показателей и технологий машинного обучения.

Степень достоверности и апробация работы

Степень достоверность результатов исследования формируется на основе достаточного объёма выполненных исследований (57 практически здоровых лиц, 104 больных эпилепсией), с применением актуальных методов нейрофизиологических, психофизиологических, психологических, клинических исследований, соответствующих поставленной цели и задачам; комплексным применением методов статистической обработки данных на основе современного пакета статистических программ Statistica 10.0 Ru.

Научные положения, выводы и рекомендации, отраженные в диссертации, основываются на убедительных фактических данных, которые представлены в таблицах и рисунках диссертационного исследования.

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 кардионеврологических 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 теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, в их числе, 4 статьи в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертационного исследования на соискание ученой степени кандидата наук. 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).

Объем 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Актуальность проблемы прогнозирования течения фокальных эпилепсий: эпидемиологические, социальные, экономические и клинические аспекты

Эпилепсия - это хроническое заболевание головного мозга, которое определяется любым из нижеперечисленных состояний: 1) как минимум два неспровоцированных (или рефлекторных) приступа, промежуток между которыми составляет 24 часа или более; 2) один неспровоцированный (или рефлекторный) приступ и вероятность приступов в будущем, аналогичная общему риску повтора (как минимум 60%) после двух неспровоцированных припадков, на период последующих 10 лет (ILAE, 2014); 3) установление определённого клинико-электроэнцефалографического синдрома (чаще всего сложившего исторически, в рамках определённой научной, научно-практической школы) [152]. При этом эпилептический приступ определяется как развитие транзиторных знаков, вызванных аномальной чрезмерной или синхронной нейрональной активностью головного мозга, а эпилептический (клинико-электроэнцефалографический) синдром как комплексное понятие, включающее в себя тип приступа, характерные электроэнцефалографические признаки, частую зависимость от возраста, провоцирующие факторы и в ряде случаев определённый прогноз.

Фокальная эпилепсия предполагает наличие фокального эпилептического очага, а также возможное мультифокальное его распределение вплоть до распространения на одно полушарие [151, 155, 184].

Отдельно обсуждается феномен острого симптоматического приступа - термин, рекомендованный экспертами Международной лиги по борьбе с эпилепсией (2010) для обозначения приступов различной природы, возникающих в тесной временной связи с острым повреждением центральной нервной системы, вследствие нарушения обмена веществ, воздействия токсических, инфекционных и воспалительных факторов и структурных повреждений

головного мозга (то есть в тесной временной взаимосвязи с острыми структурными или функциональными поражениями центральной нервной системы). Этот термин рекомендовано использовать вместо термина «спровоцированный, реактивный, ситуационно обусловленный приступ» [10].

Эпилепсия является не только медицинской, но и социально значимой проблемой. По данным ВОЗ [72, 146, 186], эпилепсией страдают около 50 миллионов человек, или 0,5-1% населения мира. Экспертами ВОЗ было указано, что примерно 2,5 миллионов новых случаев эпилепсии диагностируется каждый год в мире [156]. Таким образом, к настоящему времени не менее 75 миллионов человек в мире страдают эпилепсией. Согласно официальной статистике Министерства здравоохранения Российской Федерации на 2012 г. общая заболеваемость эпилепсией составляет 243 больных на 100 тысяч человек в год, а общее количество зарегистрированных больных эпилепсией в России составило 347304 человек, из которых 35% – дети до 18 лет. На протяжении 2005-2012 гг. больные эпилепсией в среднем составляли 0,2% населения России [1, 81].

По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения, отсутствие достаточной информации об эпидемических характеристиках эпилепсии во многих странах связано с существенными недостатками организации медицинской помощи. Причины этого следующие: 1) плохая обеспеченность медицинских центров современным диагностическим оборудованием с реализацией современных протоколов исследования (магнитно-резонансная томография высокого разрешения, видео-электроэнцефалографический мониторинг), что приводит к гиподиагностике эпилепсии и отрицательно сказывается на эффективности лечения; 2) социальные причины, которые заставляют пациентов не обращаться за медицинской помощью; 3) недостаточные знания современной классификации и дефиниций в эпилептологии [1, 44].

Распространенность эпилепсии в мире составляет 5-10 случаев на 1000 населения, по материалам обзора W. Hauser [146] в Европе и Северной Америке данный показатель находится в пределах 3-6 случаев на 1000 населения. При общем числе пациентов с эпилепсией в мире около 50 миллионов человек, еще

500 миллионов человек тем или иным образом участвуют в решении проблем своих больных родственников и коллег [162, 201, 216].

Отмечается, что заболеваемость эпилепсией в разных возрастных группах не одинакова. В России соотношение разных возрастных групп в структуре общей заболеваемости составляет: до 10 лет -31%, до 29 лет-29%, до 40 лет- 14%, после 40 лет - 26% [1].

По данным ряда авторов, наибольший пик заболеваемости эпилепсией у пациентов вне детского возраст приходится на возраст 16-20 лет; есть данные о наличии пика заболеваемости в возрастных интервалах 15-19 и 30-39 лет, в 20-29 лет отмечается резкое снижение заболеваемости, а после 39 лет - резкое увеличение. В более старших возрастных группах отмечается пик заболеваемости у лиц с возрастом более 60 лет с указанием на ведущую роль сосудистых изменений в генезе эпилепсии в этой группе. В группе детей до 5 лет число больных достигает 120-250\100000 человек, к 30 годам оно снижалось до 10-40 и вновь резко возрастало, начиная с 60-летнего возраста, достигая 200-280 среди лиц старше 80 лет [27, 48, 140].

Абсолютная разница в значениях распространённости эпилепсии между мужчинами и женщинами минимальна [26, 128].

Эпилепсия оказывает влияние на все стороны повседневной жизни больного (качество жизни), поэтому понимание социально-экономической составляющей важно с медицинской и общественной точки зрения [68]. Связанное со здоровьем качество жизни (КЖ) сегодня рассматривают, как один из наиболее важных аспектов любого хронического заболевания. Взаимосвязь между хроническим заболеванием, КЖ и инвалидизацией является крайне сложной и требует детальной оценки [22]. Клинические характеристики не являются достаточными для оценки влияния эпилепсии на здоровье конкретного пациента; в качестве альтернативных факторов, рассматриваются наличие стигматизации или наоборот поддерживающих семейных и культурных отношений к эпилепсии [211], возможности получения образования и профессиональной подготовки, которые

позволяют людям с эпилепсией избежать преждевременной социальной дезадаптации [36, 202, 214].

Достигнуты несомненные успехи в лечении эпилепсии, в значительной мере определившие патоморфоз заболевания и улучшение прогноза. Вместе с тем, достижения фармакотерапии не привели к значительным изменениям в социальном статусе больных эпилепсией, что связано с продолжающейся стигматизацией этих лиц обществом [36, 96]. Общество ещё не готово к принятию того факта, что эпилепсию можно вылечить, а больного полностью восстановить в правах [36]. Многие больные эпилепсией в современном обществе подвергаются выраженной социальной дискриминации и жестоким социально-трудовым ограничениям, противоречащим их истинным возможностям. Даже в самых развитых странах существующие законодательные положения значительно ограничивают социальную активность больных эпилепсией, приводя к их социальной дезадаптации и изоляции.

Основными клиническими проблемами, ассоциированными с эпилепсией, являются дифференциальная диагностика эпилептических приступов и эпилепсий, проблема фармакорезистентности. Лишь 25-30% эпилептических припадков не поддаются противосудорожной терапии, то есть являются резистентными. Фармакорезистентность определяют как феномен сохранения припадков, несмотря на адекватное противоэпилептическое лечение, включая комбинированную терапию минимум двумя препаратами, содержание которых в плазме соответствует или превышает необходимый терапевтический уровень. Существует рабочее определение, согласно которому фармакорезистентность – это невозможность контроля над приступами при последовательном использовании 2 препаратов первой линии, обычно применяемых при данном эпилептическом синдроме [40, 56]. В преобладающем числе случаев назначение комбинированной терапии в качестве стартовой не оправдано, так как большинство пациентов отвечают на монотерапию [16, 166, 201, 217]. По данным Р. Kwan и М. J. Brodie, 2001, эффективность правильно подобранной первой монотерапии может достигать 60%, однако остаются еще около 40% пациентов,

для которых необходима коррекция стартовой терапии [166]. Существует два основных тактических подхода в лечении пациентов с продолжающимися приступами, несмотря на прием первого антиэпилептического препарата (АЭП) в адекватных дозах и при хорошей приверженности лечению: в первую очередь это альтернативная монотерапия [124]; однако не исключена и ранняя дуотерапия, когда второй АЭП добавляют к уже имеющемуся базовому препарату [173].

При выборе второго АЭП необходимо учитывать не только форму эпилепсии [115, 172, 188, 212, 225], характер приступов [131], пол [87], возраст [114] и сопутствующие заболевания пациента, но и помнить о его фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействиях с предыдущим препаратом в период их комбинированной терапии. При добавлении второго АЭП следует начинать с невысоких доз и постепенно увеличивать дозу до достижения терапевтического эффекта, в некоторых случаях рекомендована более медленная титрация, чем в инструкции к применению препарата. Во избежание нежелательных явлений целесообразно во время переходной политерапии контролировать плазменные концентрации, особенно индукторов и ингибиторов ферментов печени [53].

Обсуждая научно-теоретические аспекты эпилепсии, следует отметить, что спектр концепций, описывающих механизмы возникновения эпилепсии и особенности организации функций при данном заболевании достаточно широк [159]. В настоящее время предложен термин системные эпилепсии – типы эпилепсий, зависящие от дисфункции специфических нейронных систем, входящих в области мозга, интегративная активность которых обеспечивает реализацию физиологических функций (ювенильная миоклоническая эпилепсия, роландическая эпилепсия, синдром Веста, фотосенситивная эпилепсия). При этом, физиологические системы, обеспечивающие в норме реализацию определённых функций, при эпилепсии в ответ на значимые стимулы начинают трансформировать свою активность в эпилептиформную [40]. Физиологические механизмы пароксизмальных расстройств поведения являются сложным и актуальным медико-биологическим вопросом. Одним из концептуальных

подходов к изучению пароксизмальных расстройств является рассмотрение данного феномена с позиции сложных нелинейных систем, при этом возможно установление взаимоотношений между текущими физиологическими событиями, такими как показатели электроэнцефалографии, вариабельности сердечного ритма, вызванными кожными симпатическими потенциалами и клиническими феноменами в долговременной перспективе, в том числе появлением приступов. Решение данной задачи особенно значимо при эпилепсии, так как рецидив заболевания даже в форме единичного пароксизма может приводить к значительному снижению качества жизни пациентов [41].

1.2 Фокальная эпилепсия: фундаментальные и клинические аспекты

Фокальная эпилепсия предполагают тип заболевания, при которых эпилептические приступы обусловлены ограниченной и локализованной зоной повышенной пароксизмальной активности головного мозга. Фокальная эпилепсия характеризуется повторяющимися припадками, вызванными пароксизмальными и гиперсинхронными электрическими разрядами от групп нейронов, вовлекающих ограниченную кортикальную область - эпилептический очаг [184]. Однако классическое определение эпилептического очага как «необходимой и достаточной кортикальной области, которая инициирует судороги и резекция или разъединение которой останавливает судороги» представляется недостаточным. Действительно, фокальные приступы могут инициироваться микрорайонами коры, расположенными на расстоянии от симптоматогенной зоны [208]. Данные феномены объясняют, почему неполная резекция эпилептического очага не всегда достаточна для прекращения судорог. Концепция эпилептического очага должна рассматриваться более динамично и с интегративной точки зрения [132]. Фокальные эпилепсии все чаще рассматриваются как патология функциональных нейронных сетей головного мозга [138, 153] и в настоящее время предлагается термин «*системная эпилепсия*» [34, 121]. Достижения нейровизуализационных технологий позволяют неинвазивно оценивать репрезентацию различных функциональных

нейрональных сетей. Предполагается, что нейрональная функциональная сеть – это функционально и анатомически связанный, комплекс кортикальных и субкортикальных структур и регионов головного мозга, где изменение активности в какой-либо части действует на активность всех ее частей. С появлением современных методов нейровизуализации, позволивших обнаружить регионарные и полирегионарные микроструктурные изменения серого и белого вещества головного мозга, в том числе и при генетических эпилепсиях, возможность преобладания регионарных нарушений биоэлектрической активности не исключается и для генерализованных эпилепсий [50].

Отечественная интерпретация системного подхода предполагает описание функциональных систем, образующихся для достижения конкретной цели; при этом способы достижения цели инвариантны. Важнейшим звеном функциональной системы является афферентация с периферии, то есть результат непрерывно считывается (акцептор действия) и корректируется центром. В случае патологического процесса наряду с системами, реализующими те или иные болезненные явления, возникают антисистемы, препятствующие этому процессу [5, 50].

Таким образом, мозговые сети и их пластичность можно рассматривать с использованием двух основных подходов: функционального подхода (связность покоя или задачи) и/или структурного подхода (анатомическая связность). Эти два подхода дополняют друг друга и тесно взаимодействуют [198]. В целом предполагается выделение при фокальных эпилепсиях эпилептического очага как концептуального понятия, объединяющего ирритативную зону (зона с интериктальными разрядами по данным ЭЭГ), зону эпилептогенного повреждения (зона структурных изменений, ассоциированная с эпилепсией), зону начала приступа (пейсмейкерная зона, активация которой отражается в начале приступа), иктальную симптоматогенную зону [139].

Описание фокальных эпилепсий встречаются уже в трудах античных авторов, а со времён П. Брока и Дж. Х. Джексона изучение фокальных приступов

становится одним из основных методов изучения локализации функции в коре головного мозга [55].

С момента создания Международной противоэпилептической Лиги (МПЭЛ – International League Against Epilepsy (ILAE)) – неоднократно предпринимались попытки классификации эпилепсий и эпилептических приступов. Знаковым событием стал 1989 г., когда вышла классификация эпилепсий и эпилептических синдромов, которая была актуальна вплоть до 2017 г. [6]. Все формы эпилепсии были разделены на фокальные, генерализованные и формы, не имеющие четкой классификации, как фокальные или генерализованные. В ее основу легла принятая в 1981 г. МПЭЛ стандартизованная классификация эпилептических приступов, в которой все приступы были разделены на парциальные (фокальные), генерализованные и неклассифицируемые.

Клинико-электроэнцефалографический подход стал основным в определении типа приступов и формы эпилепсии. По мере внедрения в клиническую практику методов длительной записи электроэнцефалограмм, таких как видео-электроэнцефалографический-мониторинг, у специалистов (нейрофизиологи, неврологи) возникало все больше данных о том, что часть приступов, традиционно классифицируемых как генерализованные (эпилептические спазмы, тонические, атонические, атипичные абсансы, эпилептический миоклонус век), по механизму возникновения являются фокальными, исходящими чаще всего из коры лобных долей и образующимися путем вторичной билатеральной синхронизации. Вышедшая в 2017 г. новая классификация эпилепсий и эпилептических приступов МПЭЛ обобщила эти данные. Было признано, что приступы, ранее рассматривавшиеся исключительно как генерализованные, могут иметь и фокальное начало (тонические, атонические, миоклонические и эпилептические спазмы) [6, 52].

Существует критический взгляд на дихотомию фокальных и генерализованных эпилепсий. Известно, что при многих генетических генерализованных формах эпилепсии на электроэнцефалограмме могут фиксироваться фокальные изменения [105, 167], а кинематика генерализованных

приступов может иметь фокальные черты. Карловым В.А. предложена концепция кортико (фронтно)-таламо-кортикального генеза абсансов с указанием на антиэпилептическую (защитную) роль медиобазальной коры лобной доли [50]. С другой стороны, фокальные эпилепсии могут проявляться генерализованными приступами (билатерально-синхронные тонико-клонические, абсансы, миоклонические), а на электроэнцефалограмме демонстрировать диффузную генерализованную активность за счет быстрого распространения иктального разряда из унилатерального коркового очага на оба полушария. Появление феномена вторичной билатеральной синхронизации при фокальных эпилепсиях в большинстве случаев приводит к появлению новых типов приступов, увеличению общего количества приступов и в целом к более тяжелому течению эпилепсии. К.Ю. Мухиным был предложен термин «псевдогенерализованные приступы», то есть приступы, имеющие кинематические характеристики генерализованных, диффузные иктальные ЭЭГ паттерны, но по механизму возникновения являющиеся фокальными [107, 111].

Показано, что для пациентов с фокальной эпилепсией и феноменом вторичной билатеральной синхронизации на электроэнцефалограмме характерны следующие особенности: неуточнённый этиологический фактор, дебют эпилепсии в возрасте до 18 лет; наличие билатеральных тонико-клонических приступов, что приводит к необходимости дифференциальной диагностики с генерализованными формами эпилепсий; высокая представленность на электроэнцефалограмме диффузных (генерализованных) пик-волновых разрядов низкой частоты, при этом преобладает локализация эпилептогенного очага в лобной доле или височной доле [71, 107].

Фокальные эпилепсии предполагает неоднородность не только в зависимости от локализации очага, этиологии, но и по характеру течения [55, 73, 100].

Показано, что благоприятный тип течения эпилепсии характеризуется полным прекращением припадков или продолжительными ремиссиями на фоне лечения либо значительным урежением приступов, как правило, мономорфизмом

пароксизмальных проявлений, хорошей социальной адаптацией больных. Отсутствие выраженных психических расстройств, хорошая трудовая адаптация также может говорить о благоприятном типе течения заболевания даже при относительно частых припадках. Фокальная эпилепсия имеет благоприятное течение, если имеет низкую лекарственную устойчивость, характеризуется более высокими 5-летними показателями ремиссии при соответствующем лечении [169].

Неблагоприятный тип течения эпилепсии характеризуется выраженной прогрессивностью процесса; ремиссии отсутствуют или кратковременны. Как правило, постепенно учащаются припадки, рудиментарные формы их переходят в развернутые, к одним формам приступов прибавляются другие. Часто нарушается приуроченность припадков к циклу сон-бодрствование [110]. Возникают выраженные изменения психики, обычны дисфорические состояния; характерны также эпизоды психопатоподобного поведения [51, 78], постепенно выявляются выраженные проявления эпилептической энцефалопатии. Неблагоприятное течение заболевания может развиваться после дополнительных экзогенных воздействий (травма, инфекция и др.) или срыва медикаментозной ремиссии под влиянием разных причин. Рассматривая динамику развития эпилепсий на популяционном уровне, можно выделить несколько паттернов течения эпилепсий: с долговременной ремиссией в течение 5 лет от начала приступов (около 60%), оставшиеся 40% характеризуются активной эпилепсией в течение 5 лет после начала, причём у 10% возможно развитие долговременной ремиссии, около 20% имеют постоянное распределение приступов (без стабилизации – фармакорезистентное течение) и около 10% имеют так называемый перемежающийся паттерн с наличием периодов ухудшения и стабилизации [90, 139].

Плохими прогностическими факторами для достижения ремиссии в течении эпилепсии являются поздний дебют заболевания, разные типы приступов, высокая частота генерализованных тонико-клонических приступов, интериктальные эпилептиформные разряды на электроэнцефалограмме,

структурные изменения по данным магнитно-резонансной томографии, наличие когнитивных нарушений. Ряд авторов включает в данную группу высокую частоту приступов после установления диагноза [224]. К факторам благоприятного прогноза в течении эпилепсии относятся нормальный клиничко-неврологический статус, начало приступов в детском возрасте, быстрая реакция на проводимую фармакотерапию.

1.3 Нейрофизиологические методы в описании клиничко-функционального состояния пациентов с фокальной эпилепсией

Клиничко-электроэнцефалографическая картина эпилепсии в большинстве случаев не статична, ее изменения формируются под воздействием «факторов патоморфоза» – факторов внешней и внутренней среды [125, 205]. Знание закономерностей, которые лежат в основе динамики изменений клиничко-электроэнцефалографической картины при эпилепсии позволяют в большинстве случаев предполагать варианты развития заболевания уже на этапе диагностики [74, 98].

В настоящее время электроэнцефалография (ЭЭГ) является незаменимым методом в диагностике эпилепсии. Регистрация на ЭЭГ межприступных эпилептиформных разрядов, а также ЭЭГ-коррелятов приступов рассматривается как один из критериев определения заболевания. При совпадении пароксизмальных изменений на ЭЭГ с локализацией морфологических изменений головного мозга, латерализационных и локализационных знаков в семиотике приступа возможно определение типа и клинической формы фокальной эпилепсии [15, 121]. Наиболее частыми находками при проведении рутинной скальповой ЭЭГ при фокальной эпилепсии являются регионарное замедление основного ритма, региональная эпилептиформная активность [89]. Даже непродолжительные записи ЭЭГ на фоне противоэпилептической терапии позволяют объективно оценивать изменения функционального состояния головного мозга и, в совокупности с клиническими данными, определять эффективность проводимого лечения [109]. Феноменологически предполагается выделение на ЭЭГ как

интериктальных нарушений, так и иктальных эпилептиформных паттернов [139]. Показано значение ряда патологических паттернов ЭЭГ у взрослых (вероятно, как отражение нейроструктурных и молекулярно-биологических механизмов – фокальные корковые дисплазии, аутоиммунные энцефалиты) в неблагоприятном течении эпилепсии; одним из таких паттернов являются «extreme delta brush» (дельта-щётки, ритмичная дельта активность с наложением ритмических вспышек бета-активности на вершину волн).

Анализ спектральных характеристик ЭЭГ успешно применяется для улучшения диагностики различных психоневрологических расстройств, в том числе эпилепсии, составления прогноза течения этого заболевания и определения эффективности терапии. Расчет спектральной мощности позволяет количественно охарактеризовать выраженность патологической церебральной активности и исследовать особенности ее пространственного распределения [38, 123, 191].

Анализ функции когерентности был предложен для оценки силы функциональных связей между областями мозга. Изучение организации таких связей при патологических состояниях необходимо как для понимания природы патологического процесса, так и для анализа механизмов нормальной работы мозга [171]. Высокий уровень когерентности между графоэлементами ЭЭГ свидетельствует об их происхождении из общего источника или о функциональной взаимосвязи источников этих процессов и, наоборот, когерентность между функционально разобщенными областями будет низкой [69, 136, 192]. Когерентный анализ может быть полезен для ранней диагностики фокальной эпилепсии при анализе длительных записей [164, 190]. Исследование функции когерентности значимо и в выявлении вышеописанного феномена вторичной билатеральной синхронизации. Регистрация феномена вторичной билатеральной синхронизации на ЭЭГ у больных фокальной эпилепсией является одним из факторов, определяющих неблагоприятное, резистентное течение эпилепсии [89].

Анализ нелинейных свойств ЭЭГ сигнала является актуальным методом исследования в неврологии и клинической физиологии.

Электроэнцефалографический сигнал является сложным нелинейным стохастическим процессом, складывающимся из пространственно-временной синхронизации биоэлектрической активности корковых модулей, регулируемый стволовыми синхронизирующими и десинхронизирующими системами. Выделение линейными фильтрами определенного частотного диапазона зачастую исключает из сферы анализа широкий спектр нелинейных феноменов [160]. Одним из подходов в анализе самоподобных (фрактальных) свойств ЭЭГ сигнала является флуктуационный анализ сигнала с удалённым трендом (detrended fluctuation analysis – DFA).

При анализе фрактальных (нелинейных) свойств ЭЭГ у практически здоровых лиц методом DFA было обнаружено, что график зависимости значений DFA от масштаба имеет 2 перелома (кроссовера), характеризующих резкое изменение фрактальных свойств сигнала (от самоподобных свойств до резкой потери фрактальных свойств сигнала), что имело взаимосвязи со стандартным спектральным анализом электроэнцефалограмм [67].

В качестве основных показателей DFA традиционно используется 2 группы характеристик: значение скейлингового показателя, собственно описывающего фрактальные (самоподобные свойства сигнала) и периодометрические показатели (характеристики кроссовера). Предложена следующая шкала значений скейлингового показателя, которые могут быть применены и для анализа ЭЭГ-сигнала: $0 < a < 0,5$ – антикорреляции (резкие изменения), $a = 0,5$ – отсутствие связи различных компонентов сигнала (белый шум), $0,5 < a < 1$ – наличие длительных корреляций, то есть собственно наличие фрактальных свойств; $a = 1$ – строго фрактальный сигнал (фликер-шум, $1/f$ шум); $a > 1$ – процессы случайного блуждания ($a = 1,5$ – броуновский шум, $a = 2$ – нефрактальный сигнал (линейный тренд, периодический сигнал)).

Показаны специфические изменения свойств ЭЭГ-сигнала у пациентов с эпилепсией, оцененных как методом DFA, так и другими методами анализа нелинейной динамики [160].

Регистрация когнитивных вызванных потенциалов (потенциалов связанных с событиями, event related potentials – ERP) значима для поиска нейрофизиологических коррелятов нарушения когнитивной сферы. Когнитивные расстройства являются одними из наиболее частых коморбидных феноменов у больных эпилепсией; нередко они могут инвалидизировать пациента в большей степени, чем эпилептические припадки. Механизм когнитивных нарушений при эпилепсии имеет многокомпонентный характер; обсуждается роль факторов возраста начала приступа, типа приступов, индекса эпилептиформной активности, нейробиологического субстрата эпилепсии [47, 70, 161]. Исследование когнитивного потенциала P300 позволяет объективизировать как нейродинамические, так и операциональные характеристики когнитивного функционирования [91, 204].

Методика регистрации и анализа потенциала P300 включена в рекомендуемые методы исследования вызванных потенциалов для клинического использования Международной и Американской ассоциациями клинических нейрофизиологов [23, 24]. Связанный с событиями потенциал P300 отражает функцию центральных механизмов, ассоциированных с «сознательным восприятием». Данный метод позволяет количественно оценить состояние когнитивных функций, связанных с опознанием, дифференцированием и удержанием в памяти информации о значимых стимулах, а также с принятием решения [189]. Нейрофизиологическим коррелятом этих процессов является появление специфической позитивной волны с латентностью 300 и более миллисекунд. Среди основных характеристик P300 выделяют две наиболее значимые: амплитуду и латентность. Амплитуда P300 отражает уровень активации нейронных популяции, привлеченных к обработке стимула, а латентность рассматривается как показатель скорости классификации стимула. Предполагается, что в генерации вызванных потенциалов принимает участие кора на границе височных и теменных областей и лобной доли головного мозга с вовлечением подкорковых структур, в частности таламуса [189].

Использование методики регистрации и анализа потенциала P300 при эпилепсии выявило зависимость когнитивной дисфункции от выраженности эпилептиформных феноменов на интериктальной ЭЭГ [23, 47, 213]. Чаще всего изменение параметров потенциала P300 при эпилепсии связывают с локализацией очага, типами припадков, а также получаемыми пациентами антиконвульсантами [47, 161].

1.4. Оценка вегетативного обеспечения деятельности при эпилепсии

Вегетативные изменения могут служить важным показателем для прогнозирования и ранней диагностики как эпилептических, так и не эпилептических припадков [113]. Динамика показателей вегетативной нервной системы, таких как изменения работы сердечно-сосудистой системы, дыхания, сатурации крови может быть применена для автоматической, в том числе дистанционной, детекции эпилептического приступа. Наиболее частым феноменом, ассоциированным с приступом, является повышение симпатического тонуса, явными показателями которого являются изменения работы сердца, электродермальной активности [7, 134]. Изменения вегетативных функций могут предшествовать характерным ЭЭГ изменениям на несколько секунд – минут, при этом предприступная тахикардия имеет частоту возникновения примерно в одной трети приступов [84, 120, 125, 126, 147, 209].

Неоднократно предпринимались попытки выявить определённые связи между состоянием биоэлектрической активности головного мозга и изменениями сердечного ритма, оценить влияние отдельных структур мозга, в частности диэнцефально-лимбических отделов, на ритм сердечных сокращений. Ведущую роль в возникновении кардиальной аритмии при эпилепсии отводят дисфункции надсегментарных вегетативных образований, обсуждается роль лимбической системы в аритмогенезе [19, 150, 218].

Вегетативная (автономная) регуляция сердечно-сосудистой системы часто оценивается с помощью метода оценки variability сердечного ритма (VSR), дающего представление о симпатической и парасимпатической активности. VSR

представляет собой феномен непрерывного изменения частоты сердечных сокращений в зависимости от потребностей организма и опосредуется как парасимпатическими, так и симпатическими влияниями вегетативной нервной системы соответственно, а также за счет различных контуров вегетативной регуляции [145, 207].

Патофизиологические механизмы нарушений ритма сердца при эпилепсии окончательно не установлены, но предполагается, что ведущая роль принадлежит изменениям вегетативной регуляции и сочетанным мембранным нарушениям в клетках сердца и мозга, так называемым каналопатиям (синдром удлиненного интервала QT, синдром Бругада, полиморфная катехоламинергическая тахикардия), которые могут стать причиной развития фатальных желудочковых аритмий [94, 175, 226].

В целом показана преимущественная активация симпатического контура во время эпилептического приступа по данным ВСП [76, 89], описаны интериктальные изменения с преимущественной активацией эрготропных симпатических влияний [41].

Вызванный кожный симпатический потенциал (ВКСП) является достаточно простым объективным методом исследования, позволяющим выявить нарушения активности как сегментарных, так и надсегментарных контуров вегетативной нервной системы. ВКСП отражает изменение судомоторной электродермальной активности в ответ на стимул. [12].

Серьезными ограничениями для клинического использования данного метода являются широкий диапазон изменений ВКСП среди разных пациентов, а также тот факт, что в формирование ВКСП задействуется сложный комплекс регуляторных механизмов. В возникновении ВКСП играют роль такие механизмы, как переменный спектр внешних и внутренних стимулов, проведение импульса по афферентным нервным волокнам, обработка импульса в центральном звене и проведение по эфферентным путям, в том числе симпатическим волокнам [182, 217, 218]. Вклад надсегментарного звена вегетативной нервной системы в формировании ВКСП является основным.

Совместная регистрация ЭЭГ и ВКСП особенно актуальна для дифференциальной диагностики височно-долевой и лобно-долевой эпилепсии, которые по частоте встречаемости соответственно занимают первое и второе место и могут иметь схожую симптоматику, а также для дифференциальной диагностики эпилептических и неэпилептических пароксизмов [28, 59, 177, 180].

1.5. Клинико-психологическая характеристика пациентов с фокальной эпилепсией

Эпилептология является областью обширных междисциплинарных исследований, что обуславливает значимость и клинико-психологических исследований при этом заболевании. Изучение особенностей эмоциональной сферы больных эпилепсией свидетельствует о значимой связи между высокими показателями шкал тревоги и депрессии и неблагоприятными вариантами течения болезни [196], при этом в 50% случаев у пациентов с эпилепсией депрессия является атипичной [176, 223]. Kanner А.М., 2006 использует термин «расстройство, подобное дистимии, при эпилепсии» и говорит о наличии данного нарушения у 70% пациентов с эпилепсией [163]. Выявленные особенности изменения ряда клинико-психологических показателей при разных типах течения болезни указывают на необходимость оценивать их в совокупности, что позволяет более адекватно выстраивать терапевтический процесс. Таким образом, как собственно эпилептический процесс, так и психологическая реакция пациентов на заболевание, оказывают неблагоприятное влияние на формирование и варианты проявлений нейропсихологических нарушений, что важно учитывать при проведении психотерапевтических и лечебно-реабилитационных мероприятий [95].

Исследование качества жизни (КЖ) все шире используется в клинической медицине, так как позволяет, с одной стороны, глубже изучить влияние заболевания на различные составляющие здоровья пациента, а с другой – выявить дополнительные преимущества или недостатки проводимой терапии [11]. Внедрение в клиническую практику современных технологий исследования КЖ

открыло доступ к важной информации о сферах функционирования больного, что используется как для разработки лечебно-реабилитационных программ, так и для мониторинга состояния пациента в процессе лечения. В многочисленных исследованиях было установлено значительное ухудшение КЖ у пациентов с эпилепсией по сравнению с общепопуляционными данными [32, 64, 174, 194]. Факторы, снижающие КЖ при эпилепсии, весьма многообразны. Часто уже сам диагноз эпилепсии оказывается драматичным для больного, вызывая социальную дезадаптацию, способствуя психологическому дистрессу и снижению КЖ. Проблема КЖ пациентов с эпилепсией связана не только с клиническими проявлениями болезни, но и личностной реакцией на нее, необходимостью постоянного приема лекарств. Значимы нарушения взаимоотношения с обществом, которое не всегда обоснованно ограничивает стремление пациентов к социальной активности. Улучшение КЖ и реабилитация больных эпилепсией является одной из приоритетных целей современной эпилептологии. Исследование КЖ больных эпилепсией предполагается как важный подход при оценке эффективности лечения, а также при сравнении эффективности различных видов терапии этого заболевания [32, 174].

На сегодняшний день разработаны (QOLIE-31) или адаптированы (SF-36) различные методики оценки КЖ больных с эпилепсией, для которых доказана надежность, достоверность и чувствительность [64]. На оценку больными КЖ существенное влияние оказывают и их индивидуально-психологические характеристики. Больные с выраженным уровнем депрессии и тревоги ниже оценивают свое КЖ практически во всех сферах жизненного функционирования [18]. Выявленные особенности определяют эффективные “мишени” для психокоррекционных воздействий, направленных, как на изменение системы отношений больного, так и последствий болезни [36, 77, 102]. Частота приступов является самым важным критерием КЖ, наиболее высокие показатели КЖ получены у больных, свободных от приступов. Однако ремиссия является недостаточным условием оптимального КЖ. Депрессия не только ухудшает качество жизни, но и отрицательно влияет на динамику течения эпилепсии. Кроме

того, в многочисленных работах отечественных и зарубежных авторов описано влияние феномена астении, ассоциированного с нарушением мотивационно-эмоциональной сферы, на качество жизни пациентов с эпилепсией [29, 210].

1.6. Методы многомерной статистики и прогностические технологии в оценке течения эпилепсии

Проблема, как диагностики, так и прогнозирования течения эпилепсии остается актуальной на современном этапе медицины и требует достаточно сложных алгоритмов для её реализации. Мультипараметрическая оценка деятельности центральной нервной системы и вегетативной нервной системы при эпилепсии, дает возможность оценить данное заболевание с нескольких ракурсов, учитывать и воздействовать на разные звенья патогенеза. Для прогнозирования течения заболевания в современной медицине широко используется математическое моделирование [31, 203].

Исследование процессов взаимодействия в сложных сетях является активно развивающимся научным направлением в информатике, радиофизике, биофизике и нейронауке [185]. Особый интерес в рамках данного направления представляет анализ режима кластерной синхронизации, соответствующий формированию групп (кластеров) взаимодействующих элементов [101, 187, 220].

Современные тенденции в области неврологии и нейрофизиологии связаны с анализом сетей мозга, которые взаимодействуют друг с другом при выполнении различных типов когнитивных задач [118, 149, 158], таких как, например, формирование памяти, обработка визуального объекта, или развитие (на клиническом уровне) патологических феноменов, в том числе эпилептических приступов. Решение данных задач имеет большое значение при изучении патологической активности, например, при эпилепсии, для анализа включения в эпилептогенез популяций нейронов корковых и подкорковых структур головного мозга, вовлекаемых в формирование эпилептического приступа [88, 104, 116].

Использование современных методов многомерной статистики позволяет существенно расширить как диагностические возможности, так и точность

получаемых результатов [4, 63, 184]. Неожиданным препятствием для их широкого внедрения стало как богатство возможных методов анализа, так и сложность их реализации в практической медицинской практике, в частности — по причине жесткой привязки к используемым аппаратно-программным комплексам. Таким образом, существенно сужаются диагностические возможности из-за невозможности обработки сигналов, полученных с использованием комплексов других производителей [60].

Одним из современных математических методов анализа больших массивов данных является технология искусственных нейронных сетей (ИНС). ИНС обладают большей по сравнению с другими методами (логит-регрессионный анализ, деревья классификации и регрессии) эффективностью диагностики, классификации и выделения групп пациентов, а также прогнозирования течения эпилепсии, при условии адекватного выбора входных параметров (предикторов) [117, 198, 199]. Кроме того, данная технология позволяет улучшить результаты диагностики в реальном времени с помощью метода оптимизации для уменьшения ошибок [198]. ИНС эффективно анализируют нелинейные наборы данных и могут быть эффективно использованы для диагностики, классификации [198, 203], прогнозирования исхода эпилепсии [117, 133, 157, 161, 165].

Таким образом, данные литературы указывают на значимость решения задачи прогнозирования особенностей течения фокальной эпилепсии на основе комплекса клинико-функциональных данных с применением современных предиктивных технологий. В определение особенностей течения эпилепсий большое значение имеет оценка изменения числа приступов, клинико-психологических характеристик и социальной адаптации пациентов [39, 100].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объект исследования

Исследование выполнялось на базе кафедры 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), находящейся на базе государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Рязанская областная клиническая больница» (ГБУ РО ОКБ), (главный врач – кандидат медицинских наук Карпунин А.Ю.).

Всего обследован 161 человек. Контрольную группу составили 57 практических здоровых лиц (25 мужчин и 32 женщины), в группу с фокальной эпилепсией вошли 104 пациента (55 мужчин и 49 женщин).

В группе контроля средний возраст составил 36,8 лет, стандартная ошибка среднего значения равна 1,53 лет.

В группе с фокальной эпилепсией средний возраст больных составил 37,2 лет, стандартная ошибка среднего значения – 1,43 лет.

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 с фокальной эпилепсией включались пациенты в возрасте от 18 лет с фокальной лобной и височной эпилепсией. Типы приступов описывались в соответствии с обновленной классификацией Международной

противоэпилептической лиги [52, 152]. В исследование были включены пациенты, имеющие как минимум 1 приступ в течение 1 года, предшествующего обследованию и способные выполнять протокол исследования после предварительного инструктирования, подписавшие договор информированного согласия. Критериями невключения являлись генетические (возраст-зависимые) эпилепсии, иммунные эпилепсии, беременность, заболевания дыхательной и сердечно-сосудистой системы в стадии декомпенсации, применение барбитуратов в качестве антиконвульсантов.

Всем пациентам при первом обращении проводился сбор анамнеза, оценка медицинской документации о начале заболевания и его дальнейшем развитии, анализировалась 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 изображения, FLAIR, мощность томографа 1,5 Тл). Пациенты направлялись на проведение 3-часового видео-ЭЭГ-мониторинга с регистрацией ЭЭГ 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), 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. В период наблюдения за пациентами оценивалось количество и характер приступов за 6 месяцев, предшествующих обследованию и количество приступов после первого визита в течение 6 месяцев. При необходимости проводилась коррекция медикаментозной противоэпилептической терапии; учитывалось число применяемых препаратов, дозировка препаратов.

Мотивационная сфера в исследованных группах 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 по госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS).

Для описания системных поведенческо-психологических особенностей испытуемых применялся опросник структуры темперамента Русалова (ОСТ). Качество жизни было оценено с помощью опросника SF-36.

Разделение группы пациентов на подгруппы с относительно благоприятным и неблагоприятным течением проводилось на основе кластерного анализа, на основе оценки количества приступов различного типа по данным анамнеза и катамнеза.

2.2. Методы исследования

Было проведено комплексное клинико-нейрофизиологическое и клинико-психологическое обследование и больных с фокальной эпилепсией и исследуемых контрольной группы.

Электроэнцефалография (ЭЭГ) осуществлялась при расположении электродов по схеме «10-20» (Fp1, Fp2, F7, F3, F4, F8, T3, C3, C4, T4, T5, P3, P4, T6, O1, O2, Fz, Cz, Pz) с референтными электродами на ушах (A1 и A2). Частота дискретизации аналогово-цифрового преобразователя составляла 500 Гц,

установки фильтра высоких частот (постоянная времени) составила 0,5 Гц (0,32 с), фильтра нижних частот – 75 Гц, эпоха анализа составила 20,48 секунд. Запись и анализ электроэнцефалограмм осуществлялся с применением 19 - канального цифрового электроэнцефалографа «Нейро-спектр-3» и программного обеспечения «Нейрон-спектр» (ООО «Нейрософт», Россия)

Регистрация ЭЭГ проводилась в функциональных состояниях: фоновое состояние, пробы с открыванием и закрыванием глаз, фотостимуляция красным цветом, длительностью 50 мс, с частотой 3 Гц, 5 Гц, 7 Гц, 9 Гц, 11 Гц, 15 Гц, 20 Гц; запись во время когнитивной нагрузки (тест Шульте в модификации Козыревой), после когнитивного теста, в течение 3 минут гипервентиляционной пробы и в течение 5 минут после гипервентиляции.

Осуществлялось выделение и удаление из анализа артефактов, а также выделение эпилептиформной активности как визуально, так и с применением программных алгоритмов детекции спайков и острых волн. Для анализа использовались фрагменты записи без эпилептиформной активности и артефактов. Оценка и интерпретация эпилептиформной активности проводилась по Luders H.O. et al [170].

Анализировалось ЭЭГ с помощью метода *спектрального анализа* на основе быстрого преобразования Фурье с выделением следующих частотных диапазонов: тета- , альфа- , бета-1-, бета-2 - колебания.

В спектральном анализе исследовались и оценивались следующие показатели: полная мощность, средняя мощность, максимальная мощность, средняя, полная и максимальная амплитуда и средняя частота тета- колебаний, альфа-колебаний; бета1-колебаний и бета 2-колебаний.

Методом кросскорреляционного анализа был выполнен подсчет межполушарных и внутриполушарных показателей коэффициента кросскорреляции, а также средней частоты кросскорреляционной функции.

Анализ функции когерентности проводился для внутриполушарных и межполушарных монтажей для общей когерентности, по отдельным частотным

диапазонам с определением средней мощности спектра когерентности и средней частоты по диапазонам тета-, альфа-, бета-1-, бета-2.

Исследование нелинейных (фрактальных) свойств ЭЭГ сигнала осуществлялось при помощи DFA анализа (флуктуационный анализ сигнала с удалённым трендом). Известно, что ЭЭГ как сложный нелинейный процесс обладает свойством самоподобия (фрактальности), предполагающим включение более простых графоэлементов (паттернов) электроэнцефалограммы в более сложные паттерны, различающиеся в первую очередь по временным масштабам [127, 222]. Метод DFA предполагает изучение фрактальных свойств процессов и сигналов путём сравнения размаха колебаний при удалении тренда на различных временных масштабах. При этом показано, что степень наклона кривой, аппроксимирующей размах колебаний на разных временных масштабах изучаемого процесса отражает нелинейную динамику сигнала [99].

Для анализа использовались безартефактные фрагменты ЭЭГ, зарегистрированные в монополярной коммутации с референтными ушными электродами в фоновом состоянии (состояние расслабленного бодрствования с закрытыми глазами); длительность эпохи анализа 20,48 секунд. Осуществлялся экспорт ЭЭГ сигнала в формате ASCII, обработка сигнала осуществлялась на основе алгоритма, представленного сотрудником ФГБОУ ВО «Рязанский государственный радиотехнический университет им. В.Ф. Уткина» А.В. Алпатовым [79] при помощи пакета программ MathLab (процессинг данных), представление данных – в табличном процессоре Excel [67]. В качестве основных характеристик DFA анализа оценивались значения периода колебаний с сохранением фрактальных свойств в лобных и височных отведениях (до кроссовера) и скейлингового показателя в переходной зоне флуктуационной кривой в лобных и височных отведениях (альфа – а).

Регистрация и анализ связанного с событиями (когнитивного вызванного) потенциала P300 проводилась с применением программно-аппаратного комплекса «Нейро-МВП» (ООО «Нейрософт», Россия) в парадигме oddball.

Когнитивный вызванный потенциал P300 представляет собой вызванный потенциал, зарегистрированный при восприятии и анализе значимого внешнего стимула с отведений скальпа в проекции ассоциативных зон коры [112].

Перед проведением пробы пациентам объяснялась методика исследования, в виде случайной подачи 2 типов акустических сигналов-стимулов высокого и низкого тона; при этом один из стимулов являлся значимым, а другой - незначимым.

Для стимуляции при помощи наушников бинаурально использовались щелчки длительностью 50 мс, наполнением 1000 Гц (незначимый стимул) и 2000 Гц (значимый стимул), частотой 1-1,5 Гц со случайным компонентом (для исключения феномена привыкания на периодичность), усиление составило 5-20 мкВ/мм, эпоха анализа – 500 мс.

Отводящие электроды располагались на голове пациента в зоне F3, Fz, F4, C3, Cz, C4, P3, Pz, P4 референтные электроды располагались на ушах (A1, A2), заземляющий электрод располагался на лбу (Fpz).

Оценивались латентность компонентов P2, N2, P300, определялась межпиковая амплитуда волн P2N2, P2N3, возникающих при подаче значимых стимулов.

Также проводился анализ среднего времени реакции на значимый стимул, число верных и неверных реакций.

Исследование variability сердечного ритма (BCP) применялось для оценки функционального состояния вегетативной нервной системы (ВНС) у обследуемых лиц. Использовался метод кратковременных 5-минутных записей. Регистрация ЭКГ осуществлялась при помощи прибора Варикард 2,5 (фирма «Рамена», Россия) и программы «ИСКИМ» (версия 6.0, разработка фирмы «Рамена», Россия), анализ BCP осуществлялся при помощи программного обеспечения компьютерного электрокардиографа «Поли-Спектр» ООО «Нейрософт» (Россия, г. Иваново). Настройки фильтра верхних частот составляли 0,1 Гц, нижних частот - 100 Гц, режекторный фильтр – 50 Гц, частота дискретизации – 300 Гц. Проводилась дополнительная фильтрация записи для

устранения артефакта колебания электродов и последующее распознавание зубцов R-R. Для обработки записи были устранены артефакты, исключены фрагментами с экстрасистолами.

По данным временного и спектрального анализа ВСР оценивались следующие параметры: среднее квадратичное отклонение (СКО, SDNN), мс; HF-высокочастотный компонент спектра ВРС, отражающий вклад активности парасимпатического контура вегетативной нервной системы в регуляцию сердечного ритма; LF - низкочастотный компонент спектра ВРС, отражающий влияние активности симпатического отдела автономной нервной системы в регуляцию сердечного ритма; VLF - очень низкочастотный компонент спектра ВРС. Параметры оценивались в фоновой записи, так и в записях с функциональными нагрузками [125].

Регистрация ЭКГ и анализ ВСР проводились в фоновом состоянии, во время выполнения теста Шульте в модификации Козыревой, после когнитивной нагрузки, во время 3-минутной гипервентиляции и в течение 5 минут после гипервентиляции.

Анализ данных вызванного кожного симпатического потенциала (ВКСП) был использован как дополнительный метод оценки функционального состояния ВНС. Исследование проводилось с помощью компьютерного оборудования и программного обеспечения «Нейро-МВП» фирмы ООО «Нейрософт» (Россия, г. Иваново). Регистрирующий электрод накладывался на ладонь, стимулирующий на указательный палец. Проводилась стимуляция электрическим током длительностью 0,1 мс с возрастающей амплитудой (после определения пороговой величины возникновения ВКСП).

Оценивались следующие параметры: A1 и A2-амплитуды первой и второй фазы ВКСП, отражающих трофотропные и эрготропные супрасегментарные влияния соответственно, латентность ответа, длительность первой (A1) и второй (A2) фаз ВКСП.

Исследование психологической сферы проводилось у пациентов с фокальной эпилепсией и в контрольной группе для определения личностных свойств, особенностей мотивационно-эмоциональной сферы, качества жизни исследуемых лиц. Тесты проводились с помощью программного обеспечения компьютерного комплекса для психофизиологического тестирования «НС-Психотест» (фирма «Нейрософт», Россия).

Для оценки уровня тревоги проводился опрос по шкале Дж. Тейлор в модификации Норакидзе [58]. Тревожность не всегда выступает как негативная черта, в некоторых жизненных ситуациях она позволяет лучше и эффективнее справляться с задачами. Люди с повышенной степенью тревожности гораздо продуктивнее решают когнитивные задачи, когда имеет место положительная обратная связь, с низким показателем, напротив, - при отрицательной обратной связи. Также в исследовании, в качестве ретеста использовалась госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS [58].

Мотивационной сфера оценивалась с помощью опросника В. Гербачевского «Методика оценки уровня притязаний». По результатам тестирования определяется мотивационная структура личности испытуемого, в которой различают 15 компонентов. По каждому из этих компонентов подсчитывается сумма баллов с помощью ключа и правил перевода ответов испытуемого в баллы. Оценка каждого компонента мотивационной структуры личности позволяют построить индивидуальный профиль испытуемого, в котором представлены количественные соотношения между всеми рассмотренными компонентами [58].

Опросник структуры темперамента (ОСТ) использовался для диагностики свойств «предметно-деятельностного» и «коммуникативного» аспектов темперамента. ОСТ содержит 105 вопросов и предполагает интерпретацию по следующим шкалам: предметная эргичность в самом общем виде отражает активность человека, а именно выраженность потребности в освоении предметного мира, наличие или отсутствие стремления к деятельности, к напряженному умственному и физическому труду, а также уровень тонуса и вовлеченности в процесс деятельности. Социальная эргичность связана с

потребностью в социальном контакте, с желанием исследовать социальные формы деятельности, со стремлением к лидерству, общению, к приобретению высокого ранга при освоении мира через коммуникацию. Пластичность выражается в скорости переключения с одного вида деятельности на другой, перехода от одних форм мышления к другим в процессе взаимодействия с предметной средой, в стремлении к разнообразию или однообразию форм предметной деятельности. Раздел «Социальная пластичность» содержит вопросы, направленные на выяснение способности к переключению в процессе общения от одного человека к другому, склонности к разнообразию коммуникативных программ. Раздел «Темп или скорость» включает вопросы о быстроте моторно-двигательных актов при выполнении предметной деятельности. Социальный темп отражает скоростные характеристики речедвигательных актов в процессе общения. Раздел «Эмоциональность» включает в себя вопросы, оценивающие чувствительность к неудачам в предметно-операциональной сфере, а «Социальная эмоциональность» включает вопросы, касающиеся эмоциональной чувствительности в коммуникативной сфере. «К» - контрольная шкала (шкала социальной желательности ответов) включает вопросы на откровенность и искренность высказываний [37].

Для исследования качества жизни использовался опросник SF-36. Опросник отражает общее благополучие и степень удовлетворенности теми сторонами жизнедеятельности человека, на которые влияет состояние здоровья.

SF-36 состоит из 36 вопросов, сгруппированных в восемь шкал: физическое функционирование; ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; боль и её интенсивность; общее состояние здоровья; жизненная активность; социальное функционирование; ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы составлены таким образом, что чем выше значение показателя (от 0 до 100), тем лучше оценка по избранной шкале. Из шкал формируют два интегративных параметра: психологический и физический компоненты здоровья [82].

Для оценки общей работоспособности, анализа психофизиологических особенностей функции внимания, моделирования целенаправленной деятельности использовался тест Шульте в модификации таблиц Козыревой [62]. Определялось среднее время между выбором чисел, среднее время до и после ошибки при выборе.

Статистический анализ данных проводился с помощью пакета программ статистической обработки «Statistica 10.0 Ru».

Распределение испытуемых на группы проводилось с помощью кластерного анализа. Кластерный анализ представляет собой статистическую процедуру, обеспечивающую сбор данных, содержащих информацию о выборке объектов, и затем упорядочивающую объекты в сравнительно однородные группы (кластеры). Был использован иерархический метод (метод иерархических деревьев, иерархической классификации), который позволяет строить дерево классификации n объектов посредством иерархического объединения их в группы более высокой общности на основе заданного критерия. В результате производится разделение некоторого множества объектов на определенное число кластеров.

Для последующего изучения различия показателей в кластерах был использован метод К-средних, исходя из выделенных ранее числе кластеров. Проводилась распознавание элементов, входящих в кластеры. Была проведена оценка описательной статистики для каждого кластера, расстояния между кластерами.

Для характеристики подгрупп пациентов применялись медиана (Me), верхний квартиль (UQ), нижний квартиль (LQ), среднее значение (M), стандартная ошибка среднего значения (SEM). Непараметрический критерии Манна-Уитни (U) и его стандартизированный вариант - Z использовался для попарного сравнения выборок. С помощью теста Краскела-Уоллиса (статистический критерий H) проводился анализ различия параметров между несколькими группами. Достоверными считались значения различия при $p < 0,05$. Ранговый коэффициент корреляции Спирмена был применен для

корреляционного анализа. Статистически значимыми считались корреляции при $p < 0,05$. На основе данных корреляционного анализа были построены графические модели в виде корреляционных плед.

При исследовании различий количества пациентов в группах использовался метод таблиц сопряжённости 2X2, критерий хи-квадрат.

Создание, обучение и тестирование искусственных нейронных сетей осуществлялась с помощью пакета программ Statistica 10.0 (Ru). Данные разделялись на 3 выборки: обучающую, контрольную, тестовую. Выделялись выходные переменные (номер выделенных кластеров испытуемых) и входные переменные (клинико-нейрофизиологические, нейровизуализационные данные). Создание нейронных сетей проводилось в режиме автоматического конструктора сети с определением типа нейронной сети, её архитектуры, входных данных. Были использованы нейронные сети типа многослойный персептрон (трёхслойный и четырёхслойный), а также сети, основанные на радиальных базисных функциях. Для оценки качества модели использовались ROC-кривые (кривые операциональных характеристик) с определением площади под кривой, оценивалась производительность ИНС на обучающей, тестовой, контрольной выборках [48].

Используемые материалы и методы были направлены на выделение групп пациентов на основе клинических данных с последующим анализом нейрофизиологических и психометрических особенностей групп, а также решением задачи прогнозирования течения эпилепсии на основе методов многомерной статистики.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клиническая характеристика исследуемых групп пациентов

В исследование включено 57 практических здоровых лиц (контрольная группа) и 104 пациента с фокальной эпилепсией. Пациенты с фокальной эпилепсией распределились приблизительно на равные группы – пациенты с фокальной височной эпилепсией (49 человек – 47%) и пациенты с лобной эпилепсией (55 человек – 53%).

Верификация лобно-долевых и височно-долевых эпилепсий основывалась на представленных в предыдущей главе критериях (семиотике приступа, локализации как интериктальных, так и иктальных паттернов по данным ЭЭГ, данных нейровизуализации). У пациентов анализировалась общая частота приступов в течение 6 месяцев до обращения, а также число фокальных моторных приступов, фокальных приступов с нарушением сознания, фокальных приступов с переходом в билатеральные тонико-клонические как наиболее клинически манифестных как для пациента, так и для окружающих. Аналогичные показатели анализировались по данным последующего 6 месячного катамнеза. После проведения первичной консультации пациента при необходимости осуществлялась коррекция фармакотерапии с определением числа применяемых пациентами антиконвульсантов.

Распределение пациентов в группы с различным течением заболевания основывалось на оценке динамики приступов до первичной консультации (6-месячный анамнез) и на основе последующего 6-месячного катамнеза (после коррекции терапии при необходимости) при помощи метода кластерного анализа.

Методом иерархических деревьев (иерархической классификации) выделено оптимальное число кластеров (групп) на основе изменения расстояния объединения; скачкообразное увеличение расстояния происходило на 102 шаге; число кластеров определено как 2 (104 – число наблюдений минус шаг резкого нарастания расстояния объединения (Евклидово расстояние) (рисунок 1). Нами были использованы как формализованные математические процедуры –

кластерный анализ, так и последующая экспертная оценка распределения исследуемых в группы.



Рисунок 1 – Результаты кластерного анализа в группе пациентов с фокальной эпилепсией (метод иерархических деревьев): пошаговое изменение расстояния объединения на основе частоты приступов до коррекции и после коррекции фармакотерапии

Методом К-средних были идентифицированы пациенты, входящие в кластеры и определены статистические различия между группами (таблица 1). В группу 1 включено 54 пациента, в группу 2 – 50 пациентов.

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 (без расстройства сознания), ФПРС - фокальные приступы с расстройством сознания, ФПБТКП – фокальные приступы с переходом в билатеральные тонико-клонические; 1 – среднее число приступов за 1 месяц по данным анамнеза (6 месяцев), 2 – среднее число приступов за 1 месяц по данным катамнеза (6 месяцев)

Таким образом, в группе 1 определялось достоверно меньшее число приступов как до, так и после коррекции терапии. В связи с этим в дальнейшем в тексте группа 1 будет обозначаться как группа с относительно благоприятным течением заболевания, группа 2 как группа с неблагоприятным течением.

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).

При анализе распределения пациентов с фокальной лобной и фокальной височной эпилепсией в группах с относительно благоприятным и соответственно неблагоприятным течением заболевания достоверных различий не выявлено: в группе 1 пациенты с височной эпилепсией составили 46% (25 пациента),

пациенты с лобной эпилепсией 54% (29 пациента); в группе 2 пациенты с височной эпилепсией составили 48% (24 пациента), пациенты с лобной эпилепсией 52% (26 человек).

При анализе нейровизуализационных данных в исследуемой группе в 63% случаев выявлены глиозно-кистозные изменения в лобной или височной доле; в 4% нарушения развития корковых структур, в 21% мезиальный темпоральный склероз, в 12% случаев диффузная атрофия коры головного мозга. При этом структурные изменения в 23% локализованы в левой височной области, в 24% в правой височной, в 23% в левой лобной, в 30% правой лобной.

За исключением закономерного выявления мезиального темпорального склероза только в группе пациентов с височно-долевыми приступами достоверных различий по структурной основе эпилепсии в группах с различным течением заболевания не выявлено (анализ проведён при помощи таблиц сопряжённости 2X2, критерий хи-квадрат).

Среди причин развития структурной эпилепсии в 24% установлена черепно-мозговая травма (последствия черепно-мозговой травмы), в 17% нарушение мозгового кровообращения (нетравматические внутримозговые гематомы – последствия острых нарушений мозгового кровообращения), в 18% перинатальные поражения, в 12% нарушения развития коры, в 4% последствия нейроинфекции, в 4% случаев причина осталась не установленной, несмотря на наличие структурных изменений головного мозга, в 21% случаев, как уже было описано выше, нарушения были ассоциированы с мезиальным темпоральным склерозом, без явного указания на этиологические факторы в анамнезе. Пациенты с генетической, иммунной эпилепсией в исследовании не наблюдались.

На следующем этапе нами проводился анализ различий показателей ЭЭГ, вызванного потенциала P300, вегетативного обеспечения и психометрических показателей в группах пациентов с различным течением заболевания, а также в группах пациентов с фокальной височно-долевой и фокальной лобно-долевой эпилепсией.

Были оценены различия в принимаемых пациентами из группы 1 и группы 2 антиконвульсантах. При анализе получаемой фармакотерапии, было установлено, что пациенты принимали следующие препараты (представлены международные непатентованные названия): карбамазепин, вальпроевая кислота, леветирацетам, ламотриджин, топирамат, зонисамид (единичные случаи), лакосамид (единичные случаи), перампанел (единичные случаи).

Выявлены достоверные различия по числу пациентов, принимающих препараты *вальпроатов*: в группе 2 препараты получали 44% пациентов, в группе 1 - 25%; критерий хи-квадрат 3,98, $p=0,046$; кроме того выявлены достоверные различия по числу пациентов, получающих ламотриджин, большее число в группе 2: в группе 2 - 42%, в группе 1 - 20%, критерий хи-квадрат 6,2, $p=0,013$.

При анализе средних доз препаратов, получаемых пациентами выявлены достоверные различия по средним дозам карбамазепина: большие дозы препаратов получали пациенты в группе пациентов 2: среднее значение - 528 мг, ($Me = 600$ мг, $LQ = 400$ мг, $UQ = 600$ мг); в группе 1 среднее значение составило 690 мг ($Me = 600$ мг, $LQ = 600$ мг, $UQ = 800$ мг); $U(Z) 392 (-2,54)$, $p=0,011$.

3.2. Сравнительная характеристика нейрофизиологических и психометрических показателей в группах пациентов с различным течением фокальной эпилепсии

3.2.1. Количественный анализ электроэнцефалограмм и характеристик связанного с событиями потенциала P300

Анализ ЭЭГ осуществлялся *методами спектрального анализа*, исследования функции когерентности, а также методов исследования ЭЭГ сигнала при помощи флуктуационного анализа с удалённым трендом (DFA).

В таблице 2 представлены показатели мощности тета-колебаний в исследуемых группах пациентов с различным течением заболевания и контрольной группы в фоновом состоянии

Таблица 2 – Мощность тета-колебаний ЭЭГ (μV^2) в контрольной группе и группах больных эпилепсией

Отведения	Контрольная группа			Эпилепсия, группа 1			Эпилепсия, группа 2			Н	р
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
F3	34	19	57	39	23	60	75	40	118	12,7	0,002
F4	30	20	54	39	22	59	63	40	112	18,1	0,001
T3	32	17	51	32	16	49	49	27	94	5,5	0,060
T4	30	16	44	28	17	55	52	28	119	9,7	0,008
P3	34	18	50	36	16	69	58	37	108	9,5	0,009
P4	30	20	46	37	21	68	57	33	96	18,8	0,001
O1	24	16	49	32	15	89	57	29	130	11,0	0,004
O2	27	17	40	35	19	77	50	30	108	17,2	0,001

Достоверно большая мощность тета-колебаний выявлена в группах больных эпилепсией по сравнению с группой контроля.

Мощность тета-колебаний сохраняется достоверно большей в группах больных эпилепсией после когнитивной нагрузки в отведениях F3 ($U=6,0$ $p=0,049$), F4 ($U=19,8$ $p=0,001$), T4 ($U=13,9$ $p=0,001$), P3 ($U=7,3$ $p=0,030$), P4 ($U=7,2$ $p=0,030$), O1 ($U=6,2$ $p=0,049$), O2 ($U=9,6$ $p=0,008$); при 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), данные представлены на рисунках 2-5.

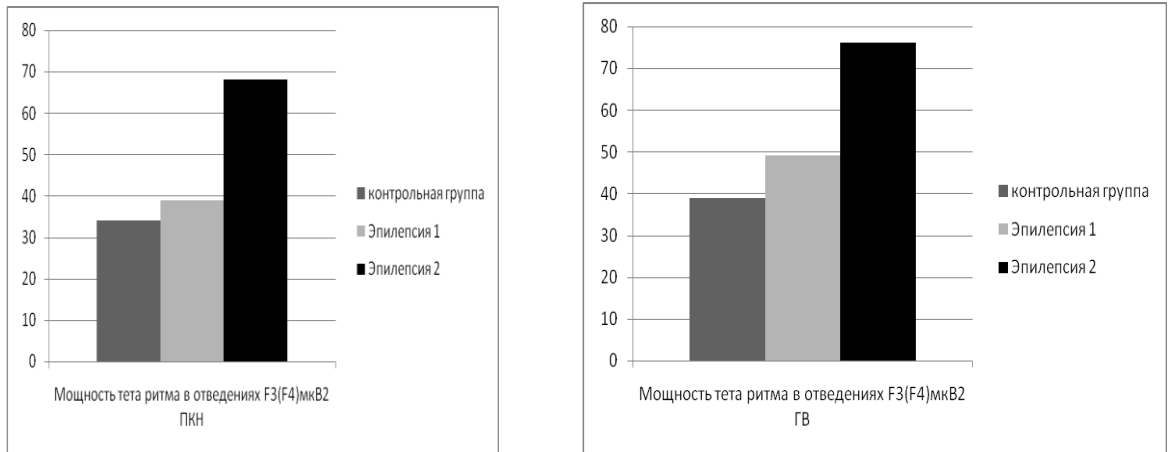


Рисунок 2 – Мощность тета-колебаний ЭЭГ (μV^2) в контрольной группе и группах больных эпилепсией после когнитивной нагрузки и гипервентиляции в отведениях F3(F4) (*Примечание: ПКН – после когнитивной нагрузки, ГВ – гипервентиляция*)

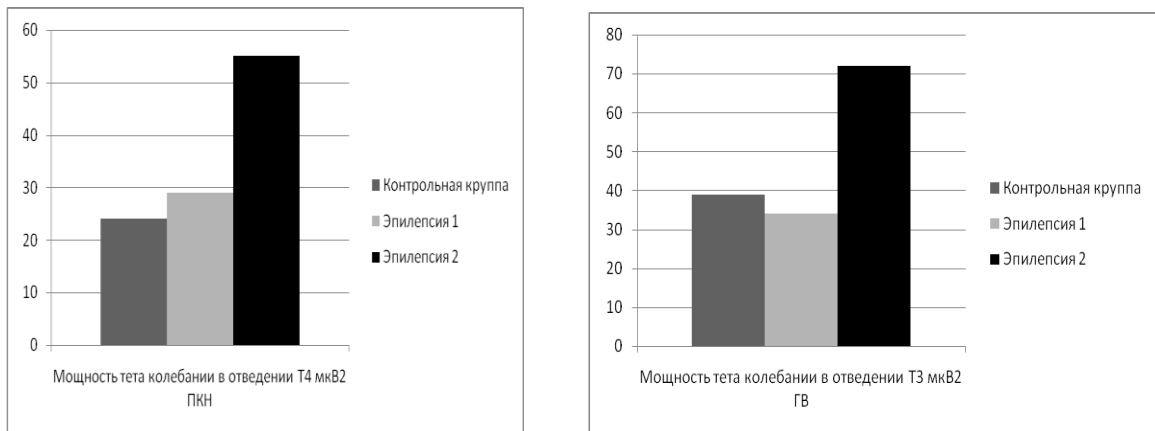


Рисунок 3 – Мощность тета-колебаний ЭЭГ (μV^2) в контрольной группе и группах больных эпилепсией после когнитивной нагрузки и гипервентиляции в отведениях T3 и T4 (*Примечание: ПКН - после когнитивной нагрузки, ГВ- гипервентиляция*)

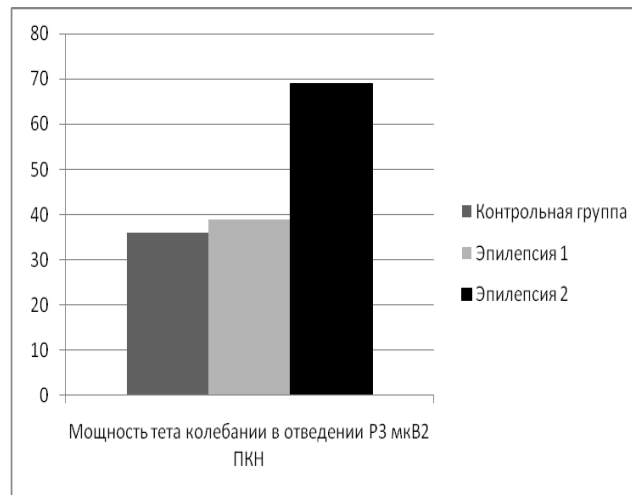


Рисунок 4 – Мощность тета-колебаний ЭЭГ (мкВ²) в контрольной группе и группах больных эпилепсией после когнитивной нагрузки в отведении P3 (Примечание: ПКН - после когнитивной нагрузки)

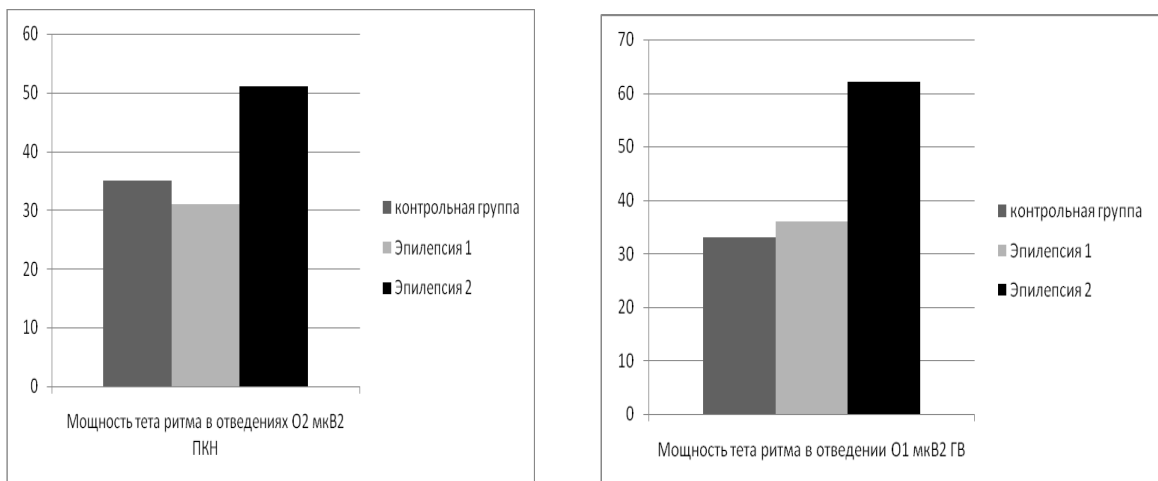


Рисунок 5 – Мощность тета-колебаний ЭЭГ (мкВ²) в контрольной группе и группах больных эпилепсией после когнитивной нагрузки и гипервентиляции в отведениях O1(O2) (Примечание: ПКН - после когнитивной нагрузки, ГВ - гипервентиляция)

В таблице 3 представлены показатели мощности тета-колебаний в исследуемых группах больных эпилепсией в фоновом состоянии (попарное сравнение, критерий Манна-Уитни).

Таблица 3 – Мощность тета-колебаний ЭЭГ (μV^2) в группах больных эпилепсией

Отведения	Эпилепсия, группа 1			Эпилепсия, группа 2			U	p
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
F3	39	23	60	75	40	118	613	0,001
F4	39	22	59	63	40	112	639	0,001
T3	32	16	49	49	27	94	734	0,005
T4	28	17	55	52	28	119	671	0,001
P3	36	16	69	58	37	108	752	0,008
P4	37	21	68	57	33	96	787	0,020
O1	32	15	89	57	29	130	795	0,020
O2	35	19	77	50	30	108	783	0,020

При сравнении групп больных эпилепсией различных по течению фокальной эпилепсии, определяется достоверно большая мощность тета-колебаний в группе 2 (с неблагоприятным течением).

При сравнении групп пациентов с эпилепсией при когнитивной нагрузке, гипервентиляции, после гипервентиляции мощность тета-колебаний также больше по ранее представленным отведениям в группе пациентов с эпилепсией 2.

Достоверные различия значений *средней частоты альфа - колебаний* обнаружены в фоновом состоянии при сравнении групп пациентов с различным течением заболевания (таблица 4). Средняя частота альфа колебаний меньше в группе пациентов с неблагоприятным течением фокальной эпилепсией (группа 2).

Таблица 4 – Средняя частота альфа - колебаний ЭЭГ (Гц) в контрольной группе и в группах больных эпилепсией в фоновом состоянии

Отведения	Контрольная группа			Эпилепсия, группа1			Эпилепсия, группа2			Н	р
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
P3	10,2	9,8	10,5	9,8	9,4	10,3	9,5	9,2	10	15,7	0,001
P4	10,2	9,6	10,6	9,8	9,4	10	9,6	9,3	9,9	20,4	0,001
O1	10,3	9,9	10,5	10,0	9,3	10,5	9,7	9,3	10	17,8	0,001
O2	10,4	9,9	10,8	9,9	9,5	10,3	9,8	9,3	10	16,9	0,001

Достоверно меньшие значения средней частоты альфа-колебаний в группе пациентов с эпилепсией по тем же отведениям сохраняются после когнитивной нагрузки.

В пробе с гипервентиляцией достоверно меньшие значения данного показателя определяются в группах больных эпилепсией по сравнению с контрольной группой в представленных ниже отведениях T4, P3, P4, O1, O2 (таблица 5).

Таблица 5 – Средняя частота альфа - колебаний ЭЭГ (Гц) в контрольной группе и в группах больных эпилепсией в пробе с гипервентиляцией

Отведе ния	Контрольная группа			Эпилепсия, группа 1			Эпилепсия, группа 2			Н	р
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
T4	9,9	9,7	10,3	9,7	9,4	10,3	9,5	9,2	9,9	11,3	0,004
P3	10,1	9,8	10,4	10,0	9,4	10,5	9,5	9,2	10,1	6,5	0,040
P4	10,2	9,8	10,5	10,0	9,5	10,5	9,5	9,2	9,9	13,3	0,001
O1	10,2	10	10,7	10,2	9,3	10,5	9,7	9,2	10,2	10,9	0,004
O2	10,3	10,1	10,6	10,2	9,4	10,6	9,7	9,2	10,2	14,9	0,001

При попарном сравнении групп больных эпилепсией меньшие значения средней частоты альфа колебаний определяются в группе 2 по отведениям P3 (Me=9,5 Гц; LQ=9,2 Гц; UQ=10,1 Гц; U=732, p=0,049), P4 (Me=9,5 Гц; LQ=9,2 Гц;

UQ=9,9 Гц; U=690, p=0,020) и O2 (Me=9,7 Гц; LQ=9,2 Гц; UQ=10,2 Гц; U=720, p=0,040).

После гипервентиляции достоверно меньшие значения частоты альфа-колебаний также сохранились в обеих группах больных эпилепсией в отведениях T3, T4, P3, P4, O1, O2. Также после гипервентиляции при сравнении двух групп пациентов с фокальной эпилепсией средняя частота альфа-колебаний была достоверно меньше в группе 2 в отведениях P3, P4, O1, O2.

При анализе спектральной составляющей ЭЭГ в диапазоне бета-1 выявлено, что средняя частота бета 1 колебаний больше в отведении T4 в группе больных эпилепсией 1 в фоновом состоянии (Me=16,6 Гц, LQ=16,4 Гц, UQ=17,1 Гц; U=799, p=0,040).

В пробе после когнитивной нагрузки средняя частота бета-1 колебаний преобладает в группе пациентов с эпилепсией 1 в отведениях F3, F4, C3, C4, T3 (таблица 6), различия статистически достоверны.

Таблица 6 – Средняя частота бета 1 - колебаний ЭЭГ (Гц) группах больных эпилепсией после когнитивной нагрузки

Отведения	Эпилепсия, группа 1			Эпилепсия, группа 2			U	P
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
F3	16,7	16,4	17,1	16,3	16,1	17,0	682	0,025
F4	16,6	16,5	17,0	16,5	16,2	16,7	705	0,090
C3	16,7	16,4	17,0	16,5	16,2	16,7	782	0,045
C4	16,7	16,5	17,2	16,5	16,2	16,7	729	0,035
T3	16,7	16,5	17,2	16,5	16,2	17,1	773	0,040

При анализе бета 2 - колебаний, выявлено, что средняя частота бета 2 - колебаний в отведениях F3, C3, T3, T4, меньше в группе с относительно благоприятным течением (таблица 7). Данные являются статистически достоверными.

Таблица 7 – Средняя частота бета 2-колебаний ЭЭГ (Гц) в группах больных эпилепсией в фоновом состоянии

Отведения	Эпилепсия, группа 1			Эпилепсия, группа 2			U	p
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
F3	23,7	23,3	24,5	24,3	23,6	24,9	845	0,049
C3	23,5	23,2	23,9	23,8	23,3	24,4	810	0,030
T3	23,4	23,1	23,9	23,9	23,4	24,6	729	0,014
T4	23,6	23,1	24,1	23,7	23,4	24,8	817	0,030

Нами проанализированы *показатели межполушарной когерентности ЭЭГ* в группах пациентов с различным течением заболевания. В фоновом состоянии при сравнении групп больных эпилепсии и контрольной группы были выявлены статистически достоверные значения межполушарных взаимосвязей в отведениях F3F4, T3T4, O1O2.

Различия функции когерентности ЭЭГ в исследуемых группах представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Показатели межполушарной когерентности ЭЭГ в исследуемых группах в фоновом состоянии

Отведения	Контрольная группа			Эпилепсия, группа 1			Эпилепсия, группа 2			H	P
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
F3F4, тета колебания	0,53	0,41	0,65	0,61	0,53	0,69	0,61	0,49	0,78	6,2	0,049
F3F4, альфа колебания	0,55	0,45	0,65	0,64	0,45	0,71	0,65	0,54	0,76	6,1	0,049
F3F4 бета-2 колебания	0,46	0,21	0,52	0,26	0,15	0,41	0,64	0,26	0,53	9,0	0,010

Выявлены достоверно более высокие показатели функции когерентности тета-колебаний и альфа-колебаний в группе пациентов с фокальной эпилепсией (группа 2).

В таблице 9 представлены показатели внутриполушарной когерентности в группах исследуемых.

Таблица 9 – Показатели внутриполушарной когерентности ЭЭГ в исследуемых группах в фоновом состоянии

Отведения	Контрольная группа			Эпилепсия, группа 1			Эпилепсия, группа 2			Н	р
	Ме	LQ	UQ	Ме	LQ	UQ	Ме	LQ	UQ		
F3C3	0,69	0,58	0,77	0,77	0,65	0,88	0,86	0,73	0,93	16,7	0,001
C3P3	0,71	0,62	0,82	0,82	0,73	0,88	0,56	0,80	0,91	26,1	0,001
T3T5	0,65	0,58	0,71	0,77	0,69	0,85	0,86	0,78	0,92	41,2	0,001
F4C4	0,71	0,63	0,81	0,76	0,65	0,81	0,87	0,76	0,94	16,7	0,001
C4P4	0,71	0,63	0,85	0,85	0,75	0,89	0,86	0,75	0,92	12,1	0,003
T4T6	0,64	0,56	0,68	0,83	0,69	0,91	0,85	0,71	0,91	33,5	0,001

В таблицах 10, 11, 12 представлены показатели внутриполушарной когерентности в тета, альфа, бета-1 диапазонах соответственно.

Таблица 10 – Показатели внутриполушарной когерентности тета-колебаний ЭЭГ в исследуемых группах в фоновом состоянии

Отведения	Контрольная группа			Эпилепсия, группа 1			Эпилепсия, группа 2			Н	р
	Ме	LQ	UQ	Ме	LQ	UQ	Ме	LQ	UQ		
F3C3	0,71	0,55	0,84	0,81	0,71	0,91	0,87	0,74	0,95	15,1	0,001
C3P3	0,71	0,59	0,86	0,84	0,77	0,90	0,91	0,81	0,94	15,1	0,001
T3T5	0,81	0,68	0,89	0,76	0,67	0,87	0,91	0,80	0,93	9,1	0,010
F4C4	0,69	0,62	0,84	0,79	0,71	0,87	0,91	0,79	0,95	21,8	0,001
C4P4	0,72	0,62	0,87	0,87	0,77	0,91	0,89	0,81	0,94	14,2	0,008

Таблица 11 – Показатели внутрислошарной когерентности **альфа - колебаний** ЭЭГ в исследуемых группах в фоновом состоянии

Отведения	Контрольная группа			Эпилепсия, группа 1			Эпилепсия, группа 1			Н	р
	Ме	LQ	UQ	Ме	LQ	UQ	Ме	LQ	UQ		
F3C3	0,68	0,59	0,84	0,78	0,71	0,92	0,91	0,76	0,95	14,8	0,001
C3P3	0,68	0,56	0,85	0,83	0,74	0,9	0,85	0,75	0,91	13,9	0,001
P3O1	0,57	0,47	0,72	0,67	0,53	0,8	0,69	0,53	0,82	10,5	0,005
T3T5	0,83	0,68	0,92	0,75	0,67	0,81	0,73	0,67	0,79	10,5	0,005
F4C4	0,72	0,64	0,84	0,79	0,73	0,92	0,91	0,77	0,95	14,8	0,001
C4P4	0,71	0,58	0,85	0,86	0,74	0,92	0,87	0,73	0,92	14,4	0,001
T4T6	0,84	0,71	0,91	0,73	0,62	0,83	0,68	0,57	0,76	11,7	0,003

Таблица 12 – Показатели внутрислошарной когерентности **бета 1 - колебаний** ЭЭГ в исследуемых группах в фоновом состоянии

Отведения	Контрольная группа			Эпилепсия, группа 1			Эпилепсия, группа 2			Н	р
	Ме	LQ	UQ	Ме	LQ	UQ	Ме	LQ	UQ		
F3C3	0,73	0,63	0,81	0,80	0,69	0,89	0,91	0,82	0,94	23,8	0,001
C3P3	0,73	0,67	0,87	0,84	0,73	0,9	0,88	0,79	0,92	17,1	0,001
T3T5	0,69	0,61	0,80	0,82	0,74	0,88	0,89	0,81	0,93	25,2	0,001
F4C4	0,73	0,65	0,86	0,82	0,72	0,88	0,91	0,79	0,94	14,8	0,001
C4P4	0,74	0,64	0,85	0,87	0,77	0,92	0,88	0,79	0,92	10,7	0,005
T4T6	0,66	0,58	0,80	0,86	0,75	0,91	0,86	0,71	0,91	20,1	0,001

Выявлены достоверные различия по большинству отведений.

При сравнении двух групп пациентов с эпилепсией были выявлены достоверно большие значения когерентности по всем частотным диапазонам в группе 2 в отведениях F3F4, T3T4, O1O2, когерентности альфа колебаний в отведениях T3T4, O1O2 также в группе 2 (рисунки 6 и 7).

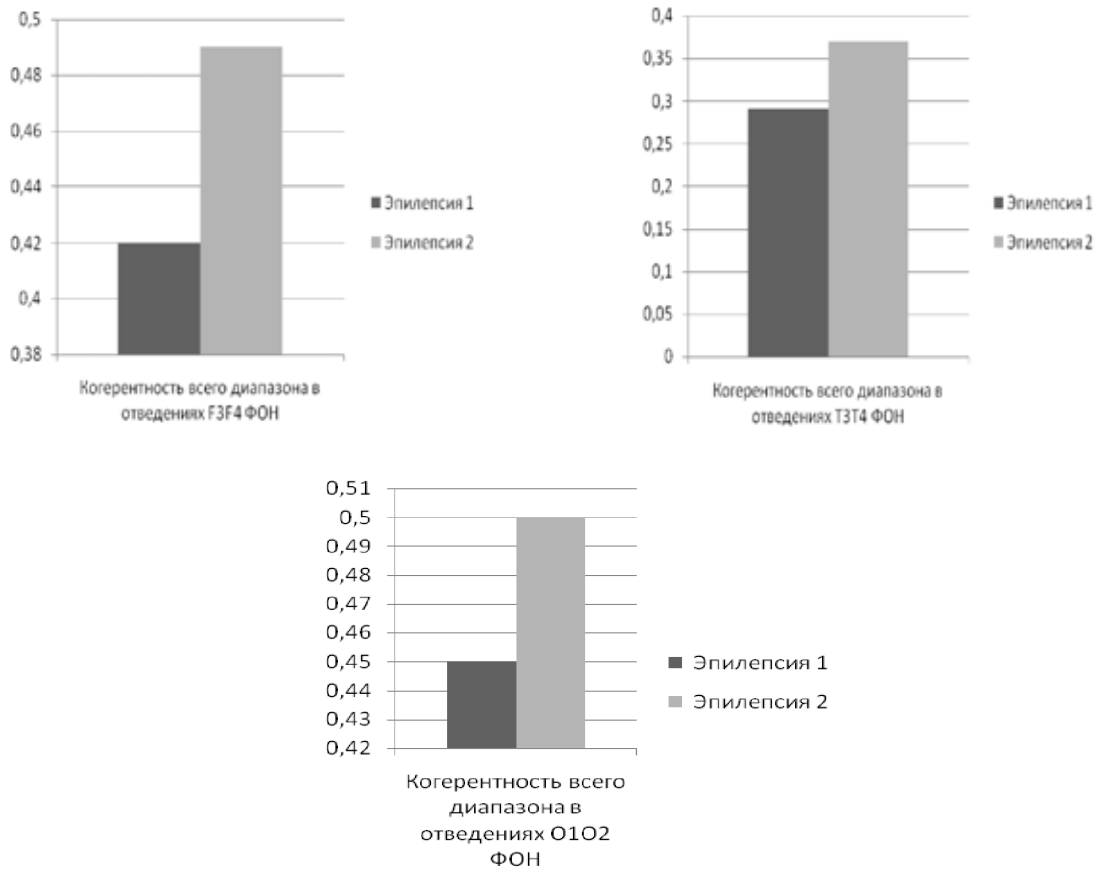


Рисунок 6 – Показатели межполушарной когерентности всего диапазона ритма ЭЭГ в отведениях F3F4, T3T4, O1O2 в исследуемых группах в фоновом состоянии

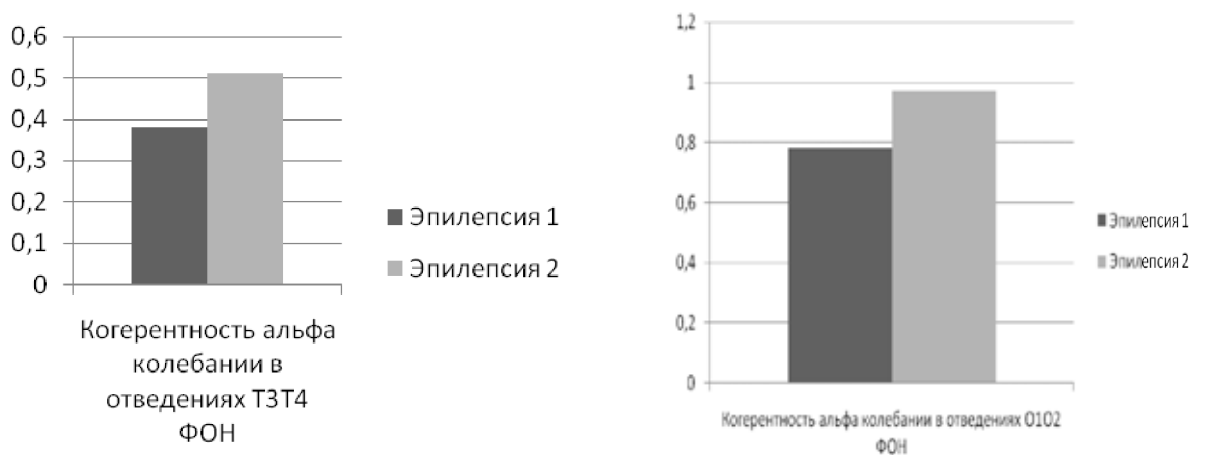


Рисунок 7 – Показатели межполушарной когерентности колебаний альфа-колебаний ЭЭГ в отведениях T3T4, O1O2 в исследуемых группах в фоновом состоянии

После когнитивной нагрузки межполушарные связи бета-2 колебаний в отведении О1О2 имели наименьшие значения в группе 1 пациентов с эпилепсией (N=6,3; p=0,040).

В таблице 13 представлены показатели внутриполушарной когерентности в исследуемых группах после когнитивной нагрузки: выявлены достоверно более высокие показатели в группе больных эпилепсией.

Таблица 13 – Показатели внутриполушарной когерентности ЭЭГ (СЗРЗ) в исследуемых группах после когнитивной нагрузки

Отведения	Контрольная группа			Эпилепсия, группа 1			Эпилепсия, группа 2			Н	р
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
СЗРЗ общ	0,66	0,61	0,74	0,73	0,68	0,79	0,72	0,67	0,77	9,1	0,010
СЗРЗ тета	0,66	0,57	0,81	0,75	0,68	0,82	0,72	0,66	0,79	6,8	0,030
СЗРЗ альфа	0,65	0,55	0,76	0,75	0,70	0,82	0,71	0,64	0,76	10,2	0,007

Выявлено преобладание внутриполушарной когерентности по отведениям С4Р4 в группе больных эпилепсией 1 (таблица 14).

Таблица 14 – Показатели внутриполушарной когерентности ЭЭГ (С4Р4) в исследуемых группах после когнитивной нагрузки

Отведения	Контрольная группа			Эпилепсия, группа 1			Эпилепсия, группа 2			Н	Р
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
С4Р4 общ	0,71	0,61	0,81	0,81	0,72	0,81	0,73	0,67	0,83	8,1	0,020
С4Р4 альфа	0,65	0,58	0,75	0,78	0,67	0,85	0,73	0,65	0,81	11,2	0,004
С4Р4 бета 1	0,68	0,61	0,79	0,78	0,68	0,85	0,72	0,64	0,78	7,4	0,030

В отведении Т3Т5 наибольшие значения данного показателя определялись в группе 2 Me=0,74 LQ=0,67 UQ=0,82 N=8,9 p=0,01 (в группе 1 пациентов с эпилепсией Me=0,72 LQ=0,66 UQ=0,76 N=8,9 p=0,01; в контрольной группе Me=0,65 LQ=0,52 UQ=0,74 N=8,9 p=0,01).

В таблице 15 представлены показатели внутрислошарной когерентности после когнитивной нагрузки по паре отведений (Т4Т6): показатели достоверно выше в группе пациентов с эпилепсией.

Таблица 15 – Показатели внутрислошарной когерентности ЭЭГ (Т4Т6) в исследуемых группах после когнитивной нагрузки

Отведения	Контрольная группа			Эпилепсия, группа 1			Эпилепсия, группа 2			Н	р
	Ме	LQ	UQ	Ме	LQ	UQ	Ме	LQ	UQ		
Т4Т6 общ	0,61	0,48	0,71	0,75	0,6	0,83	0,72	0,62	0,79	14,1	0,001
Т4Т6 тета	0,62	0,52	0,72	0,74	0,65	0,83	0,69	0,62	0,76	14,5	0,001
Т4Т6 альфа	0,62	0,52	0,72	0,78	0,67	0,85	0,73	0,65	0,81	11,2	0,004
Т4Т6 бета 1	0,62	0,53	0,71	0,71	0,65	0,84	0,66	0,61	0,76	13,2	0,002

В отведении Р4О2 также выявлены достоверно большие значения когерентности альфа колебаний в группе 1 (Ме=0,67; LQ=0,56; UQ=0,77; Н=6,5; р=0,04).

Во время гипервентиляционной нагрузки выявлены достоверно более высокие показатели межполушарной когерентности в группе больных эпилепсией (таблица 16).

Таблица 16 – Показатели межполушарной когерентности ЭЭГ в контрольной группе и группах больных эпилепсией при гипервентиляции

Отведения	Контрольная группа			Эпилепсия, группа 1			Эпилепсия, группа 2			Н	р
	Ме	LQ	UQ	Ме	LQ	UQ	Ме	LQ	UQ		
F3F4 общ	0,37	0,21	0,52	0,42	0,31	0,54	0,52	0,43	0,59	10,6	0,005
Т3Т4 общ	0,21	0,16	0,32	0,28	0,21	0,43	0,42	0,26	0,56	11,7	0,003
Т3Т4 тета	0,34	0,23	0,56	0,48	0,37	0,59	0,62	0,51	0,72	12,4	0,002
О1О2 тета	0,47	0,29	0,59	0,59	0,35	0,72	0,64	0,53	0,76	9,5	0,009
Т3Т4 альфа	0,37	0,21	0,50	0,45	0,37	0,61	0,58	0,45	0,72	12,3	0,002
Т3Т4 бета 1	0,24	0,12	0,43	0,33	0,19	0,42	0,39	0,27	0,56	7,2	0,030

При исследовании внутриполушарной когерентности во время гипервентиляции достоверные различия выявлены в паре отведений F3C3: более высокие показатели выявлены в группе больных эпилепсией с неблагоприятным течением заболевания (группа 2) (таблица 17).

Таблица 17 – Показатели внутриполушарной когерентности ЭЭГ в контрольной группе и группах больных эпилепсией при гипервентиляции

Отведения	Контрольная группа			Эпилепсия, группа 1			Эпилепсия, группа 2			Н	р
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
F3C3 общ.	0,73	0,69	0,88	0,78	0,68	0,86	0,87	0,76	0,92	6,6	0,039
F3C3 тета	0,78	0,64	0,84	0,81	0,74	0,87	0,88	0,74	0,92	6,3	0,041
F3C3 альфа	0,77	0,62	0,87	0,82	0,76	0,91	0,91	0,77	0,93	11,6	0,009

Выявлены достоверно большие значения показателей внутриполушарной когерентности в паре T3T5 в группе больных эпилепсией во время гипервентиляции (таблица 18).

Таблица 18 – Показатели когерентности в T3T5 ЭЭГ в контрольной группе и группах больных эпилепсией при гипервентиляции

Отведения	Контрольная группа			Эпилепсия, группа 1			Эпилепсия, группа 2			Н	р
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
T3T5 общ	0,67	0,65	0,81	0,79	0,69	0,91	0,88	0,77	0,92	6,9	0,029
T3T5 тета	0,73	0,64	0,82	0,78	0,67	0,89	0,91	0,79	0,94	11,3	0,008
T3T5 альфа	0,73	0,66	0,84	0,81	0,74	0,89	0,92	0,79	0,93	10,8	0,009
T3T5 бета 1	0,75	0,68	0,84	0,81	0,72	0,91	0,89	0,78	0,91	8,1	0,017

В отведении T4T6 во время гипервентиляции наибольшие значения функции когерентности также выявлены в группе 2 пациентов с эпилепсией (таблица 19).

Таблица 19 – Показатели когерентности Т4Т6 ЭЭГ в контрольной группе и группах больных эпилепсией при гипервентиляции

Отведения	Контрольная группа			Эпилепсия, группа 1			Эпилепсия, группа 2			Н	р
	Ме	LQ	UQ	Ме	LQ	UQ	Ме	LQ	UQ		
Т4Т6 общ.	0,68	0,52	0,84	0,82	0,69	0,88	0,86	0,76	0,91	8,8	0,008
Т4Т6 тета	0,63	0,51	0,81	0,81	0,75	0,91	0,88	0,74	0,94	8,7	0,019
Т4Т6 альфа	0,68	0,53	0,81	0,82	0,72	0,93	0,92	0,76	0,92	12,2	0,007
Т4Т6 бета 1	0,66	0,53	0,82	0,84	0,72	0,92	0,87	0,73	0,92	11,1	0,009

После гипервентиляции достоверные различия когерентности выявлены по представленным в таблице 20 отведениям; показатели когерентности преобладают в группе 2 больных эпилепсией.

Таблица 20 – Показатели межполушарной когерентности ЭЭГ в контрольной группе и группах больных эпилепсией после гипервентиляции

Отведения	Контрольная группа			Эпилепсия, группа 1			Эпилепсия, группа 2			Н	р
	Ме	LQ	UQ	Ме	LQ	UQ	Ме	LQ	UQ		
Т3Т4 общ.	0,22	0,14	0,32	0,31	0,22	0,46	0,44	0,31	0,52	12,4	0,002
О1О2 общ.	0,42	0,28	0,53	0,49	0,34	0,62	0,58	0,44	0,68	6,1	0,049
F3F4 тета	0,54	0,33	0,61	0,61	0,54	0,73	0,74	0,57	0,82	7,4	0,032
О1О2 тета	0,42	0,27	0,61	0,59	0,35	0,72	0,63	0,51	0,79	6,3	0,049
Т3Т4 альфа	0,34	0,22	0,51	0,44	0,33	0,62	0,57	0,45	0,66	11,9	0,003
Т3Т4 бета 1	0,22	0,09	0,43	0,34	0,22	0,44	0,43	0,29	0,51	9,3	0,010
О1О2 бета 1	0,51	0,21	0,62	0,57	0,38	0,69	0,66	0,47	0,72	7,7	0,020

В таблице 21 представлены показатели внутриполушарной когерентности в исследуемых группах, достоверно более высокий уровень когерентности выявлен в группе 2 больных эпилепсией.

Таблица 21 – Показатели внутриполушарной когерентности ЭЭГ в контрольной группе и группах больных эпилепсией после гипервентиляции

Отведения	Контрольная группа			Эпилепсия, группа 1			Эпилепсия, группа 2			Н	р
	Ме	LQ	UQ	Ме	LQ	UQ	Ме	LQ	UQ		
F3C3 общ	0,73	0,62	0,83	0,77	0,69	0,91	0,86	0,75	0,92	8,9	0,007
F4C4 общ	0,76	0,71	0,85	0,79	0,72	0,92	0,86	0,73	0,93	8,2	0,023
F4C4 тета	0,77	0,71	0,85	0,83	0,73	0,93	0,91	0,72	0,94	7,1	0,026
F4C4 альфа	0,76	0,64	0,88	0,81	0,76	0,93	0,91	0,75	0,94	6,9	0,029

В таблице 22 представлены показатели внутриполушарной когерентности в отведении Т3Т5 в исследуемых группах.

Таблица 22 – Показатели внутриполушарной когерентности Т3Т5 и Т4Т6 ЭЭГ в исследуемых группах после гипервентиляции

Отведения	Контрольная группа			Эпилепсия, группа 1			Эпилепсия, группа 2			Н	р
	Ме	LQ	UQ	Ме	LQ	UQ	Ме	LQ	UQ		
Т3Т5 общ.	0,72	0,63	0,81	0,78	0,66	0,89	0,88	0,78	0,92	7,7	0,019
Т3Т5 тета	0,69	0,62	0,89	0,82	0,65	0,92	0,91	0,79	0,94	8,3	0,022
Т3Т5 альфа	0,73	0,69	0,87	0,79	0,72	0,9	0,89	0,78	0,92	9,6	0,077
Т4Т6 общ.	0,66	0,6	0,82	0,83	0,72	0,9	0,84	0,73	0,91	8,3	0,024

Достоверно большие показатели функции когерентности ЭЭГ выявлены в группе больных эпилепсией 2.

Также выявлены достоверно более высокие значения когерентности в паре отведений С4Р4 в группе больных эпилепсией по сравнению с контрольной группой (Н=6,9; р=0,03).

При анализе средней частоты когерентности определяются достоверно меньшие значения в группе больных эпилепсией (таблица 23).

Таблица 23 – Показатели средней частоты межполушарной когерентности ЭЭГ в контрольной группе и группах больных эпилепсией в фоновом состоянии

Отведения	Контрольная группа			Эпилепсия, группа 1			Эпилепсия, группа 2			Н	р
	Ме	LQ	UQ	Ме	LQ	UQ	Ме	LQ	UQ		
F3F4 общ	15,9	13,3	17,1	12,7	11,6	14,8	14,3	11,8	16,2	13,8	0,001
T3T4 общ	16,2	11,5	17,4	12,5	10,1	13,6	12,1	10,0	15,4	10,3	0,006
O1O2 общ	16,0	14,5	17,8	14,8	12,8	15,2	15,2	13,3	16,9	19,1	0,001
F3F4 альфа	10,7	10,2	10,8	10,4	10,2	10,7	10,6	10,4	10,8	10,0	0,007
T3T4 альфа	10,6	10,4	10,8	10,3	10,0	10,6	10,5	10,2	10,8	10,0	0,007
O1O2 бета 1	17,0	16,8	17,3	16,8	16,7	17,1	16,8	16,7	17,1	8,2	0,020

Достоверно меньшие показатели средней частоты межполушарной когерентности ЭЭГ выявлены в группе 1 больных эпилепсией.

Средняя частота когерентности внутриполушарных связей представлена следующими значениями в фоновом состоянии (таблица 24).

Таблица 24 – Показатели средней частоты внутриполушарной когерентности ЭЭГ в контрольной группе и группах больных эпилепсией в фоновом состоянии

Отведения	Контрольная группа			Эпилепсия, группа 1			Эпилепсия, группа 2			Н	р
	Ме	LQ	UQ	Ме	LQ	UQ	Ме	LQ	UQ		
F3C3 общ.	17,9	15,3	27,8	17,1	9,3	17,9	16,8	8,5	17,3	8,5	0,010
F3C3 альфа	10,7	10,4	10,9	10,6	10,4	10,8	10,8	10,6	10,8	6,3	0,040
F4C4 альфа	10,8	10,5	11	10,6	10,4	10,8	10,8	10,5	10,8	16,6	0,001

Определяются достоверно более низкие показатели средней частоты внутриполушарной когерентности в группе пациентов с фокальной эпилепсией по сравнению с контрольной группой.

После когнитивной нагрузки определяются достоверно меньший уровень частоты функции когерентности в группе 1 больных эпилепсией (таблица 25).

Таблица 25 – Показатели средней частоты когерентности ЭЭГ в контрольной группе и группах больных эпилепсией после когнитивной нагрузки

Отведения	Контрольная группа			Эпилепсия, группа 1			Эпилепсия, группа 2			Н	р
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
O1O2 общ.	16,7	15,8	17,6	15,5	13,7	17,4	17,1	15,1	18,1	7,8	0,020
F3C3 общ.	17,7	17,1	18,3	17,3	16,7	17,9	17,8	17,1	18,6	6,1	0,048
T3T5 альфа	10,8	10,4	10,8	10,6	10,4	10,8	10,8	10,5	10,8	6,1	0,048

Достоверных различий межполушарной когерентности во время гипервентиляции в группах не выявлено.

Внутриполушарные связи представлены следующими показателями (таблица 26).

Таблица 26 – Показатели средней частоты внутриполушарной когерентности ЭЭГ в исследуемых группах во время гипервентиляции

Отведения	Контрольная группа			Эпилепсия, группа 1			Эпилепсия, группа 2			Н	р
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
F4C4 общ	17,8	17,3	18,3	17,6	17,1	18,1	17,7	17,3	18,1	6,8	0,030
F4C4 тета	6,5	6,0	6,1	6,0	5,9	6,0	6,0	5,9	6,0	13,6	0,001

Показатели средней частоты функции когерентности после гипервентиляции представлены в таблице 27. Определяются достоверно более низкие показатели в группе больных эпилепсией 2.

Таблица 27 – Показатели средней частоты межполушарной когерентности ЭЭГ в исследуемых группах после гипервентиляции

Отведения	Контрольная группа			Эпилепсия, группа 1			Эпилепсия, группа 2			Н	р
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
F3F4 тета	6,2	6,0	6,3	6,1	5,9	6,2	6,0	5,8	6,1	7,6	0,020
O1O2 тета	6,2	6,1	6,3	6,1	6,0	6,3	6,0	6,0	6,1	13,8	0,001

В таблице 28 представлены показатели средней частоты внутрислоушарной когерентности после гипервентиляции.

Таблица 28 – Показатели средней частоты внутрислоушарной когерентности ЭЭГ в исследуемых группах после гипервентиляции

Отведения	Контрольная группа			Эпилепсия, группа 1			Эпилепсия, группа 2			Н	р
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
F3C3 общ.	17,8	17,3	18,8	16,9	11,2	18,0	16,6	9,0	18,7	7,3	0,030
F4C4 общ.	17,7	17,5	18,1	16,9	9,8	17,9	16,7	7,5	18,8	11,8	0,003

Выявлены достоверно более низкие показатели средней частоты функции когерентности после гипервентиляции в группе больных эпилепсией.

Анализ ЭЭГ сигнала при помощи метода флуктуационного сигнала с удалённым трендом (detrended fluctuation analysis – DFA) проводился нами для изучения нелинейных (самоподобных, фрактальных) свойств биоэлектрических сигналов, в большей степени отражающих динамику временной организации нейрофизиологических процессов, как в норме, так и при патологии.

Известно, что график зависимости значений DFA от масштаба имеет 2 перелома (кроссовера), характеризующих резкое изменение фрактальных свойств сигнала (от самоподобных свойств до резкой потери фрактальных свойств сигнала). В связи с этим было предложено описывать не только значения скейлингового показателя, но и периодометрические (частотные) характеристики кроссоверов [64].

Данная методика применена нами для описания ЭЭГ - сигнала у пациентов с фокальной эпилепсией с целью выделения дополнительных характеристик ЭЭГ при данном заболевании. Определялись значения скейлингового показателя (α) в переходной зоне между кроссовером 1 и кроссовером 2 и период колебаний, соответствующих кроссоверу (переходу с выраженным изменением фрактальных свойств ЭЭГ-сигнала). Для изучения чувствительности, специфичности и

точности/ диагностической значимости показателей в выделении группы пациентов с фокальной эпилепсией использовались кривые операциональных характеристик (ROC-анализ).

В таблице 29 представлены различия значений скейлингового показателя (α) в исследуемых отведениях в переходной зоне.

Таблица 29 – Значения скейлингового показателя в лобных и височных отведениях у пациентов с фокальной эпилепсией и в контрольной группе (α - а)

Показатели	Эпилепсия	Контрольная группа	Z	p
	Me; LQ; UQ	Me; LQ; UQ		
а в переходной зоне в отведении F3	0,198;0,127;0,296	0,411;0,297;0,588	2,712	0,007
а в переходной зоне в отведении F4	0,246;0,174;0,314	0,382;0,293;0,490	2,285	0,022
а в переходной зоне в отведении T3	0,222;0,158;0,282	0,362;0,286;0,496	2,322	0,020

Примечание: Z - стандартизированный показатель Манна-Уитни (U)

Как следует из таблицы, у пациентов с фокальной эпилепсией определяется достоверно меньшее значение скейлингового показателя 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 кроссоверу, выявлен достоверно меньший период колебаний в группе контроля и соответственно больший период колебаний у пациентов с фокальной эпилепсией, при котором возникает феномен потери фрактальных свойств (таблица 30).

Таблица 30 – Значение показателей периодов колебаний в точке кроссовера в исследуемых группах

Показатели	Эпилепсия	Контрольная группа	Z	p
	Me; LQ; UQ	Me; LQ; UQ		
Период кроссовера в F3, с	0,187 ;0,148;0,206	0,135 ;0,098;0,187	2,532	0,011
Период кроссовера в T3, с	0,187 ;0,163;0,285	0,132 ;0,097;0,175	3,11	0,002
Период кроссовера в T4, с	0,201 ;0,163;0,236	0,135 ;0,102;0,196	2,940	0,004

Примечание: Z- стандартизированный показатель Манна-Уитни (U)

Таким образом, в группе пациентов с фокальной эпилепсией резкая потеря фрактальных свойств возникает при переходе к масштабу колебаний с достоверно большим периодом по сравнению с контрольной группой. Другими словами, в группе контроля фрактальные свойства электроэнцефалограммы (самоподобие) сохраняются для колебаний более высокой частоты, по сравнению с группой больных эпилепсией. В качестве значимого показателя нами выбран показатель периода колебаний в лобных и височных отведениях. Средняя частота колебаний, ниже которой происходит потеря фрактальных свойств ЭЭГ у больных фокальной эпилепсией, соответствовала 6 Гц.

Нами был проведён ROC анализ для оценки чувствительности, специфичности и точности распределения испытуемых в группы пациентов с эпилепсией и контрольную группу на основе представленных показателей DFA. Для анализа выборки создавались линейные нейронные сети (1 нейрон в скрытом слое) с логистической функцией активации.

На рисунке 8 представлена ROC кривая для скейлингового показателя (a) в переходной зоне в отведении F3. Пороговым значением для классификации

определено значение 0,3; площадь под кривой составила 0,820; что соответствует достаточно высокому качеству модели.

Аналогичные ROC-кривые были предложены для скейлингового показателя в отведении ТЗ: площадь под кривой 0,84; порог 0,3 (рисунок 9).

При проведении ROC-анализа для периода кроссовера в отведении F3 выявлена площадь под кривой 0,791; порог 0,215 с и в отведении ТЗ определена площадь под кривой 0.844; порог 0.214 с соответственно.

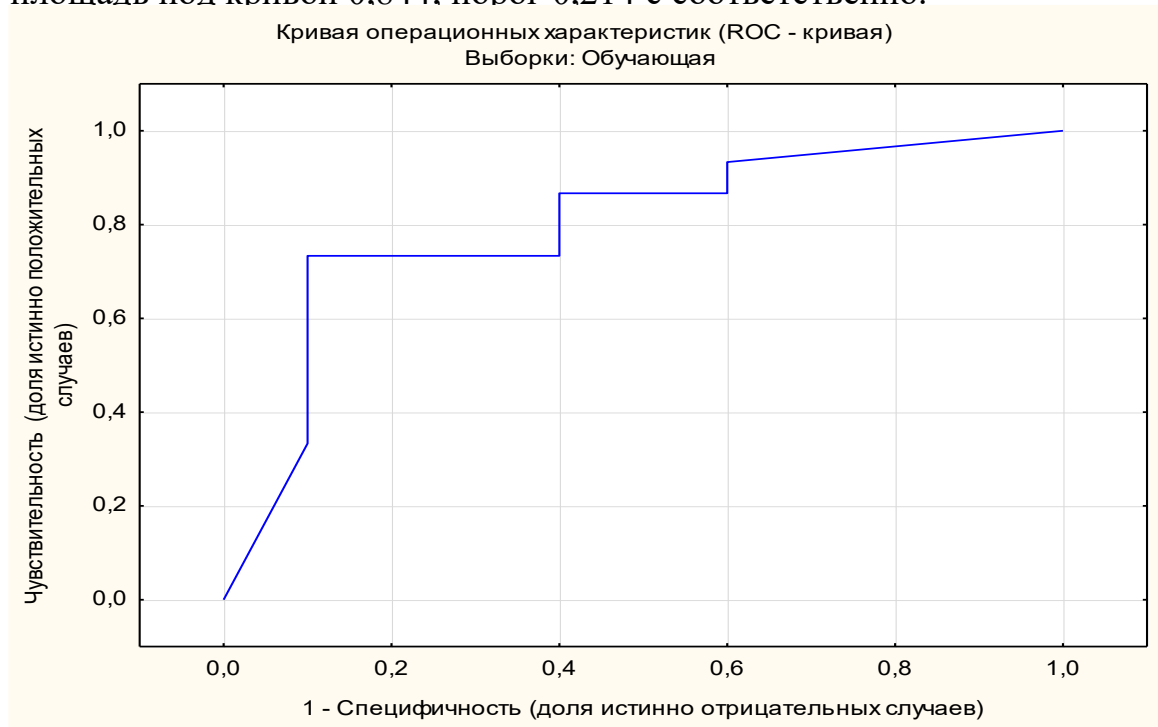


Рисунок 8 – ROC кривая для скейлингового показателя в переходной зоне в отведении F3

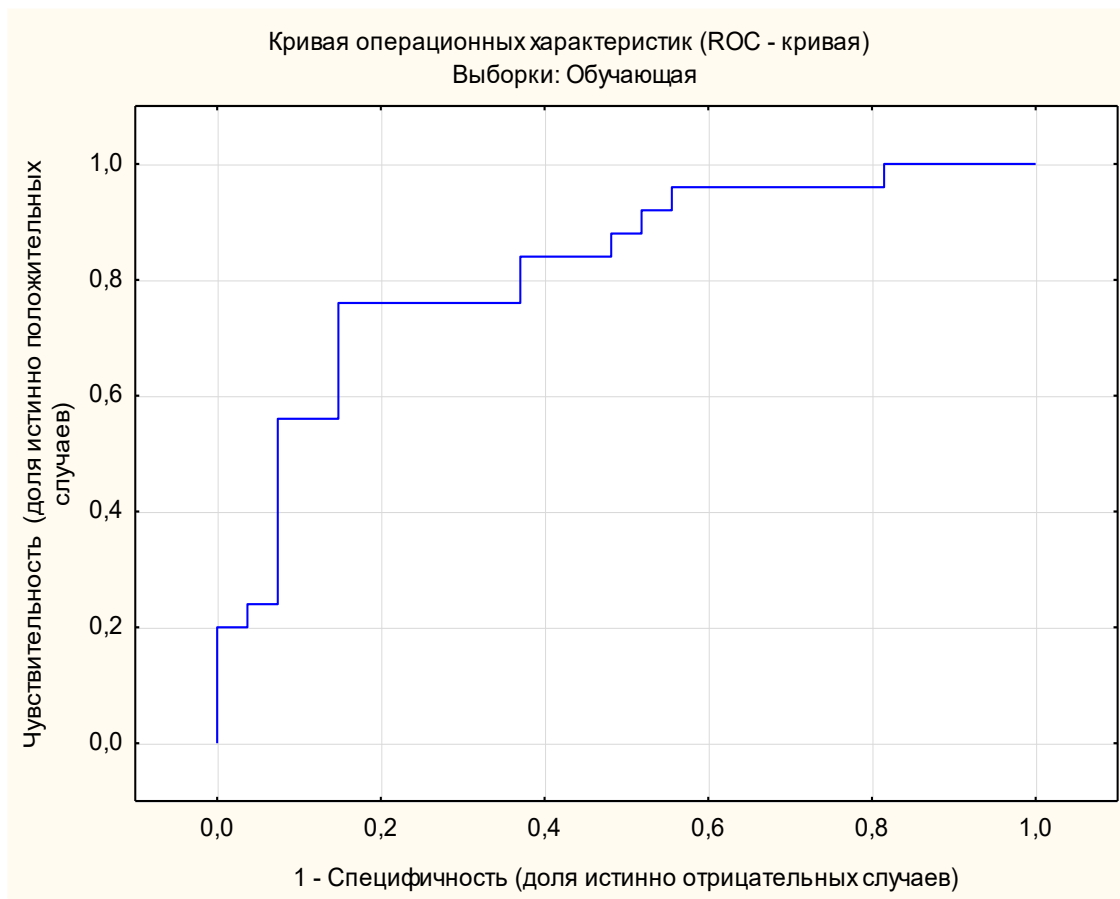


Рисунок 9 – ROC кривая для скейлингового показателя в переходной зоне в отведении ТЗ

При отборе значимых показателей для классификации ЭЭГ по фрактальным свойствам, как типичную для фокальной эпилепсии по данным ROC анализа порог классификации для скейлингового показателя был определён как 0,3, а для периода колебаний 0,2 с.

Достоверных различий между группами пациентов с относительно благоприятным и неблагоприятным течением эпилепсии по данным показателям (скейлинговый показатель, период кроссовера) выявлено не было.

При оценке различий показателей связанного с событиями потенциала P300 между группами пациентов с фокальной эпилепсией с благоприятным и неблагоприятным течением выявлены достоверные различия по единичным показателям: выявлено достоверно более низкая амплитуда P2N2 компонента когнитивного вызванного потенциала 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 определяется достоверно большие значения латентности N2 и P3 компонента потенциала P300 по сравнению с контрольной группой: для латентности N2 в Cz $U=542$, $p=0,023$; для латентности P3 в Cz $U=358$, $p=0,001$.

3.2.2. Характеристика механизмов вегетативной регуляции по данным анализа variability сердечного ритма и вызванных кожных симпатических потенциалов

При сравнении показателей ВСП в группах пациентов с эпилепсией и контрольной группой в фоновом состоянии выявлены достоверные значения по параметру АМо (достоверно большие значения в группе пациентов 2: $Me=41$; $LQ=38$; $UQ=54$; $H=6,0$, $p=0,049$).

В пробе с когнитивной нагрузкой достоверные различия выявлены в показателях максимального периода спектра колебаний ВСП в диапазоне дыхательных волн (HF) и низкочастотных колебаний (LF) (таблица 31).

Таблица 31– Показатели ВСП в контрольной группе и группах больных эпилепсией при когнитивной нагрузке

Параметры	Контрольная группа			Эпилепсия, группа 1			Эпилепсия, группа 2			H	P
	Me	LQ	UQ	Me	LQ		Me	LQ	UQ		
T HF max, с	4	3	5	5	4	6	4	3	5	6,5	0,04
T LF max, с	11	9	18	10	9	13	13	10	18	6,9	0,03

В пробе с гипервентиляцией выявлены статистически значимые различия по следующим показателям (таблица 32).

Таблица 32 – Показатели ВСР в контрольной группе лиц и группах больных эпилепсией при гипервентиляции

Параметры	Контрольная группа			Эпилепсия группа 1			Эпилепсия группа 2			Н	Р
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
СКО, мс	30	22	38	34	25	49	42	26	74	6,3	0,040
Коэффициент дисперсии, у.ед.	1	3	5	5	4	7	7	4	10	10,7	0,004
Дисперсия, мс ²	912	470	1478	1142	617	2446	1763	690	5468	6,3	0,040
VLF/HF, у.ед	0,7	0,4	1,3	0,4	0,1	1,6	0,2	0,04	0,6	10,7	0,005

Примечание: у.ед. – условные единицы

Определяется более высокий уровень показателя СКО, дисперсии и коэффициента дисперсии у пациентов с эпилепсией во время гипервентиляции.

При этом уровень активности подкорковых центров достоверно ниже в группе пациентов с эпилепсией (по показателю VLF/HF).

В таблице 33 представлены различия показателей амплитуды моды при попарном сравнении в исследуемых группах пациентов с эпилепсией, различия статистически достоверны с преобладанием амплитуды моды в группе 2.

Таблица 33 – Показатели ВСР в группах больных эпилепсией в фоновом состоянии

Параметры	Эпилепсия, группа 1			Эпилепсия, группа 2			U	P
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
Амплитуда моды, %	38	35	42	41	38	54	735	0,008

В пробе с когнитивной нагрузкой достоверные различия выявлены по показателям максимального периода мощности высокочастотной (HF)

составляющей спектра и максимального периода мощности низкочастотной составляющей спектра (LF) (таблица 34).

Таблица 34 – Показатели ВСР в группах больных эпилепсией при когнитивной нагрузке

Параметры	Эпилепсия, группа 1			Эпилепсия, группа 2			U	P
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
Максимальный период HF, с	5	4	6	4	3	5	805	0,040
Максимальный период LF, с	10	9	13	13	10	18	736	0,008

По результатам ВКСП при сравнении группы контроля с группами больных эпилепсией выявлены различия в значениях амплитуды первой и второй фазы кожного симпатического потенциала, полученных при регистрации с левой руки. Большие значения получены у больных эпилепсией, при этом в группе 1 они максимальны (таблица 35).

Таблица 35 – Показатели ВКСП в контрольной группе и группах больных эпилепсией

Параметры	Контрольная группа			Эпилепсия, группа 1			Эпилепсия, группа 2			H	P
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
A1 слева, мВ	1,0	0,2	3,2	6,0	1,4	10,0	1,8	0,4	4	8,9	0,010
A2 слева, мВ	3,0	1,0	4,4	7,6	2,4	12,0	4,2	2,0	5,2	6,3	0,040

Примечание: A1 – амплитуда первой фазы ВКСП, A2 – амплитуда второй фазы ВКСП

При сравнении групп эпилепсий с относительно благоприятным и неблагоприятным течением также получены достоверные различия, по показателям амплитуды первой фазы как с левой, так и с правой руки; большие значения определяются в группе 1 больных эпилепсией (таблица 36).

Таблица 36 – Показатели ВКСП в группах больных эпилепсией с различным течением

Параметры	Эпилепсия, группа 1			Эпилепсия, группа 2			U	P
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
A1 справа, мВ	2,2	0,4	6,8	0,8	0,1	2,4	224	0,035
A1 слева, мВ	6,0	1,4	10,0	1,8	0,4	4,0	212	0,020

Примечание: A1 – амплитуда первой фазы ВКСП

3.2.3. Психометрические показатели.

При анализе психометрических показателей у пациентов с эпилепсией в группе 2 по тесту В.Гербачевского выявлен более высокий намеченный уровень мобилизации усилий (Me в группе 1 - 16 баллов; LQ 12 баллов; UQ 17 баллов; Me в группе 2 - 17 баллов LQ 15 баллов; UQ 19 баллов; U=738, p=0,041). По показателям темпа деятельности (ОСТ Русалова) выявлены достоверно более низкие значения в группе 2 пациентов эпилепсией (Me в группе 1 составила 7 баллов; LQ 5 баллов; UQ 10 баллов; Me в группе 2 составила 6 баллов LQ 3 балла; UQ 8 баллов; U=375, p=0,027).

Показатели результативности теста Шульте (в модификации Козыревой) отражали психофизиологические особенности исследуемых пациентов: характеристики умственной работоспособности, функции внимания, психической устойчивости (таблица 37).

Таблица 37 – Показатели результативности теста Шульте (таблицы Козыревой) в группах больных эпилепсией

Параметры	Эпилепсия, группа 1			Эпилепсия, группа 2			U	p
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
Среднее время выбора,мс	2225	1399	3361	3246	2004	3939	920	0,048
Среднее число ошибок	0,5	0,0	1,3	1,0	0,0	3,0	839	0,011
Среднее время после ошибки,мс	194	0	861	1600	0	5757	788	0,004

Таким образом, по показателям общей работоспособности, функции внимания определяются достоверно худшие показатели в группе 2 пациентов с эпилепсией.

3.3. Сравнительная характеристика нейрофизиологических и психометрических показателей в группах пациентов с лобно-долевой и височно-долевой эпилепсией

В соответствие с организацией исследования проводилось сравнение нейрофизиологических показателей в группах пациентов с лобно-долевой и височно-долевой эпилепсией. В таблице 38 представлены показатели средней частоты ЭЭГ в данных группах.

При сравнении пациентов с лобной и височной эпилепсией в фоновом состоянии были получены следующие достоверные различия: средняя частота бета 1 колебаний достоверно выше у пациентов с лобной эпилепсией по представленным ниже отведениям.

Таблица 38 – Средняя частота бета 1- колебаний ЭЭГ в группах больных лобной и височной эпилепсией

Отведения	Лобная эпилепсия			Височная эпилепсия			U	p
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
F3 бета 1	16,7	16,5	16,9	16,5	16,2	16,6	836	0,003
C3 бета 1	16,9	16,5	16,9	16,5	16,2	16,7	892	0,010
C4 бета 1	16,6	16,4	16,9	16,5	16,2	16,7	936	0,033
T3 бета 1	16,7	16,5	16,9	16,5	16,2	16,7	924	0,010

Наибольшее количество достоверных различий между группами выявлено по показателям функции когерентности ЭЭГ и её частоты.

В фоновом состоянии когерентность межполушарных взаимосвязей представлена следующими показателями (таблица 39). Большие значения когерентности обнаружены в группе пациентов с височной эпилепсией.

Таблица 39 – Показатели межполушарной когерентности ЭЭГ в группах больных лобной и височной эпилепсией в фоновом состоянии

Отведения	Лобная эпилепсия			Височная эпилепсия			U	p
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
T3T4 общ.	0,33	0,22	0,37	0,38	0,27	0,49	922	0,01
O1O2 общ.	0,44	0,32	0,61	0,54	0,45	0,62	957	0,02
T3T4 альфа	0,44	0,33	0,54	0,55	0,38	0,64	873	0,01

В таблице 40 представлены показатели средней частоты межполушарной когерентности: выявлена достоверно большая частота функции когерентности в группе пациентов с височной эпилепсией.

Таблица 40 – Показатели средней частоты межполушарной когерентности ЭЭГ в группах больных лобной и височной эпилепсией

Отведения	Лобная эпилепсия			Височная эпилепсия			U	p
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
F3F4 альфа	10,4	10,2	10,6	10,6	10,4	10,8	955	0,045
T3T4 альфа	10,3	10,0	10,5	10,5	10,2	10,8	788	0,002

В тоже время в фоновом состоянии достоверно большие значения внутриполушарной когерентности альфа - диапазона в отведениях T3T5 и T4T6 связей определены в группе пациентов с фокальной лобной эпилепсией (статистический критерий $U=935$, $p=0,034$; $U=925$, $p=0,028$ соответственно).

Показатели внутриполушарной когерентности у пациентов фокальной лобной и височной эпилепсией после когнитивной нагрузки представлена в таблице 41; когерентность внутриполушарных связей после когнитивной нагрузки больше в группе больных с лобной эпилепсией.

Таблица 41 – Показатели внутриполушарной когерентности ЭЭГ в группах больных лобной и височной эпилепсией после когнитивной нагрузки

Отведения	Лобная эпилепсия			Височная эпилепсия			U	p
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
C4P4 общ.	0,77	0,68	0,83	0,71	0,64	0,78	911	0,030
T3T5 тета	0,76	0,67	0,82	0,72	0,61	0,79	912	0,040
T4T6 тета	0,74	0,66	0,83	0,67	0,57	0,76	872	0,020
T3T5 альфа	0,76	0,69	0,83	0,72	0,64	0,77	928	0,030
C4P4 альфа	0,79	0,7	0,85	0,71	0,63	0,78	842	0,006
T4T6 альфа	0,74	0,66	0,81	0,67	0,57	0,74	952	0,040
T3T5 бета 1	0,74	0,65	0,82	0,70	0,59	0,75	897	0,030

В пробе с **гипервентиляцией** когерентность межполушарных связей имеет достоверно большие значения в группе пациентов с височной эпилепсией по отведениям ТЗТ4 (общая когерентность) и по парам отведений ТЗТ4 и О1О2 (общая когерентность и когерентность тета-колебаний).

При анализе показателей когерентности и средней частоты внутриполушарных связей данные показатели, напротив, имеют достоверно большие значения в группе пациентов с лобной эпилепсией по следующим частотным диапазонам и парам отведений: общая когерентность F3C3 ($U=792$; $p=0,049$); когерентность тета-колебаний в F3C3 ($U=788$; $p=0,040$); когерентность альфа-колебаний в ТЗТ4 ($U=815$; $p=0,049$); средняя частота альфа-колебаний в ТЗТ5 ($U=789$; $p=0,040$).

В пробе **после гипервентиляции** в межполушарных связях были получены следующие показатели когерентности (таблица 42).

Таблица 42 – Показатели межполушарной когерентности ЭЭГ в группах больных лобной и височной эпилепсией после гипервентиляции

Отведения	Лобная эпилепсия			Височная эпилепсия			U	p
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
ТЗТ4 общ	0,32	0,22	0,47	0,45	0,33	0,53	758	0,030
О1О2 общ	0,49	0,33	0,62	0,58	0,43	0,68	771	0,040
О1О2 тета	0,57	0,41	0,71	0,66	0,54	0,79	763	0,020
ТЗТ4 альфа	0,46	0,37	0,61	0,62	0,43	0,68	798	0,035
О1О2 альфа	0,68	0,55	0,8	0,77	0,62	0,83	802	0,040

Определяются достоверно более высокие показатели в группе пациентов с височной эпилепсией.

В таблице 43 представлены показатели средней частоты функции когерентности: в группах пациентов данный показатель выше в группе пациентов с фокальной височной эпилепсией.

Таблица 43 – Показатели средней частоты межполушарной когерентности ЭЭГ в группах больных лобной и височной эпилепсией после гипервентиляции

Отведения	Лобная эпилепсия			Височная эпилепсия			U	p
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
ТЗТ4 альфа	10,4	10,1	10,7	10,6	10,4	10,8	787	0,030

В таблице 44 представлены показатели когнитивного вызванного потенциала P300 в группах пациентов с фокальной лобной и височной эпилепсией.

Таблица 44 – Показатели потенциала P300 в группах больных лобной и височной эпилепсией

Показатели	Лобная эпилепсия			Височная эпилепсия			U	P
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
Амплитуда P2N2 Cz, мкВ	4	3	7	7	5	9	155	0,040
Амплитуда N2P3 Cz, мкВ	7	4	14	13	8	20	142	0,030
Амплитуда N2P3 Pz, мкВ	7	5	11	13	6	18	157	0,049
Латентность P300 Cz, мс	328	320	348	312	290	332	164	0,040

Выявлена достоверно большая амплитуда компонентов когнитивного вызванного потенциала N2 и P3 (оценена по межпиковой амплитуде P2N2, N2P3) в группе пациентов с фокальной височной эпилепсией. Кроме того, в группе пациентов с височной эпилепсией определяется меньшая латентность P3 компонента потенциала P300 в Cz.

При проведении анализа ВСР достоверные различия между группами пациентов с фокальной лобной и височной эпилепсией были получены в пробе с когнитивной нагрузкой (таблица 45).

Таблица 45 – Показатели ВСР в группах больных лобной и височной эпилепсией при когнитивной нагрузке

Показатели	Лобная эпилепсия			Височная эпилепсия			U	P
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
RMSSD, мс	25	15	84	60	21	281	920	0,040
SDNN, мс	36	27	65	72	29	200	898	0,020
VLF, мс ²	173	95	351	345	131	739	917	0,030
HF%	32	19	58	52	28	65	919	0,030
LF%	42	30	54	33	27	41	917	0,030
LF/HF у. ед.	1,3	0,6	2,6	0,6	0,4	1,4	919	0,035
Индекс централизации	2,1	0,7	4,4	0,95	0,5	2,5	922	0,040

В группе пациентов с височной эпилепсией выявлены достоверно более высокие показатели вариабельности динамического ряда R-R интервалов, а также, более высокий уровень мощности спектра высокочастотной составляющей, очень низкочастотной составляющей спектра.

В пробе после гипервентиляции максимальный период очень низкочастотного спектра T ULF_{max} был выше в группе больных с лобной эпилепсией Me=79 LQ=73,6 UQ=115 U =705 p=0,03.

Данные психотестирования в группах больных лобной и височной эпилепсиями продемонстрировали различия по показателям ОСТ Русалова (таблица 46): уровень социальной эмоциональности выше в группе больных височной эпилепсией.

Таблица 46 – Показатели опросника структуры темперамента Русалова

Показатель	Лобная эпилепсия			Височная эпилепсия			U	P
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
Социальная эмоциональность	5	4	6	6	4	9	388,5	0,03

В таблице 47 представлены результаты теста Гербачевского В.К. в группах пациентов с лобно-долевой и височно-долевой эпилепсией.

Таблица 47 – Показатели структуры мотивов теста Гербачевского В.К. в группах пациентов с лобной и височной эпилепсией

Показатели	Лобная эпилепсия	Височная эпилепсия	Z	p
	Me; LQ; UQ	Me; LQ; UQ		
Избегание	13;11;14	12;10;14	1,22	0,222
Уровень мобилизации усилий	15;13;17	16;15;18	-2,26	0,023
Закономерность результатов	14;12;15	15;13;17	-1,93	0,048
Познавательный мотив	17;15;18	18;17;19	-1,95	0,047

Примечание: Z - стандартизированный показатель критерия Манна-Уитни

Показатели по шкале «Мотив избегания» в группе пациентов с лобной эпилепсией незначительно выше, чем в группе пациентов с височной эпилепсией. Показатели по шкалам «Уровень мобилизации усилий», «Закономерность результатов», «Познавательный мотив» оказались достоверно выше в группе пациентов с височной эпилепсией. При этом показатель «Познавательный мотив»

в группе с височной эпилепсией доминирует над показателями «Уровень мобилизации усилий» и «Закономерность результатов» в этой же группе.

В таблице 48 представлены результаты исследования уровня тревожности и депрессии по данным тестов Тейлор (в модификации Норакидзе), госпитальной шкалы тревоги-депрессии.

Таблица 48 – Показатели тревоги и депрессии в исследуемых группах

Показатели	Лобная эпилепсия	Височная эпилепсия	Z	p
	Me; LQ; UQ	Me; LQ; UQ		
Шкала Тейлор (в модификации Норакидзе)	15;11;24	20;14;27	1,50	0,131
Шкала HADS, тревога	5;3;7	7;4;8	1,97	0,039
Шкала HADS, депрессия	5;2;8	4;3;7	0,07	0,994

Примечание: Z-стандантизированный показатель критерия Манна-Уитни

Показатели шкалы тревоги HADS выше в группе пациентов с височной эпилепсией по сравнению с группой пациентов с лобной эпилепсией, различия статистически достоверны.

При исследовании качества жизни как критерия уровня социальной адаптации обнаружен достоверно больший уровень нарушений по шкале физическое функционирование и ролевые ограничения, связанные с физическим функционированием в группе больных височной эпилепсией (таблица 49).

Таблица 49 – Показатели опросника SF-36 в исследуемых группах

Показатели	Лобная эпилепсия	Височная эпилепсия	Z	p
	Me; LQ; UQ	Me; LQ; UQ		
Шкала «Физическое функционирование»	75;50;100	50;30;75	2,18	0,028
Шкала «Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием»	92;85;100	80;45;90	1,97	0,045

3.4. Взаимосвязь нейрофизиологических показателей в группах исследуемых: данные корреляционного анализа

Для выявления специфики внутрисистемных связей в исследуемых группах в фоновом состоянии, во время проведения проб с функциональными нагрузками был проведен анализ парных линейных корреляций между нейрофизиологическими показателями.

В первую очередь был проведён анализ корреляций между полным набором нейрофизиологических показателей в контрольной группе и группе больных фокальной эпилепсией.

В ниже представленной таблице 50 охарактеризованы корреляции нейрофизиологических показателей в контрольной группе.

Таблица 50 – Показатели корреляции физиологических показателей в контрольной группе в фоновом состоянии

№	Показатель	Rs	p	№	Показатель	Rs	p
Корреляции спектральных характеристик ЭЭГ и показателей функции когерентности ЭЭГ							
<i>Продолжение таблицы 50</i>							
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>5</i>	<i>7</i>	<i>8</i>
1	М тета Т3- Ког общ Т3Т4	0,379	0,008	2	М тета Т3- Ког общ О1О2	0,318	0,028
Корреляции спектральных характеристик ЭЭГ и потенциала P300							
1	Ч тета Т4-Лат P300	0,458	0,041	-	-	-	-
Корреляции ЭЭГ и ВКСП							
1	Ког общ F3F4 амплитуда A1 ВКСП	0,503	0,014	-	-	-	-
Корреляции потенциала P300 и ВСР							
1	ЛатN2 Cz- СКО	0,461	0,040	4	Лат P300 Cz- HF	0,659	0,002
2	ЛатN2 Cz- VLF	0,539	0,014	5	Лат Cz P300- LF	0,648	0,003
3	Лат P300- SDNN	0,737	0,001	6	Лат Cz P300- VLF	0,764	0,001
Корреляции ВКСП и ВСР							
1	Амплитуда A1 ВКСП - СКО	-0,425	0,038	3	Амплитуда A2 ВКСП - LF ВСР	-0,414	0,04
2	Амплитуда A1 ВКСП - LF ВСР	-0,505	0,011	-	-	-	-

Примечание: М – мощность, Ч – частота, Ког общ - общая когерентность, тета – тета-колебания ЭЭГ; ЛатN2 – Латентность N2 P300 (отведения Fz, Cz, Pz), Лат P300 – Латентность P300 (отведения Fz, Cz, Pz)

Данные корреляционные взаимосвязи представлены в форме графических моделей – корреляционных плеяд. На рисунках 10, 11, 12, 13, 14 представлены следующие обозначения показателей (таблица 51).

Таблица 51 – Обозначения для графических моделей в виде корреляционных плеяд

Сокращение	Показатели
М тета Т3 (Т4)	Мощность тета- колебаний ЭЭГ в отведении Т3 (Т4)
М альфа О1(О2)	Мощность альфа-колебаний ЭЭГ в отведении О1(О2)
М бета 1 F3(F4)	Мощность бета 1-колебаний ЭЭГ в отведении F3(F4)
Ч тетаТ3(Т4)	Частота тета-колебаний ЭЭГ в отведении Т3 (Т4)
Ч альфа О1(О2)	Частота альфа-колебаний ЭЭГ в отведении О1(О2)
Ч бета 1 F3(F4)	Частота бета 1-колебаний ЭЭГ в отведении F3(F4)
Ког общ F3-F4	Общая когерентность ЭЭГ F3-F4
Ког общ Т3-Т4	Общая когерентность ЭЭГ Т3-Т4
Ког общ О1-О2	Общая когерентность ЭЭГ О1-О2
Лат N2	Латентность N2 P300 (отведения Fz, Cz, Pz)
ЛатP300	Латентность P3 (отведения Fz, Cz, Pz)
VLF	Мощность очень низкочастотной составляющей спектра ВСР
LF	Мощность низкочастотной составляющей спектра ВСР
HF	Мощность высокочастотной составляющей спектра ВСР
SDNN	Среднее квадратичное отклонение динамического ряда R-R интервалов
A1	Амплитуда A1 компонента ВКСП
A2	Амплитуда A2 компонента ВКСП

В контрольной группе в фоновом состоянии определяется небольшое число парных корреляции между разными физиологическими показателями (рисунок 10).

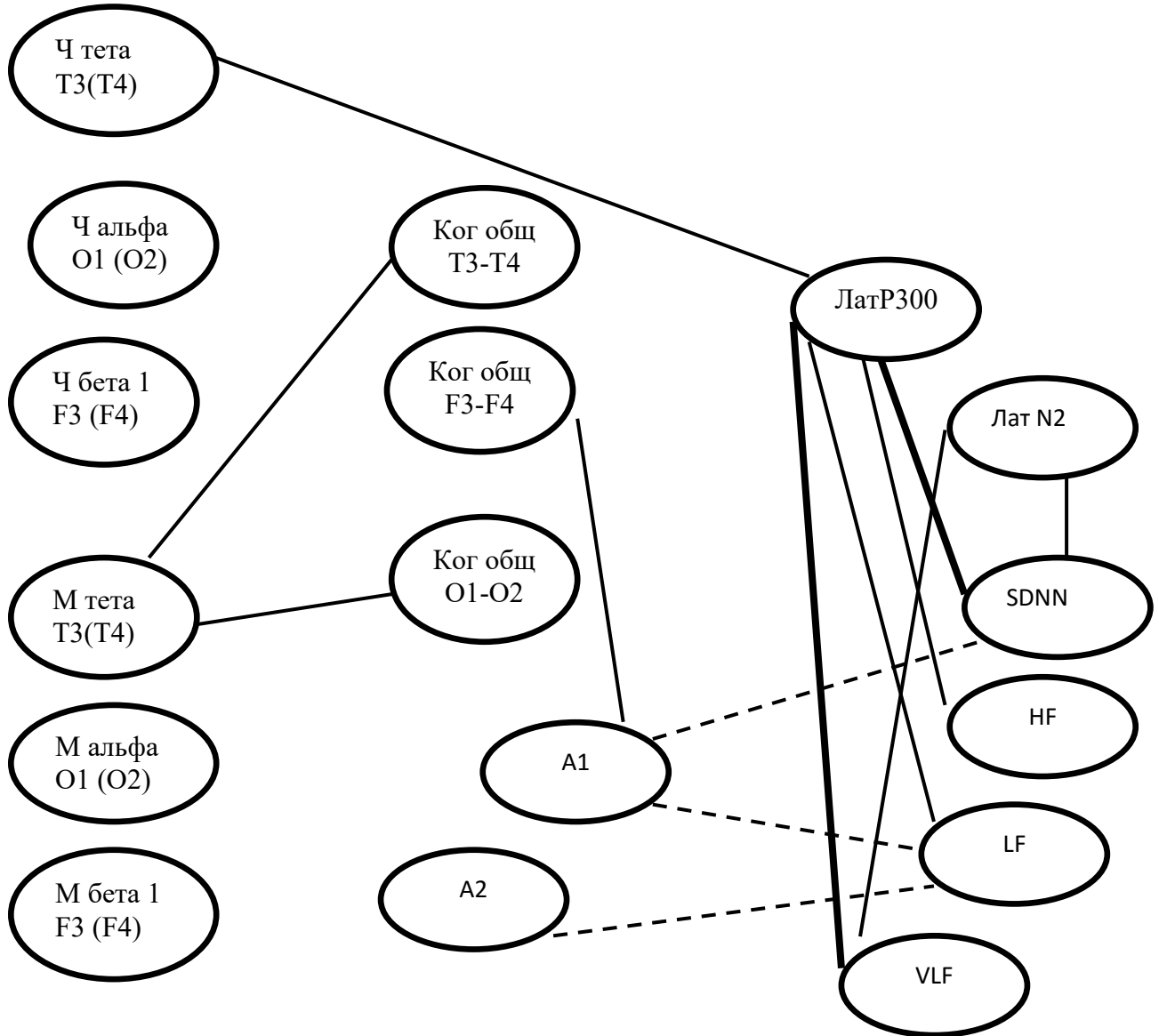


Рисунок 10 – Графическое отражение (корреляционные плеяды) линейных корреляций (R_s) нейрофизиологических показателей в контрольной группе: сплошные линии – положительные корреляции, штриховые линии – отрицательные корреляции; толщина линий отражает силу корреляций (0,75 пт – слабые корреляции, 1,5 пт – средняя корреляция, 3 пт – сильная корреляция)

В таблице 52 представлены характеристики корреляционных взаимосвязей в группе пациентов с относительно благоприятным течением заболевания.

Таблица 52 – Корреляции физиологических показателей в группах пациентов с относительно благоприятным течением заболевания в фоновом состоянии

№	Показатель	Rs	p	№	Показатель	Rs	p
Корреляции спектральных характеристик и функции когерентности ЭЭГ							
1	М тета Т3- Ког общ Т3Т4	0,302	0,038	3	М альфа О1- Ког общ О1О2	0,350	0,015
2	Ч тета Т3-Ког общ Т3Т4	-0,361	0,012	4	М бета 1 F4- Ког общ F3F4	0,338	0,019
Корреляции спектральных характеристик ЭЭГ и потенциала P300							
1	М тета Т4- Амп P2N2 Cz	-0,335	0,048	3	М бета 1 F4- АмпP2N2 Cz	0,337	0,043
2	Ч альфаО1- Лат P300 Fz	-0,498	0,001	4	Ч бетта 1 F3- АмпN2P3 Pz	0,335	0,045
Корреляции показателей функции когерентности ЭЭГ и потенциала P300							
1	Ког общ Т3Т4-Лат N2 Cz	-0,346	0,038	-	-	-	-
Корреляции функции когерентности ЭЭГ и ВСР							
1	Ког общ F3F4- HF	0,369	0,016	3	Ког общ О1О2- HF	0,323	0,036
2	Ког общ О1О2- СКО ВСР	0,308	0,046	-	-	-	-
Корреляции функции когерентности ЭЭГ и ВКСП							
1	Ког общ F3F4- амплитуда А1	0,502	0,033	3	Ког общ Т3Т4- амплитуда А1	0,547	0,018

<i>Продолжение таблицы 52</i>							
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>	<i>8</i>
2	Ког общ F3F4- амплитуда A2 ВКСП	0,547	0,018	4	Ког общ T3T4- амплитуда A2 ВКСП	0,670	0,002
Корреляции характеристик потенциала P300 и ВСП							
1	Лат N2 Cz – СКО ВСП	0,658	0,0001	4	Лат N2 Fz-VLF	-0,453	0,013
2	Лат N2 Cz -HF	-0,661	0,00009	5	Лат P300 Pz- HF	-0,444	0,015
3	Лат N2 Cz-LF	-0,510	0.004	6	Амп N2P3 Cz- HR	-0,356	0,045
Корреляции характеристик потенциала P300 и ВКСП							
1	Лат P300 Cz – амплитуда A2 ВКСП	-0,626	0,021	-	-	-	-
Корреляции ВКСП и ВСП							
1	Амплитуда A2 ВКСП - ЧСС	0,547	0,028	-	-	-	-

Примечание: М – мощность, Ч – частота, Ког общ- общая когерентность, тета – тета-колебания ЭЭГ; альфа-альфа колебания ЭЭГ, бета 1-бета 1-колебания ЭЭГ, ЛатN2 – латентность N2 P300 (отведения Fz, Cz, Pz), Лат P300- латентность P300 (отведения Fz, Cz, Pz), АмпN2P3-амплитуда N2P3 P300 (отведения Fz, Cz, Pz), АмпP2N2- амплитуда P2N2 (отведения Fz, Cz, Pz)

На рисунке 11 представлено графическое отражение выявленных линейных корреляций.

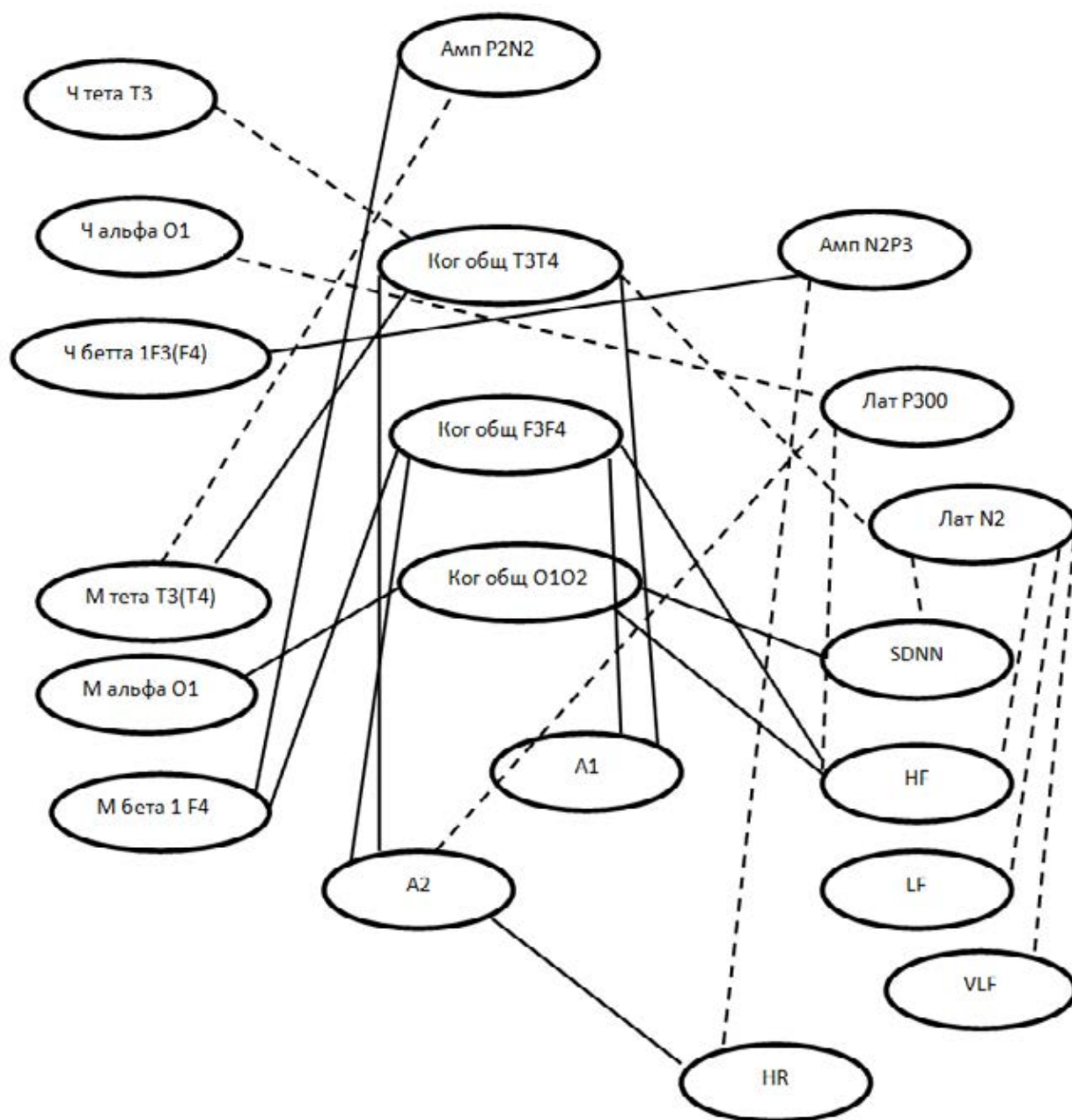


Рисунок 11 – Графическое отражение (корреляционная плеяда) линейных корреляций (R_s) нейрофизиологических показателей в группе больных эпилепсией с относительно благоприятным течением: сплошные линии – положительные корреляции, штриховые линии – отрицательные корреляции; толщина линий отражает силу корреляций (0,75 пт – слабые корреляции, 1,5 пт – средняя корреляция, 3 пт – сильная корреляция)

В таблице 53 представлены показатели корреляции в группе пациентов с неблагоприятным течением заболевания.

Таблица 53 – Корреляции физиологических показателей в группе пациентов с неблагоприятным течением заболевания в фоновом состоянии

№	Показатель	Rs	p	№	Показатель	Rs	p
Корреляции спектральных характеристик и показателей функции когерентности ЭЭГ							
1	М альфа O2- Ког общ O1O2	0,290	0,047	-	-	-	-
Корреляции спектральных характеристик ЭЭГ и потенциала P300							
1	М тета T3- Лат P300 Pz	-0,399	0,008	9	Ч тета T4- Лат N2 Pz	0,318	0,041
2	М тета T3- Амп N2P3 Fz	0,362	0,017	10	М альфа O1- Лат P300 Fz	-0,321	0,035
3	М тета T3- Амп N2P3 Pz	0,305	0,049	11	М альфа O2- Лат P300 Fz	-0,369	0,014
4	М тета T4- Амп N2P3 Pz	0,361	0,017	12	М альфа O2- Лат P300 Pz	-0,318	0,037
5	Ч тета T3- Лат N2 Fz	0,441	0,003	13	М бета 1 F3- Амп P2N2 Pz	0,306	0,048
6	Ч тета T3- Лат N2 Cz	0,470	0,002	14	Ч бета 1 F4- Лат N2 Fz	-0,345	0,027
7	Ч тета T3- Лат N2 Pz	0,503	0,001	15	Ч бета 1 F4- Лат N2 Cz	-0,423	0,010
8	Ч тета T4- Лат N2 Fz	0,343	0,024	16	Ч бета 1 F4- Лат P300 Fz	-0,381	0,013
Корреляции спектральных характеристик ЭЭГ и ВСР							
1	М тета T4- ЧСС	0.331	0.026	2	М альфа O1- ЧСС	0,337	0.023

<i>Продолжение таблицы 53</i>							
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>	<i>8</i>
Корреляции спектральных характеристик ЭЭГ и ВКСП							
1	М альфа О1- амплитуда А2 ВКСП	0,382	0,048	-	-	-	-
Корреляции показателей когерентности ЭЭГ и ВСР							
1	Ког общ О1О2- HF	0,314	0,035	2	Ког общ О1О2- СКО ВСР	0,323	0,030
Корреляции показателей когерентности ЭЭГ и ВКСП							
1	Ког общ F3F4- амплитуда А2 ВКСП	0,429	0,025	-	-	-	-
Корреляции показателей потенциала Р300 и ВСР							
1	Лат N2 Cz - HF	-0,322	0,030	3	АмпP2N2 Cz - VLF	-0,362	0,015
2	АмпP2N2 Pz - LF	-0,424	0,004	4	Амп N2P3 Cz - HF	0,332	0,027

Примечание: М – мощность, Ч – частота, Ког общ - общая когерентность, тета – тета-колебания ЭЭГ; альфа – альфа колебания ЭЭГ, бета 1 – бета 1-колебания ЭЭГ, ЛатN2 – Латентность N2 P300 (отведения Fz, Cz, Pz), Лат P300 – Латентность P300 (отведения Fz, Cz, Pz), АмпN2P3-амплитуда N2P3 P300 (отведения Fz, Cz, Pz), АмпP2N2 – амплитуда P2N2 (отведения Fz, Cz, Pz)

На рисунке 12 представлены выявленные достоверные корреляции в форме графических моделей.

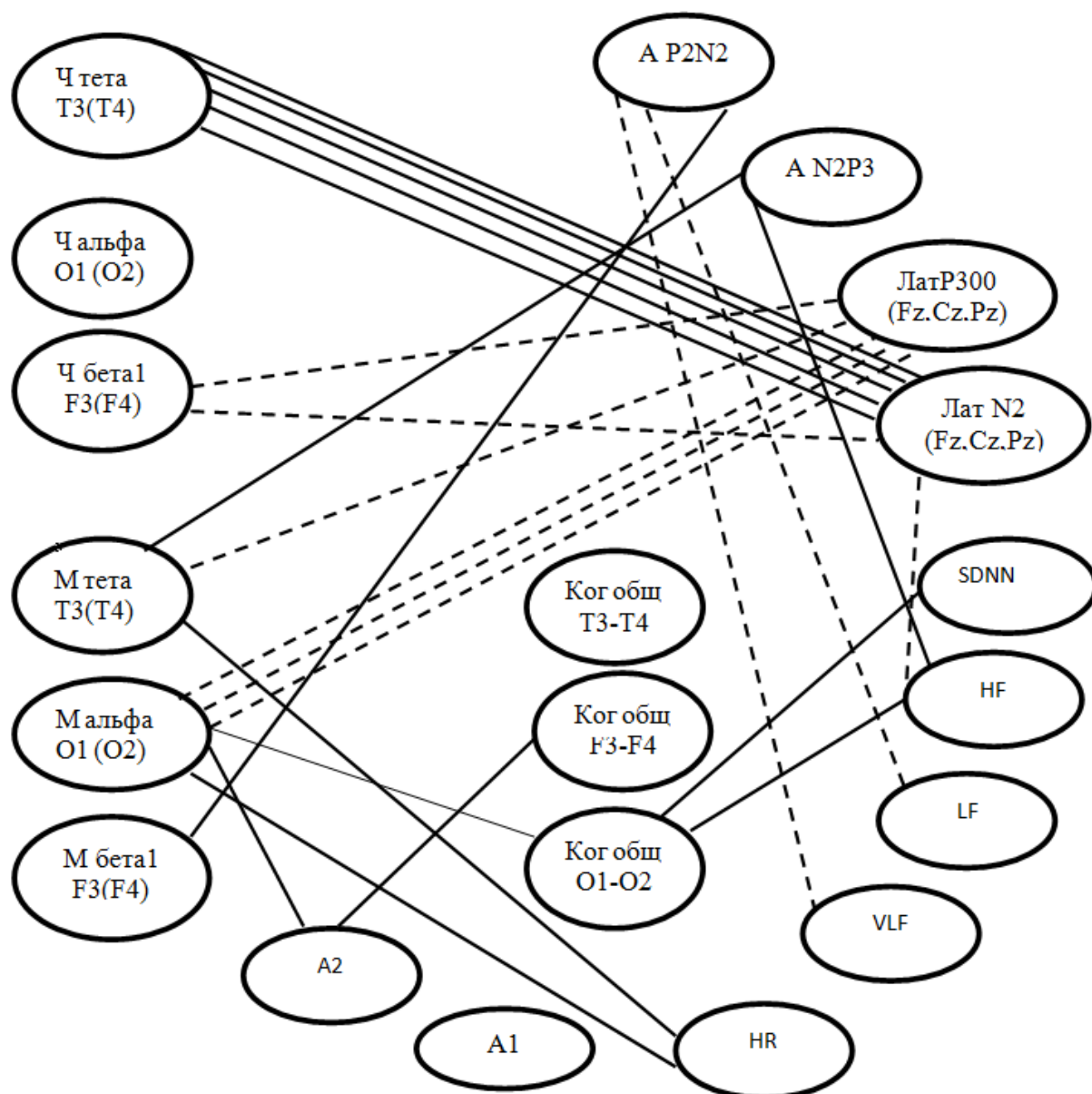


Рисунок 12 – Графическое отражение (корреляционная плеяда) линейных корреляций (R_s) нейрофизиологических показателей в группе больных эпилепсией с неблагоприятным течением: сплошные линии – положительные корреляции, штриховые линии – отрицательные корреляции; толщина линий отражает силу корреляций (0,75 пт- слабые корреляции, 1,5 пт – средняя корреляция, 3 пт – сильная корреляция)

При анализе корреляционных плеяд выявлено минимальное число корреляции в контрольной группе, увеличение числа корреляций в группе пациентов с относительно благоприятным течением фокальной эпилепсии и

максимальное число корреляций в группе пациентов с неблагоприятным течением эпилепсии: количество статистически достоверных парных линейных корреляции в группе контроля - 13, в группе пациентов с благоприятным течением – 24, в группе с неблагоприятным течением – 27.

При сравнении исследуемых контрольной группы и пациентов с эпилепсией у больных с эпилепсией отмечается значительное число отрицательных корреляции между параметрами P300 (латентности P300, амплитуда P2N2, N2P3) и параметрами BCP (HF, SDNN, LF, VLF), по сравнению с группой здоровых людей, где эти парные корреляции положительные.

Также нами была проведена оценка корреляционных взаимосвязей в группе пациентов с фокальной лобной и фокальной височной эпилепсией.

В таблице 54 представлены корреляционные взаимосвязи в группе пациентов с фокальной лобно-долевой эпилепсией.

Таблица 54 – Корреляционные взаимосвязи в группе больных с фокальной лобно-долевой эпилепсией

№	Показатели	Rs	p	№	Показатели	Rs	p
Корреляции спектральных характеристик и функции когерентности ЭЭГ							
1	М тетаТ3- Ког общ Т3Т4	0,287	0,044	6	М альфа О2- Ког общ О1О2	0,461	0,001
2	М альфа О1- Ког общ О1О2	0,345	0,015	7	М бета 1 F3- Ког общF3F4	0,307	0,031
3	М альфа О1- Ког общ F3F4	0,321	0,024	8	М бета 1 F4- Ког общ Т3Т4	0,327	0,021
4	М альфа О2- Ког общ F3F4	0,390	0,045	9	М бета 1 F4- Ког общ F3F4	0,379	0,007

<i>Продолжение таблицы 54</i>							
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>	<i>8</i>
5	М альфа О2- Ког общ ТЗТ4	0,340	0,016	-	-	-	-
Корреляции спектральных характеристик ЭЭГ и потенциала Р300							
1	М тета Т3- АмпN2P3 Cz	0,324	0,029	4	М бета1F4- Лат Р300 Fz	-0,346	0,018
2	Ч тета Т3- АмпP2N2 Cz	0,333	0,028	5	Ч бета1 F4- Лат Р300 Fz	0,296	0,047
3	Ч альфа О1- Лат Р300 Cz	-0,291	0,049	-	-	-	-
Корреляции спектральных характеристик ЭЭГ и ВКСП							
1	М альфа О1- амплитуда А1 ВКСП справа	0,572	0,013	2	М альфа О2- амплитуда А1 ВКСП справа	0,561	0,015
Корреляции когерентности ЭЭГ и ВСП							
1	Ког общ F3F4-СКО	0,297	0,047	4	Ког общ О1О2-СКО	0,339	0,022
2	Ког общ F3F4-НФ	0,366	0,013	5	Ког общ О1О2-НФ	0,446	0,002
3	Ког общ ТЗТ4-НФ	0,304	0,042				
Корреляции функции когерентности ЭЭГ и ВКСП							
1	Ког общ F3F4- амплитуда А2 ВКСП	0,669	0,002	3	Ког общ О1О2- амплитуда А2 ВКСП	0,535	0,021

<i>Продолжение таблицы 54</i>							
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>	<i>8</i>
2	Ког общ ТЗТ4 – амплитуда А2 ВКСП	0,508	0,031	4	Ког общ О1О2- амплитуда А1 ВКСП	0,468	0,049
Корреляции показателей потенциала P300 и ВСП							
1	Лат N2 Cz - ЧСС	0,367	0,014	5	Амп P2N2 Fz –СКО	0,363	0,016
2	Лат N2 Cz- SDNN	-0,366	0,014	6	Амп P2N2 Pz –HF	0,403	0,007
3	Лат N2 Cz- HF	-0,347	0,020	7	Лат P300 Pz - HF	-0,404	0,006
4	Амп P2N2 Cz – ЧСС	-0,318	0,037	8	Лат P300 Cz – СКО ВСП	-0,340	0,023

Примечание: М – мощность, Ч – частота, Ког общ – общая когерентность, тета – тета-колебания ЭЭГ; альфа – альфа-колебания ЭЭГ, бета 1 – бета 1-колебания ЭЭГ, ЛатN2 – Латентность N2 P300 (отведения Fz, Cz, Pz), Лат P300 – Латентность P300 (отведения Fz, Cz, Pz), АмпN2P3 – амплитуда N2P3 P300 (отведения Fz, Cz, Pz), АмпP2N2- амплитуда P2N2 (отведения Fz, Cz, Pz)

Данные корреляционные взаимосвязи отражены на рисунке 13.

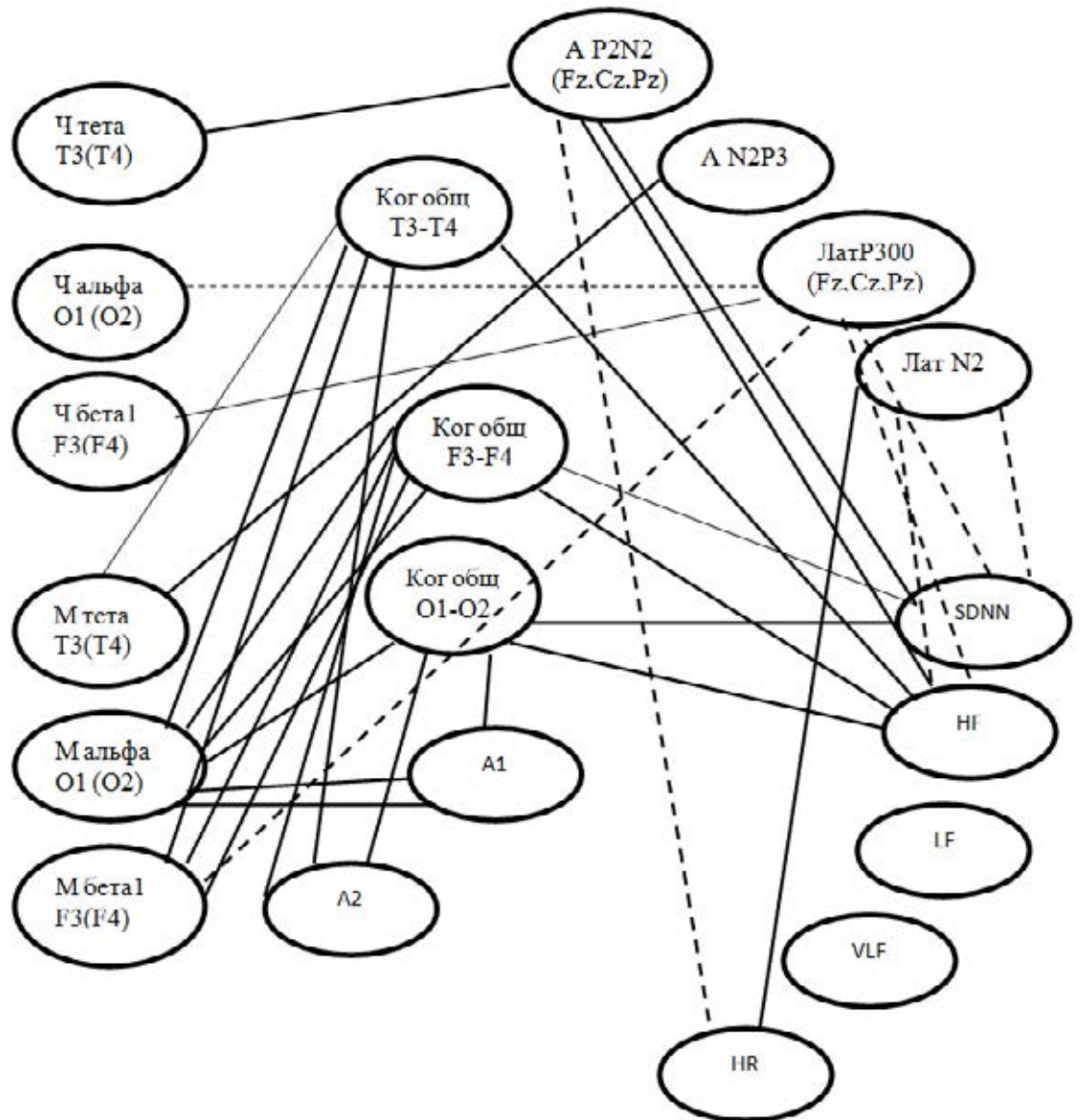


Рисунок 13 – Графическое отражение (корреляционная плеяда) линейных корреляций (Rs) нейрофизиологических показателей в группе больных с фокальной лобной эпилепсией: сплошные линии – положительные корреляции, штриховые линии – отрицательные корреляции; толщина линий отражает силу корреляций (0,75 пт- слабые корреляции, 1,5 пт – средняя корреляция, 3 пт – сильная корреляция)

В таблице 55 представлены показатели корреляции нейрофизиологических показателей в группе пациентов с фокальной височной эпилепсией.

Таблица 55 – Корреляционные взаимосвязи в группе больных эпилепсией с фокальной височно-долевой эпилепсией

	Показатели	Rs	p	№	Показатели	Rs	p
Корреляции спектральных характеристик и показателей функции когерентности ЭЭГ							
1	Ч тета Т3- Ког общ Т3Т4	-0,327	0,029	3	Ч бета 1 F4- Ког общ О1О2	-0,324	0,033
2	Ч бета 1 F3- Ког общ О1О2	-0,361	0,017	-	-	-	-
Корреляции спектральных характеристик ЭЭГ и потенциала P300							
1	Ч тета Т3- ЛатN2 Fz	0,398	0,021	6	М бета 1 F4- Амп P2N2 Cz	0,375	0,031
2	Ч альфа О1- ЛатN2 Pz	-0,345	0,049	7	М бета 1 F3- Амп P2N2 Cz	0,435	0,011
3	Ч альфа О2- ЛатN2 Cz	-0,412	0,016	8	М бета 1 F4- Амп N2P3 Cz	-0,348	0,046
4	М альфа О1- Л P300 Fz	-0,366	0,035	9	Ч бета 1 F4- ЛатN2 Cz	-0,380	0,031
5	М альфа О2- Л P300 Cz	-0,345	0,049	-	-	-	-
Корреляции спектральных характеристик ЭЭГ и ВСР							

<i>Продолжение таблицы 55</i>							
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>	<i>8</i>
1	М бета1F3- LF	-0,337	0,030	2	М бета1F4- LF	-0,316	0,043
Корреляция показателей функции когерентности ЭЭГ и КВП P300							
1	Ког общ ТЗТ4-Лат P300 Cz	-0,416	0,022	2	Ког общ ТЗТ4- АмпN2P3 Cz	0,420	0,013
Корреляции показателей потенциала P300 и ВСП							
1	Лат N2- SDNN	-0,384	0,027	3	ЛатN2 Cz - LF	-0,346	0,048
2	ЛатN2-HF	-0,428	0,012	4	АмпN2P3- HF	0,346	0,048
Корреляции показателей ВКСП и ВСП							
1	Амплитуда A2 ВКСП - ЧСС	0,406	0,043	-	-	-	-

Примечание: М – мощность, Ч – частота, Ког общ – общая когерентность, тета – тета-колебания ЭЭГ, альфа – альфа колебания ЭЭГ, бета 1 – бета 1-колебания ЭЭГ, ЛатN2 – Латентность N2 P300 (отведения Fz, Cz, Pz), Лат P300 – Латентность P300 (отведения Fz, Cz, Pz), АмпN2P3 – амплитуда N2P3 P300 (отведения Fz, Cz, Pz), АмпP2N2 – амплитуда P2N2 (отведения Fz, Cz, Pz)

На рисунке 14 изображены данные корреляционные взаимосвязи в виде графических моделей.

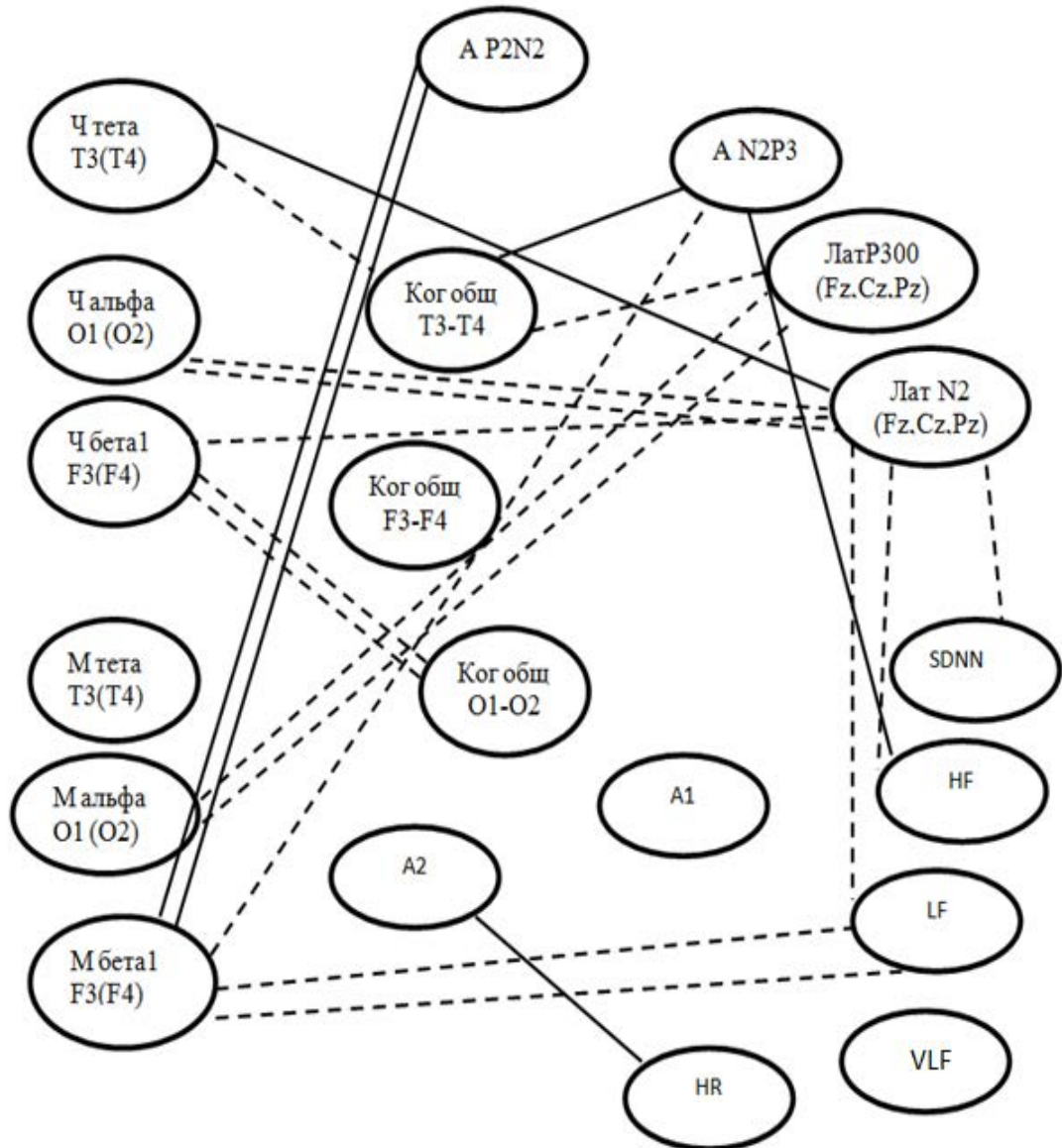


Рисунок 14 – Графическое отражение (корреляционная плеяда) линейных корреляций (Rs) нейрофизиологических показателей в группе больных с фокальной височной эпилепсией: сплошные линии – положительные корреляции, штриховые линии – отрицательные корреляции; толщина линий отражает силу корреляций (0,75 пт- слабые корреляции, 1,5 пт – средняя корреляция, 3 пт – сильная корреляция)

При сравнении групп больных с лобной и височной эпилепсией, у больных лобной эпилепсией значительно преобладает количество корреляционных взаимосвязей: 33 у пациентов с лобной эпилепсией, 17 у пациентов с височной эпилепсией.

В качестве отдельного аспекта исследования были проанализированы корреляционные взаимосвязи спектральных характеристик ЭЭГ – ВСП в динамике функциональных проб. На рисунках 15-28 использованы следующие сокращения: 1 – частота тета-колебаний Т3(Т4), 2 – частота альфа-колебаний О1 (О2), 3 – частота бета1-колебаний F3(F4), 4 – мощность тета-колебаний Т3(Т4), 5 – мощность альфа-колебаний О1(О2), 6 – мощность бета1-колебаний F3(F4), 7 – SDNN (СКО ВСП), 8 – HF (мощность высокочастотной составляющей спектра ВСП), 9 – LF (мощность низкочастотной составляющей спектра ВСП), 10 – VLF (мощность очень низко частотной составляющей спектра ВСП), 11 – HR (частота сердечных сокращений). Графическое изображение статистически достоверных корреляционных взаимосвязей ЭЭГ – ВСП в группах с относительно благоприятным и неблагоприятным течением эпилепсии представлены на рисунках 15-22.

Корреляционные связи при когнитивной нагрузке представлены следующими графическими моделями (рисунок 15 и 16).

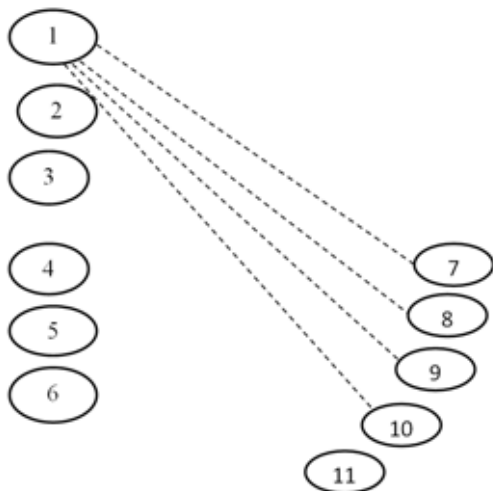


Рисунок 15 – Графическое отражение (корреляционная плеяда) линейных корреляций (Rs) нейрофизиологических показателей в группе больных с относительно благоприятным течением эпилепсии при когнитивной нагрузке: сплошные линии – положительные корреляции, штриховые линии – отрицательные корреляции;

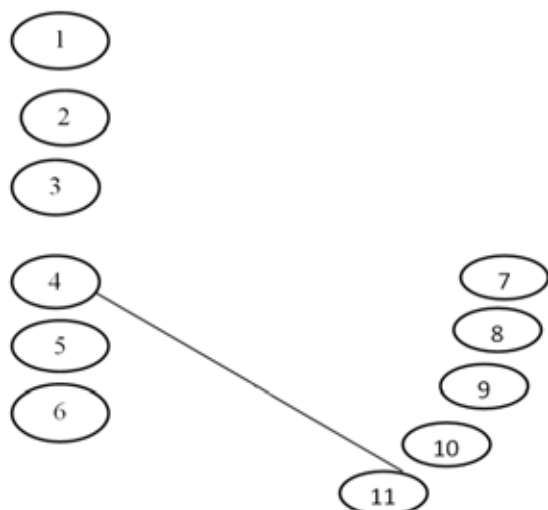


Рисунок 16 – Графическое отражение (корреляционная плеяда) линейных корреляций (R_s) нейрофизиологических показателей в группе больных с неблагоприятным течением эпилепсии при когнитивной нагрузке: сплошные линии – положительные корреляции, штриховые линии – отрицательные корреляции;

После когнитивной нагрузки корреляционные связи в группах пациентов с различным течением эпилепсии представлены следующими моделями.

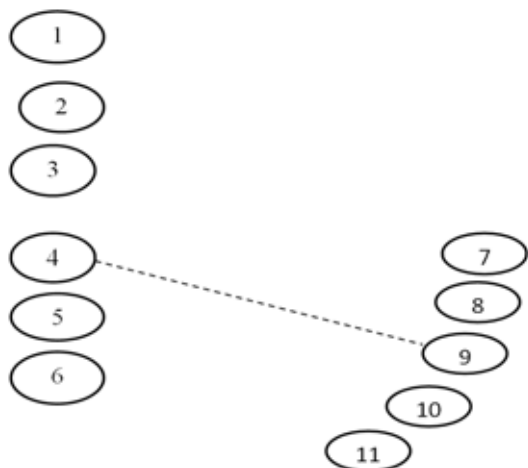


Рисунок 17 – Графическое отражение (корреляционная плеяда) линейных корреляций (R_s) нейрофизиологических показателей в группе больных с относительно благоприятным течением эпилепсии после когнитивной нагрузки: сплошные линии – положительные корреляции, штриховые линии – отрицательные корреляции

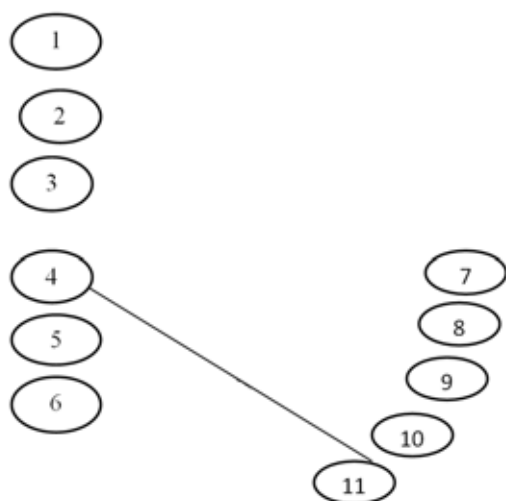


Рисунок 18 – Графическое отражение (корреляционная плеяда) линейных корреляций (R_s) нейрофизиологических показателей в группе больных с неблагоприятным течением эпилепсии после когнитивной нагрузки: сплошные линии – положительные корреляции, штриховые линии – отрицательные корреляции

При *гипервентиляции* корреляционные связи представлены следующими графическими моделями.

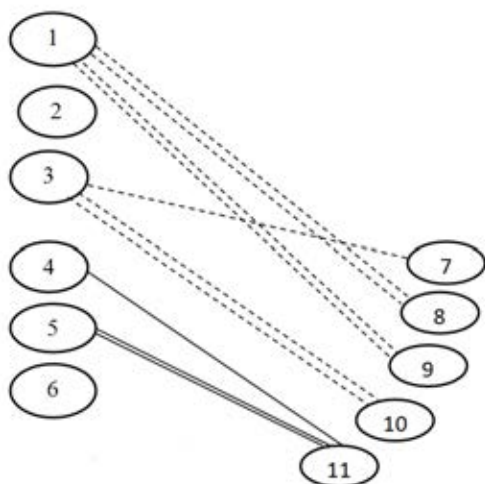


Рисунок 19 – Графическое отражение (корреляционная плеяда) линейных корреляций (R_s) нейрофизиологических показателей в группе больных с относительно благоприятным течением эпилепсии при гипервентиляции: сплошные линии – положительные корреляции, штриховые линии – отрицательные корреляции

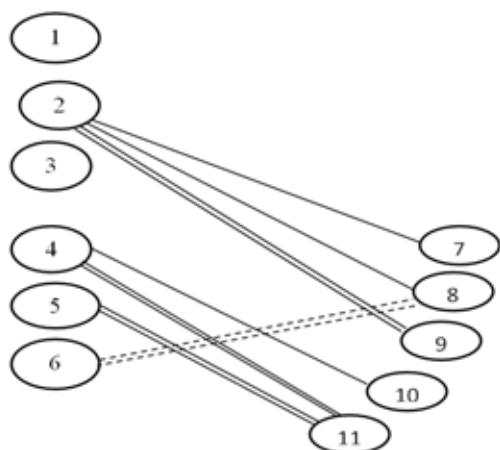


Рисунок 20 – Графическое отражение (корреляционная плеяда) линейных корреляций (R_s) нейрофизиологических показателей в группе больных с неблагоприятным течением эпилепсии при гипервентиляции: сплошные линии – положительные корреляции, штриховые линии – отрицательные корреляции

После *гипервентиляции* корреляционные связи представлены следующими плеядами.

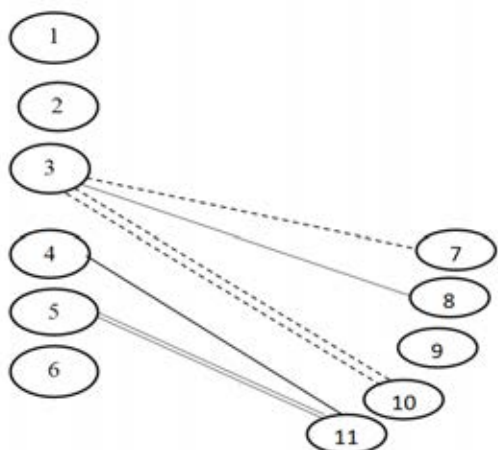


Рисунок 21 – Графическое отражение (корреляционная плеяда) линейных корреляций (R_s) нейрофизиологических показателей в группе больных с относительно благоприятным течением эпилепсии после гипервентиляции: сплошные линии – положительные корреляции, штриховые линии – отрицательные корреляции;

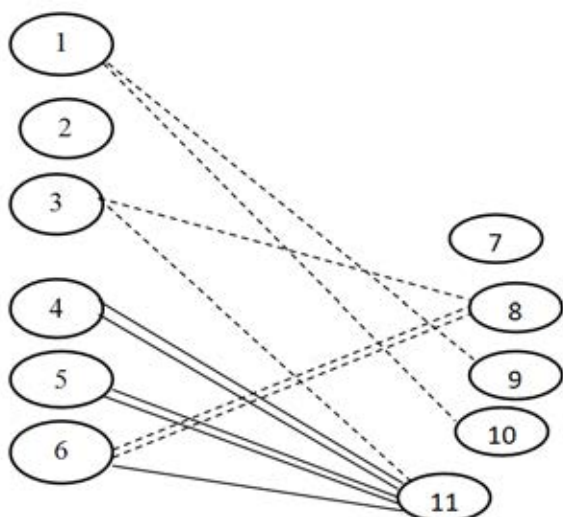


Рисунок 22 – Графическое отражение (корреляционная плеяда) линейных корреляций (R_s) нейрофизиологических показателей в группе больных с неблагоприятным течением эпилепсии после гипервентиляции: сплошные линии – положительные корреляции, штриховые линии – отрицательные корреляции

Графическое изображение корреляционных взаимосвязей ЭЭГ-ВСП в группах с фокальной височной эпилепсией и фокальной лобной эпилепсией представлены на рисунках 23-26.

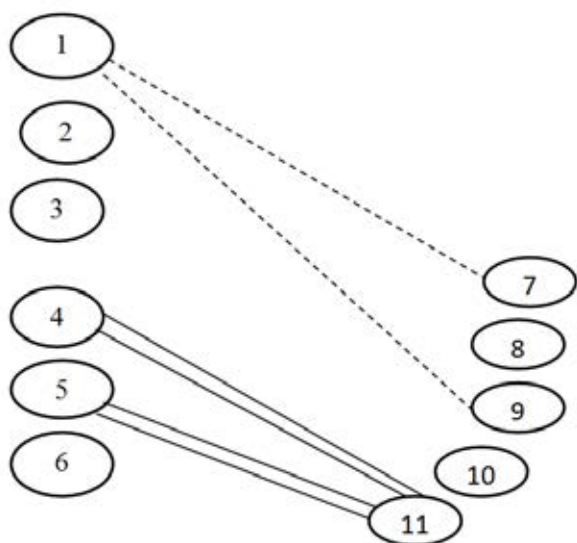


Рисунок 23 – Графическое отражение (корреляционная плеяда) линейных корреляций (R_s) нейрофизиологических показателей в группе больных с фокальной лобной эпилепсией при гипервентиляции: сплошные линии – положительные корреляции, штриховые линии – отрицательные корреляции

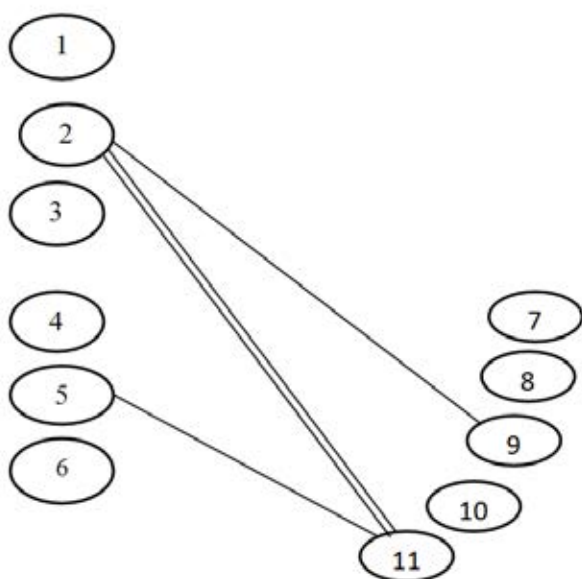


Рисунок 24 – Графическое отражение (корреляционная плеяда) линейных корреляций (R_s) нейрофизиологических показателей в группе больных с фокальной височной эпилепсией при гипервентиляции: сплошные линии – положительные корреляции, штриховые линии – отрицательные корреляции

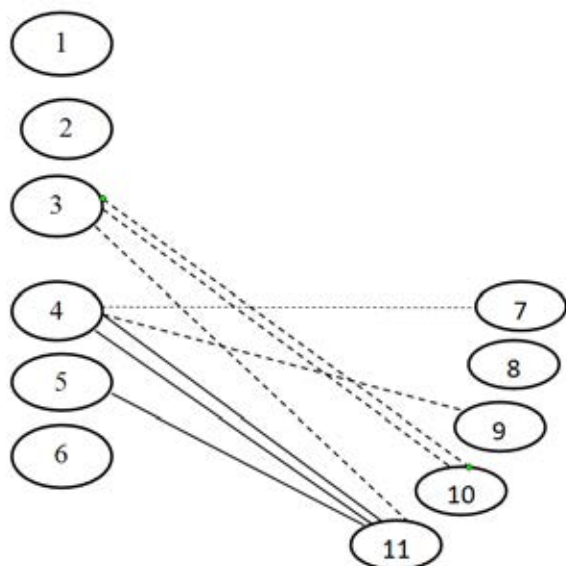


Рисунок 25 – Графическое отражение (корреляционная плеяда) линейных корреляций (R_s) нейрофизиологических показателей в группе больных с фокальной лобной эпилепсией после гипервентиляции: сплошные линии – положительные корреляции, штриховые линии – отрицательные корреляции

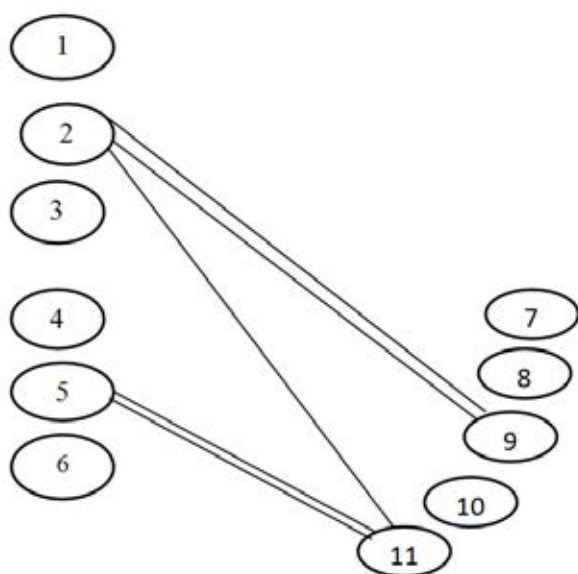


Рисунок 26 – Графическое отражение (корреляционная плеяда) линейных корреляций (R_s) нейрофизиологических показателей в группе больных с фокальной височной эпилепсией после гипервентиляции: сплошные линии – положительные корреляции, штриховые линии – отрицательные корреляции

При анализе графических моделей установлено, что в группе больных с относительно благоприятным течением наблюдается большое количество отрицательных корреляций P300 – ВСП, P300 – ВКСП, ЭЭГ - P300 и большое количество положительных корреляции между межполушарной когерентностью - мощностью колебаний ЭЭГ, межполушарной когерентностью - ВКСП, межполушарной когерентностью – ВСП. У больных с неблагоприятным течением эпилепсии отмечается значительное количество отрицательных корреляции между P300 – ВСП, P300 – мощностью (тета и альфа - колебаний) и частотой (бета 1) колебаний ЭЭГ. Положительные корреляции отмечаются между межполушарной когерентностью (O1O2) –ВСП (SDNN, HF), ЭЭГ (мощностью тета- и альфа-колебаний) – ВСП (ЧСС), межполушарной когерентностью ЭЭГ – ВКСП. Показательно, что в группе с неблагоприятным течением отсутствуют связи между межполушарной когерентностью ЭЭГ, межполушарной когерентностью - ВКСП и присутствуют связи между ЭЭГ – ВКСП, ЭЭГ – ВСП. Характеристики данных корреляционных взаимосвязей представлены в таблице 56.

При сравнении корреляций в группах пациентов с фокальной лобной и височной эпилепсией обращает внимание, что в группе пациентов с височной эпилепсией доминируют отрицательные корреляции ЭЭГ – P300, ЭЭГ – ВСП, P300 – ВСП. В группе больных с лобной эпилепсией значительно преобладают положительные корреляции, в основном между спектральными характеристиками ЭЭГ – межполушарной когерентностью, межполушарной когерентностью - ВСП, межполушарной когерентностью – потенциалом P300, а также отрицательные корреляции между показателями P300 и характеристиками ВСП. Данные корреляционные взаимосвязи отражены в таблице 57.

Таблица 56 – Корреляционные взаимосвязи в группах больных эпилепсией с относительно благоприятным течением (группа 1) и неблагоприятным течением (группа 2) в динамике функциональных проб

Эпилепсия, группа 1				Эпилепсия, группа 2			
№	Показатели	Rs	p	№	Показатели	Rs	p
Когнитивная нагрузка							
1	Ч тета Т3-SDNN	-0,441	0,004	1	М тета Т4-HR	0,473	0,003
2.	Ч тета Т3-HF	-0,463	0,002	-	-	-	-
3	Ч тета Т3-LF	-0,387	0,014	-	-	-	-
4	Ч тета Т3-VLF	-0,444	0,004	-	-	-	-
После когнитивной нагрузки							
1	М тета Т3- LF	-0,316	0,030	1	М тета Т4-HR	0,330	0,036
Гипервентиляция							
1	М тета Т3-HR	0,368	0,031	1	М тета Т3-HR	0,346	0,018
2	М тета Т4-HR	0,402	0,018	2	Ч тета Т3-HF	-0,344	0,019
3	М тета Т4-VLF	0,360	0,003	3	Ч тета Т3-LF	-0,423	0,003
4	М альфа О1-HR	0,357	0,037	4	Ч тета Т4-HF	-0,421	0,003
5	М альфа О2-HR	0,377	0,027	5	Ч тета Т4-LF	-0,339	0,021
6	Ч альфа О1-SDNN	0,486	0,003	6	М альфа О1-HR	0,301	0,043
7	Ч альфа О1-HF	0,388	0,023	7	М альфа О2-HR	0,333	0,025
8	Ч альфа О1-LF	0,453	0,007	8	Ч бета1 F3-SDNN	-0,326	0,028
9	Ч альфа О2-SDNN	0,407	0,016	9	Ч бета1 F3-VLF	-0,315	0,028
10	Ч альфа О2-LF	0,407	0,016	10	Ч бета1 F4-VLF	-0,382	0,009
11	М бета 1 F3-HF	-0,342	0,047	-	-	-	-
12	М бета 1 F4-HF	-0,357	0,038	-	-	-	-

Продолжение таблицы 56							
1	2	3	4	5	6	7	8
После гипервентиляции							
1	М тета Т3-HR	0,403	0,004	1	Мтета Т3-HR	0,343	0,032
2	М альфа О1 - HR	0,289	0,045	2	Мтета Т4-HR	0,414	0,008
3	М альфа О2 - HR	0,316	0,028	3	Ч тета Т4-LF	-0,321	0,046
4	Ч бета 1 F3-VLF	-0,354	0,014	4	Ч тета Т4-VLV	-0,323	0,044
5	Ч бета 1 F4-SDNN	-0,321	0,027	5	М альфа О1 - HR	0,504	0,001
6	Ч бета 1 F4-HF	-0,300	0,040	6	М альфа О2 - HR	0,477	0,002
7	Ч бета 1 F4-VLF	-0,306	0,036	7	М бета 1 F3-HF	-0,355	0,026
-	-	-	-	8	М бета 1 F4-HF	-0,359	0,024
-	-	-	-	9	М бета 1 F3-HR	0,326	0,042
-	-	-	-	10	Ч бета 1 F4-HF	-0,435	0,005
-	-	-	-	11	Ч бета 1 F3-HR	-0,366	0,021

Примечание: М – мощность, Ч – частота, Ког общ – общая когерентность, тета – тета-колебания ЭЭГ; альфа-альфа колебания ЭЭГ, бета 1 – бета 1-колебания ЭЭГ; HR – частота сердечных сокращений; SDNN – среднее квадратичное отклонение ВСР

В таблице 57 представлены корреляционные взаимосвязи нейрофизиологических показателей в группах пациентов с фокальной лобной и височной эпилепсией.

Таблица 57 - Корреляционные взаимосвязи в группах больных височной и лобной эпилепсией в динамике функциональных проб

Височная эпилепсия				Лобная эпилепсия			
№	Показатели	Rs	p	№	Показатели	Rs	p
После когнитивной нагрузки							
1	Ч бета F3 1-VLF	-0,326	0,037	-	-	-	-
Гипервентиляция							
1	М альфа O1-HR	0,422	0,012	1	Мтета T3-HR	0,535	0,0001
2	Ч альфа O1-HR	0,447	0,007	2	Мтета T4-HR	0,301	0,044
3	Ч альфа O1-LF	0,354	0,039	3	Ч тета T3-SDNN	-0,313	0,035
4	Ч альфа O2-HR	0,477	0,004	4	Ч тета T3-LF	-0,415	0,004
-	-	-	-	5	М альфа O1-HR	0,369	0,013
-	-	-	-	6	М альфа O2-HR	0,339	0,024
После гипервентиляции							
1	М альфа O1-HR	0,451	0,003	1	Мтета T3-HR	0,537	0,001
2	М альфа O2-HR	0,427	0,002	2	Мтета T3-SDNN	-0,295	0,043
3	Ч альфа O1-HR	0,315	0,047	3	Мтета T3-LF	-0,328	0,023
4	Ч альфа O1-LF	0,360	0,022	4	Мтета T4-HR	0,459	0,001

Продолжение таблицы 57							
1	2	3	4	5	6	7	8
5	Ч альфа O2- LF	0,329	0,038	5	М альфа O1- HR	0,329	0,025
-	-	-	-	6	Ч бета F3 1- HR	-0,311	0,034
-	-	-	-	7	Ч бета F3 1- VLF	-0,393	0,006
-	-	-	-	8	Ч бета F4 1- VLF	-0,301	0,041

Примечание: М – мощность, Ч – частота, Ког общ – общая когерентность, тета – тета-колебания ЭЭГ; альфа-альфа колебания ЭЭГ, бета 1 – бета 1-колебания ЭЭГ; HR – частота сердечных сокращений; SDNN – среднее квадратичное отклонение ВСР

3.5 Решение задачи прогнозирования течения фокальных эпилепсий и определения клинико-функциональных характеристик пациентов на основе технологии искусственных нейронных сетей

Для решения задачи краткосрочного (6 месяцев) прогнозирования особенностей течения фокальных лобных и фокальных височных эпилепсий нами была применена технология машинного обучения (ИНС), позволяющая на основе нейрофизиологических показателей классифицировать испытуемых в группы (кластеры) с известными характеристиками. Шестимесячный период катамнеза был определён как интервал времени достаточный для оценки как основных, так и побочных эффектов антиконвульсантов, применяемых для коррекции терапии, и период достаточный для стабилизации плазменной концентрации препарата, что соответствует литературным данным [139].

Нами была создана ИНС 1, для которой входными показателями служили как данные нейровизуализации в виде категориальных параметров (локализация очага, характер морфологических изменений), так и нейрофизиологические

показатели, с удовлетворительными показателями производительности ИНС и специфическим ранжированным набором входных параметров. ИНС 1 представляла собой многослойный персептрон с 50 входными нейронами, 19 нейронами скрытого слоя и 2 выходными нейронами (MLP 50:19:2); производительность обучения составила 100%, тестовая производительность составила 76%. В таблице 58 приведены результаты решения задачи классификации исследуемых ИНС 1 (представлены суммарные данные для обучающей и тестовой выборки).

Таблица 58 – Решение задачи классификации пациентов в группы с различным течением фокальной эпилепсии ИНС 1 MLP 50:19:2 на основе данных нейровизуализации и клинико-нейрофизиологических показателей

Вариант решения	Группа 1	Группа 2	Обе группы
Верные решения, %	96	90	92
Ошибки, %	4	10	8

При анализе ранжированного списка входных показателей ИНС 1 установлено, что ведущее место в решении задачи классификации заняли данные нейровизуализации; при этом среди нейрофизиологических показателей 2-е и 3-е место принадлежат характеристикам связанного с событиями потенциала P300 и спектральным характеристикам ЭЭГ (таблица 59).

Таблица 59 – Ранжированный список входных показателей для ИНС 1, решающей задачу классификации пациентов в группы с различным течением эпилепсии

Показатель	Усредненный ранг
Данные нейровизуализации	3
Показатели потенциала P300	14
Данные спектрального анализа ЭЭГ	16
Кросскорреляционная функция ЭЭГ	18
BCP	21

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 (MLP 48:20:2; алгоритм обучения BGFS 53; использовалась функция суммы квадратов ошибок; гиперболическая функция активации скрытых и выходных нейронов). Производительность обучения составила 100%, тестовая производительность 70%. В таблице 60 представлены суммарные данные (для обучающей и тестовой выборке), полученные в результате решения задачи классификации ИНС 2. Как следует из таблицы 60, более сложной оказалась задача классификации пациентов в группу пациентов с благоприятным течением на основе нейрофизиологических показателей.

Таблица 60 – Решение задачи классификации ИНС 2 на основе клиничко-нейрофизиологических показателей

Вариант решения	Относительно благоприятное течение	Неблагоприятное течение	Обе группы
Верные решения, %	72	92	80
Ошибки, %	28	8	20

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.

В таблице 61 приведен ранжированный список входных клиничко-нейрофизиологических показателей для данной ИНС. Как следует из таблицы 61, наибольшее значение в решении задачи прогнозирования имели характеристики когнитивных вызванных потенциалов.

Таблица 61 – Ранжированный список физиологических показателей, используемых для работы ИНС 2

Показатель	Усредненный ранг
Показатели потенциала Р300	11
ВСП и ВКСП	13
Кросскорреляционная функция ЭЭГ	14
Данные спектрального анализа ЭЭГ	17

Для решения задачи краткосрочного (6 месяцев) прогнозирования особенностей течения избирательно для фокальных лобных и фокальных височных эпилепсий нами также была применена технология машинного обучения (ИНС).

Для пациентов с фокальной лобно-долевой эпилепсией была создана ИНС, представляющая собой многослойный персептрон с 48 входными нейронами, 13 нейронами промежуточного слоя и 2 выходными (MLP 48:13:2). Применялся алгоритм обучения BFGS 4, функция ошибки – энтропия, функция активации скрытых нейронов гиперболическая, функция активации выходных нейронов – софтмакс. Данная нейронная сеть имела 100% производительность обучения; 95% производительность обучения и 82% тестовую производительность.

Результаты классификации исследуемых в группы на основе данной ИНС представлены в таблице 62.

Таблица 62 – Результаты классификации исследуемых с лобной эпилепсией в группы с различным течением заболевания на основе клиничко-нейрофизиологических показателей при помощи ИНС MLP 48:13:2

Вариант решения	Относительно благоприятное течение	Неблагоприятное течение
Верный	100%	82%
Неверный	0%	18%

Как следует из таблицы 62, более сложной задачей являлось определение неблагоприятного течения фокальной лобно-долевой эпилепсии.

Для решения аналогичной задачи в группе пациентов с височно-долевой эпилепсией был создан, обучен и протестирован набор ИНС, оптимальными характеристиками обладала искусственная нейронная сеть MLP 48:8:2 с алгоритмом обучения BFGS 0; функция ошибки – энтропия, функция активации скрытых нейронов – тождественная, функция активации выходных нейронов – софтмакс. ИНС имела 100% производительность обучения, 80% контрольную производительность; 75% тестовую производительность.

Результаты работы, данной искусственной нейронной сети представлены в таблице 63.

Таблица 63 – Результаты классификации исследуемых с фокальной височной эпилепсией в группы на основе физиологических показателей при помощи MLP 48:8:2

Вариант решения	Относительно благоприятное течение	Неблагоприятное течение
Верный	75%	100%
Неверный	25%	0%

Как следует из результатов классификации пациентов с височной эпилепсией, более сложной оказалась задача выделения группы пациентов с относительно благоприятным течением фокальной височной эпилепсии.

В таблице 64 представлены усреднённые ранги нейрофизиологических показателей, определяющих распределение пациентов в группы с различным течением заболевания среди пациентов с фокальной лобной и фокальной височной эпилепсией.

Таблица 64 – Усреднённые ранги нейрофизиологических показателей, определяющих распределение пациентов в группы с различным течением заболевания

№ п/п	Фокальная лобная эпилепсия		Фокальная височная эпилепсия	
	Показатели	Усреднённый ранг	Показатели	Усреднённый ранг
1	Спектральные характеристики ЭЭГ	16	Показатели потенциала Р300	12
2	Показатели когерентности ЭЭГ	25	Показатели когерентности ЭЭГ	26
3	Характеристики ВСР	25	Характеристики ВСР	29
4	Показатели потенциала Р300	35	Спектральные характеристики ЭЭГ	30

Как следует из таблицы наибольшее значение (имеется обратная зависимость между значимостью решения задачи прогнозирования и усреднённым рангом) для решения задачи прогнозирования в группе пациентов с фокальной лобной эпилепсией имели спектральные характеристики ЭЭГ сигнала. 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 клинико-психологического коррелята особенностей течения заболевания.

Выделено 2 группы пациентов с фокальной эпилепсией на основе кластерного анализа, группы достоверно различались по показателям выполнения

теста: кластер с относительно высокими показателями (65 человек) и с низкими показателями результативности деятельности (39 человек). В таблице 65 представлены характеристики результативности деятельности в кластерах

Таблица 65 – Различия между кластерами по показателям выполнения теста Шульте (таблицы Козыревой)

Показатели	Кластер 1 (высокая результативность)	Кластер 2 (низкая результативность)	Статистические различия	
			Me [LQ; UQ]	U (Z)
Среднее время выбора, мс	1996 [1427; 2526]	2239 [1858; 3562]	641 (-2,69)	0,007
Среднее время выбора перед ошибкой, мс	108 [24; 184]	777 [451; 2071]	215 (-6,12)	0,001
Среднее время выбора после ошибки, мс	99 [18; 306]	3701 [2463; 5001]	64 (-7,33)	0,001

Как следует из таблицы, группы достоверно различались по всем исследуемым показателям, характеризующим выполнение теста.

Достоверных различий между данными группами по распространенности лобно-долевой и височно-долевой эпилепсии выявлено не было.

Вместе с тем определялось достоверное преобладание пациентов с неблагоприятным течением эпилепсии 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 относительно 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 нейрофизиологических показателей была решена достаточно

эффективно. Была применена ИНС MLP 48:10:2 с производительностью обучения 100%; контрольной производительностью 86%, тестовой производительностью 70%. Площадь под ROC кривой составила 0,782.

В таблице 66 представлены характеристики используемых для прогнозирования показателей (усреднённые ранги).

Таблица 66 – Показатели, используемые для прогнозирования

№ п/п	Показатели	Усреднённый ранг
1	Характеристики ВСР	17
2	Показатели потенциала P300	22
3	Спектральные характеристики ЭЭГ	30
4	Показатели когерентности ЭЭГ	30

Как следует из таблицы, наибольшее значение в решении задачи прогнозирования имели характеристики вегетативного обеспечения деятельности и механизмы активации ассоциативных зон коры.

Дополнительно было осуществлено решение задачи прогнозирования результативности деятельности в группе пациентов с фокальной лобной эпилепсией и фокальной височной эпилепсией.

Были созданы и обучены ИНС MLP 48:8:2, производительность обучения 100%, контрольная производительность 75%, тестовая производительность 75%, алгоритм обучения BFGS 14, функция ошибки сумма квадратов, функция активации скрытых нейронов – тождественная, функция активации выходных нейронов - экспонента (для прогнозирования результативности деятельности при фокальной лобной эпилепсии) и аналогичная ИНС (для прогнозирования

результативности деятельности при фокальной височной эпилепсии). Площадь под ROC кривой составила 0,805.

В таблице 67 представлен ранжированный список нейрофизиологических показателей, используемых в качестве входных для определения результативности в группе пациентов с фокальной лобно-долевой и височно-долевой эпилепсией.

Таблица 67 – Усреднённые ранги нейрофизиологических показателей, определяющих распределение пациентов в группы с различной результативностью деятельности (тест Козыревой)

№ п/п	Фокальная лобная эпилепсия		Фокальная височная эпилепсия	
	Показатели	Усреднённый ранг	Показатели	Усреднённый ранг
1	Характеристики ВСП	22	Спектральные характеристики ЭЭГ	20
2	Характеристики потенциала P300	24	Характеристики потенциала P300	23
3	Спектральные характеристики ЭЭГ	25	Показатели когерентности ЭЭГ	27
4	Показатели когерентности ЭЭГ	27	Показатели ВСП	30

Обращает на себя определённая «полярность» значимости физиологических механизмов в прогнозировании результативности деятельности: 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.

Таким образом, в результате исследования нами последовательно выделены относительно однородные группы пациентов с различным течением фокальной эпилепсии, а также с особенностями клинико-психофизиологических характеристик, проведён сравнительный анализ нейрофизиологических и психометрических показателей между группами, анализ взаимосвязи между отдельными нейрофизиологическими показателями в группах исследуемых, а также предложены алгоритмы, основанные на технологии ИНС, позволяющие классифицировать пациентов в группы с известными характеристиками течения фокальной эпилепсии, а также в группы с различными психофизиологическими особенностями.

Обсуждению результатов исследования посвящена следующая глава.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение и изменение типа течения эпилепсии – одна из актуальных задач эпилептологии, при этом отношение исследователей к данной задаче имеет широкий спектр точек зрения: от пессимистической точки зрения, сохраняющейся и после широкого внедрения новых антиконвульсантов [143, 197] до относительно оптимистической с указанием на возможность длительной ремиссии и клинического разрешения заболевания в 60-80% случаев [110].

Очевидное разделение острых симптоматических приступов, спровоцированных эпилептических приступов и эпилепсии предполагает хроническое течение последней. Основным критерием течения эпилепсии является динамика частоты приступов, в том числе на фоне коррекции фармакотерапии. Кроме того, учитываются такие факторы как наличие или регресс эпилептиформных изменений, особенности психологического статуса пациентов, уровень социализации [71].

В настоящее время выделяют следующие разновидности течения фокальной эпилепсии: прогрессирующее; регрессирующее; стационарное; ремитирующее [110].

Прогрессирующее течение заболевания характеризуется выраженной прогрессивностью процесса, при этом ремиссии отсутствуют или кратковременны, постепенно учащаются приступы, возможны серии приступов, эпилептический статус, к одним формам приступов присоединяются другие; типична приуроченность припадков к циклу сон — бодрствование. Возникают выраженные изменения психики: дисфории, тенденции к агрессивному поведению, характерны как постиктальные, так и интериктальные эпизоды психопатоподобного поведения [110].

Регрессирующий тип течения эпилепсии предполагает урежение или прекращение припадков, изменение типа пароксизмов на более легкие, с хорошей социальной адаптацией больных. Степень улучшения течения заболевания предусматривает 3 варианта: 1) умеренное улучшение — сокращение эпилептических припадков до 50%; 2) улучшение — сокращение до 50-75%;

3) значительное улучшение — сокращение более чем на 75%, при этом подразумевается и формирование контроля над припадками [200]. Значимым считается улучшение в случае, если приступы урежаются на 50% и более от исходного их количества. Стационарный тип течения эпилепсии наиболее дискутабелен и подразумевает определенную стабилизацию процесса; с одной стороны, отсутствуют признаки прогрессирования заболевания, с другой — могут встречаться и фармакорезистентные формы заболевания. Ремитирующее течение характеризуется периодами обострений и ремиссий, определяемых, прежде всего по наличию или отсутствию приступов, однако при этом не исключается трансформация и полиморфизм приступов [75].

В данном исследовании разделение пациентов с фокальной эпилепсией основывалось на определении числа наиболее манифестных для пациентов (и их окружения) приступов с моторными проявлениями с или без нарушения сознания как по данным 6-месячного анамнеза, так и последующего (после коррекции фармакотерапии по необходимости) 6-месячного катамнеза [152]. Кроме того, нами были использованы как формализованные математические процедуры — кластерный анализ, так и последующая экспертная оценка распределения исследуемых в группы. В результате было выделено 2 группы пациентов: с относительно благоприятным течением и неблагоприятным течением (фармакорезистентным), достоверно различающиеся по числу приступов как до, так и после коррекции терапии. Обращает на себя достоверность различия частоты приступов с переходом в билатеральные тонико-клонические (вторично-генерализованных согласно устаревшей классификации), что может быть объяснено наибольшей их внешней манифестацией, возможностью учёта как для пациентов, так и для окружающих лиц, влиянием на социальную сферу (социальную адаптированность) пациентов [71].

К предикторам, определяющих прогноз течения фокальной эпилепсии традиционно относят выраженность и характер интериктальной эпилептиформной активности на ЭЭГ; наличие высоко- или умеренно эпилептогенного субстрата [15], генетических факторов. В целом показано, что

основным предиктором как доброкачественного, так и злокачественного (фармакорезистентного) течения эпилепсии является характер клинико-электроэнцефалографического синдрома (соответствующей нозологической формы). Показано, что лобная локализация эпилептического (эпилептогенного) очага является одним из ранних предикторов фармакорезистентности [71].

В данном исследовании не обнаружено достоверных различий при распределении пациентов с фокальной лобно-долевой и височно-долевой эпилепсией в группы с относительно благоприятным и неблагоприятным (фармакорезистентным) течением, что указывает на значительную неоднородность данных, выделенных в зависимости от локализации эпилептического очага, форм.

Данные нейровизуализации продемонстрировали характерную для взрослых пациентов ассоциацию фокальных эпилепсий с глиозно-кистозными изменениями в лобной и/или височной доле, мезиальным темпоральным склерозом; важно, что даже рутинный подход к нейровизуализации позволил в ряде случаев верифицировать высоко эпилептогенный субстрат в виде фокальных корковых дисплазий и других нарушений развития коры.

На момент исследования большинство пациентов находилось в возрастном интервале от 18-35 лет, предполагающем высокий уровень социальной активности, постановка верного диагноза у данной группы пациентов имеет огромное медицинское и социальное значение. Диагноз фокальной эпилепсии базируется на комплексном анализе данных анамнеза, клинического осмотра, результатах ЭЭГ и нейровизуализации [55].

Несмотря на серьезный прогресс в изучении патогенеза, диагностики и лечения эпилепсии, у 30% пациентов в США, европейских странах и у 35% в России заболевание относится к случаям фармакорезистентных эпилепсий [38]. Фокальные эпилепсии с соответствующими структурными нарушениями, выявляемые методами нейровизуализации, наиболее часто являются фармакорезистентными к проводимой терапии. Оценка клинико-функциональных характеристик фармакорезистентной эпилепсии предполагает определенный

алгоритм, направленный на прехирургическую подготовку и прогнозирование исходов хирургического лечения [2, 80, 102].

Сравнительный анализ нейрофизиологических показателей, а также показателей вегетативного обеспечения деятельности и психометрических характеристик был использован нами для отбора параметров, наиболее значимых для последующего решения задачи прогнозирования течения эпилепсии.

Анализ показателей спектрального анализа ЭЭГ продемонстрировал достоверное увеличение мощности тета-колебаний; снижение частоты альфа-колебаний, как в фоновом состоянии, так и в пробах с функциональными нагрузками, в целом в группе пациентов с фокальной эпилепсией (по отношению к контрольной), так и в группе пациентов с неблагоприятным течением по отношению к группе с относительно благоприятным течением. С позиции эпилептологии [3, 83] данные феномены отражают региональное и диффузное интериктальное замедление основного ритма, в том числе как отражение дезорганизующего действия эпилептогенного морфологического субстрата [49], с позиции психофизиологии и прикладной нейрофизиологии отражает феномены непродуктивной активации головного мозга, снижающие результативность поведения субъекта [39, 58].

Достаточно сложным для интерпретации является описание изменений бета-диапазон ЭЭГ-спектра: в настоящее время подвергаются критике представления о связи данных феноменов с активационными сдвигами в функционировании коры и доминирующей становится точка зрения о роли ингибирующих ГАМК-ергических механизмов в реализации данного вида активности [12]. В целом следует отметить, что выделенные нами изменения частоты бета-колебаний ЭЭГ в группах пациентов разнонаправлены и неоднозначны, достоверные различия в группах больных эпилепсией выявлены только по отдельным показателям частоты бета-1-колебаний, характеристикам бета-2 колебаний, отражая специфику принимаемых антиконвульсантов с ГАМК-ергическим действием.

Анализ функции когерентности ЭЭГ в клинической нейрофизиологии предполагает в основном оценку пространственной синхронизации, определённой спектральной составляющей ЭЭГ, возможную оценку гетерогенности источников данного типа биоэлектрической активности и может быть также соотнесён с пространственной распространённостью патологических (девиантных) форм биоэлектрической активности головного мозга [30, 65]. Интерпретация функции когерентности в плане функциональных взаимосвязей различных участков коры больших полушарий и соответствующих психофизиологических коррелятов (эмоциональные процессы, особенности памяти, мышления) является более сложной и требует применения ЭЭГ-систем высокого разрешения [66].

В данном исследовании, при оценке когерентности межполушарных взаимодействий в фоновом состоянии было отмечено повышение когерентности спектра, тета- и альфа-колебаний в целом в группе больных эпилепсией в сравнении с контрольной группой. Аналогичные феномены выявлялись и при проведении функциональных проб. В целом показатели когерентности альфа - и тета-колебаний ЭЭГ имеют более высокую величину в группе пациентов с неблагоприятным течением заболевания, что отражает увеличение синхронизирующих модулирующих стволовых влияний, распространение медленно-волновой активности по большей площади корковых полей [106, 115]. Тенденция к увеличению индекса феноменов интермиттирующего регионального и диффузного замедления основного ритма, ассоциированная с увеличением медленно-волновой составляющей спектра, в эпилептологии интерпретируется в связи с формированием патологической детерминанты, эпилептической системы и эпилептизации мозга [83, 167].

При оценке когерентности внутрислошарных связей в фоновом режиме было выявлено достаточно большое количество взаимосвязей, находящихся в переднецентральных отделах неокортекса. Во всех спектральных диапазонах выявлены изменения в сторону повышения когерентности, особенно в тета- и бета1 диапазонах. Данные характеристики оказываются более высокими в группе пациентов с неблагоприятным течением эпилепсии, что связывают не только с

пространственным распространением девиантной активности. Имеются представления о том, что функционально связанные эпилептические очаги формируют эпилептическую систему, в противовес ей формируется антиэпилептическая система, отражением работы которой также является повышение уровня когерентности ЭЭГ-сигнала [78].

Важно, что после когнитивной нагрузки большая степень синхронизации колебаний определяется по отдельным парам отведений в группе пациентов с относительно благоприятным течением фокальной эпилепсии. Гипервентиляция и состояние после гипервентиляции закономерно сопровождается увеличением когерентности ЭЭГ-сигнала у пациентов с фокальной эпилепсией.

При сравнении показателей функции когерентности ЭЭГ у пациентов с фокальной лобной и височной эпилепсией межполушарная когерентность в фоновом состоянии и при проведении функциональных проб оказалась достоверно выше в различных частотных диапазонах в височных (ТЗТ4) и затылочных отделах (О1О2) коры в группе больных с височной эпилепсией:

Внутриполушарные связи в фоновом состоянии представлены высокими значениями когерентности в диапазоне альфа - колебаний, при этом данные показатели выше в группе больных с лобной эпилепсией. Достоверно более высокие показатели внутриполушарной когерентности сохраняются и при когнитивной нагрузке и после нее во всех диапазонах ЭЭГ в зонах Т4Т6, ТЗТ5. Ряд авторов связывает данные явления с более высоким уровнем контроля над исполнительными функциями головного мозга [207].

При проведении гипервентиляции и после нее, большие значения когерентности выявлены в группе больных с височной эпилепсией по тета - диапазону в парах отведений ТЗТ4, О1О2, отражая феномены избыточной гипервентиляционной гиперсинхронизации в данной группе пациентов [40].

При проведении *DFA анализа* было выявлено, что у пациентов с фокальной эпилепсией определяется достоверно меньшее значение скейлингового показателя 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 кроссоверу, выявлен достоверно меньший период колебаний в группе контроля и соответственно больший период колебаний у пациентов с фокальной эпилепсией, при котором, возникает феномен потери фрактальных свойств. Таким образом, в группе пациентов с фокальной эпилепсией резкая потеря фрактальных свойств возникает при переходе к масштабу колебаний с достоверно большим периодом по сравнению с контрольной группой. Другими словами, в группе контроля фрактальные свойства ЭЭГ (то есть организация ЭЭГ сигнала на различных временных масштабах) сохраняется для колебаний более высокой частоты, по сравнению с группой больных эпилепсией [67, 79].

Показатели потенциала P300 в данной работе оценивались как нейрофизиологические корреляты феноменов опознания (перцепции) и принятия решения в отношении стимула, отражая особенности когнитивных функций пациентов. С позиции отечественной нейропсихологии данные компоненты когнитивного вызванного потенциала P300 отражают деятельности преимущественно 3 блока (блока планирования, программирования и контроля) структурно-функциональной церебральной основы реализации психических процессов человека [61], который находится, под модулирующим влиянием активирующих и деактивирующих стволовых систем. Данное обстоятельство послужило основой для включения показателей P300 в анализ особенностей взаимоотношения деятельности различных нейрофизиологических subsystem методом корреляционных плеяд.

В нашем исследовании было выявлено увеличение латентности N2 и P300 компонентов когнитивного вызванного потенциала P300 в группе пациентов с фокальной эпилепсией, а также снижение амплитуды (межпиковой амплитуды N2P3) потенциала P300 в данной группе. Кроме того, при неблагоприятном течении заболевания выявлена недостаточная активация ассоциативных зон коры при опознании стимула (по данным амплитуды P2N2 P300).

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.

Нарушение когнитивных функций являются одной из наиболее важных проблем у пациентов с фокальной эпилепсией. Не вызывает сомнения, что решающую роль в формировании когнитивных расстройств играют три фактора: этиопатогенетическая основа эпилепсии (генетические механизмы, патологический морфологический субстрат), эпилептиформная активность, а также негативные побочные эффекты антиэпилептических препаратов. Влияние АЭП на когнитивные функции стало активно обсуждаться с 1970-х годов и продолжается по настоящее время. Было доказано, что ряд препаратов снижают уровень когнитивного функционирования (карбамазепин, топирамат, вальпроевая кислота), другие препараты улучшают характеристики когнитивной сферы (леветирацетам, ламотриджин) [55]. При сравнении исследуемых групп пациентов с фокальной эпилепсией нами было выявлено достоверное различие в частоте приёма вальпроевой кислоты и ламотриджина с преобладанием применения данных препаратов в группе пациентов с неблагоприятным течением. Учитывая разнонаправленное действие данных препаратов на когнитивный статус, влияние препаратов на показатели P300, результативность выполнения теста Шульце в дальнейшем не анализировалось.

ВСР в настоящее время является традиционным методом оценки особенностей вегетативной регуляции, в том числе у пациентов с эпилепсией; однако данные, представленные различными авторами, остаются противоречивыми: описаны как изменения интериктальных показателей в сторону преобладания симпатических влияний, так и обратные изменения, преимущественно парасимпатического и трофотропного характера [108, 198, 219], при этом генерализованные моторные приступы однозначно ассоциируются с увеличением активации симпатического контура автономной нервной системы в предприступный период и в момент приступа. Установлены взаимосвязи

избыточной активации симпатического контура автономной нервной системы с височной эпилепсией, фармакорезистентными формами заболевания [177].

Нами осуществлялась оценка ВСР как в фоновом состоянии, так и при проведении функциональных проб. 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 [141]. Во время гипервентиляции у пациентов с неблагоприятным течением фокальной эпилепсии по данным ВСР возникает недостаточность симпатического контура регуляции.

Данные феномены могут быть ассоциированы с усилением эрготропных влияний в фоновом состоянии, но вместе с тем с недостаточностью их при выполнении функциональных нагрузок у пациентов с фокальной эпилепсией.

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 [1]. Данные показатели и феномены интерпретированы нами при анализе набора предикторов, определяющие особенности течения эпилепсии.

Для преимущественной оценки надсегментарных эрготропных и трофотропных аспектов вегетативной регуляции нами была применена методика исследования ВКСП.

Метод ВКСП применяется преимущественно для решения задач дифференциальной диагностики в сфере пароксизмальных состояний, в том числе для оценки избыточной активации вегетативного обеспечения (панические атаки) или феноменов недостаточности вегетативного обеспечения деятельности (синкопы) [50]. При сравнении групп больных эпилепсии с контрольной группой

нами было выявлено усиление как эрготропных (амплитуда A2), так и трофотропных – (амплитуда A1) механизмов вегетативной регуляции в группе пациентов с фокальной эпилепсией с благоприятным течением. При сравнении данных показателей в группе с благоприятным и неблагоприятным течением эпилепсии определяется достоверное уменьшение активности трофотропных механизмов вегетативного обеспечения в группе пациентов с фармакорезистентным течением.

Кроме того, в литературе обсуждаются взаимосвязи надсегментарных лимбико-ретикулярных механизмов вегетативной регуляции, отражающихся в характеристиках ВКСП и деятельности неспецифических модулирующих стволовых структур, определяющих взаимодействие про- и антиэпилептических механизмов у пациентов с пароксизмальными состояниями [12, 50]. Данные взаимосвязи отражены в графических моделях, представленных нами в виде корреляционных плеяд.

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 пациентов 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 [86]. Данные феномены ассоциированы с изменением параметров когнитивного вызванного потенциала P300 (большая сохранность нейрофизиологических механизмов опознания и принятия решения в отношении стимула) и параметров ВСР [35,42,140]; отражая как вовлечение в эпилептогенез медиобазальных отделов височной доли, так и психологические реакции пациента на нарушение социального функционирования [42, 44, 87]. При фокальной

височной эпилепсии по сравнению с группой пациентов с лобной эпилепсией определяется более высокий уровень мобилизации усилий, уровень познавательного мотива деятельности и предикции закономерности результатов.

Коморбидность эпилепсии и эмоциональных расстройств может быть обусловлена целым рядом факторов: дисфункции нескольких нейромедиаторных систем, в частности серотонинергических, норадренергических, дофаминергических, ГАМКергических, глутаматных/аспарататных; структурные изменения в лобной, височной долях, в том числе миндалине, гиппокампе, энторинальной коре; функциональные и молекулярно-биологические изменения, в том числе нарушения связывания нейромедиаторов с 5HT 1A рецепторами в медиальных структурах височной доли, таламуса, поясной извилины; нарушение функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [112].

С нейрофизиологической позиции обсуждается связь аффективных нарушений при эпилепсии с локализацией патологического очага, в частности особую роль имеет височная (мезиотемпоральная) локализация эпилептогенного очага и вторичное снижение активности и дисфункция ассоциативных зон коры [8, 75]. При этом показатели тревоги в данной группе также являются высокими, что можно рассматривать как патологическую реакцию. Предполагается, что при отсутствии реализации мобилизованных психологических ресурсов в поведенческой сфере, высокий уровень тревоги и аутоагрессии может реализоваться в регрессивной форме в виде эпилептического приступа [11].

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.

Вышеописанные параметры были использованы в качестве объективных показателей деятельности нейрофизиологических механизмов в группе пациентов с фокальной эпилепсией, для анализа взаимодействия данных механизмы был применён метод корреляционного анализа с графическим представлением

выявленных взаимосвязей (корреляционные плеяды). Несмотря на дискуссионность вопроса, в литературе продемонстрировано, что увеличение числа и силы корреляционных взаимосвязей отражает степень сопряжения во взаимодействии физиологических механизмов, а нарушение их динамики отражает и позволяет оценить функциональные резервы обеспечения деятельности у пациентов [33, 92].

В фоновом состоянии определялось достоверно большее число корреляционных взаимосвязей у пациентов с фокальной эпилепсией по сравнению с группой контроля, а также у пациентов с неблагоприятным течением эпилепсии по сравнению с группой с относительно благоприятным течением. Большая сопряжённость в деятельности физиологических механизмов, рост внутрисистемной напряжённости [9] у пациентов с неблагоприятным течением в фоновом состоянии отражает значительное ограничение функциональных резервов в данной группе [165].

Охарактеризованное нами преобладание положительных корреляционных взаимосвязей между межполушарной когерентностью ЭЭГ, ВСР может отражать у пациентов с относительно благоприятным течением эпилепсии особенности взаимоотношений между нейрофизиологическими механизмами деятельности антиэпилептической и эпилептической систем, отражая снижение риска возникновения вторичной генерализации приступов. С другой стороны, отсутствие взаимосвязей между межполушарной когерентностью ЭЭГ, ВСР и преобладанием отрицательных корреляций у больных с неблагоприятным течением, говорит о нестабильности взаимоотношений эпилептической и антиэпилептической систем с возможностью вторичной генерализации и увеличения количества приступов [135].

Особенности взаимосвязи между нейрофизиологическими показателями в группе пациентов с относительно благоприятным и неблагоприятным течением фокальной эпилепсией позволяет говорить о специфике нейрофизиологических паттернов в данных группах.

Интересно, что при анализе степени сопряженности нейрофизиологических механизмов в группах пациентов с фокальной лобной и височной эпилепсией определяется избыточное число корреляционных взаимосвязей в группе больных лобной эпилепсией, то есть в данной группе выявляется потенциально большее ограничение функциональных резервов обеспечения поведенческой деятельности.

При анализе динамики корреляционных связей, показано, что при когнитивной нагрузке в группе с относительно благоприятным течением фокальной эпилепсии происходит нарастание сопряженности деятельности отдельных нейрофизиологических механизмов; при неблагоприятном течении заболевания данный феномен не возникает.

После когнитивной нагрузки число корреляций значительно снижается во всех исследуемых группах: возникает «релаксация» после когнитивной нагрузки.

Гипервентиляционная нагрузка достоверно увеличивает число корреляционных связей в группах пациентов с фокальной эпилепсией, с незначительным преобладанием их в группе с неблагоприятным течением заболевания по сравнению с группой 1; при этом после гипервентиляции в группе с неблагоприятным течением заболевания сохраняется большее число парных корреляций. Инертность включения в деятельность нейрофизиологических механизмов сохраняется в группе больных с фармакорезистентной эпилепсией на всех этапах моделируемых нагрузочных проб, отсутствует феномен посленагрузочной релаксации, что является специфической характеристикой данной группы исследуемых [57, 139].

Динамика корреляционных взаимосвязей у пациентов с фокальной лобной и височной эпилепсией проявляется высоким уровнем взаимосвязи нейрофизиологических показателей, как во время гипервентиляции, так и после неё у пациентов с фокальной лобной эпилепсией. В данной группе выявляется более высокий уровень сопряжения нейрофизиологических механизмов на всех этапах нагрузочных проб, в том числе после нагрузки, что может отражать значительное ограничение функциональных резервов.

Одной из основных задач данного исследования являлась оценка возможности предикции течения фокальной эпилепсии при использовании технологии машинного обучения.

В решении данной задачи нами был применен подход с классификацией пациентов: распределение исследуемых в группы с известными характеристиками динамики приступов на основе преимущественно нейрофизиологических показателей и метода ИНС. Было проведено решение следующих задач: 1) краткосрочное прогнозирование клинического течения фокальной эпилепсии на основе комплекса как нейровизуализационных, так и нейрофизиологических показателей; 2) прогнозирование течения заболевания в избирательно выделенных группах пациентов с фокальной лобной и фокальной височной эпилепсией; 3) прогнозирование психофизиологических особенностей у пациентов с фокальной эпилепсией на основе результативности теста Шульте (таблицы Козыревой).

Для решения данных задач создавался набор ИНС с отбором сетей, имеющих оптимальные характеристики в обучающей, контрольной, тестовой выборках; в целом данные задачи были решены удовлетворительно.

В первую очередь следует отметить, что сочетание комплекса нейровизуализационных и нейрофизиологических показателей позволяет значительно улучшить возможности краткосрочного прогнозирования течения фокальной эпилепсии; что может быть реализовано, однако, за счёт значительного расширения исследуемых нейрофизиологических показателей. При этом наибольшее значение в решении задачи прогнозирования имеют данные нейровизуализации, отражающие локализацию и характер эпилептогенного субстрата. На второе и третье место вышли соответственно нейрофизиологические корреляты когнитивного функционирования и данные спектрального анализа ЭЭГ.

Прогнозирование клинического течения избирательно для фокальных лобных и височных эпилепсией продемонстрировало следующие особенности: алгоритм прогнозирования течения фокальной лобной эпилепсии (с оценкой

специфичности и чувствительности в выделении неблагоприятного течения) имеет высокую чувствительность, но низкую специфичность, что может отражать гетерогенность форм лобной эпилепсии, и вовлечение различных нейрофизиологических механизмов в патологические и компенсаторно-приспособительные феномены. При височной эпилепсии, напротив, определяется высокая специфичность диагностики неблагоприятного течения заболевания, но более низкая чувствительность (18% вариантов неблагоприятного течения было ошибочно классифицировано как относительно благоприятное).

Наиболее значимыми показателями в прогнозе течения фокальной лобной эпилепсии оказались характеристики спектрального анализа ЭЭГ и функции когерентности ЭЭГ. Известно, что периодическое и продолженное диффузное замедление основного ритма, отражающееся как в спектральных характеристиках ЭЭГ, так и в показателях функции когерентности, при лобной эпилепсии коррелирует с большей частотой приступов, степени выраженности когнитивных нарушений и является одним из предикторов фармакорезистентности. Кроме того, в целом при лобной эпилепсии, как правило, определяется более высокий индекс эпилептиформной активности [20, 127].

В прогнозировании краткосрочного течения фокальной височной эпилепсии наибольшее значение имели характеристики когнитивного вызванного потенциала, отражающие нейрофизиологические корреляты опознания стимула и принятия решения по отношению к нему; второе место занимали показатели функции когерентности ЭЭГ. В формировании эпилептического очага, при височной эпилепсии закономерно вовлекаются ассоциативные зоны, дисфункция которых приводит к когнитивным изменениям, что отражается в показателях потенциала P300 [14, 92, 129, 218]. Функция когерентности ЭЭГ сигнала имеет широкие варианты интерпретации: от коррелята отдельных нейрофизиологических процессов до описания напряжённости функционирования корковых механизмов. Вместе с тем данная группа показателей может отражать пространственную распространённость колебаний

различных спектральных диапазонов; то есть тенденцию к диффузному замедлению и/или мультирегиональности эпилептиформных феноменов [25].

Оценка психофизиологических особенностей и результативности моделируемой целенаправленной деятельности в исследуемых группах позволяет объективно оценить возможности когнитивного функционирования пациентов. Важно, что пациенты с лобной и височной эпилепсией не продемонстрировали различий в представленных группах с высокой или низкой результативностью теста, что отражает возможности включения различных стратегий решения задач как в компенсаторные процессы, так и патологические реакции при данных типах фокальных эпилепсий. Вместе с тем низкая результативность поведения была ассоциирована с неблагоприятным течением заболевания, что соответствует данным литературы [34, 40].

Интересно, что в решении задачи определения психофизиологических особенностей в группе пациентов с фокальной эпилепсией на первое место вышли показатели вегетативного обеспечения деятельности и когнитивного вызванного потенциала, отражающего деятельность механизмов, специфичных по отношению к предлагаемой задаче: распознавание чисел на экране компьютера и быстрое принятие решения о реакции в виде нажатия на клавишу (зрительно-пространственные и исполнительные функции). В то же время дифференцированный подход к типам эпилепсий продемонстрировал у пациентов с фокальной височной эпилепсией большую роль спектральных характеристик в успешной реализации данной задачи, а в группе пациентов с лобной эпилепсией – роль механизмов вегетативного обеспечения.

Таким образом, комплексный подход в интерпретации клинико-функциональных особенностей пациентов с различным вариантом течения фокальной эпилепсии позволяет определить различия не только по отдельным нейрофизиологическим параметрам, но и оценить специфические для различных вариантов течения, а также лобной и височной эпилепсии паттерны взаимосвязи нейрофизиологических показателей.

Применение валидного набора нейрофизиологических показателей позволяет в комплексе с данными нейровизуализации подойти к решению задачи краткосрочного прогнозирования течения фокальной лобной и височной эпилепсии, а также к описанию системных клинико-нейрофизиологических коррелятов успешности когнитивного функционирования у пациентов.

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 внутриполушарной 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 относительно 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 СОКРАЩЕНИЙ

- АЭП – антиэпилептический препарат
- ВКСП – вызванный кожный симпатический потенциал
- ВСП – вариабельность сердечного ритма
- ГВ – гипервентиляция
- ИН (SI) – индекс напряжения (стресс-индекс) регуляторных систем
- ИНС – искусственная нейронная сеть
- КЖ – качество жизни
- МПЭЛ – международная противоэпилептическая лига (ILAE – International League Against Epilepsy)
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- СКО (SDNN) – среднее квадратичное отклонение динамического ряда кардиоинтервалов (standard deviation of normal to normal intervals)
- ЧСС – частота сердечных сокращений
- ЭЭГ – электроэнцефалография
- DFA – detrended fluctuation analysis (анализ колебаний сигнала с удалённым трендом)
- H – статистический критерий Краскела-Уоллиса
- HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale (Госпитальная шкала тревожности и депрессии)
- HF – мощность дыхательных волн в спектре ВСП
- LF – мощность медленных волн в спектре ВСП
- LQ – нижний квартиль
- Me – медиана
- MLP – multilayer perceptron (многослойный персептрон)
- RMSSD – квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательных пар интервалов NN (нормальных интервалов RR электрокардиограммы)
- TP – общая мощность спектральных составляющих ВСП
- U – статистический критерий Манна-Уитни

UQ – верхний квартиль

VLf – мощность очень низко частотной составляющей спектра ВСР

Z – стандартизированный показатель Манна-Уитни (U)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авакян, Г.Н. Эпидемиология эпилепсии и оптимизация медикаментозной терапии фокальных эпилепсий / Г.Н. Авакян. – Текст : визуальный // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2014. – №.6. – С. 3-5.
2. Айвазян, С.О. Современные методы лечения пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, доступные в РФ / С.О. Айвазян, Ю.С. Ширяев. – Текст : визуальный // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2016. – Т. 8, №1. – С.22-28.
3. Александров, М.В. Видео-ЭЭГ-мониторинг: диагностические возможности. Лекция 1. Техника и методика видео-ЭЭГ-мониторинга / М.В. Александров, А.А. Чухловин. – Текст : визуальный // Медицинский алфавит. – 2018. – №1 (14). – С. 51-56.
4. Алиев, Р.Р. Современные математические методы анализа мозговой активности / Р.Р. Алиев. – Текст : визуальный // Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии: материалы Международной конференции / под ред. Е.Л. Глориозова. – 2015. – С.367-371.
5. Анохин, П.К. Кибернетика функциональных систем: избранные труды / П.К. Анохин. – М.: Медицина, 1998. – 394 с. – Текст : визуальный.
6. Беляев, О.В. Рекомендации экспертного совета по нейрофизиологии Российской противоэпилептической лиги по проведению рутинной ЭЭГ / О.В. Беляев, Д.В. Самыгин. – Текст : визуальный // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2016. – Т. 8, № 4. – С. 99–108.
7. Блудов, А.А. Динамический анализ variability сердечного ритма / А.А. Блудов, В.А. Воронцов. – Текст : визуальный // Физиология человека. – 1998. – Т. 24, № 6. – С. 66-71. 7
8. Броди, М. Течение и рациональная терапия эпилепсии / М. Броди. – Текст : визуальный // Междунар. неврол. журн. – 2005. – № 4: 72-83.
9. Булатецкий, С.В. Применение метода корреляционных плеяд в изучении особенностей системной организации и продуктивности психофизиологических процессов у курсантов с разной успешностью профессионального обучения / С.В.

Булатецкий, А.С. Марков. – Текст : визуальный // Российский научный журнал. – 2015. – № 6 (49). – С. 150-156.

10. Вайчене-Магистрис, Н. Острые симптоматические судорожные приступы / Вайчене-Магистрис Н. – Текст : визуальный // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2011. – Т.3, №4. – С.42-44

11. Вассерман, Л.И. Психологическая структура качества жизни больных эпилепсией / Л.И. Вассерман, В.А. Михайлов, С.Д. Табулина. – СПб.: Психоневрологический институт им.В.М.Бехтерева, 2008. – 22 с. – Текст : визуальный.

12. Вегетативные ВП (кожные симпатические ВП): оценка сегментарного и надсегментарного звеньев вегетативной нервной системы / Гнездицкий В.В. Атлас по вызванным потенциалам мозга / В.В. Гнездицкий, О.С. Корепина. – Москва, 2011. – Глава 11. – Текст : визуальный.

13. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика / А.М. Вейн [и др.]; под ред. А.М. Вейна. – М.: Мед. информ. агентство, 2000. – 752 с. – Текст : визуальный.

14. Взаимосвязь когнитивных и аффективных расстройств с генерализованными и фокальными типами эпилепсии / Е.А. Народова, Н.А. Шнайдер, В.В. Народова [и др.]. – Текст : визуальный // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2018. – Т. 15, № 1. – С. 96-103.

15. Визуализация эпилептогенных поражений головного мозга у детей / под ред. А.А. Алиханова. – Москва, 2009. – 272 с. – Текст : визуальный.

16. Власов, П.Н. Анализ «затраты-эффективность» при лечении «новыми» противоэпилептическими препаратами / П.Н. Власов, Н.В. Орехова. – Текст : визуальный // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – Т. 111, № 10. – С. 39-43.

17. Влияние эпилептических приступов на сердечный ритм и проводимость : литературный обзор / Ю.В. Рублева, М.Б. Миронова, Т.М. Красильщикова, С.Г. Бурд. – Текст : визуальный // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2017. – Т. 9, №3. – С. 50-61.

18. Воробьева, О.В. Фармакотерапия депрессии, ассоциированной с эпилепсией / О.В. Воробьева. – Текст : визуальный // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 32. – С. 56-62.

19. Гафуров, Б.Г. Кардиоваскулярные расстройства у больных эпилепсией / Б.Г. Гафуров, Н.Д. Абдурахманова, Б.С. Бусаков. – Текст : визуальный // Медицинский альманах. – 2009. – № 4 (9). – С. 186-189.

20. Гейбатова, Л.Г. Лобнодолевая префронтальная эпилепсия. Механизмы эпилептогенеза и противоэпилептической защиты: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.11 - Нервные болезни / Л.Г. Гейбатова. – Москва, 2013. – 26 с. – Текст: визуальный.

21. Гехт, А.Б. Качество жизни больных эпилепсией / А.Б. Гехт. – Текст : визуальный // Эпилепсия – диагностика, лечение, социальные аспекты: материалы международной конференции. – М., 2005. – С. 120-124.

22. Гехт, А.Б. Эпидемиология и фармакоэкономические аспекты эпилепсии / А.Б. Гехт. – Текст : визуальный // Эпилепсия: медико-социальные аспекты, диагностика и лечение: материалы Междунар. конф. / под ред. Е.И. Гусева и А.Б. Гехт. – М., 2004. – С. 129-134.

23. Гнездицкий, В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике / В.В. Гнездицкий. – М.: МЕДпресс, 2004. – С. 65–78. – Текст : визуальный.

24. Гордеев, С.А. Применение метода эндогенных связанных с событиями потенциалов мозга Р300 для исследования когнитивных функций в норме и клинической практике / С.А. Гордеев. – Текст : визуальный // Физиология человека. – 2007. – Т. 33, № 2. – С. 121–133.

25. Гребенюк, О.В. Когерентные отношения ритмов ЭЭГ при смене функциональных состояний у взрослых с локально обусловленной эпилепсией / О.В. Гребенюк, В.М. Алифирова, М.В. Светлик. – Текст : визуальный // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2013. – № 5 (80). – С. 71-77.

26. Гуляев, С.А. Современные аспекты эпидемиологии эпилепсии / С.А. Гуляев, И.В. Архипенко, А.А. Овчинникова. – Текст : визуальный // Русский журнал детской неврологии. – 2011. – № 6. – С. 11-18.

27. Гусев, Е.И. Неврология и нейрохирургия. Клинические рекомендации / Е.И. Гусев, А.Н. Коновалов, А.Б. Гехт. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 368 с. – Текст : визуальный.

28. Деряга, И.Н. Кожный симпатический вызванный потенциал и электроэнцефалография в оценке центрального звена вегетативной регуляции и организации эпилептических систем при височно-долевой и лобно-долевой эпилепсии: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.11 - Нервные болезни / И.Н. Деряга. – Москва, 2012. – 24 с. – Текст : визуальный.

29. Дифференциальный диагноз: мигрень с аурой и затылочная эпилепсия / О.Е. Зиновьева, Е.Г. Роговина, Г.Г. Торопина [и др.]. – Текст : визуальный // Неврологический журнал. – 2012. – Т. 17, № 6. – С. 38-45.

30. Докукина, Т.В. Картирование показателей когерентности ЭЭГ при эпилепсии / Т.В. Докукина, Н.Н. Мисюк, А.П. Клюев. – Текст : визуальный // Вестн. клинич. нейрофизиологии. – 2015. – № 3. – С. 6–14.

31. Дубров, А.М. Многомерные статистические методы / А.М. Дубров, В.С. Мхитарян, Л.И. Трошин. – М.: Финансы и статистика, 2000. – 352 с. – Текст : визуальный.

32. Евстигнеев, В.В. Качество жизни - индикатор эффективности сочетанной терапии эпилепсии низкими дозами антиконвульсантов и транскраниальной магнитной стимуляции / В.В. Евстигнеев, О.В. Кистень. – Текст : визуальный // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2012. – Т. 4, №3. – С. 41-47.

33. Жаднов, В.А. Физиологические основы синдрообразования в неврологии на примере эпилепсии / В.А. Жаднов, М.М. Лапкин, А.С. Стариков. – Текст : визуальный // Российский медико-биологический вестник им. акад. И. П. Павлова. – 2001. – № 3-4. – С. 104–113.

34. Жаднов, В.А. Физиологические основы синдрообразования в неврологии на примере эпилепсии: дис. ... д-ра мед. наук / В.А. Жаднов. – Рязань, 2000. – 341 с. – Текст : визуальный.

35. Жарикова, А.В. Возможности применения когнитивного вызванного потенциала P300 в клинической практике / А.В. Жарикова, В.В. Пономарев. –

Текст : визуальный // ВЕСЦІ Нацыянальнай Акадэміі Навук Беларусі. – 2012. – № 2. – С. 105-116.

36. Жусупова, А.Т. Факторы, влияющие на качество жизни больных с эпилепсией / А.Т. Жусупова, Б.Д. Турузбекова. – Текст : визуальный // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. – 2016. – №3. – С. 29-32.

37. Русалов, В. М. Опросник структуры темперамента / В.М. Русалов. – М.: IPРАН, 1990. – Текст : визуальный.

38. Зенков, Л.Р. Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии): руководство для врачей / Л.Р. Зенков. – 8-е изд. – М. : МЕДпрессинформ, 2017. – 360 с. – Текст : визуальный.

39. Зорин, Р.А. Прогнозирование особенностей течения эпилепсии на основе комплекса физиологических показателей / Р.А. Зорин, В.А. Жаднов, М.М. Лапкин. – Текст : визуальный // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2017. – Т. 9, №4. – С. 12-19.

40. Зорин, Р.А. Сравнительный анализ механизмов эффективности целенаправленной деятельности у здоровых людей и больных эпилепсией и прогнозирование течения заболевания: дис. д-ра мед. наук / Р.А. Зорин. – Рязань, 2017. – Текст : визуальный.

41. Зорин, Р.А. Физиологические механизмы моделируемой целенаправленной деятельности у больных эпилепсией / Р.А. Зорин, В.А. Жаднов, М.М. Лапкин. – Текст : визуальный // Физиология человека. – 2016. – № 3. – С. 110-119.

42. Иваницкий, А.М. Естественные науки и проблема сознания / А.М. Иваницкий. – Текст : визуальный // Вестник Российской академии наук. – 2004. – Т. 74, № 8. – С. 716–723.

43. Инновационные методы диагностики и лечения эпилепсии / В.А. Калинин, И.Е. Повереннова, А.В. Якунина, Е.М. Бекетова. – Текст : визуальный // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2017. – Т. 13, № 1. – С. 143-147.

44. Исследование заболеваемости и распространенности эпилепсии в Минске / Т.В. Докукина, Т.С. Голубева, И.В. Матвейчук [и др.]. – Текст : визуальный // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2014. – № 2. – С. 29-33.

45. Калинин, В.А. Закономерности течения эпилепсии в разные возрастные периоды / В.А. Калинин, А.В. Якунина, И.Е. Повереннова. – Текст : визуальный // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2015. – № S1. – С.26-30.
46. Калинин, В.А. Клинико-электрофизиологические особенности и течение эпилепсии в различных возрастных группах: дис. д-ра мед. наук / В.А. Калинин. – Саратов, 2015. – Текст : визуальный.
47. Калининченко, В.Д. Опыт исследования когнитивного потенциала P300 в детской эпилептологии / В.Д. Калининченко, Л.В. Черенкова. – Текст : визуальный // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. – № 5. – С. 15–16.
48. Каплан, Р. Основные концепции нейронных сетей / Р. Каплан. – Новосибирск: Вильямс, 2001. – 288 с. – Текст : визуальный.
49. Карасев, Р.П. Соотношение психодинамических характеристик и показателей функциональной латерализации в системной организации целенаправленного поведения человека при различных уровнях психоэмоционального напряжения: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Р.П. Карасев. – Рязань, 2009. – 24 с. – Текст : визуальный.
50. Карлов, В.А. Учение об эпилептической системе. Заслуга отечественной научной школы / В.А. Карлов. – Текст : визуальный // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2017. – Т. 9, №3. – С. 76-85.
51. Киссин, М.Я. Возможно ли сочетание эпилепсии и шизофрении? Связь между гениальностью и безумием / М.Я. Киссин, Е. Моисеева. – Текст : визуальный // Русский журнал детской неврологии. – 2016. – Т. 11, № 2. – С. 65-67.
52. Классификация эпилепсии Международной противоэпилептической лиги: пересмотр и обновление 2017 года / Г.Н. Авакян, Д.В. Блинов, А.В. Лебедева [и др.]. – Текст : визуальный // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2017. – Т. 9, № 1. – С. 6–25.
53. Ковалева, И.Ю. Выбор альтернативной монотерапии при эпилепсии / И.Ю. Ковалева. – Текст : визуальный // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2015. – Т. 7, №4. – С. 50-57.

54. Корнилова, С.В. Факторы риска общественно опасного поведения больных эпилепсией / С.В. Корнилова. – Текст : визуальный // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2009. – № 35. – С. 95-101.

55. Котов, А.С. К вопросу об идиопатических генерализованных и криптогенных фокальных эпилепсиях у подростков и молодых взрослых / А.С. Котов, Н.В. Толстова. – Текст : визуальный // Неврологический журнал. – 2012. – Т. 17, № 1. – С. 21-24.

56. Котов, А.С. Предикторы фармакорезистентности эпилепсии у взрослых / А.С. Котов. – Текст : визуальный // Клиническая неврология. – 2012. – Т. 6, № 1. – С. 25-30.

57. Кривоногова, Е.В. Особенности характеристик акустического когнитивного вызванного потенциала при успешном биоуправлении параметрами ритма сердца у подростков арктического региона России / Е.В. Кривоногова. – Текст : визуальный // Экология человека. – 2016. – № 1. – С. 26-31.

58. Крылова, А.А. Практикум по общей, экспериментальной и прикладной психологии / А.А. Крылова, С.А. Маничева. – СПб.: Питер, 2000. – 560 с. – Текст : визуальный.

59. Кудрявцева, С.В. Эпилепсия в сочетании эпилептических приступов с вегетативными пароксизмами: дис. канд. мед. наук: 14.00.13 / С.В. Кудрявцева. – Москва, 2006. – Текст : визуальный.

60. Лесик, О.О. Системный подход и гендерные аспекты эпилепсии / О.О. Лесик, В.А. Жаднов. – Текст : визуальный // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2017. – Т.25, №1. – С. 118-132.

61. Лурия, А.Р. Нейропсихологические симптомы поражения медиальных отделов мозга / А.Р. Лурия, Е.Д. Хомская. - Текст (визуальный) : непосредственный // Глубинные структуры мозга. - Москва: Наука, 1969. -Т. 1.

62. Мантрова, Н.Н. Методическое руководство по психофизиологической и психологической диагностике / Н.Н. Мантрова. – Иваново: ООО "Нейрософт", 2007. – 216 с. – Текст (визуальный)

63. Мезенцева, Л.В. Математическое моделирование в биомедицине / Л.В. Мезенцева, С.С. Перцов. – Текст : визуальный // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – Т. 20, № 1. – С. 11.

64. Меликян, Э.Г. Показатели качества жизни у больных эпилепсией пожилого возраста / Э.Г. Меликян, А.Б. Гехт. – Текст : визуальный // Клиническая геронтология. – 2011. – Т. 17, № 7-8. – С. 15-19.

65. Мельникова, Т.С. Анализ электроэнцефалограмм у больных эпилепсией в период ремиссии припадков / Т.С. Мельникова, Т.А. Рогачева. – Текст : визуальный // Рос. психиатр. журн. – 2015. – № 3. – С. 58–62.

66. Мельникова, Т.С. Межполушарные связи симметричных корковых зон по данным когерентного анализа электроэнцефалограммы у женщин с эпилепсией / Т.С. Мельникова, Е.В. Железнова. – Текст : визуальный // Доктор. ру. Неврология Психиатрия. – 2018. – № 1 (145). – С.44-47.

67. Метод флуктуационного анализа ЭЭГ в задачах контроля напряжённых состояний человека-оператора / А.В. Алпатов, С.П. Вихров, Р.А. Зорин, М.М. Лапкин. – Текст : визуальный // Биотехносфера. – 2013. – Т. 26, № 26. – С. 54-60.

68. Михайлов, В.В. Эпилепсия у женщин: социально-психологический аспект, качество жизни, вопросы семейной реабилитации / В.В. Михайлов, С.А. Громов, Е.С. Ерошина. – Текст : визуальный // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2007. – Т. 107, № 1. – С. 91-93.

69. Морозова, М.А. Внутрислошарная когерентность ЭЭГ в зависимости от клинических проявлении височной эпилепсии у детей / М.А. Морозова, Н.К. Благодсконова. – Текст : визуальный // Физиология человека. – 2007. – Т. 33, № 4. – С. 18-23.

70. Мухин, К.Ю. Формирование когнитивных и психических нарушений при эпилепсии: роль различных факторов, связанных с заболеванием и лечением (обзор литературы и описания клинических случаев) / К.Ю. Мухин, О.А. Пылаева. – Текст : визуальный // Русский журнал детской неврологии. – 2017. – Т. 12, № 3. – С. 7-33.

71. Мухин, К.Ю. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия / К.Ю. Мухин, А.С. Петрухин, М.Б. Миронов. – Москва, 2008. – 223 с. – Текст : визуальный.

72. Новые международные классификации эпилепсий и эпилептических приступов Международной лиги по борьбе с эпилепсией / Е.Д. Белоусова, Н.Н. Заваденко, А.А. Холин, А.А. Шарков. – Текст : визуальный // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 7. – С. 99-106

73. Опыт применения пролонгированного вальпроата в виде гранул у взрослых пациентов с фокальными формами эпилепсии (по результатам проведенного наблюдения в учреждениях здравоохранения амбулаторной сети г. Москвы) / С.Г. Бурд, А.В. Лебедева, И.Ю. Артемова [и др.]. – Текст : визуальный // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2012. – Т. 4, №2. – С. 56-66.

74. Особенности симптоматической эпилепсии и другие неврологические нарушения у детей с лиссэнцефалией / В.И. Гузева, И.В. Охрим, В.Р. Касумов [и др.]. – Текст : визуальный // Бюллетень сибирской медицины. – 2018. – Т. 17, № 1. – С. 45–52.

75. Отражение адаптивных перестроек мозга человека при нарушении церебральных функций в параметрах межполушарной асимметрии когерентности ЭЭГ / Г.Н. Болдырева, И.С. Добронравова, Е.В. Шарова, Л.А. Жаворонкова. – Текст : визуальный // Журнал высшей нервной деятельности. – 1993. – Т. 43, № 2. – С. 256–262.

76. Оценка нейрофизиологических параметров и тонуса автономной нервной системы у пациентов с мигренью при эпилепсии / Н.Д. Сорокина, Г.В. Селицкий, А.В. Цагашек, А.С. Жердева. – Текст : визуальный // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2018. – Т. 10, №2. – С. 26-34.

77. Оценка показателей качества жизни в диспансерной группе больных эпилепсией / Г.Н. Бельская, Пономарева И.В., Лузанова Е.И., О.А. Гузь. – Текст : визуальный // Вестник Челябинской областной клинической больницы. – 2016. – № 2 (32). – С. 75-79.

78. Патент №2433784 Российская Федерация, МПК А61В 5/0476(2006.01). Способ оценки степени тяжести эпилепсии, осложненной органической энцефалопатией: №2009149013/14, 2009.12.28: заявл. 2009.12.28 : 2011.11.20 / Корсакова Е.А., Хоршев С.К., Баранцевич Е.Р.; патентообладатель: Государственное учреждение "Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева" (НИПИ им. В.М. Бехтерева) (RU). – Текст : визуальный.

79. Патент №2738583 Российская Федерация, МПК А61В 5/0476(2006.01), G06F 17/10(2006.01). Способ диагностики фокальной эпилепсии на основе анализа электроэнцефалограммы: № 2020115725: заявл. 2020.05.13 : опубл.: 2020.12.14 / Зорин Р.А., Лапкин М.М., Алпатов А.В., Медведева Ю.И.; патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). – Текст : визуальный.

80. Пашнин, А.Г. Нейрофизиологические методы диагностики и лечение эпилепсии у фармакорезистентных больных с помощью ММ-терапии (клинико-экспериментальное исследование) : дис. канд. мед. наук / А.Г. Пашнин. – Москва, 2007. – Текст : визуальный.

81. Повереннова, В.В. Организация помощи больным эпилепсией в условиях специализированного противэпилептического центра (на примере Самарской области): автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.В. Повереннова; Саратов. гос. мед. ун-т. – Саратов, 2004. – Текст : визуальный.

82. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «Мираж») / В.Н. Амирджанова, Д.В. Горячев, Н.И. Коршунов [и др.]. – Текст : визуальный // Научно-практическая ревматология. – 2008. – №1. – С. 36.

83. Последствия ЧМТ – нейрофизиологические закономерности эпилептогенеза у больных с посттравматической височной эпилепсией / В.П. Берснев, Т.С. Степанова, С.В. Кравцова, В.Р. Касумов. – Текст : визуальный //

Поленовские чтения: материалы XVI научно-практической конференции. – 2017. – С.29.

84. Прогнозирование и дистанционный мониторинг эпилептических припадков на основе изменений вегетативной регуляции и двигательной активности / Г.С. Лебедев, А.В. Нагорняк, И.А. Шадеркин, А.И. Шадеркина. – Текст : визуальный // Журнал телемедицины и электронного здравоохранения. – 2020. – Т. 6, № 2. – С. 10-16.

85. Пятков, А.А. Дизрегуляция вегетативных функции в условиях измененных циркадных ритмов у лиц, работающих в ночное время: автореф. дис. канд. мед. наук / А.А. Пятков. – Москва, 2015. – Текст : визуальный.

86. Разработка и внедрение комплексной диагностики состояний высших психических функции и сердечно-сосудистой системы у больных фармакорезистентной эпилепсией / В.П. Берснев, Е.Л. Кан, В.Р. Касумов [и др.]. – Текст : визуальный // Современные принципы комплексного лечения, реанимации и реабилитации больных с заболеваниями и травмами нервной системы: сборник научных трудов, посвященных 90-летию со дня рождения основателя нейрохирургической службы Красноярского края, доктора медицинских наук, почетного профессора КрасГМУ Дралюк Нины Семеновны / под ред. П.Г. Шнякина, Н.В. Исаевой, М.Г. Дралюк. – Красноярск, 2015. – С. 129-132.

87. Репродуктивный потенциал женщин, страдающих эпилепсией / И.А. Жидкова, В.А. Карлов, Ю.Б. Кунькина [и др.]. – Текст : визуальный // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2009. – Т. 109, № 11. – С. 31-36.

88. Сереженко, Н.П. Научное обоснование выбора оптимального математического обеспечения для анализа биоэлектрической активности мозга в норме и патологии: автореф. дис. канд. мед. наук: 05.13.01 - Системный анализ, управление и обработка информации (по отраслям) / Н.П. Сереженко. – Воронеж, 2009. – 20 с. – Текст : визуальный.

89. Сивакова, Н.А. Патоморфоз фокальной эпилепсии и его нейрофизиологические корреляты / Н.А. Сивакова, Е.А. Корсакова, Л.В.

Липатова. – Текст : визуальный // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2018. – Т. 10, №1. – С. 6-13.

90. Совецание экспертного совета по эпилептологии «Трудности в лечении пациентов с эпилепсией в России» / А.В. Лебедева, В.А. Карлов, Е.Д. Белоусова [и др.]. – Текст : визуальный // Журнал неврологии и психиатрии. – 2014. – № 4, вып. 2. – С. 89-96.

91. Современные представления о характере и патогенезе когнитивных нарушений у больных эпилепсией / Г.Г. Торопина, Г.А. Арина, А.Л. Зенкова [и др.]. – Текст : визуальный // Неврологический журнал. – 2014. – № 3. – С. 36-49.

92. Специфика функционирования афферентных и ассоциативных механизмов у практически здоровых лиц и больных эпилепсией с различной результативностью деятельности / Р.А. Зорин, В.А. Жаднов, М.М. Лапкин, Н.А. Куликова. – Текст : визуальный // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2016. – Т. 24, № 4. – С. 56-66.

93. Татаренко, С.А. Эпилепсия как фактор возрастных инволюционных механизмов центральной вегетативной регуляции / С.А. Татаренко, Б.Н. Бейн. – Текст : визуальный // Медицинский альманах. – 2015. – № 4 (39). – С. 162-165.

94. Терян, Р.А. Электрокардиографические изменения у пациентов с эпилепсией во время приступа, выявленные с помощью петлевого кардиомонитора: дис. канд. мед. наук / Р.А. Терян. – Москва, 2019. – Текст : визуальный.

95. Токарева, Н.Г. Эпилепсия : клинико-психологический аспект / Н.Г. Токарева, Е.В. Железнова. – Текст : визуальный // The Journal of scientific articles “Health and Education Millennium”. – 2017. – Vol. 19, № 2. – P. 42-45.

96. Тюменкова, Г.В. Стигматизация и дискриминация больных эпилепсией / Г.В. Тюменкова, А.А. Портнова, З.И. Кекелидзе. – Текст : визуальный // Российский психиатрический журнал. – 2005. – №4. – С. 51-57.

97. Усюкина, М.В. Клинико-нейрофизиологические механизмы агрессивного поведения у лиц с органическим расстройством личности эпилептической

природы / М.В. Усюкина, Т.А.Шахбази. – Текст : визуальный // Социальная и клиническая психиатрия. – 2016. – Т. 26, № 4. – С. 18-25.

98. Факторы патоморфоза фокальных эпилепсий в старшей возрастной группе / М.Г. Амирханян, А.С. Котов, А.В. Шаталин, Ю.В. Елисеев. – Текст : визуальный // Клиническая геронтология. – 2017. – №11-12. – С.3-10.

99. Фрактально-флуктуационный анализ нелинейных компонентов сердечного ритма для параметризации функционального состояния человека / М.М. Лапкин, С.П. Вихров, А.В. Алпатов, М.Ю. Митрофанова. – Текст : визуальный // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2012. – Т. 20, № 2. – С. 96–106.

100. Характеристика больных с фокальной эпилепсией и феноменом вторичной билатеральной синхронизации на ЭЭГ (Клиническое исследование) / М.А. Ямин, И.В. Черникова, О.В. Беляев, Д.В. Самыгин. – Текст : визуальный // Вестник ВолГМУ. – 2018. – № 3(67). – С. 107-111.

101. Харченко, А.А. Математическое моделирование кластерной синхронизации и интегральных характеристик сети с приложением к нейронным ансамблям мозга: автореф. дис. канд. физико-математических наук: 05.13.18 / А.А. Харченко. – Саратов, 2019. – Текст : визуальный.

102. Холин, А.А. Эпилептический статус в младенческом и раннем детском возрасте: автореф. дис. д-ра мед. наук / Российский государственный медицинский университет. – Москва, 2010. – Текст : визуальный.

103. Хомская, Е.Д. Нейропсихология / Е.Д. Хомская.- 4-е изд. - СПб.: Питер, 2005. –496 с. – Текст (визуальный) : непосредственный.

104. Чадаев, В.А. ЭЭГ-симптоматические формы эпилепсии, индуцированные дисплазиями головного мозга у детей: автореф. дис. канд. мед. наук / В.А. Чадаев; Рос. гос. мед. ун-т МЗ РФ. – Москва, 2004. – Текст : визуальный.

105. Шнайдер, Н.А. Видеомониторинг электроэнцефалографии при эпилепсии / Н. А. Шнайдер. – Текст : визуальный // Сиб. мед. обозрение. – 2016. – № 2 (98). – С. 93-105.

106. Экспериментальная и клиническая эпилептология / Г.Н. Авакян, О.Л. Бадалян, С.Г. Бурд [и др.]. – Текст : визуальный // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2010. – Т. 2, № 4. – С. 41-54.

107. Электро-клиническая характеристика больных симптоматической фокальной эпилепсией с феноменом вторичной билатеральной синхронизации на ЭЭГ / К.Ю. Мухин, М.Б. Миронов, М.Д. Тысячина [и др.]. – Текст : визуальный // Русский журнал детской неврологии. – 2006. – Т. 1, вып. 1. – С. 6–17.

108. Эпилепсия и функциональная организация вегетативной нервной системы / В.А. Карлов, В.В. Гнездицкий, И.Н. Деряга, М.А. Глейзер. – Текст : визуальный // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – Т. 113, № 8. – С. 4-9.

109. Эпилепсия: классификация ремиссий припадков и болезни, их клинико-психолого-нейро-физиологические обоснования. Вопросы диагностики и фармакотерапии / С.А. Громов, Н.А. Сивакова, Е.А. Корсакова, М.Ф. Катаева. – Текст : визуальный // Обзорение психиатрии и медицинской психологии. – 2017. – № 3. – С. 24-40.

110. Эпилепсия у детей: течение, прогноз и вопросы реабилитации / В.Ф. Прусаков, С.Н. Сивкова, М.В. Белоусова, М.А. Уткузова. – Текст : визуальный // Практическая медицина. – 2009. – № 6 (38). – С. 27-30.

111. Ямин, М.А. Эффективность леветирацетама в качестве дополнительной терапии у больных фокальной эпилепсией с феноменом вторичной билатеральной синхронизации / М.А. Ямин, И.В. Черникова. – Текст : визуальный // Вестник ВолгГМУ. – 2018. – № 1(65). – С. 71-73.

112. Aging, physical activity, and cognitive processing: an examination of P300 / K. McDowell, S. Kerick, D.L. Santa Maria, B. Hatfield. – Text : visual // Neurobiology of aging. – 2003. – Vol. 24, № 4. – P. 597-606.

113. Analysis of heart rate variability-related indexes in the interictal period in patients with focal epilepsy / Yun-Li Yu, Na-Na Li, Meng-Ting Shi, Hong-Juan Lu. – Text : visual // Life Sci. – 2018. – Vol. 209. – P. 403-408.

114. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy in the elderly: A systematic review and network meta-analysis / S. Lattanzi, M. Silvestrini, F. Brigo [et al.]. – Text : visual // *Epilepsia*. – 2019. – Vol. 60, № 11. – P. 2245-2254.
115. Antiepileptic monotherapy in newly diagnosed focal epilepsy / S. Lattanzi, G. Zaccara, F. Giovannelli [et al.]. – Text : visual // *Acta Neurol Scand*. – 2019. – Vol. 139, № 1. – P. 33-41.
116. Application of Counter-propagation Artificial Neural Networks in Prediction of Topiramate Concentration in Patients with Epilepsy / M. Jovanović, Dragoslav Sokić, Iztok Grabnar [et al.]. – Text : visual // *J Pharm Pharm Sci*. – 2015. – Vol. 18, № 5. – P. 856-6.
117. Artificial neural networks in neurosurgery / P. Azimi, H.R. Mohammadi, E. C. Benzel, S. Shahzadi. – Text : visual // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2015. – Vol. 86, № 3. – P. 251-6.
118. Atasoy, Selen. Human brain networks function in connectome-specific harmonic waves / S. Atasoy, I. Donnelly, J. Pearson. – Text : visual // *Nature communications*. – 2016. – Vol. 7. – P. 10340.
119. Australian WHOQoL instruments: User's manual and interpretation guide / B. Murphy, H. Herrman, G. Hawthorne, T. Pinzone; Australian WHOQoL Field Study Centre. – Melbourne, Australia, 2000. – Text : visual.
120. Autonomic epileptic seizures, autonomic effects of seizures, and SUDEP / B. Moseley, L. Bateman, J. J. Millichap [et al.]. – Text : visual // *Epilepsy Behavior*. – 2013. – Vol. 26, № 3. – P. 375-385.
121. Avanzini, G. Systemic epilepsy: a pathophysiological hypothesis / G. Avanzini, P. Manganotti, S. Meletti. – Text : visual // *Epilepsy*. – 2012. – Vol. 53. – P. 771-778.
122. Basharpur, Sajjad. EEG coherence in theta, alpha, and beta bands in frontal regions and executive functions / S. Basharpur, F. Haidari, P. Molavi. – Text : visual // *Appl Neuropsychol Adult*. – 2019. – Jul 7. – P.1-8.

123. Baumgartner, Christoph. Seizure detection using scalp-EEG / C. Baumgartner, J. P. Koren. – Text : visual // *Epilepsia*. – 2018. – Vol. 59 (Suppl 1). – P. 14-22.
124. Brodie, M.J. Combining antiepileptic drugs / M.J. Brodie, G.J. Sills. – Text : visual // *Rational polytherapy*. – 2011. – Vol. 20. – P. 369-375.
125. Brodie, M.J. Pharmacological Treatment of Drug-Resistant Epilepsy in Adults: a Practical Guide / M.J. Brodie. – Text : visual // *Curr. Neurol. Neurosci Rep.* – 2016. – Vol. 16, № 9. – P. 82.
126. Bruno, E. Pre-ictal heart rate changes: A systematic review and meta-analysis / E. Bruno, A. Biondi, M.P. Richardson. – Text : visual // *Seizure*. – 2018. – Vol. 55. – P. 48–56.
127. Buzsaki, G. Rhythms of the brain / G. Buzsaki. – New York: Oxford University Press, 2006. – 462 p. – Text : visual.
128. Chong, D.J. Ictal fear: Associations with age, gender, and other experiential phenomena / D.J. Chong, P. Dugan; EPGP Investigators. – Text : visual // *Epilepsy Behav.* – 2016. – Vol. 62. – P. 153-8.
129. Chronic vagus nerve stimulation increases the latency of the thalamocortical somatosensory evoked potential / D.K. Naritoku, A. Morales, T.L. Pencek, D. Winkler. – Text : visual // *Pacing Clin Electrophysiol.* – 1992. – Vol.15. – P. 1572–1578.
130. Clinical Usefulness of Intraoperative Motor-Evoked Potential Monitoring during Temporal Lobe Epilepsy Surgery / Dae Lim Ku, , Won Gu Lee, Seung Chyul Hong, , Dae Won Seo. – Text : visual // *J Clin Neurol.* – 2019. – Vol. 15, № 3. – P. 285-291.
131. Clobazam monotherapy for focal or generalized seizures / R. Arya, N. Giridharan, V. Anand, S.K. Garg. – Text : visual // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2018. – Vol. 11, № 7. – P. CD009258.
132. De Curtis, M. Initiation, propagation, and termination of partial (focal) seizures / M. de Curtis, M. Avoli. – Text : visual // *Cold Spring Harb Perspect Med.* – 2015. – Vol. 5. – P. a022368.

133. Detection of Focal and Non-Focal Electroencephalogram Signals Using Fast Walsh-Hadamard Transform and Artificial Neural Network / J. Prasanna, M.S.P. Subathra, M.A. Mohammed [et al.]. – Text : visual // *Sensors (Basel)*. – 2020. – Vol. 20, № 17. – P. 4952.
134. Devinsky, O. Effects of Seizures on Autonomic and Cardiovascular Function / O. Devinsky. – Text : visual // *Epilepsy Curr.* – 2004. – Vol. 4. – P. 43–46.
135. Early versus late remission in a cohort of patients with newly diagnosed epilepsy / A. Del Felice, E. Beghi, G. Boero [et al.]. – Text : visual // *Epilepsy*.- 2010.- Vol. 51, №1.- P.37-42.
136. EEG Spectral Coherence Analysis in Nocturnal Epilepsy / G. Busonera, M. Cogoni, M. Puligheddu [et al.]. – Text : visual // *IEEE Trans Biomed Eng.* – 2018. – Vol. 65, № 12. – P. 2713-2719.
137. Effects of epilepsy on autonomic nervous system and respiratory function tests / M.S. Berlingen, T. Sari, S. Bulut, B. Mungen. – Text : visual // *Epilepsy&Behavior*. – 2004. – Vol. 5, № 4. – P. 513-516.
138. Engel, J. Seizures and Epilepsy / J. Engel. – Oxford: University Press, 2013. – P. 706. Text : visual.
139. Epilepsy and epileptic seizures / eds.: S. Shorvon, R. Guerrini, M. Cook, S.D. Lhatoo. – Oxford: University Press, 2013. – Text : visual.
140. Ettore, B. The Epidemiology of Epilepsy / B. Ettore. – Text : visual // *Neuroepidemiology*. – 2020. – Vol. 54, № 2. – P. 185-191. doi: 10.1159/000503831
141. Fisher, R. S. The Revised Definition and Classification of Epilepsy for Neurodiagnostic Technologists / R.S. Fisher, A.M. Bonner. – Text : visual // *Neurodiagn J.* – 2018. – Vol. 58, № 1. – P. 1-10.
142. Goit, R.K. Alteration of cardiac autonomic function in patients with newly diagnosed epilepsy / R.K. Goit, S.K. Jha, B.N. Pant. – Text : visual // *Physiological Reports*. – 2016. – Vol. 4, № 11. – P. pii: e12826.
143. Gowers, W.R. Epilepsy and other chronic convulsive diseases / W.R. Gowers. – London: Churchill, 1881. – Text : visual.

144. Hamed, S.A. Cognitive Aspects in Idiopathic Epilepsy / S.A. Hamed. – New York: Nova Science Publishers Inc., 2011. – Text : visual.
145. Hampel, K.G. Impaired baroreflex sensitivity after bilateral convulsive seizures in patients with focal epilepsy / K.G. Hampel, C.E. Elger, R. Surges. – Text : visual // *Frontiers in Neurology*. – 2017. – Vol. 8. – P. 210.
146. Hauser, W.F. The descriptive epidemiology of epilepsy. Epilepsy: translational, clinical and social aspects / W.F. Hauser. – Moscow, 2013. – P. 83-117. – Text : visual.
147. Heart Rate Variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use / Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. – Text : visual // *Circulation*. – 1996. – Vol. 93, № 5. – P. 1043-1065.
148. How many adults with temporal epilepsy have a mild course and do not require epilepsy surgery? / L. Hernandez-Ronquillo, S. Buckley, S. Buckley [et al.]. – Text : visual // *Epileptic Disord*. – 2016. – Vol. 18, № 2. – P. 137-47.
149. Huguenard, J. Current controversy: spikes, bursts, and synchrony in generalized absence epilepsy: unresolved questions regarding thalamocortical synchrony in absence epilepsy / J. Huguenard. – Text : visual // *Epilepsy currents*. – 2019. – Vol. 19, № 2. – P. 105-111.
150. Ictal bradycardia syndrome: localization and lateralization / J.W. Britton, G.R. Ghearing, E.E. Benarroch, G.D. Cascino. – Text : visual // *Epilepsia*. – 2006. – Vol. 47 (Suppl. 4). – P. 737– 744.
151. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology / I.E. Scheffer, S. Berkovic, G. Capovilla [et al.]. – Text : visual // *Epilepsia*. – 2017. – Vol. 58, №. 4. – P. 512-521.
152. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy / R. Fisher, C. Acevedo, A. Arzimanoglou [et al.]. – Text : visual // *Epilepsia*. – 2014. – Vol. 55, № 4. – P. 475-82.

153. Imamura, H. Network specific change in white matter integrity in mesial temporal lobe epilepsy / H. Imamura, R. Matsumoto, S. Takaya. – Text : visual // *Epilepsy Res.* – 2016. – Vol. 120. – P. 65-72.
154. In vivo-assessment of the human temporal network: Evidence for asymmetrical effective connectivity / J. Novitskaya, M. Dümpelmann, A. Vlachos [et al.]. – Text : visual // *Neuroimage.* – 2020. – Vol. 214. – P. 116769. 180
155. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types / R.S. Fisher, J.H. Cross, C. D'Souza [et al.]. – Text : visual // *Epilepsia.* – 2017. – Vol. 58, №. 4. – P. 531-542.
156. International Classification of Functioning Disability and Health / World Health Organization. – Geneva, 2001. – Text : visual.
157. Işık, H. Diagnosis of epilepsy by electroencephalographic signals using multilayer perceptrons and artificial neural Elman networks and wavelet transform / H. Işık, E. Seze. – Text : visual // *J Med Syst.* – 2012. – Vol. 36, № 1. – P. 1-13.
158. Jalili, M. Functional brain networks: does the choice of dependency estimator and binarization method matter? / M. Jalili. – Text : visual // *Scientific reports.* – 2016. – Vol. 6. – P. 29780.
159. Jun, A. W.K. Epilepsy is a neurological and a systemic disorder / A. W.K. Jun, M. R. Kieser , J.W. Sander. – Text : visual // *Epilepsy Behav.* – 2018. – Vol. 78. – P. 57-61.
160. Kaffashi, F. Analysis of variability & its application to data of physiological time series Data: PhD Thesis / F. Kaffashi; Department of Electrical Engineering and Informatics.- Case Western reserve university, 2007. – Text : visual.
161. Kaga, Y. Event-Related Potentials for Cognitive Assessment of Patients with Epilepsy / Y. Kaga, H. Kanemura, S. Ishii. – Text : visual // *Pediatrics Therapeutics.* – 2013. – Vol. 3. – P. 47–48.
162. Kale, R. The treatment gap / R. Kale. – Text : visual // *Epilepsia.* – 2002. – Vol. 43, № 6. – P. 31-33.

163. Kanner, A.M. Depression and Epilepsy: A New Perspective on Two Closely Related Disorders / A.M. Kanner. – Text : visual // *EpilepsyCurrents*. – 2006. – Vol. 6. – P. 141-146.
164. Kitchigina, Valentina F. Alterations of Coherent Theta and Gamma Network Oscillations as an Early Biomarker of Temporal Lobe Epilepsy and Alzheimer's Disease / V. F. Kitchigina. – Text : visual // *Front Integr Neurosci*. – 2018. – Vol. 12. – P. 36.
165. Koçer, S. Classifying epilepsy diseases, using artificial neural networks and genetic algorithm / S. Koçer, M.R. Canal. – Text : visual // *J Med Syst*. – 2011. – Vol. 35, № 4. – P. 489-98.
166. Kwan, P. Effectiveness of the first antiepileptic drug / P. Kwan, M.J. Brodie. – Text : visual // *Epilepsia*. – 2001. – Vol. 42. – P. 1255-1260.
167. Leutmezer, F. Focal EEG signs in generalized epilepsies / F. Leutmezer. – Text : visual // *Epilepsia*. – 2004. – № 45 (Suppl. 3). – P. 46–47.
168. Li, T.L. Correlation analysis about cranial magnetic resonance imaging and electroencephalogram abnormalities and event-related potentials in patients with temporal lobe epilepsy / T.L. Li , Ch. Xu. – Text : visual // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. – 2019. – Vol. 99, № 27. – P. 2115-2118.
169. Long-term follow-up of a large cohort with focal epilepsy of unknown cause: deciphering their clinical and prognostic characteristics / A. Ç. Atalar, E. Nur Vanlı-Yavuz , E. Yılmaz [et al.]. – Text : visual // *J Neurol*. – 2020. – Vol. 267, № 3. – P. 838-847.
170. Luders, Hans O. Atlas of Epileptic Seizures and Syndromes / H. O. Luders, S. Noachtar. – Philadelphia, Pa: W.B. Saunders, 2001. – Text : visual.
171. Markovska-Simoska, Silvana. Inter- and Intra-Hemispheric EEG Coherence Study in Adults with Neuropsychiatric Disorders Pril / S. Markovska-Simoska, N. Pop-Jordanova, J. Pop-Jordanov. – Text : visual // *Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki*. – 2018. – Vol. 39, № 2-3. – P. 5-19.

172. Marson ,A. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data /A.G. Marson ,S. J. Nevitt, M. Sudell, [et al.]. – Text : visual // Cochrane Database Syst Rev. – 2017. – Vol. 12, № 12. – P. CD011412.
173. Marson,A . Gabapentin add-on treatment for drug-resistant focal epilepsy / A.G. Marson M. Panebianco, S. Al-Bachari, [et al.]. – Text : visual // Cochrane Database Syst Rev. – 2018. – Vol. 10, № 10. – P. CD001415.
174. Mikulo-Franchi, Jean-Arthur. Evaluating quality of life in epilepsy: The role of screening for adverse drug effects, depression, and anxiety / Jean-Arthur Mikulo-Franchi, F. Bartholomew, R. Duncan, E. McGonigal. – Text : visual // Epilepsy Behav. – 2017. – Vol. 75. – P. 18-24.
175. Misdiagnosis of epilepsy: Many seizure-like attacks have a cardiovascular cause / A. Zaidi, P. Clough, P. Cooper [et al.]. – Text : visual // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol. 36, № 1. – P. 181-184.
176. Mood disorders in patients with epilepsy / M. Dudra-Jastrzebska, M.M. Andres-Mach, J.J. Luszczki, S.J. Czuczwar. – Text : visual // Pharmacological reports. – 2007. – Vol. 59. – P.369-378.
177. Motor responses to afferent stimulation in juvenile myoclonic epilepsy / P. Manganotti, S. Tamburin, L.G. Bongiovanni [et al.]. – Text : visual // Epilepsia. – 2004. – Vol. 45, № 1. – P. 77-80.
178. Mula, M. Depression and epilepsy: an epidemiologic and neurobiological perspective / M. Mula. – Text : visual // Современная эпилептология: проблемы и решения / под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт. – М.: ООО Буки-Веди, 2015. – С. 123-131.
179. Myers, K. A. Heart rate variability measurement in epilepsy: How can we move from research to clinical practice? / K. A. Myers, S. Sivatambu, P. Perucca. – Text : visual // Epilepsia. – 2018. – Vol. 59, № 12. – P. 2169-2178.
180. Nagy, I. Clinical neurophysiological methods in diagnosis and treatment of cerebrovascular diseases / I. Nagy, D. Fabó. – Text : visual // Ideggyogy Sz. – 2018. – Vol. 71, № 1-02. – P. 7-14.

181. Neuropsychological outcome following frontal lobectomy for pharmaco-resistant epilepsy in adults / R. M. Bush, D. P. Floden, L. Ferguson [et al.]. – Text : visual // *Neurology*. – 2017. – Vol. 88, № 7. – P. 692-700.
182. New thalamic potential associated with somatosensory evoked potentials / L. Vega-Zelaya, C.V. Torres, M. Navas-Garcia [et al.]. – Text : visual // *Rev Neurol*. – 2017. – Vol. 65, № 7. – P. 322-326.
183. Nonlinear Directed Interactions Between HRV and EEG Activity in Children With TLE / K. Schiecke, B. Pester, D. Piper [et al.]. – Text : visual // *Trans Biomed Eng*. – 2016. – Vol. 63, № 12. – P. 2497-2504.
184. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology / R.S. Fisher, J. Helen Cross, Jacqueline A. French [et al.]. – Text : visual // *Epilepsia*. – 2017. – Vol. 58, № 4. – P. 522-530.
185. Optimally controlling the human connectome: the role of network topology / R. F. Betzel, Shi Gu, J. D. Medaglia [et al.]. – Text : visual // *Scientific reports*. – 2016. – Vol. 6. – P. 30770.
186. Panayiotopoulos, C.P. A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment / C.P. Panayiotopoulos. – Springer Healthcare Ltd, 2010. – 35 p. – Text : visual.
187. Phase clustering in transcranial magnetic stimulation-evoked EEG responses in genetic generalized epilepsy and migraine / R.B. Prisca, R.M. Helling, M.J.L. Perenboom [et al.]. – Text : visual // *Epilepsy Behav*. – 2019. – Vol. 93. – P. 102-112.
188. Pich, J. Lamotrigine vs. Carbamazepine Monotherapy for Epilepsy Treatment / J. Pich. – Text : visual // *Am J Nurs*. – 2019. – Vol. 119, № 11. – P. 19.
189. Polich, J. Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b / J. Polich. – Text : visual // *Clini. Neurophysiol*. – 2007. – Vol. 118. – P. 2128–2148.
190. Pourmotabbed Haatef Lateralization of epilepsy using intra-hemispheric brain networks based on resting-state MEG data / H.Pourmotabbed, J.Wyless, A.

Babajani-Feremi. – Text : visual // *Hum Brain Mapp.* – 2020. – Vol. 41, № 11. – P. 2964-2979.

191. Predicting epileptic seizures from scalp EEG based on attractor state analysis / Hyunho Chu, Chun Kee Chung, Woorim Jeong, Kwang-Hyun Cho. – Text : visual // *Comput Methods Programs Biomed.* – 2017. – Vol. 143. – P. 75-87.

192. Prediction error connectivity: A new method for EEG state analysis / A. Principe, M. Ley, G. Conesa, R. Rocamora. – Text : visual // *Neuroimage.* – 2019. – Vol. 188. – P. 261-273.

193. Presurgical thalamocortical connectivity is associated with response to vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy / G.M. Ibrahim, P.Sharma, A. Hyslop [et al.]. – Text : visual // *Neuroimage Clin.* – 2017. – Vol. 16. – P. 634–642.

194. Quality of life predictors and their relationship in Koreans with epilepsy / Li Se-Jin, Ji-Eun Kim, Jong-Geun Seo [et al.]. – Text : visual // *MEPSY study seizure.* – 2017. – Vol. 75. – P. 18-24.

195. Quantification of respiratory parameters in patients with temporal lobe epilepsy / F.A. Scorza, A.M. Fonseca Abreu, M. de Albuquerque, J. B. Cota Pacheco. – Text : visual // *Arquivos de Neuropsiquiatria.* – 2007. – Vol. 65, № 2B. – P. 450-453.

196. Relationships between knowledge, attitudes, stigma, anxiety and depression, and quality of life in epilepsy: A structural equation modeling / K. Yeni, Z. Tulek, O.F. Simsek, N. Bebek. – Text : visual // *Epilepsy Behav.* – 2020. – Vol. 112. – P. 107414.

197. Rodin, E. The prognosis of patients with epilepsy / E. Rodin. – Springfield, IL: C. C. Thomas, 1968. – Text : visual.

198. Saini, J. Epilepsy classification using optimized artificial neural network / J. Saini, M. Dutta. – Text : visual // *Neurol Res.* – 2018. – Vol. 40, № 11. – P. 982-994.

199. Saini, J. An extensive review on development of EEG-based computer-aided diagnosis systems for epilepsy detection / J. Saini, M. Dutta. – Text : visual // *Network.* – 2017. – Vol. 28, № 1. – P. 1-27.

200. Schmid, D. Disease Course, Outcome Measures, and Prognostic Predictors in Epilepsy: Opportunities for Improving Outcome of Drug Trials / D. Schmid. – Text : visual // *Front Neurol Neurosci.* – 2016. – Vol. 39. – P. 81-92.
201. Schuele, S.U. Intractable epilepsy: management and therapeutic alternatives / S.U. Schuele, H.O. Lüders. – Text : visual // *Lancet Neurol.* – 2008. – Vol. 7. – P. 514-524.
202. Seo, J.G. Perceived stigma is a critical factor for interictal aggression in people with epilepsy / J.G. Seo, J.M. Kim, S.P. Park. – Text : visual // *Seizure.* – 2015. – Vol. 26. – P. 26-31.
203. Sezer, E. Employment and comparison of different Artificial Neural Networks for epilepsy diagnosis from EEG signals / E. Sezer , H. Işık, E. Saracoğlu. – Text : visual // *J Med Syst.* – 2012. – Vol. 36, № 1. – P. 347-62.
204. Shaymaa, J. Mohammed Electrophysiologic study of cognitive functions in epileptic patients / J. M. Shaymaa, Z. Al-Madfai, Mazin M.H. Al-Owath. – Text : visual // *J. Fac. Med. Baghdad.* – 2011. – Vol. 53. – P. 274-9.
205. Sibling response to initial antiepileptic medication predicts treatment success / K. Ueda, F. Serajee, J. Rajlich [et al.]. – Text : visual // *Epilepsy Res.* – 2017. – Vol. 136. – P. 84–87.
206. Sigel, E. Structure, function, and modulation of GABA A receptors / E. Sigel, M.E. Steinmann. – Text : visual // *The Journal of Biological Chemistry.* – 2012. – Vol. 287, № 48. – P. 40224-40231.
207. Sign and magnitude scaling properties of heart rate fluctuations following vagus nerve stimulation in a patient with drug-resistant epilepsy / E. Gutiérrez-Maldonado, C.I. Ledesma-Ramírez, A.C. Pliego-Carrillo, J.J. Reyes-Lagos. – Text : visual // *Epilepsy and Behavior Case Reports.* – 2018. – Vol. 10. – P. 78–81.
208. Stead, M. Microseizures and the spatiotemporal scales of human partial epilepsy / M. Stead, M. Bower, B.H. Brinkmann. – Text : visual // *Brain.* – 2010. – Vol. 133. – P. 2789-2797.

209. Sudden unexpected death in epilepsy: From the lab to the clinic setting / V.C. Terra, R. Cysneiros, E. A. Cavalheiro, F. A. Scorza. – Text : visual // *Epilepsy Behavior*. – 2013. – Vol. 26, № 3. – P. 415-420.
210. Synchronization in dynamical networks: Evolution along commutative graphs / S. Boccaletti, D.-U. Hwang, M. Chavez [et al.]. – Text : visual // *Physical Review E*. – 2006. – Vol. 74, № 1. – P. 016102.
211. Tanywe, A. The experiences of people living with epilepsy in developing countries: a systematic review of qualitative evidence / A. Tanywe, M. Chelea, F. Ritin. – Text: visual // *JBIC Database of Systematic Reviews and Implementation Reports*. – 2016. – Vol. 14, № 5. – P. 136-192.
212. Tatum, W. *Epilepsy A to Z: a concise encyclopedia* / W. Tatum, P. Kaplan, P. Jallon. – Second Edition. – 2009. – 41 p. – Text : visual.
213. The Detection of the Negative Effects of Interictal Epileptiform Discharges on Cognition: An Event-Related Potential Study / Lihua Song, Xiangyu Zheng, Chang Liu, Mingchao Shi. – Text : visual // *Journal of nervous and mental disease*. – 2019. – Vol. 207, № 3. – P. 209-216.
214. The dilemma of measuring perceived health status in the context of disability / G. Krahn, G. Fujiura, C. E. Drum [et al.]. – Text : visual // *Disabil Health J*. – 2009. – Vol. 2. – P. 49-56.
215. The link between structural connectivity and neurocognition illustrated by focal epilepsy / E. Roger, L. Petit, M. Perrone-Bertolotti [et al.]. – Text : visual // *Epileptic Disord*. – 2018. – Vol. 20, № 2. – P. 88-98.
216. The prevalence of epilepsy along the Arizona-Mexico border / J. Chong, D.C. Hesdorffer, D.J. Thurman [et al.]. – Text : visual // *Epilepsy Res*. – 2013. – Vol. 105, № 1/2. – P. 206-215.
217. The significance of intact sympathetic skin responses in carpal tunnel syndrome / A.A. Argyriou, P. Polychronopoulos, E. Moutopolou [et al.]. – Text : visual // *European Journal of Neurology*. – 2006. – Vol. 13. – P. 455-459.

218. The vagus afferent network: emerging role in translational Connectomics / L.D. Hachem, S. M. Wong, G.M. Ibrahim [et al.]. – Text : visual // *Neurosurg Focus.* – 2018. – Vol. 45, № 3. – P. E2, 1-8.
219. Treatment registry in focal epilepsy (TRIP): multicenter observational study in Lebanon / A. Beidun, Marie-Thérèse Sawaya, E. Alam [et al.]. – Text : visual // *Randomized Controlled Trial.* – 2015. – Vol. 27. – P. 54-9.
220. Unsupervised Clustering of HRV Features Reveals Preictal Changes in Human Epilepsy / L. Gagliano, E. Bou Assi, D.H. Toffa [et al.]. – Text : visual // *Eng Med Biol Soc.* – 2020. – Vol. 2020. – P. 698-701.
221. Vagal nerve stimulation triggers widespread responses and alters large-scale functional connectivity in the rat brain / J. Cao, K.H. Lu, T.L. Powley, Z. Liu. – Text : visual // *PLoS One.* – 2017. – Vol.12. – P. e0189518,
222. West, B.J. Physiology in fractal dimensions / B.J. West, A.L. Golberger. – Text : visual // *Am. Sci.* – 1987. – Vol. 75. – P. 354364.
223. Williams, D. The structure of emotions reflected in epileptic experiences / D. Williams. – Text : visual // *Brain.* – 1956. – Vol. 79. – P. 29-67.
224. Wirell, E.C. Prognostic significance of interictal epileptiform discharges in newly diagnosed seizure disorders / E.C. Wirell. – Text : visual // *J. Clin Neurophysiology.* – 2010. – Vol. 27, № 4. – P. 239-248.
225. Wyllie, E. The treatment of epilepsy. Principles and practice / E. Wyllie. – Third edition. – Philadelphia: Lippincott Williams and Wikins, 2001. – 757 p. – Text : visual.
226. Zijlmans, M. Heart rate changes and ECG abnormalities during epileptic seizures: Prevalence and definition of an objective clinical sign / M. Zijlmans, D. Flanagan, J. Gotman. – Text : visual // *Epilepsia.* – 2002. – Vol. 43, № 8. – P. 847-854.