Нейрофизиологические показатели и данные нейровизуализации в прогнозировании течения структурной фокальной эпилепсии

Медведева Ю.И., Зорин Р.А., Жаднов В.А., Лапкин М.М.

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России,
Рязань, Россия
390026, Рязань, ул. Высоковольтная, 9

Сложные взаимодействия эпилептического очага и системной реакции головного мозга требуют использования комплексного подхода к прогнозированию течения фокальной эпилепсии.

Цель исследования — изучение роли интериктальных нейрофизиологических показателей и данных нейровизуализации в прогнозировании течения эпилепсии.

Пациенты и методы. *Обследовано 82 пациента с фокальной структурной эпилепсией и 82 здоровых участника (контрольная группа). Проведена оценка клинических, психологических, социальных характеристик, данных нейровизуализации и комплексного нейрофизиологического исследования (электроэнцефалография, регистрация экзогенных и когнитивных вызванных потенциалов, моторное тестирование, вариабельность сердечного ритма).*

Результаты и обсуждение. *Выделены прогностические факторы неблагоприятного течения эпилепсии: височная эпилепсия, поражение левой височной доли, нетравматические внутримозговые кровоизлияния. Предложены алгоритмы прогнозирования течения эпилепсии на основании нейрофизиологических и нейровизуализационных данных.*

Анализ физиологических показателей у пациентов с неблагоприятным течением эпилепсии продемонстрировал замедление основного ритма на электроэнцефалограммах, снижение мощности специфической афферентации и увеличение времени принятия решения в отношении стимула по данным потенциала P300, недостаточность центральных механизмов обеспечения моторной реакции. У этих пациентов определялось также увеличение активности стресс-реализующих систем. Учет не только нейрофизиологических показателей, но и данных нейровизуализации позволил улучшить прогностические возможности искусственной нейронной сети, определяющей тип течения заболевания.

Заключение. *Неблагоприятное течение фокальной эпилепсии ассоциировано с рядом клинко-физиологических параметров, при этом возможно выделение специфического физиологического паттерна данного типа течения. Комплексный клинко-физиологический подход и данные нейровизуализации позволяют успешно прогнозировать течение заболевания с использованием технологии машинного обучения.*

Ключевые слова: *фокальная структурная эпилепсия; нейрофизиологические параметры; нейровизуализация; машинное обучение; предикторы течения эпилепсии.*

Контакты: *Юлия Игоревна Медведева; medvedeva_julia89@mail.ru*

Для ссылки: *Медведева ЮИ, Зорин РА, Жаднов ВА, Лапкин ММ. Нейрофизиологические показатели и данные нейровизуализации в прогнозировании течения структурной фокальной эпилепсии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(4):82–87.*

Neurophysiological parameters and neuroimaging data in predicting the course of structural focal epilepsy

Medvedeva Yu.I., Zorin R.A., Zhadnov V.A., Lapkin M.M.

*Acad. I.P. Pavlov Ryazan State Medical State University, Ministry of Health of Russia, Ryazan, Russia
9, Vysokovoltynaya St., Ryazan 390026*

The complex interactions of the epileptic focus and the brain systemic response require an integrated approach to predicting the course of focal epilepsy.

Objective: *to investigate the role of interictal neurophysiological parameters and neuroimaging data in predicting the course of epilepsy.*

Patients and methods. *Eighty-two patients with focal structural epilepsy and 82 healthy participants (a control group) were examined. Clinical, psychological, and social characteristics and the data of neuroimaging and comprehensive neurophysiological studies (electroencephalography (EEG), recording exogenous and cognitive evoked potentials, motor testing, and heart rate variability) were assessed.*

Results and discussion. *The investigators identified the prognostic factors of the unfavorable course of epilepsy: temporal lobe epilepsy, left temporal lobe lesion, nontraumatic intracerebral hemorrhages. They proposed algorithms for predicting the course of epilepsy based on neurophysiological and neuroimaging data.*

An analysis of physiological parameters in patients with the unfavorable course of epilepsy demonstrated the slowing of the background rhythm on the EEG, a decrease in the power of specific afferentation, and an increase in the decision-making time for the stimulus, as evidenced by the P300 potential, and insufficiency of the central mechanisms in providing a motor reaction. These patients also showed the enhanced activity of

stress-implementing systems. Taking into account not only neurophysiological parameters, but also neuroimaging data could improve the prognostic capabilities of an artificial neural network that determines the type of a disease course.

Conclusion. *The unfavorable course of focal epilepsy is associated with a number of clinical and physiological parameters; in this case, it is possible to identify the specific physiological pattern of this course of the disease. The integrated clinical and physiological approach and neuroimaging data make it possible to successfully predict the course of the disease through machine learning technology.*

Keywords: *focal structural epilepsy; neurophysiological parameters; neuroimaging; machine learning technology; predictors for the course of epilepsy.*

Contact: *Yulia Igorevna Medvedeva; medvedeva_julia89@mail.ru*

For reference: *Medvedeva YuI, Zorin RA, Zhadnov VA, Lapkin MM. Neurophysiological parameters and neuroimaging data in predicting the course of structural focal epilepsy. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(4):82–87.*

DOI: *10.14412/2074-2711-2019-4-82-87*

В предложенной в 2017 г. ILAE (International League Against Epilepsy) классификации эпилепсии вместо «симптоматических» эпилепсий выделена группа эпилепсий с указанием их этиологии. К ним относится, в частности, структурная эпилепсия, при которой приступы ассоциированы с верифицированными эпилептогенными морфологическими изменениями головного мозга [1]. При эпилепсии предполагаются сложные взаимоотношения эпилептогенного субстрата и нарушения реактивности головного мозга, нашедшие отражение в концепции ирритативной, симптоматогенной зон, зон функционального дефицита [2], а также структурно-функциональной организации мозга [3]. В то же время обсуждается системная реорганизация деятельности мозга при этом заболевании [4], сопровождающаяся сложными интериктальными изменениями, имеющими клинические и психолого-поведенческие проявления [5].

Цель исследования — изучение роли интериктальных нейрофизиологических показателей и данных нейровизуализации в прогнозировании течения фокальной эпилепсии.

Пациенты и методы. Обследовано 82 пациента (44 мужчины и 38 женщин, средний возраст $35,2 \pm 1,08$ года) со структурной (симптоматической) эпилепсией (основная группа). Контрольную группу составили 82 здоровых участника (42 мужчины и 40 женщин, средний возраст $33,1 \pm 0,56$ года). В исследование включали пациентов со структурной фокальной эпилепсией, имевших не менее 1 приступа в течение 1 года, предшествовавшего обследованию, способных

после предварительного инструктирования выполнять протокол исследования. У пациентов с эпилепсией, помимо частоты вторично-генерализованных приступов (билатеральные тонико-клонические приступы с фокальным дебютом — БТКПФД) и приступов с фокальным дебютом, нарушением сознания и моторными проявлениями (фокальные моторные приступы с нарушением сознания — ФМПНС, но без перехода в билатеральные тонико-клонические приступы, т. е. без вторично-генерализованных припадков, но достаточно манифестные для оценки в динамике как для пациента, так и для окружающих), проводилась балльная оценка когнитивных и эмоциональных нарушений, нарушений социальной адаптации по предложенной схеме [6]. В исследование не включали больных фокальной эпилепсией с сенсорными приступами, так как они являются субъективными и часто не могут учитываться ни пациентами, ни их родственниками. Число приступов оценивали по данным годового анамнеза и последующего 6-месячного катамнеза после коррекции (по необходимости) противоэпилептической терапии.

У всех пациентов изучали неврологический статус, выполняли магнитно-резонансную томографию (МРТ) на томографе Magnetom Symphony (Siemens) с напряженностью постоянного магнитного поля 1,5 Тл в режимах T1, T2, FLAIR. При нейровизуализационном исследовании определяли характер и локализацию структурных изменений в головном мозге, анализировали их возможную причину.

Таблица 1. Характеристика двух подгрупп пациентов с эпилепсией

Показатель	Подгруппа 1 (n=46) Me; LQ; UQ	Подгруппа 2 (n=36) Me; LQ; UQ	U	p
ФМПНС, число в месяц: до коррекции терапии после коррекции терапии	0,2; 0,0; 0,4; 0,1; 0,0; 0,1;	1,0; 0,0; 3,0 0,3; 0,0; 0,8	500 932	0,001 0,418
БТКПФД, число в месяц: до коррекции терапии после коррекции терапии	0,3; 0,1; 1,0 0,1; 0,0; 0,2	1,0; 0,3; 3,0 0,5; 0,0; 2,0	663 610	0,009 0,001
Число ПЭП	1,0; 1,0; 2,0	2,0; 1,0; 2,0	815	0,083
Эмоциональные нарушения, баллы	1,0; 1,0; 2,0	2,0; 1,0; 2,0	669	0,004
Когнитивные нарушения, баллы	0,0; 0,0; 1,0	2,0; 1,0; 2,0	436	0,001
Социальная дезадаптация, баллы	1,0; 1,0; 2,0	2,0; 1,0; 2,0	540	0,001

Комплексное нейрофизиологическое исследование включало регистрацию электроэнцефалограммы (ЭЭГ) с помощью 19-канального электроэнцефалографа и программного обеспечения «Нейрон-Спектр.NET» (ООО «Нейрософт», Россия). Для регистрации F-ответа и условно-негативного отклонения использовали аппаратный и программный комплекс «Нейро-МВП.NET»; для оценки показателей зрительно-моторных реакций — комплекс «НС-Психотест» (ООО «Нейрософт», Россия).

Регистрацию зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) на шахматный паттерн осуществляли с отведений О1, О2, Oz (референтный электрод Frpz), длиннолатентных слуховых вызванных потенциалов (СВП) — с отведений С3, Cz, С4 (комплекс «Нейро-МВП-8», ООО «Нейрософт», Россия). Регистрацию когнитивного вызванного потенциала Р300 проводили при подаче незначимых (тон 1000 Гц) и значимых (тон 2000 Гц) звуковых стимулов с помощью комплекса «Нейро-МВП-8» и программного обеспечения «Нейро-МВП.NET». Для оценки вариабельности сердечного ритма (ВСР) применяли метод кратковременных записей (5 мин). Электрокардиограмму (ЭКГ) выполняли на аппарате «Варикард 1,21» с программой «ИСКИМ», версия 6.1 («Рамена», Россия). Регистрацию показателей ЭЭГ, Р300, ЭКГ предшествовала проведению когнитивной нагрузочной пробы (таблицы Козыревой).

Статистический анализ осуществляли с помощью пакета программ Statistica 10.0 Ru. Различия между группами оценивали по критерию Манна–Уитни (U) с поправкой на множественность сравнений; при сравнении нескольких групп применяли критерий Краскела–Уоллиса (H). Таблицы сопряженности 2×2 и критерий χ^2 применяли для сравнения числа пациентов в выделенных группах. Различия считали достоверными при $p < 0,05$ [7]. Распределение пациентов в группы проводилось методом кластерного анализа с использованием иерархического анализа и k-средних.

Для решения задачи классификации пациентов на группы с различным течением заболевания на основе нейрофизиологических показателей и данных нейровизуализации использовали технологию искусственных нейронных сетей (ИНС). Оценивали обучающую, контрольную и тестовую производительность, представляющую собой процент верных решений задачи классификации в обучающей, контрольной и тестовой выборках соответственно.

Результаты. Пациенты с эпилепсией имели следующие клинические характеристики: до коррекции терапии среднее число ФМПНС — 0,6/мес; среднее число БТКПФД — 1/мес, после коррекции терапии среднее число ФМПНС — 0,3/мес; БТКПФД — 0,4/мес; среднее число принимаемых противоэпилептических препаратов (ПЭП) — 1; оценка эмоциональных нарушений, когнитивных расстройств и социальной дезадаптации — по 1 баллу. В 38 случаях диагностирована лобная эпилепсия, в 44 — височная.

При анализе нейровизуализационных данных у 63% пациентов выявлены глиозно-кистозные изменения в лобной или височной долях; у 4% — нарушения развития корковых структур в виде фокальной корковой дисплазии, корковой гетеротопии, у 21% — мезиальный темпоральный склероз, у 8% — опухоли, у 4% — диффузная атрофия коры головного мозга. При этом структурные изменения в 22% случаев локализовались в левой височной, в

23% — в правой височной, в 25% — в левой лобной и в 30% — правой лобной областях.

Причиной развития структурной эпилепсии в 24% наблюдений была черепно-мозговая травма, в 17% — нарушение мозгового кровообращения (нетравматические внутри-мозговые гематомы), в 18% — перинатальные поражения, в 4% — нарушение коркового развития, в 8% — опухолевый процесс, в 4% — последствия нейроинфекции; у 4% пациентов причина не установлена, несмотря на наличие структурных изменений головного мозга. В 21% случаев, как отмечено выше, нарушения были ассоциированы с мезиальным темпоральным склерозом без явного указания на этиологические факторы в анамнезе.

Методом кластерного анализа основная группа разделена на две подгруппы с разными клиническими характеристиками (табл. 1).

При сравнении двух подгрупп пациентов достоверные различия выявлены в наличии структурных изменений в левой височной доле: в подгруппе 2 они обнаружены в 50% случаев, в подгруппе 1 пациенты с данной локализацией поражения не встречались ($\chi^2=29,5$; $p=0,001$).

Нетравматические внутримозговые полушарные кровоизлияния как причина структурной эпилепсии преобладали в подгруппе 2 (38% — в подгруппе 2 и 9% — в подгруппе 1; $\chi^2=14$; $p=0,002$).

Учитывая, что когнитивные нарушения были одним из критериев разделения пациентов на подгруппы, а также потенциальное влияние ПЭП на когнитивную сферу, была проанализирована частота назначения этих препаратов в исследуемых подгруппах. Несмотря на преобладание в подгруппе 1 пациентов, получающих карбамазепин (75% по сравнению с 61% в подгруппе 2), достоверных различий между подгруппами не выявлено ($\chi^2=1,83$; $p=0,177$); аналогично при преобладании в подгруппе 2 пациентов, использующих препараты вальпроевой кислоты (40%), при сравнении с подгруппой 1 (28%) различия оказались статистически незначимыми ($\chi^2=1,16$; $p=0,282$).

Проведена комплексная оценка физиологических показателей в контрольной группе и подгруппах пациентов с различным течением эпилепсии (табл. 2).

Как следует из данных табл. 2, отмечаются достоверное увеличение мощности медленно-волновой составляющей ЭЭГ, замедление основного ритма ЭЭГ, увеличение кросс-корреляционной функции (ККФ) в подгруппе пациентов с неблагоприятным течением эпилепсии. В целом в группе больных эпилепсией определяется снижение амплитуды компонентов экзогенных вызванных потенциалов (как зрительных, так и слуховых). Показатели когнитивных вызванных потенциалов характеризуются увеличением латентности пика Р3 и снижением межпиковой амплитуды N2Р3 в подгруппе 2. Кроме того, у больных в группе 2 отмечаются снижение амплитуды условно-негативной волны, замедление времени как простых, так и сложных зрительно-моторных реакций. При этом не выявлено изменений в показателях F-ответа, косвенно указывающих на состояние сегментарного мотонейронного аппарата спинного мозга. Обращают на себя внимание снижение ВСР в подгруппе 2 (по показателям среднего квадратичного отклонения и индексу напряжения), а также уменьшение мощности спектральных составляющих ВСР в этой же группе.

Таблица 2. Комплексная характеристика физиологических показателей в подгруппах пациентов с эпилепсией и в контрольной группе

Показатель	Контрольная группа Me; LQ; UQ	Подгруппа 1 Me; LQ; UQ	Подгруппа 2 Me; LQ; UQ	H	p
M F3 ЭЭГ, мкВ ²	32; 24; 42	52; 28; 89*	63; 29; 91*	19,9	0,001
M F4 ЭЭГ, мкВ ²	33; 26; 46	56; 27; 87*	56; 32; 112*	16,4	0,000
Ч О1 ЭЭГ, Гц	10,3; 10,1; 10,9	9,8; 9,4; 10,2*	9,7; 9,1; 10,0*	43,6	0,001
Ч О2 ЭЭГ, Гц	10,4; 10,2; 10,9	9,8; 9,4; 10,2*	9,7; 9,1; 10,1*	42,7	0,001
ККФ ЭЭГ P3O1	0,74; 0,69; 0,82	0,79; 0,69; 0,86	0,82; 0,76; 0,87*	9,6	0,008
N75P100 ЗВП, мкВ	6,7; 4,3; 11,5	4,8; 2,9; 7,6*	4,8; 3,3; 6,8*	10,2	0,006
N1P2 Cz СВП, мкВ	9,9; 8,4; 13,4	9,6; 6,9; 13,1	7,9; 3,8; 11,6**	8,0	0,019
Л P3 P300 Cz, мс	324; 297; 353	347; 315; 368*	363; 312; 390**	10,5	0,005
A N2P3 Cz, мкВ	10,5; 6,5; 13,9	10,3; 5,9; 14,3	7,8; 4,2; 11,8**	3,9	0,144
УНВ Fz, мкВ	12,2; 8,1; 16,9	9,4; 5,9; 12,6*	7,0; 3,6; 11,8**	10,9	0,004
ПЗМР, мс	190; 182; 209	226; 207; 247*	234; 206; 254*	39,1	0,001
РР, мс	281; 245; 300	339; 302; 430*	346; 310; 419*	0,2	0,924
СКО, мс	44; 33; 63	29; 21; 40*	25; 19; 31**	37,5	0,001
ИН, усл. ед.	132; 73; 272	359; 162; 752*	453; 295; 611*	29,9	0,001
НФ, мс ²	654; 188; 1345	223; 81; 506*	116; 69; 253**	26,1	0,001
LF, мс ²	588; 333; 1019	216; 84; 547*	221; 106; 380**	32,1	0,001

Примечание. М — мощность; Ч — частота; N75P100 ЗВП — межпиковая амплитуда ЗВП; N1P2 СВП — межпиковая амплитуда СВП; Л — латентность; А — амплитуда; УНВ — условно-негативная волна; ПЗМР — простая зрительно-моторная реакция; РР — реакция различения; СКО — среднее квадратичное отклонение ВСР; ИН — индекс напряжения; НФ — мощность высокочастотной составляющей спектра ВСР; LF — мощность низкочастотной составляющей спектра ВСР; * — достоверные различия между контрольной группой и группой больных эпилепсией (по критерию Манна–Уитни); ** — достоверные различия между подгруппами больных эпилепсией (по критерию Манна–Уитни).

Для решения задачи распределения пациентов на подгруппы с различным течением заболевания на основе физиологических показателей, представленных в табл. 2, и дополнительно включенных параметров ККФ ЭЭГ (F3–F4, O1–O2, F3–C3); амплитуды ЗВП (P100N145), СВП (P2N2), латентности N2 P300 в Cz, амплитуды P2N2 P300 в Cz, амплитуды F-ответа при стимуляции правого срединного нерва была создана ИНС1.

Данная ИНС представляла собой многослойный персептрон с 24 входными нейронами, 20 нейронами промежуточного слоя и 2 выходными (MLP 24:20:2; алгоритм обучения BGFS 53; использовалась функция суммы квадратов ошибок; гиперболическая функция активации скрытых и выходных нейронов). Производительность обучения составила 100%, контрольная производительность — 75%; тестовая

производительность — 67%. В табл. 3 представлены суммарные данные, полученные в результате решения задачи классификации ИНС1. Как следует из табл. 3, более сложной оказалась задача отнесения пациентов к подгруппе 1 на основе физиологических показателей.

В табл. 4 приведен ранжированный список входных физиологических показателей. Как показывают данные табл. 4, наибольшее значение в решении задачи прогнозирования имели характеристики экзогенных и когнитивных вызванных потенциалов.

Нами была создана также ИНС2, для которой входными показателями служили и данные нейровизуализации в виде категориальных параметров (локализация очага, характер морфологических изменений), при этом изменились как значения производительности ИНС, так и ранжирован-

Таблица 3. Решение задачи классификации ИНС1 на основе физиологических показателей

Вариант решения	Подгруппа 1	Подгруппа 2	Обе подгруппы
Верные решения	33	33	66
Неверные решения	13	3	16
Верные решения, %	72	92	80
Ошибки, %	28	9	20

ный список параметров. ИНС2 представляла собой многослойный персептрон с 26 входными нейронами, 19 нейронами скрытого слоя и 2 выходными нейронами (MLP 26:19:2); производительность обучения составила 100%, контрольная производительность — 76%, тестовая производительность — 72%. В табл. 5 приведены результаты решения задачи классификации исследуемых ИНС2.

При анализе ранжированного списка входных показателей ИНС2 установлено, что ведущее место заняли данные нейровизуализации; при этом среди физиологических показателей 2-е и 3-е места также принадлежат характеристикам экзогенных и когнитивных вызванных потенциалов (табл. 6).

Обсуждение. Использование метода кластерного анализа позволило выделить подгруппы пациентов на основе формализованной математической процедуры, исключая тем самым субъективность оценок. Подгруппа 2 характеризовалась менее благоприятным течением заболевания, что проявлялось не только клинически, но и нарушениями в психологической сфере и социальной адаптации.

Неблагоприятное течение эпилепсии закономерно ассоциировалось с локализацией очага в левой височной доле, что соответствует данным других авторов [8–10], а также с преобладанием в качестве причины заболевания нетравматических внутримозговых гематом [11].

Анализ физиологических показателей продемонстрировал замедление основного ритма и увеличение ККФ ЭЭГ как одну из характеристик подгруппы пациентов с неблагоприятным течением эпилепсии, что с психофизиологических позиций проявляется уменьшением продуктивной активации головного мозга [12] или феноменами регионального неритмичного или продолженного замедления активности на ЭЭГ [13, 14]. Существует точка зрения, что увеличение функциональных взаимосвязей по данным ЭЭГ отражает реализацию защитных противоэпилептических механизмов [15]. Выявлено снижение мощности специфической афферентации по данным вызванных потенциалов, увеличение времени реализации нейрофизиологических механизмов принятия решения в отношении стимула и снижение биоэлектrogenеза в подгруппе с неблагоприятным течением, что закономерно связано с более низкими показателями когнитивной деятельности [16]. Работа моторных систем характеризовалась снижением биоэлектrogenеза в моторных зонах коры и увеличением времени реализации сенсомоторной реакции [17]. Влияние ПЭП на когнитивные функции [18] в данных подгруппах спор-

Таблица 4. Ранжированный список физиологических показателей, используемых для работы ИНС1

Показатель	Усредненный ранг
ЗВП и СВП	7
Когнитивный вызванный потенциал Р300	11
ВСР	13
Данные деятельности моторных систем	13
ККФ ЭЭГ	14
Данные спектрального анализа ЭЭГ	17

Таблица 5. Решение задачи классификации ИНС2

Вариант решения	Подгруппа 1	Подгруппа 2	Обе подгруппы
Верные решения	44	32	76
Неверные решения	2	4	6
Верные решения, %	96	90	92
Ошибки, %	4	10	8

Таблица 6. Ранжированный список показателей для ИНС2

Показатель	Усредненный ранг
Данные нейровизуализации	3
Экзогенные вызванные потенциалы	9
Когнитивный вызванный потенциал Р300	14
Данные спектрального анализа ЭЭГ	16
ККФ ЭЭГ	18
Данные деятельности моторных систем	21
ВСР	21

но: несмотря на преобладание пациентов с дуотерапией в подгруппе 2, значимых различий между подгруппами в доле пациентов, принимающих ПЭП с нейротоксическим действием, не выявлено. Важно, что при неблагоприятном течении заболевания определялись снижение ВСР и недостаточность центральных регуляторных влияний на сердечную деятельность в период, предшествовавший когнитивной нагрузке по данным спектрального анализа, что ассоциировано с нарушением взаимодействия стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем [19–21].

Использование предикционных технологий (ИНС) позволило за счет объединения нейровизуализационных и нейрофизиологических критериев добиться хорошего краткосрочного прогноза: при этом наибольшее значение в решении задачи прогнозирования имели характеристики типа и локализации патологического процесса, следующими по важности оказались показатели экзогенных и когнитивных вызванных потенциалов. Несмотря на различие между группами только по отдельным нейровизуализационным

показателям, использование в качестве предикторов как данных МРТ, так и физиологических параметров позволило повысить результативность классификации (в основном благодаря лучшему прогнозированию благоприятного типа течения заболевания).

Заключение. Таким образом, неблагоприятное течение структурной фокальной эпилепсии связано с поражением левой височной области и нетравматическим внутримозго-

вым кровоизлиянием в качестве ее причины. Комплексная нейрофизиологическая характеристика предполагает выделение определенного физиологического паттерна неблагоприятного течения эпилепсии с нарушением продуктивной активации головного мозга, недостаточностью психофизиологических перцептивных, ассоциативных и исполнительных механизмов и с избыточной активацией симпатических регуляторных влияний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4): 512-521. doi: 10.1111/epi.13709. Epub 2017 Mar 8.
2. Luders H, Noachtar S. Epileptic seizures. Pathophysiology and Clinical Semiology. Churchill Livingstone; 2000.
3. Берснев ВП, Степанова ТС, Зотов ЮВ и др. Клинико-нейрофизиологические аспекты хирургического лечения фармакорезистентной эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2004;104(4): 11-8. [Bersnev VP, Stepanova TS, Zotov YuV, et al. Clinical and neurophysiological aspects of surgical treatment of pharmacoresistant epilepsy. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2004;104(4):11-8. (In Russ.)].
4. Avanzini G, Manganotti P, Meletti S, et al. The system epilepsies: a pathophysiological hypothesis. *Epilepsia*. 2012 May;53(5):771-8. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03462.x.
5. Рогачева ТА, Мельникова ТС, Тушмалова НА и др. Когнитивное функционирование у больных эпилепсией в стадии ремиссии припадков. Социальная и клиническая психиатрия. 2011;21(3):49-53. [Rogacheva TA, Mel'nikova TS, Tushmalova NA, et al. Cognitive functioning in epilepsy patients in remission of seizures. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiiatriya*. 2011;21(3):49-53. (In Russ.)].
6. Зорин РА, Жаднов ВА, Лапкин ММ. Гетерогенность больных эпилепсией по психологическим характеристикам, качеству жизни и реакции на противосудорожную терапию. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(1S):58-63. [Zorin RA, Zhadnov VA, Lapkin MM. The heterogeneity of patients with epilepsy in terms of psychological characteristics, quality of life, and a response to anticonvulsant therapy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(1S):58-63. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1S-58-63
7. Боев ВМ, Боршук ЕЛ, Екимов АК и др. Руководство по обеспечению решения медико-биологических задач с применением программы Statistica 10.0. Оренбург: Южный Урал; 2014. [Boev VM, Borshchuk EL, Ekimov AK, et al. *Rukovodstvo po obespecheniyu resheniya mediko-biologicheskikh zadach s primeneniem programmy Statistica 10.0* [Guidelines for ensuring the solution of biomedical problems using the program Statistica 10.0]. Orenburg: Yuzhnyi Ural; 2014.]
8. Janszky J, Pannek HW, Janszky I, et al. Failed surgery for temporal lobe epilepsy: predictors of long-term seizure-free course. *Epilepsy Res*. 2005 Mar-Apr;64(1-2):35-44.
9. Choi H, Hayat MJ, Zhang R, et al. Drug-resistant epilepsy in adults: Outcome trajectories after failure of two medications. *Epilepsia*. 2016 Jul;57(7):1152-60. doi: 10.1111/epi.13406. Epub 2016 Jun 6.
10. Vanli-Yavuz EN, Baykan B, Sencer S, et al. How different are the patients with bilateral hippocampal sclerosis from the unilateral ones clinically? *Clin EEG Neurosci*. 2017 May;48(3): 209-216. doi: 10.1177/1550059416653900. Epub 2016 Jun 10.
11. Hesdorffer DC, Benn EK, Cascino GD, et al. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia*. 2009 May;50(5):1102-8. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01945.x. Epub 2009 Jan 26.
12. Данилова НН, Крылова АЛ. Физиология высшей нервной деятельности. Ростов-на-Дону: Феникс; 2005. [Danilova NN, Krylova AL. *Fiziologiya vysshei nervnoi deyatel'nosti* [Physiology of higher nervous activity]. Rostov-na-Donu: Feniks; 2005.]
13. Сивакова НА, Корсакова ЕА, Липатова ЛВ. Патоморфоз фокальной эпилепсии и его нейрофизиологические корреляты. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2018; 10(1):6-13. [Sivakova NA, Korsakova EA, Lipatova LV. Pathomorphosis of focal epilepsy and its neurophysiological correlates. *Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya*. 2018;10(1):6-13. (In Russ.)].
14. Cash SS. Status epilepticus as a system disturbance: is status epilepticus due to synchronization or desynchronization? *Epilepsia*. 2013 Sep;54 Suppl 6:37-9. doi: 10.1111/epi.12273.
15. Den Heijer JM, Otte WM, Van Diessen E, et al. The relation between cortisol and functional connectivity in people with and without stress sensitive epilepsy. *Epilepsia*. 2018 Jan;59(1): 179-189. doi: 10.1111/epi.13947. Epub 2017 Nov 10.
16. Gu L, Chen J, Gao L, et al. Cognitive reserve modulates attention processes in healthy elderly and amnesic mild cognitive impairment: An event-related potential study. *Clin Neurophysiol*. 2018 Jan;129(1):198-207. doi: 10.1016/j.clinph.2017.10.030. Epub 2017 Nov 10.
17. Pulliainen V, Kuikka P, Jokelainen M. Motor and cognitive functions in newly diagnosed adult seizure patients before antiepileptic medication. *Acta Neurol Scand*. 2000 Feb;101(2): 73-8.
18. Tumay Y, Altun Y, Ekmekci K, et al. The effects of levetiracetam, carbamazepine, and sodium valproate on P100 and P300 in epileptic patients. *Clin Neuropharmacol*. 2013 Mar-Apr;36(2):55-8. doi: 10.1097/WNF.0b013e318285f3da.
19. Myers KA, Sivathamboo S, Perucca P. Heart rate variability measurement in epilepsy: how can we move from research to clinical practice? *Epilepsia*. 2018 Dec;59(12):2169-2178. doi: 10.1111/epi.14587. Epub 2018 Oct 21.
20. Миранда АА, Зорин РА, Жаднов ВА. Прогнозирование развития эпилептического синдрома у больных с опухолями головного мозга на основе комплекса нейрофизиологических показателей и логит-регрессионного анализа. Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2017;52(2):223-30. [Miranda AA, Zorin RA, Zhadnov VA. Prediction of the development of epileptic syndrome in patients with brain tumors on the basis of a complex of neurophysiological indicators and logit-regression analysis. *Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik im. akademika I.P. Pavlova*. 2017;52(2): 223-30. (In Russ.)].
21. Ernst G. Heart rate variability. London: Springer-Verlag; 2014. 336 p.

Поступила 2.07.2019

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.