

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

На правах рукописи

Калинина Юлия Юрьевна

**Комплексная клинико-функциональная характеристика пациентов
с доброкачественными эпилептиформными паттернами детства
на электроэнцефалограмме**

3.1.24. Неврология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Зорин Роман Александрович

Рязань – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
1.1 Определение термина, эпидемиология доброкачественных эпилептиформных паттернов детства	15
1.2 Описательная характеристика и механизм формирования доброкачественных эпилептиформных паттернов детства	16
1.3 Эпилептические синдромы с доброкачественными эпилептиформными паттернами детства на электроэнцефалограмме.	18
1.4 Клинико-функциональные характеристики пациентов с доброкачественными эпилептиформными паттернами детства на электроэнцефалограмме.....	40
1.5 Предикторы динамики когнитивных функций и наличия эпилептических приступов у пациентов с доброкачественными эпилептиформными паттернами детства на электроэнцефалограмме	43
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	49
2.1 Объект исследования	49
2.2 Дизайн исследования	51
2.3 Методы исследования.....	52
2.3.1 Общеклиническое обследование	52
2.3.2 Нейрофизиологические методы	53
2.3.3 Методы нейровизуализации.....	57
2.3.4 Статистический анализ.....	57
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	60
3.1 Оценка однородности группы по показателям возраста, получаемым препаратам и исходному уровню когнитивных функций	60
3.1.1 Влияние возраста исследуемых на клинические и нейрофизиологические характеристики	60
3.1.2 Влияние противоэпилептических препаратов	64
на исследуемые показатели.....	64

3.1.3 Выделение подгрупп пациентов с субклинической эпилептиформной активностью на основе характеристик когнитивных функций.....	67
3.1.4 Сравнительный анализ показателей между лицами контрольной группы и пациентами с ДЭПД на ЭЭГ	69
3.2 Нейрофизиологические характеристики в группах	75
3.2.1 Сравнительный анализ показателей между группами с ДЭПД на ЭЭГ и наличием или отсутствием эпилептических приступов.....	75
3.2.2 Сравнительный анализ показателей между группами с различными типами эпилептических синдромов	79
3.2.3 Сравнительный анализ показателей между подгруппами пациентов с субклинической эпилептиформной активностью на ЭЭГ (ДЭПД) с различным уровнем когнитивных функций.....	94
3.3 Нейрофизиологические и клинико-нейрофизиологические корреляции в исследуемых группах.....	99
3.3.1 Корреляционные взаимосвязи в контрольной группе и группе пациентов с ДЭПД на ЭЭГ	99
3.3.2 Корреляционные взаимосвязи в группе пациентов с субклинической эпилептиформной активностью (ДЭПД) на ЭЭГ и с наличием эпилептических синдромов	109
3.3.3 Корреляционные взаимосвязи в группе пациентов с субклинической эпилептиформной активностью с различным уровнем когнитивных функций.....	126
3.4 Прогностические модели динамики клинического статуса у пациентов	138
3.4.1 Модели логит-регрессионного анализа для выделения пациентов с ДЭПД, отсутствием и наличием эпилептических приступов; различными эпилептическими синдромами	138
3.4.2 Модели искусственных нейронных сетей для выделения пациентов с ДЭПД, отсутствием и наличием эпилептических	

приступов; различными эпилептическими синдромами	140
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	148
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	158
ВЫВОДЫ.....	158
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	162
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	163
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	1655

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Доброкачественные эпилептиформные паттерны детства (ДЭПД) – это особый электроэнцефалографический паттерн, характеризующийся региональными комплексами спайк-медленная волна, представляющие собой высокоамплитудный трехфазный электрический диполь с последующей медленной волной, напоминающий зубцы QRS на ЭКГ [41, 47, 57]. Частота встречаемости ДЭПД в общей популяции у детей составляет 5% [52, 143], однако всего лишь у 8-12 % из этой группы развиваются эпилептические приступы [57, 141]. Доброкачественные эпилептиформные паттерны детства не всегда ассоциируются с нормальным нервно-психическим развитием у детей. В ряде случаев при наличии на ЭЭГ данных феноменов в клинической картине отмечаются такие нейродизонтогенетические нарушения, как дефицит внимания с гиперактивностью, специфические расстройства речевого развития, расстройство учебных навыков (дислексия, дисграфия, дискалькулия), расстройство поведения, расстройство аутистического спектра, что бросает вызов общепринятому названию “доброкачественный” [45, 60, 125]. Такие нередко встречающиеся проблемы, как необходимость приема антиэпилептических препаратов, фармакорезистентность, фармакологическая токсичность некоторых противоэпилептических и психофармакологических препаратов, разнообразные сложные клинические проявления основных нозологических форм, ассоциированных с ДЭПД на ЭЭГ еще больше усиливает когнитивную уязвимость детей [38, 53]. Вместе с тем данный феномен является синдромологически неспецифичным, ДЭПД считается одним из ЭЭГ-критериев диагностики определенных эпилептических синдромов: от фокальных самолимитированных возраст-зависимых эпилепсией до тяжелых эпилептических энцефалопатий [41, 47, 158]. В случае выявления по данным ЭЭГ ДЭПД возникает вопрос о взаимосвязи эпилептических приступов, ДЭПД и когнитивных нарушений.

Степень разработанности проблемы

В настоящее время предложена преимущественно клиническая (синдромальная и нозологическая) характеристика пациентов с ДЭПД; клинико-функциональные характеристики пациентов данных групп интерпретируются в основном с позиции локализации и представленности индекса эпилептиформной активности. Охарактеризованы нуклеотидные варианты и вариации числа копий хромосом у детей с ДЭПД, которые могут быть ассоциированы с данным феноменом; предложены критерии диагностики возрастзависимых эпилепсий с ДЭПД на ЭЭГ. Однако, комплексная характеристика клинико-функциональных механизмов, отражающих механизмы опознания и принятия решения, активации головного мозга и вегетативной регуляции, у пациентов с ДЭПД на ЭЭГ остаётся недостаточно изученной, но значимой для объективизации нервно-психических особенностей.

Цель исследования

Осуществить клинико-функциональную характеристику пациентов с доброкачественными эпилептиформными паттернами (роландическими спайками) на электроэнцефалограмме для выделения комплексных коррелятов и предикторов наличия эпилептических приступов, типа эпилептических синдромов и уровня когнитивных функций для оптимизации тактики ведения пациентов.

Задачи исследования

1. Оценить когнитивные функции и клинико-функциональные характеристики у пациентов с ДЭПД на ЭЭГ с учетом факторов возраста, принимаемых антиконвульсантов; оценить однородность группы пациентов с субклинической эпилептиформной активностью (ДЭПД) по показателям когнитивного тестирования.

2. Провести сравнительный анализ клинико-функциональных характеристик пациентов в группах с отсутствием и наличием эпилептических приступов, разными эпилептическими синдромами; в кластерах пациентов с разным уровнем выполнения когнитивных тестов.

3. Оценить клинико-функциональные взаимосвязи в группах пациентов с ДЭПД на ЭЭГ с отсутствием и наличием эпилептических приступов, разными эпилептическими синдромами, а также в выделенных кластерах пациентов с субклинической эпилептиформной активностью.

4. Выделить клинико-функциональные корреляты и предикторы распределения пациентов с ДЭПД на ЭЭГ в группы с отсутствием и наличием эпилептических приступов; разными типами эпилептических синдромов, а также в кластеры по уровню реализации когнитивных тестов у пациентов с субклинической эпилептиформной активностью.

5. Провести сравнительную характеристику пациентов с различным уровнем когнитивного функционирования в группе пациентов с субклинической эпилептиформной активностью и возрастзависимой фокальной эпилепсией.

Научная новизна исследования

В результате исследования выявлена гетерогенность группы пациентов с субклинической эпилептиформной активностью по результативности когнитивного тестирования с описанием клинико-функциональных особенностей подгрупп; предложены регрессионные модели для зависимости характеристик основного ритма и эндогенных вызванных потенциалов Р300 в возрастном диапазоне 5-12 лет.

Выполнен сравнительный анализ клинико-функциональных характеристик пациентов с выделением особенностей группы пациентов с ДЭПД на ЭЭГ и эпилептическими приступами в виде снижения скорости и точности сенсомоторных реакций, замедление частоты основного ритма, снижении активации ассоциативных зон коры при принятии решения; а также клинико-функциональных особенностях

пациентов с возрастзависимой фокальной эпилепсией и структурной фокальной эпилепсией с ДЭПД на ЭЭГ; оценено влияние применяемых антиконвульсантов на данные показатели.

На основе клинико-функциональных корреляций оценена сопряженность нейрофизиологических показателей у пациентов: выявлен оптимальный уровень сопряженности нейрофизиологических показателей в группе с возрастзависимой фокальной эпилепсией, избыточное сопряжение нейрофизиологических механизмов в группе со структурой фокальной эпилепсией; установлено, что высокий уровень когнитивного тестирования определяется сопряженностью специфических механизмов опознания и принятия решения в отношении стимула.

Предложены логит-регрессионные модели и алгоритмы искусственных нейронных сетей для классификации пациентов с ДЭПД на ЭЭГ в группе с и без эпилептических приступов, различными эпилептическими синдромами, предложены комплексные предикторы классификации пациентов в выделенные группы.

Установлено сходство клинико-функционального паттерна по особенностям нейрофизиологических корреляций в группе пациентов с высоким уровнем когнитивного тестирования и возрастзависимой фокальной эпилепсией.

Теоретическая значимость исследования

Исследование позволяет охарактеризовать особенности взаимоотношения ассоциативных нейрофизиологических механизмов, характеристик спектрального анализа ЭЭГ, кросскорреляционной функции и особенностей вегетативной регуляции в группах пациентов с различным уровнем выполнения когнитивных тестов и субклинической эпилептиформной активностью (ДЭПД) на ЭЭГ, наличием эпилептических приступов, эпилептических синдромов. Результаты, полученные в ходе исследования внедрены и используются в учебной работе высших медицинских учебных заведений для подготовки кадров по специальности неврология, функциональная

диагностика.

Практическая значимость исследования

Результаты исследования применяются в практической работе врача невролога, специалиста по функциональной диагностике. Предложенные регрессионные модели для возрастных зависимостей клинико-функциональных характеристик и оценка влияния антиконвульсантов на нейрофизиологические показатели учитываются при интерпретации результатов функциональной диагностики. Особенности сопряженности клинико-функциональных характеристик полезно учитывать при планировании реабилитационных и коррекционных мероприятий у пациентов с ДЭПД на ЭЭГ. Предложены и внедрены алгоритмы классификации пациентов в группы с ДЭПД на ЭЭГ и эпилепсиями, разными типами эпилептических эписиндромов.

Методология и методы исследования

Всего в исследование включено 120 пациентов с ДЭПД на ЭЭГ и 33 пациента контрольной группы. Исследование являлось проспективным когортным наблюдательным с выделением групп пациентов с наличием ДЭПД на ЭЭГ, отсутствием и наличием эпилептических приступов; эпилептическими синдромами в виде возрастзависимой фокальной эпилепсии с ДЭПД на ЭЭГ, структурной фокальной эпилепсией с ДЭПД на ЭЭГ.

Проведён комплексный клинико-функциональный анализ, включающий нейрофизиологические параметры, характеризующие функционирование ассоциативных зон коры, спектрального анализа и кросскорреляционной функции ЭЭГ, вегетативной регуляции.

Путем кластерного анализа пациенты с субклинической эпилептиформной активностью (ДЭПД) на ЭЭГ были разделены на подгруппы с разным уровнем выполнения когнитивного тестирования.

Создавались модели на основе моделирования искусственной нейронной сети и логит-регрессионного анализа, для классификации испытуемых в выделенные группы.

Положения, выносимые на защиту

1. Возрастные характеристики пациентов с ДЭПД на ЭЭГ, а также принимаемые антиконвульсанты должны быть учтены при оценке нормативных значений показателей когнитивного тестирования; группа пациентов с субклинической эпилептиформной активностью (ДЭПД) на ЭЭГ гетерогенна по результатам когнитивного тестирования; при этом гетерогенность определяется особенностями клинико-функциональной организации.

2. Пациенты с эпилептическими приступами и ДЭПД на ЭЭГ характеризуются недостаточной активацией ассоциативных зон коры, замедлением основного ритма; при этом пациенты с возрастзависимой фокальной эпилепсией и структурной фокальной эпилепсией с ДЭПД на ЭЭГ имеют различия в функционировании ассоциативных зон коры, формировании основного ритма ЭЭГ и вегетативной регуляции.

3. Клинико-функциональные особенности пациентов с наличием ДЭПД на ЭЭГ, наличием эпилептических приступов, идиопатической фокальной эпилепсией и структурной фокальной эпилепсией отражаются в степени сопряженности деятельности нейрофизиологических механизмов и их связи с особенностями психомоторных реакций.

4. Комплексные предикторы, включающие характеристики спектрального анализа ЭЭГ, индекса ДЭПД на ЭЭГ, кросскорреляционной функции ЭЭГ, показателей эндогенного вызванного потенциала Р300, особенностей вегетативной регуляции позволяют классифицировать пациентов в группы без и с эпилептическими приступами; разными эпилептическими синдромами, а также в кластеры пациентов с субклинической эпилептиформной активностью и ДЭПД на ЭЭГ.

5. Группы пациентов с ДЭПД на ЭЭГ (субклиническая эпилептиформная

активность) с высокой результативностью когнитивного тестирования по своим клинико-функциональным характеристикам сходны с пациентами группы возрастзависимой фокальной эпилепсии.

Внедрение результатов в практику и учебный процесс

Основные результаты исследования внедрены в лечебную работу отделения неврологии Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Городская клиническая больница № 11», а также учебную работу кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов обеспечена достаточным объемом проведенного исследования с использованием современных клинико-нейрофизиологических методов исследования (регистрация эндогенных вызванных потенциалов, математический анализ ЭЭГ, психофизиологическое тестирование), а также современных методов статистической обработки (кластерный анализ, логит-регрессионный анализ, создание, обучение и тестирование искусственных нейронных сетей).

Основные результаты работы доложены и обсуждены на XI Всероссийской конференции с международным участием «Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация» (Санкт-Петербург, 2023); IX Всероссийской конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста» (Рязань, 2023); X Международной конференции студентов и молодых ученых «Психология и медицина: пути поиска оптимального взаимодействия - 2023» (Рязань, 2023); Ежегодной научной конференции посвященной Десятилетию науки и технологий и 80-летию Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова (Рязань, 2023); Межобластной научной конференции для практикующих

врачей «Актуальные вопросы современной эпилептологии» (Рязань, 2023); II конференции Первой Школы ЭЭГ-техников «Актуальные вопросы клинической электроэнцефалографии» (Москва, 2024); Межрегиональной научно-практической конференции «Редкий ребенок-справимся вместе» (Рязань, 2024); Конференции с международным участием «Эпилепсия и женщина 4» (Турция, 2024); XII Всероссийской конференций с международным участием «Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация» (Санкт-Петербург, 2024); X Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста», посвященная 175-летию со дня рождения академика И.П. Павлова и 120-летию со дня получения им Нобелевской премии (Рязань, 2024); Международном форуме, посвященном 20-летию факультета клинической психологии РязГМУ «Клинический психолог: траектории профессионального роста» (Рязань, 2024); Ежегодной научной конференции сотрудников Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, посвященной 175-летию со дня рождения академика И.П. Павлова и 120-летию со дня получения им Нобелевской премии (Рязань, 2024); Межрегиональной конференции с участием ассоциации специалистов по клинической нейрофизиологии «АСКЛИН». «Актуальные вопросы клинической нейрофизиологии 2025». (Рязань, 2025); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Эпилепсия и пароксизмальные состояния как междисциплинарная проблема» (Москва, 2025); XII Междисциплинарной научно-практической конференции «Актуальные вопросы совершенствования медицинской помощи. Мещерские встречи» (Рязань, 2025); Межрегиональной научно-практической конференции «XVI Конгресс эпилептологов Юга России» (Краснодар, 2025); Научно-практической конференции «Современный подход к терапии эпилепсии у пациентов различных возрастных групп. От теории к практике» (Рязань, 2025); Всероссийской научно-практической конференции «Мир нейронаук АСКЛИН. Владивосток -2025» (Владивосток, 2025); XI Всероссийской научной конференции с международным

участием молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста» (Рязань, 2025); XII Международной конференции студентов и молодых ученых «Психология и медицина : пути поиска оптимального взаимодействия» (Рязань, 2025); Ежегодной научной конференции Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, посвященной 75-летию университета на Рязанской земле» (Рязань, 2025); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Эпилепсия и пароксизмальные состояния как междисциплинарная проблема» (Москва, 2026).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует пунктам 2, 13, 19 паспорта научной специальности 3.1.24. Неврология (медицинские науки).

Личный вклад автора

Вклад автора состоит в непосредственном участии в работе и является определяющим на всех этапах исследования: от постановки целей и задач до обсуждения результатов в научных публикациях. Автор исследования самостоятельно выполнил сбор всех материалов, осуществлял оценку результатов исследования, сформировал базу данных и проводил дальнейший анализ полученных данных.

Публикации

По материалам диссертационного исследования опубликовано 8 научных трудов, полно отражающих основные положения диссертации, в том числе 5 статей в журналах перечня ВАК при Минобрнауки России, из которых 3 – в журналах, индексируемых в международной цитатно-аналитической базе данных Scopus.

Получено 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и их обсуждения, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений, списка использованной литературы. Диссертация изложена на 196 страницах печатного текста, иллюстрирована 17 рисунками, 76 таблицами. Список литературы содержит 252 источника, из которых 86 отечественных и 166 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Определение термина, эпидемиология доброкачественных эпилептиформных паттернов детства

Рассматриваемый клинико-функциональный феномен ДЭПД имеет длительную историю изучения. Изначально данный электроэнцефалографический паттерн назывался «функциональный спайки», который описала ЭЭГ-техник Иветт Гасто в 1952 г. в статье «Дезориентирующий элемент ЭЭГ семиотики-прероландические спайки не имеющие фокального значения». Автор подчеркивала, что данные «разряды» часто встречаются у пациентов без структурных повреждений головного мозга и не имеющих в анамнезе эпилептических приступов. Р. Nayrac и М. Beaussart установили связь между наличием роландических спайков на ЭЭГ и эпилептическими приступами в рамках роландической эпилепсии. Они же впервые подробно описали выявленный энцефалографический паттерн, как «медленный спайк или острая волна, сопровождаемый или нет медленной волной» [37, 41]. Позже В.А. Neubayer и соавт. характеризовали эти изменения как «фокальные спайки и острые волны – негативный разряд высокой амплитуды, продолжающийся 50-100 мс, обычно предшествуемый высокочастотной низкоамплитудной позитивной волной, за которым следуют три позитивных или негативных волны» [39]. Doose Н. называет данный графоэлемент как «доброкачественные фокальные острые волны» - benign focal sharp waves [144]. В англоязычной литературе данный ЭЭГ-паттерн обозначается как «benign epileptiform discharges of childhood (BEDC). В русскоязычной литературе этот электроэнцефалографический феномен был описан К.Ю. Мухиным и назван «доброкачественные эпилептиформные нарушения (паттерны) детского возраста». Общим во всех описаниях является негативная полярность наиболее высокоамплитудного острого компонента превышающий по амплитуде следующую за ним медленную волну [46].

В литературе можно встретить разнообразные названия данного феномена: функциональные спайки, доброкачественные эпилептиформные паттерны/нарушения/разряды (ДЭПД, ДЭНД, ДЭРД), центрально-темпоральные спайки, роландические спайки (комплексы, активность), комплексы роландической морфологии, пересильвиарные комплексы, пятиточечный электрический диполь, эпилептиформные транзиты детства, возрастзависимые эпилептиформные паттерны [46, 73].

Частота встречаемости ДЭПД в общей популяции у детей составляет 5% [81, 143], однако всего лишь у 8-12 % из этой группы развиваются эпилептические приступы [57]. По данным Panayiotopoulos CP. и Gregory RP среди детей с роландическими спайками только около 10–20% имеют клинические приступы. Автор указывает, что центрально-темпоральные спайки встречаются на рутинных ЭЭГ у детей в возрасте от 1 до 15 лет с частотой примерно 2–3% от общей детской популяции, даже если у ребенка нет клинических приступов [177, 220]. По данным исследования Kuciewicz и соавт., частота обнаружения ДЭПД на ЭЭГ у детей без эпилепсии составляет 5–20% [104]. В популяционном исследовании Kellaway с соавт, частота выявления роландических спайков у здоровых детей варьирует от 2% до 4% [225]. Wirrell и соавторы регистрируют наличие окципитальных спайков у 1–5% детей, особенно в возрасте 3–7 лет [102]. В работе Chabran и соавт., показано, что роландические спайки наблюдаются у 1–3% детей, чаще у мальчиков [229].

1.2. Описательная характеристика и механизм образования доброкачественных эпилептиформных паттернов детства

ДЭПД представляет собой высокоамплитудный электрический пятиточечный диполь, начальный компонент которого обычно состоит из трехфазной острой волны с последующей медленной волной, что напоминает комплекс QRST на электрокардиограмме. Амплитуда начального компонента

колеблется в пределах 100-300мкВ, продолжительность комплекса находится в диапазоне 70-120 мс. Учитывая дипольный генез ДЭПД максимум «негативности» располагается в центрально-средневисочной области, а максимум «позитивности» в лобной. Особенно характерно для ДЭПД тенденция к группировке с формированием дуплетов и триплетов («псевдоритмичность») [142]. Данные паттерны могут быть локализованы регионально, мультирегионально, латерализованно и диффузно. Согласно данным H.Doose для них является характерным перемещение («shift»), то есть смена локализации и амплитуды на разных записях ЭЭГ. Следует отметить, что для верификации наличия ДЭПД на ЭЭГ важнейшее значение имеет морфология паттерна, а локализации играет меньшую роль. Ведущей динамической характеристикой данного паттерна является увеличение представленности во сне (в 1 и 2 стадии сна). А как подчеркивает Fejerman N. у 30% детей, имеющих ДЭПД, обнаруживаются только во сне [164, 241]. ДЭПД имеют возрастзависимый характер – регистрируются у детей с 3-16 лет, с пиком представленности в 7 лет [46, 112]. К подростковому возрасту большинство доброкачественных паттернов исчезают или значительно редуцируются [141].

ДЭПД является неспецифическим феноменом и встречается при различных формах эпилепсии, других неврологических заболеваниях (тики, синдром гиперативности и дефицита внимания (СДВГ), расстройство аутистического спектра (РАС), мигрень), а также у детей без неврологической патологии [92, 150, 171].

Паттерн ДЭПД на ЭЭГ может являться важнейшим нейрофизиологическим маркером «врожденного нарушения созревания», представленного в концепции Дузе [141]. Клиническим отражением данного феномена являются нарушения нейроонтогенетического развития, такие как СДВГ, РАС, задержка психического и речевого развития, расстройство учебных навыков, а также различные эпилептические синдромы [197, 211, 218].

Причинами возникновения «врожденного нарушения созревания мозга» обусловлено с одной стороны генетическими факторами, с другой стороны

внутриутробной или перинатальной патологией. Существуют публикации, которые показывают возможность наследования по аутосомно-доминантному типу с низкой пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью, например связь с локусом 11p.13, которая кодирует удлинитель белкового комплекса 4 (Elongator Protein complex 4, ELP4), участвующий в процессе транскрипции РНК [46].

Вторым ключевым механизмом является приобретенное во внутриутробном или перинатальном периоде поражение белого вещества головного мозга (гипоксиишемическая энцефалопатия) [4, 55, 72].

1.3 Эпилептические синдромы с доброкачественными эпилептиформными паттернами детства на электроэнцефалограмме

Не сам феномен ДЭПД, регистрируемый на ЭЭГ, а включенность данного паттерна в определённый эпилептический синдром влияет на прогноз. Эпилептический синдром можно определить как совокупность клинических проявлений, в основе которых имеется определённый типовой патологический процесс, генетические или средовые факторы [217].

В 2015г на XXXVIII конференции Института детской неврологии и эпилепсии им Свт. Луки профессором Мухиным К.Ю. и соавторами была предложена классификация ДЭПД-ассоциированных состояний, в основу которой положено деление пациентов на имеющих и не имеющих эпилептические приступы, а также детей с или без неврологической патологии [46, 112].

В данную классификацию вошли дети, не имеющие неврологического дефицита; пациенты с наличием эпилептических приступов, в том числе возрастзависимые фокальные эпилепсии детства (возрастзависимая эпилепсия с центрально-темпоральными спайками, возрастзависимая эпилепсия с вегетативными приступами, детская затылочная эпилепсия со зрительными приступами); некоторые эпилептические энцефалопатии (энцефалопатия развития и эпилептическая с пик-волновой активацией во сне: синдром псевдо-Леннокса,

Ландау-Клеффнера, энцефалопатия с электрическим эпилептическим статусом в фазу медленного сна); фокальные эпилепсии детства со структурными изменениями в мозге и ДЭПД на ЭЭГ (Синдром ФЭДСИМ-ДЭПД), другие формы эпилепсии (детская абсанс эпилепсия, эпилепсия с миоклонией век, юношеская миоклоническая эпилепсия, структурная фокальная эпилепсия при микрогирии). Среди пациентов с неврологическими нарушениями представлены когнитивная эпилептиформная дезинтеграция; неврологические заболевания у детей, связанных с «патологией созревания мозга» (тики, энурез, заикание, задержка речевого развития, СДВГ); поражение белого вещества головного мозга в перинатальном и раннем детском возрасте (детский церебральный паралич, окклюзионная гидроцефалия, ушиб головного мозга); некоторые пороки развития головного мозга и кортикальные дисплазии, захватывающие перероландическую область (например: полимикрогирия, перисильвиарный синдром); аутистикоподобный вариант нарушения развития и поведения; некоторые наследственно-дегенеративные заболевания ЦНС и хромосомные синдромы, протекающие с «патологией созревания мозга» или с поражением белого вещества мозга (например некоторые микроделеции, дупликации, синдром трисомии X, ломкой X-хромосомы, синдром Ретта, лейкодистрофии) [41, 46, 47].

Как было указано ранее по данным Ноговицына В.Ю. и соавт. [52] частота встречаемости роландических спайков в группе детей без приступов составила 1,33%. Savazzuti и соавт. в своей популяционной работе, включающей 3726 детей, изучили результаты ЭЭГ исследования у неврологически здоровых детей. У 3,74% была обнаружена эпилептиформная активность типа доброкачественных эпилептиформных разрядов детства. [119]. В работе Chabran и соавт., частота данного ЭЭГ коррелята указывается как 1–3% [229], а в исследовании Holtmann M. как 1,5% - 2,4% [193].

Приведем краткую характеристику эпилептических синдромов, ассоциированных с ДЭПД на ЭЭГ.

Возрастзависимая эпилепсия с центрально-темпоральными спайками, также известная как роландическая эпилепсия, является наиболее распространенной

формой фокальной эпилепсии у детей. Она характеризуется рядом специфических черт: благоприятное течение (приступы прекращаются спонтанно по мере взросления ребенка и не приводит к регрессу развития [190]; возрастная зависимость (обычно проявляется в раннем школьном возрасте, пик начала приходится на 6-8 лет, может возникать в диапазоне от 3 до 13 лет. [40, 100, 101]; характер приступов (оро-фаринго-ларингеальные, гемифациальные, фацио-брахиальные, гемиклонические, билатеральные тонико-клонические); особенности на электроэнцефалограмме (всегда нормальная по возрасту фоновая активность и архитектура сна, наличие высокоамплитудной бифазной эпилептиформной активности в центрально-темпоральной области (ДЭПД) [192]; по данным нейровизуализации (магнитно-резонансная томография) как правило не выявляется структурной патологии (в клинической практике МРТ головного мозга проводится для исключения других причин приступов, например, структурных аномалий мозга) [42, 44, 47]; полное прекращение приступов можно ожидать практически у 100% пациентов [40, 47], после 14 лет приступы исчезают у 93% больных, а после 16 лет у 98% [47, 162].

Возрастзависимая эпилепсия с вегетативными (автономными) приступами (синдром Панайотопулоса) является одной из форм доброкачественной эпилепсии детского возраста. Она имеет ряд характерных особенностей, которые отличают ее от других эпилептических синдромов:

1. Возрастная зависимость и доброкачественность: обычно начинается в раннем детстве, с пиком в 3-6 лет, хотя по данным литературы дебют приступов может проявиться в диапазоне от 1 до 14 лет. Приступы почти всегда полностью исчезают по мере взросления ребенка, обычно к 15-16 годам, а чаще значительно раньше.

Характер приступов представлен доминированием фокальных вегетативных (автономных) приступов с и без нарушения сознания (включают выраженную тошноту и рвоту, возможны также слабость, бледность, покраснение кожи, боли в животе, изменение размера зрачков, показателей частоты сердечных сокращений и дыхательных движений), наличие девиации глаз и/или головы с генерализованной

мышечной гипотонией и фокальными клоническими (гемиклоническими) или билатеральными тонико-клоническими судорогами. Продолжительность приступов может быть различной: от нескольких минут до 20-30 минут и более. В некоторых случаях может развиваться вегетативный эпилептический статус, который, однако, обычно также имеет доброкачественное течение и не приводит к повреждению мозга.

2. Особенности на электроэнцефалограмме: на ЭЭГ выявляются высокоамплитудные фокальные или мультифокальные паттерны, нарастающие в дремоте или во сне с преобладанием в затылочных и височных отведениях, изредка встречаются и в лобных [47, 76].

3. Нейровизуализация (МРТ головного мозга) обычно без клинически значимых структурных изменений.

4. Прогноз: благоприятный. Синдром не приводит к задержке психического развития или когнитивным нарушениям [103, 113, 219].

Детская затылочная эпилепсия со зрительными приступами (ранее известная как идиопатическая/доброкачественная затылочная эпилепсия с поздним дебютом или синдром Гасто) описана как еще одна форма возрастнo-зависимой фокальной эпилепсии, которая отличается от синдрома Панайотопулоса преимущественно характером приступов и некоторыми ЭЭГ-особенностями:

1. Возраст дебюта: заболевание обычно начинается в позднем детском возрасте с пиком в 8-9 лет [47, 172]. Является самолимитированной в подавляющем большинстве случаев [47, 189].

2. Характер приступов: фокальные сенсорные (зрительные) приступы с простыми зрительными феноменами (разноцветные круги, простые зрительные галлюцинации), с нарушением сознания или без него, с двигательными феноменами (поворот головы и/или глаз в сторону) или без них. В некоторых случаях имеют место быть гемиконсультивные и билатеральные тонико-клонические приступы, иктальная орбитальная головная боль (у некоторых появляется до первых эпилептических симптомов). В ряде случаев пациенты описывают постиктальную слепоту. Провоцирующими факторами являются резкая

смена освещенности (при переходе из темного помещения в освещенное) – [27]. Приступы возникают преимущественно или исключительно в бодрствовании [189].

3. Особенности на электроэнцефалограмме: затылочные спайки или комплексы спайк-волна в бодрствовании и во сне; в ряде случаев (19-90%) отмечается феномен «fixation-off sensitivity» - феномен «чувствительности к выключению фиксации» [116, 220]. У 11-15% пациентов наблюдается активация эпилептиформной активности при проведении ритмической фотостимуляции [172].

4. Нейровизуализация (МРТ головного мозга) должна проводиться всем пациентам для исключения структурной затылочной эпилепсии. При синдроме Гасто МРТ головного мозга обычно без клинически значимых структурных изменений [47, 186].

5. Прогноз благоприятный, при адекватном лечении 50–80% детей достигают ремиссии [46, 83, 189]. Ремиссия возможна у 90% пациентов, имеющих исключительно фокальные приступы. У 20-30% детей отмечается когнитивные нарушения в виде замедления скорости обработки информации, трудностей с концентрацией внимания, а также поведенческие нарушения, тревожность, депрессия. Некоторые пациенты отмечают постоянную усталость глаз, снижение остроты зрения (при частых приступах).

Эпилептические энцефалопатии предполагают описание следующих эпилептических синдромов: синдром псевдо-Леннокса (или «атипичная доброкачественная фокальная эпилепсия детского возраста») относится к группе возрастзависимых (эпилептических энцефалопатий со спайк-волновой активацией в фазу медленного сна. Наиболее часто возникает в дошкольном возрасте, с пиком с 3 до 5 лет. Среди пациентов преобладают мальчики [67, 117, 149].

Основные проявления синдрома включают частые полиморфные фокальные и псевдогенерализованные приступы, а также фебрильные приступы; сочетание региональной и диффузной эпилептиформной активности на ЭЭГ по морфологии соответствующей ДЭПД, с формированием паттерна продолженной спайк волновой активации в фазу медленного сна (паттерны имеют четкий возраст-

зависимый характер); когнитивные нарушения, которые возникают после дебюта приступов; нормальное развитие ребенка до начала заболевания; приступы судорог часто бывают резистентными к терапии в разгар заболевания [142, 182, 189]; МРТ как правило не сопровождается патологическими изменениями; прогноз заболевания благоприятный – частота приступов судорог снижается к началу пубертатного периода, возможно полное или частичное восстановление когнитивных функций [48, 117, 189].

Синдром Ландау-Клеффнера (син. синдром приобретенной эпилептической афазии) описан как особый подтип из группы эпилептических энцефалопатий с феноменом продолженной спайк волновой активации в фазу медленного сна, при котором регрессия затрагивает в основном речевую функцию с приобретенной слуховой агнозией. Включен в международную классификацию как самостоятельный эпилептический синдром [47, 189]. Дебютирует заболевание в возрасте 2-8 лет, чаще страдают мальчики [48, 80]. Для данного синдрома характерно нормальное психомоторное и речевое развитие до начала заболевания; приобретенное нарушение психических функций (слуховая агнозия с регрессом речевых навыков по типу сенсомоторной афазии с возможным присоединением поведенческих нарушений); эпилептические приступы различной семиологии, обычно редкие (могут отсутствовать или остаются незамеченными у 25% пациентов). По данным R.Guerrini [178] наличие региональной и диффузной эпилептиформной активности по морфологии соответствующей доброкачественным эпилептиформным паттернам разрядам детства с нарастанием индекса в фазу медленного сна [155]; отсутствие структурных изменений на МРТ; прогноз заболевания благоприятный в отношении купирования приступов; регресс афазии наблюдается у всех пациентов, но полное восстановление речевых функций возможно у 1/3 пациентов [47, 200].

Энцефалопатия с электрическим эпилептическим статусом в фазу медленного сна относится к группе эпилептических энцефалопатий с дебютом в детском возрасте [189], которая сопровождается приобретёнными нарушениями поведения и когнитивных функций. Встречается достаточно редко – 0.5-0.6% всех

форм эпилепсии [189] до 3%, чаще болеют мальчики [73, 78]. Среди характерных признаков выделяют приобретенные нарушения высших психических функций - регресс или стагнация когнитивных, поведенческих и /или двигательных функций; эпилептические приступы (фокальные моторные, псевдогенерализованные, типичные абсансы), которые возникают обычно до появления характерных ЭЭГ паттернов (тонические приступы и эпилептические спазмы отсутствуют); ЭЭГ паттерны - продолженная спайк-волновая активность, значительно возрастающая в фазу NREM сна, том числе медленные комплексы 1-2 Гц; по данным нейровизуализации структурные нарушения встречаются до 50% [47, 73]; прогноз в отношении эпилептических приступов благоприятный, частота приступов снижается к пубертатному периоду, медикаментозная или спонтанная ремиссия может предшествовать, совпадать или следовать за блокированием продолженной спайк-волновой активностью во сне [117, 219]. Когнитивные и моторные нарушения различной степени выраженности в долгосрочном катамнезе могут сохраняться, исходы зависят от продолжительности персестирования продолженной спайк-волновой активности, этиологии заболевания [191, 248].

Фокальные эпилепсии детства со структурными изменениями в мозге и ДЭПД на ЭЭГ (Синдром ФЭДСИМ-ДЭПД) были предложены в работах К.Ю. Мухина; автором установлена дефиниция «фокальная эпилепсия детства со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными разрядами на ЭЭГ» (ФЭДСИМ-ДЭПД). Это форма фокальной эпилепсии, которая возникает у детей с перинатальным органическим поражением головного мозга, при которой регистрируются ДЭПД на ЭЭГ [4, 72, 77]. В основе возникновения этой формы лежат 2 механизма: перинатальное поражение центральной нервной системы (ЦНС), вероятно гипоксически-ишемического характера и нарушение созревания головного мозга [117, 189]. Данная группа пациентов занимает «промежуточное» положение между идиопатическими и симптоматическими эпилепсиями согласно их электроклиническим и нейровизуализационным характеристикам [12, 33].

Характерными чертами этой формы эпилепсии можно считать: дебют

эпилептических приступов в детском возрасте (до 11 лет, максимум в 6 лет). Преобладают фокальные моторные приступы в виде гемиклонических, гемифациальных, брахиофациальных приступов, приступы, исходящие из затылочных отделов коры (зрительные галлюцинации, версивные приступы, обмякания) или БТКП с фокальным началом, их развитие связано со сном. Могут быть псевдогенерализованные приступы, сочетание их с фокальными приступами, атипичные абсансы. В неврологической картине у большинства пациентов выявляется неврологический дефицит, включая ДЦП. При проведении ЭЭГ в фоновой записи характерно тета-замедление основной активности на фоне повышения индекса бета-активности. В центрально-темпоральных и /или затылочных отделах регистрируется ДЭПД, количество их нарастает в фазу медленного сна [33, 72]. Отличительными особенностями «идиопатических» роландических спайков являются: неустойчивость локализации и морфологии и купирование эпилептиформной активности с возрастом. При этом «симптоматическая» эпилептиформная активность регистрируется в одних и тех же регионах и нередко сочетается с региональным замедлением [55, 143]. Во время нейровизуализации выявляются изменения головного мозга гипоксически-ишемического характера, которые могут быть локальными и диффузными, с преобладанием поражения белого вещества по типу лейкопатии, перивентрикулярной лейкомаляции [72,77]. По достижении взрослого возраста во всех случаях достигается ремиссия, с течением времени исчезает эпилептиформная активность на ЭЭГ. Неврологический дефицит остается на всю дальнейшую жизнь [47].

ДЭПД при других формах эпилепсии являются редкими, но гетерогенными феноменами и включают следующие варианты. ДЭПД при идиопатических генерализованных и симптоматических фокальных формах эпилепсии описаны относительно недавно. Исследования показали возможное сосуществование генерализованной идиопатической эпилепсии с другими формами эпилепсии. В ряде случаев у пациентов с детской абсансной эпилепсией, наряду с генерализованной спайк-волновой активностью на ЭЭГ, регистрируются

региональные эпилептиформные паттерны детства (ДЭПД) [173, 182, 209]. Caraballo R.H. наблюдал сочетание фокальных приступов в структуре идиопатической затылочной эпилепсии с типичными абсансами, возникающими при гипервентиляции, у 3 пациентов [117, 219]. На ЭЭГ отмечалась биокципитальная эпилептиформная активность, возникающая при закрывании глаз, в сочетании с генерализованными спайк-волновыми разрядами частотой 3 Гц. Serminara C. и соавторы в своей статье описали двух пациентов с нормальными нейрокогнитивными показателями, имеющих идиопатическую генерализованную эпилепсию с типичными абсансами, у которых были зарегистрированы в последующем ДЭПД на ЭЭГ после ремиссии судорог и нормализации записей ЭЭГ [246]. Существуют сообщения, показывающие наличие генерализованной эпилепсии и идиопатической фокальной эпилепсии у одних и тех же пациентов или более позднее появление генерализованной эпилепсии у пациентов с уже имеющимися электроклиническими характеристиками доброкачественной фокальной эпилепсией с центрально-темпоральными спайками. Гамбарделла и др. [234] сообщали о пациентах, имеющих абсансную эпилепсию через 1–4 года после восстановления электроклинической картины, характерной для идиопатической фокальной эпилепсии. В работе Рамелли и др. [132] были обнаружены 5 детей, у которых наблюдались генерализованные синхронные 3 Гц спайк-волновые комплексы, а также центрально-темпоральные спайки (ДЭПД) в одной и той же ЭЭГ или в разных ЭЭГ. В исследовании Dimova PS, Daskalov [138], целью которого было оценить частоту возможного сочетания роландических и абсансных приступов у детей с эпилепсией, что остаётся предметом споров. Медицинские карты и электроэнцефалографические (ЭЭГ) записи детей с роландической, детской и ювенильной генерализованной эпилепсией были ретроспективно проанализированы. Во время противоэпилептического лечения у 6 из 66 пациентов с роландической эпилепсией, большинство из которых проходили начальную терапию карбамазепином, наблюдались абсансы и генерализованные спайкволновые разряды на ЭЭГ. У 5 из 34 детей с детской абсансной эпилепсией и 3 из 11 пациентов с ювенильной абсансной эпилепсией были выявлены

доброкачественные эпилептиформные разряды детства на ЭЭГ. В статье Verrotti A и соавт, включающей в себя обзор литературы (включая статьи, написанные в период с 1996 по декабрь 2015 год), выявил 19 случаев — 8 женщин и 11 мужчин, сообщающих о последовательном или совместном сосуществовании детской абсансной эпилепсии и идиопатической фокальной эпилепсии у одних и тех же пациентов. Возраст пациентов варьировался от 4 до 12 лет. У 3 из 19 пациентов наблюдались сопутствующие признаки обоих синдромов, тогда как 16 пациентов испытывали эти два синдрома в разное время. Авторы сделали выводы, что ролпндическая эпилепсия и генерализованная детская абсансная эпилепсия могут быть патофизиологически связаны, и оба эпилептических фенотипа могут указывать на нейробиологический континуум [121]. По данным Barbagallo G и соавт некоторые дети с генерализованной эпилепсией (ДАЕ) демонстрируют фокальные признаки, схожие с теми, что наблюдаются при идиопатической фокальной эпилепсии детства. Пятнадцать из 100 пациентов с ДАЭ (15%) проявили фокальные эпилептиформные разряды, характерные для возрастзависимой фокальной эпилепсии с центрально-темпоральными спайками. В 6 случаях (40%) фокальные эпилептиформные паттерны (ДЭПД) возникали только после купирования генерализованных разрядов во время рутинных электроэнцефалограмм (ЭЭГ), тогда как в 9 случаях (60%) они происходили одновременно с генерализованными разрядами в той же ЭЭГ. У 3 пациентов были клинические судороги, связанные с обоими синдромами, и у одного из них во время одной записи ЭЭГ был зарегистрирован фокальный приступ, за которым сразу последовал генерализованный абсансный приступ [135].

В настоящее время является неразрешенным вопрос об этиологической роли структурных изменений головного мозга пациентов, у которых выявляются ДЭПД на ЭЭГ. По мере совершенствования методов нейровизуализации все чаще стали выявляться различные изменения головного мозга у пациентов с доброкачественными формами эпилепсии, что исключает генез приступов в рамках идиопатической эпилепсии [187, 249]. Так Sheth R. и соавт. наблюдали у 8-летней девочки простые фациальные приступы с левосторонними центрально-темпоральными

спайками на ЭЭГ, характерными для доброкачественной роландической эпилепсии. При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявлена фокальная корковая дисплазия левого полушария. Детальный анализ данных спайков показал, что их источником была роландическая щель, а не фокальная корковая дисплазия [235].

Случаи сочетания фокальной корковой дисплазии с ДЭПД показаны и в других работах [94]. В работе Pan A., и соавт. продемонстрирована серия клинических случаев пациентов детского возраста с нетипичными по кинематике приступами для идиопатических форм эпилепсии, имеющих эпилептиформные разряды, по своим характеристикам сходные с ДЭПД на ЭЭГ, при наличии одностороннего мезиального височного склероза, с купированием приступов после хирургического вмешательства [106, 154].

В научной литературе опубликованы случаи коморбидности структурной фокальной эпилепсии и идиопатической формы. Так, резекционные вмешательства по поводу структурных эпилептогенных аномалий головного мозга приводило к купированию приступов в рамках структурной эпилепсии, и не влияло на частоту приступов в рамках идиопатической фокальной эпилепсии [154].

В работе Lundberg S. и соавт. изучались показатели МР-спектроскопии у пациентов с роландической эпилепсией. Авторы работы обнаружили значительную асимметрию областей гиппокампа, измеренную по соотношению tNAA/tCr, что указывает на нарушение функции нейронов у детей с роландической эпилепсией [146, 185].

Ряд авторов в своих исследованиях показывают нередкое обнаружение структурных аномалий головного мозга в роландической области у пациентов с доброкачественной фокальной эпилепсией с центрально-темпоральными сайками (такие как пери/гиппокампальная аномалия, субкортикальная паренхиматозная гиперинтенсивность, перивентрикулярная паренхиматозная гиперинтенсивность), однако частота обнаружения патологий статистически значимо не отличается от пациентов контрольной группы и не является специфичной [195].

Shevell M. в своем исследовании описал 5 пациентов с характерными нейрофизиологическими признаками роландической эпилепсии и наличием астроцитомы и кавернозной ангиомы в роландической области по данным нейровизуализации. При

ретроспективном анализе данных случаев удалось обнаружить атипичные клинические признаки. Полученные результаты указывают на необходимость тщательного, в первую очередь клинического, исследования пациентов и расширить показания для назначения МРТ в данной когорте пациентов [88].

Следует ещё раз подчеркнуть возможность наличия ДЭПД у пациентов с неврологическими нарушениями неэпилептического характера. По мнению Н. Doose и W.K. Baier, наличие роландических спайков на ЭЭГ без клинических проявлений эпилептических приступов заслуживает особого внимания [142]. Длительное наблюдение за здоровыми детьми, имеющими роландические спайки на ЭЭГ продемонстрировало присоединение эмоционально-волевых нарушений – в 33 % случаев [119, 208], нарушения поведения, внимания, проблемы с обучением имели до 50 % детей с ДЭРД [16, 208], речевые расстройства – 27 % носителей ДЭРД [26, 51, 208].

При проведении длительной ЭЭГ пациентам с неврологической патологией без эпилептических приступов роландические спайки на ЭЭГ регистрировались у детей с экспрессивной дисfazией в 37,5 % случаев [237] с расстройствами аутистического спектра (РАС) в 20% наблюдений [54], у пациентов с синдромом дефицита внимания и гиперактивности – в 30 % случаев [140].

Временное ухудшение нейрокогнитивных функций, вызванное периодической эпилептиформной активностью у детей без приступов, получило название транзиторные когнитивные нарушения (ТКН) (transitory cognitive impairment) [93, 133, 221]. В работе Aarts JH и соавт. было показано, что во время субклинических генерализованных и фокальных эпилептиформных разрядов на ЭЭГ у 50% пациентов замедляется выполнение психометрических заданий [232]. Bedoin N. и соавт. демонстрируют, что специфичность ТКН зависит от латерализации эпилептиформных разрядов у детей. При левосторонней локализации ДЭПД когнитивные нарушения были больше связаны с ошибками в вербальных заданиях, тогда как при правосторонней локализации больше с нарушением выполнения невербальных тестов [184]. Aldenkamp A.P. и соавт. в своем проспективном открытом клиническом сравнительном исследовании

проанализировали нарушения высших психических функций, возникающих во время, непосредственно перед и сразу после эпилептиформных разрядов на ЭЭГ, продолжительностью более 3 секунд. Всем детям проводился видео-ЭЭГ мониторинг одновременно с компьютеризированным нейропсихологическим тестированием (измерение времени простой зрительной и слуховой реакции). Результаты показали статистически и клинически значимое замедление (на 35 % по сравнению с общим временем реакции), возникающее во время эпохи с эпилептиформными разрядами на ЭЭГ. Авторы выявили, что когнитивная активность снижалась только во время генерализованных разрядов, продолжительностью более 4,14 сек, региональная эпилептиформная активность когнитивные функции не нарушала даже при более длительных периодах разрядов. Исследователи отрицают существование «постразрядных» нарушений высших психических функций, подчеркивая, что они могут быть только во время эпилептиформных разрядов [91]. Многие авторы рассматривают вопрос о необходимости противоэпилептической терапии с целью коррекции выявленных когнитивных нарушений, однако на сегодняшний день имеются противоречивые данные терапевтической тактики пациентов с эпилептиформной активностью на ЭЭГ без приступов в анамнезе и требуют дальнейшего детального изучения [66, 109, 244].

При характеристике когнитивных функций у пациентов с ДЭПД на ЭЭГ в последние годы в научной литературе зачастую поднимается проблема сочетания когнитивных нарушений у детей, имеющих роландические спайки на ЭЭГ, без эпилептических приступов в анамнезе [22, 93, 140]. Изучению влияния роландических спайков на поведение и нейрокогнитивное развитие детей с СДВГ посвящена работа И.А. Садекова и соавт [64]. В исследование были включены 90 детей в возрасте от 3 до 7 лет, разделенные на 3 группы. В 1 группу вошли 30 здоровых детей, во 2 группу - 30 детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) и в 3 группу включены 30 детей с расстройствами экспрессивной речи. Детально изучался нейропсихологический статус (диагностика вербального и невербального интеллекта, внимания, исследование

памяти и мышления, самоконтроля, произвольную регуляцию), применялись тесты для родителей на признаки СДВГ и опросник проявлений гиперактивности и дефицита внимания, основанный на диагностических критериях по диагностической системе DSM–IV (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders IV). Нейрофизиологический статус определялся с помощью проведения ЭЭГ-мониторинга с включением сна длительностью более 1 ч с учетом индекса представленности ДЭРД на ЭЭГ. В ряде случаев при выявлении нарушений в неврологическом статусе проводилась магнитно-резонансная томография (МРТ). ДЭПД были зарегистрированы у 40% детей во 2 группе и у 36,6% – в 3 группе. Выявлены клиничко-нейрофизиологические корреляции у детей 2 и 3 групп. В группе пациентов с проявлениями СГДВ у 12 детей зарегистрированы родандические спайки индексом представленности 82%. Причем у пациентов с преимущественной гиперактивностью эпилептиформная активность преобладала в центрально-темпоральных отведениях (74 %) над мультирегиональными разрядами (26 %), а у детей с нарушением распределения и устойчивости внимания отмечалась чаще мультирегиональная эпилептиформная активность (68%), чем региональная активность в лобных отведениях (42%). При проведении МРТ головного мозга 12 пациентам, имеющим микроочаговую неврологическую симптоматику (моторная диспраксия, пирамидные знаки) были обнаружены признаки атрофии коры лобных долей, структурной асимметрии гиппокампов, негрубой асимметричной вентрикуломегалии. У пациентов из 3 группы нейропсихологическая и речевая диагностика выявила тенденцию к снижению показателей вербального интеллекта до нижней границы нормы и специфические речевые расстройства с артикуляционными нарушениями у 32%. Эпилептиформная активность зарегистрирована у 11 пациентов, индекс ДЭПД на ЭЭГ составил 64%. Примерно у 1/3 детей из данной группы регистрировалась региональная медленноволновая активность в лобных отведениях в бодрствовании по типу фронтальной перемежающейся ритмичной дельта-активности (frontal intermittent rhythmic delta activity – FIRDA). Авторы сделали выводы о том, что возможное сочетание СГДВ и родандических спайков на ЭЭГ может

способствовать дезинтеграции поведения, а при ассоциации ДЭПД и специфических речевых нарушений – формированию когнитивной эпилептиформной дезинтеграции. При ассоциации с FIRDA-подобным паттерном на ЭЭГ, вероятно, имеют место микроструктурные изменения в лобно-височных областях головного мозга. Обнаружение субклинической эпилептиформной активности по типу ДЭРД у пациентов с СДВГ и расстройствах речевого развития является предиктором формирования нейропсихологических нарушений, требует особого внимания специалистов и назначения терапевтических коррекционных мероприятий, направленных на улучшение созревания головного мозга [64].

В исследовании Holtmann M и соавт проспективно оценивались ЭЭГ 483 амбулаторных пациентов с СДВГ в возрасте от 2 до 16 лет, соответствующих диагностическим критериям СДВГ согласно диагностическому руководству по психическим расстройствам (DSM-IV) и проводилось сравнение с контрольной группой из 3726 здоровых детей школьного возраста. ДЭПД были обнаружены на ЭЭГ у 27 детей (5,6%). Частота ДЭПД на ЭЭГ у детей с СДВГ оказалась значительно выше, чем ожидалось по результатам эпидемиологических исследований. По мнению авторов, вероятно роландические разряды или лежащие в их основе не до конца изученные механизмы эпилептогенеза снижают порог возбудимости, ускоряют начало или усугубляют течение СДВГ [196, 247]. Позже группа зарубежных исследователей в своем пилотном нейропсихологическом исследовании продемонстрировала, что наличие ДЭПД на ЭЭГ у некоторых детей с синдромом гиперактивности и нарушения внимания в сочетании с речевыми расстройствами усугубляют течение СДВГ и предрасполагают к повышенной импульсивности [228]. В работе Orak S и соавт. [213] обнаружено, что частота детей с СДВГ в группе с идиопатической фокальной эпилепсией составила 28 %, а в исследовании Özgen Y и соавт. [123] частота детей с СДВГ и роландической эпилепсией - 29%.

Особый интерес представляют пациенты с расстройствами аутистического спектра (РАС) и наличием субклинической эпилептиформной активности на ЭЭГ без эпилептических приступов [8, 13, 245]. По данным различных исследований, у

пациентов с РАС наличие субклинической ЭА (СЭА) составляет от 2,5 до 60 % [87, 166, 170]. По данным некоторых авторов, зачастую эпилептиформная активность при РАС по морфологии соответствует роландическим спайкам (ДЭПД) [52, 152]. В работах R.F. Tuchman и I. Rapin, а также R. Nass и соавт. показано, что у детей с РАС бóльшая часть регистрируемой эпилептиформной активности была аналогична таковой при синдроме Ландау-Клеффнера [32]. В работе отечественных исследователей в группе пациентов без эпилепсии роландические спайки были зарегистрированы у 16 % детей с эпилептиформной активностью, а в группе пациентов с эпилепсией – у 71 % [2, 79]. По данным различных исследований продемонстрировано, что у детей с РАС выявление СЭА увеличивается при проведении повторных рутинных ЭЭГ-исследований [205] продолженных электроэнцефалографических исследований с включением сна [207, 168]. При проведении магнитоэнцефалографии (МЭГ) выявляемость СЭА возрастает до 82 % [207]. Сведения о клинической эффективности назначения терапии при выявлении субклинической эпилептиформной активности у детей с аутизмом противоречивы. В своем ретроспективном исследовании, в которое было включено 889 детей с аутизмом без эпилептических приступов M.G. Chez и соавт. показали, что при проведении длительной 24-часовой ЭЭГ субклиническая эпилептиформная активность во время сна была зарегистрирована у 540 (60,7 %) пациентов. После назначения антиэпилептической терапии вальпроевой кислотой отмечалась редукция эпилептиформной активности на ЭЭГ у 47 %, клиническое улучшение симптомов аутизма у 17 % пациентов. Авторы сделали вывод о том, что пациентам с РАС и эпилептиформной активностью на ЭЭГ показано назначение АЭТ даже в отсутствие эпилептических приступов [166, 207]. В работе К.В. Воронковой и соавт. достоверного уменьшения симптомов аутизма при реализации данного подхода не выявлено [79]. В исследовании Е.В. Малининой и соавт. у 30 % детей с эпилептиформной активностью по типу ДЭПД была выявлена положительная динамика на ЭЭГ и в клинической картине, но было отмечено 30% пациентов, у которых сохранялась выраженная субклиническая эпилептиформная активность на ЭЭГ при уменьшении клинических симптомов аутизма [2]. В своем

литературном обзоре Г.В. Кузьмич и соавт. сделали выводы, что на сегодняшний день не доказана роль ЭА в развитии РАС. Назначение АЭП с целью купирования эпилептиформной активности у пациентов с клинической картиной аутизма, как правило, в большинстве случаев неэффективно, а в ряде случаев ухудшает собственно проявления РАС за счет побочных эффектов АЭП [32]. Вопрос назначения лекарственной терапии у пациентов с РАС и субклинической активностью на ЭЭГ остается нерешенным и требует дальнейшего, более глубокого изучения [18, 32, 115].

Ряд авторов, такие как Schwab R.S. (1939 г.), Landau W.M., Kleffner F.R. (1957г.) продемонстрировали связь между наличием нарушений высших психических функций и продолженной интериктальной эпилептиформной активностью на ЭЭГ [200, 226, 230], после чего Марсельская группа эпилептологов (Patry G., Lyagoubi S., Tassinari C.A.) предложила концепцию «эпилепсии без эпилептических приступов» в тех случаях, когда постоянная спайк-волновая активность диффузного характера, которая продолжается на протяжении фазы медленного сна продолжительное время оказывает негативное влияние на высшие психические функции при отсутствии в клинической картине эпилептических приступов [222]. В 2000 г. на европейском симпозиуме в Каннах было продемонстрировано несколько форм заболевания при которых имеется продолженная диффузная спайк-волновая активность, сочетающаяся с когнитивными нарушениями без эпилептических приступов: синдром приобретенной эпилептической афазии, электрический эпилептический статус медленного сна, аутистикоподобное поведение и моторные феномены (по типу стойкого пареза, атаксии, негативного миоклонуса). Затем Gobbi и соавт. (2002) был предложен термин «когнитивная эпилептиформная дезинтеграция», который представляет собой симптомокомплекс приобретенных нарушений высших психических функций у детей, ассоциированный с выраженной эпилептиформной активностью на ЭЭГ; при этом у пациентов могут даже отсутствовать клинические эпилептические приступы. Данной позиции придерживался и К.Ю. Мухин, что отражено в его статье от 2011 года [43, 211]. При этих состояниях нарушаются три

нейрокогнитивных блока: собственно когнитивные функции (память, внимание, динамические характеристики, познавательная способность), речевые функции (сенсорная и моторная афазия) и поведение [48, 69, 73]. Существуют и другие термины для обозначения данного состояния. Так, Л.Р. Зенков применил термин «эпилептическая дисфункция головного мозга», «приобретенный эпилептический нейropsychологический синдром» [20]. В.А. Карлов в определении «эпилептического заболевания» в своей работе указывает, что «клинические проявления в значительной степени или исключительно являются следствием активного эпилептогенеза, то есть гиперсинхронных нейронных разрядов» [28]. После обобщения всех научных данных Рабочая группа по классификации и терминологии Международной противоэпилептической лиги (МПЭЛ) ввела в проект новой классификации эпилептических синдромов рубрику «Эпилептические энцефалопатии», а на конгрессе Лиги в 2017 г. в Барселоне был закреплён термин «developmental and epileptic encephalopathy» (энцефалопатия развития и эпилептическая энцефалопатия) [190]. В эту рубрику отнесены синдромы, при которых эпилептиформная активность на ЭЭГ может приводить к прогрессирующему нарушению высших психических функций [47, 188, 214].

Многие авторы, как отечественные, так и зарубежные сходятся во мнении, что разнообразная палитра клинических проявлений нейрокогнитивных нарушений (афазия, апраксия, акалькулия, агнозия, аутистическое поведение и прочие) при вышеописанных состояниях вероятно обусловлена разной локализацией доминантного эпилептогенного фокуса [23, 110, 231]. В обзоре Н.Н. Заваденко и соавт. отражено, что эпилептический фокус, связанный с зонами речи в доминантном полушарии, может негативно влиять на речевой онтогенез, особенно при заинтересованности центров Брока (задненижняя префронтальная область – речедвигательный центр) и Вернике (задний отдел верхней височной извилины – сенсорный центр речи) [51]. В статье P. Halász et al. [153, 180] описывается вовлечение в эпилептический процесс оперкулярной области, зоны угловой и верхней височной извилины, которые вовлечены в функции устной и письменной речи и коммуникации. В исследовании Tin O с соавт. приняли участие

56 пациентов с самоограничивающейся эпилепсией с центрo-темпоральными спайками (в возрасте от 6 до 13 лет) и 32 здоровых человека из контрольной группы. Пациентам проводилась комплексная нейропсихологическая диагностика с применением пересмотренной шкалы интеллекта Векслера для детей, опросника «Сильные стороны и трудности», пересмотренной краткой шкалы оценки родителей Коннерса и шкалы импульсивности Барратта. Было показано, что у пациентов с роландической эпилепсией отмечаются нарушения центрального слухового восприятия, экспрессивной речи, просоциального поведения и импульсивности [163].

Необходимо принимать во внимание мультифакторность возникновения когнитивных нарушений при ассоциации с ДЭПД на ЭЭГ, особенно молекулярно-генетических механизмов. В качестве каузативных генов, многие авторы называют FOXP2 (в локусе 7q31), FOXP1 (3p14), ATP2C2 (16q24), CMIP (16q24), SETBP1 (18q12.3), KIAA0319 (6p22.2), TM4SF20 (2q36.3), SRPX2 (Xq22.1), CNTNAP2 (7q36), NRXN1 (2p13.3), особенно акцентируя, что мутации трех последних обнаруживаются у детей с эпилепсией [12, 45]. В работе G. Lesca et al. гены ATP13A4, CDH9, CDH13, CNTNAP2, CTNNA3, DIAPH3, GRIN2A, MDGA2, SHANK3 указаны как потенциально значимые для возникновения расстройств аутистического спектра, нарушений речи и роландической эпилепсии [155, 179].

Изучению гетерогенных когнитивных нарушений, связанных с эпилептиформными разрядами в медленном сне, посвящено множество работ. В работе Van Bogaert с соавт. показано, что длительное воздействие интериктальных эпилептических разрядов также может нарушать процессы консолидации памяти, связанных со сном [191, 248]. M. Filippini et al. проведено ретроспективное одноцентровое исследование, посвященное влиянию эпилептиформной активности в фазе медленного сна на развитие вербальных когнитивных функций и памяти у детей [216]. Авторы показали, что чем выше индекс эпилептиформной активности в форме ДЭРД в фазе медленного сна, тем более выраженными были нейропсихологические нарушения, в частности снижение показателей вербального интеллекта, что проявилось нарушением экспрессивной и импрессивной речи,

письма, счета. Механизм выявленных нейропсихологических нарушений авторы связывают как с влиянием количества разрядов во сне, так и с генетической предрасположенностью, которая может привести как к когнитивным нарушениям, так и к эпилептиформной спайк-волновой активностью, а также возрастом начала эпилепсии и принимаемыми АЭП. Механизм нарушения вербальных функций данных пациентов, по мнению авторов, связан с нарушением оперативной памяти, топически связанной с перисильвиарными зонами, которые подвергались воздействию в критические периоды развития. Halász P. и соавт. отмечают тесную связь между фазой медленного сна и эпилепсией, обусловленную общим механизмом и влиянием на пластичность мозга [153]. Помимо частоты возникновения приступов, связь со сном может проявляться в усилении межприступных эпилептических разрядов: количество разрядов, а также их распространение увеличиваются во время медленного сна, отражая функцию эпилептогенной нейронной сети, которая неактивна в состоянии бодрствования. Авторы выделяют три основные группы эпилепсий, при которых нейропластические процессы, связанные со сном, нарушаются: авторы предполагают, что при идиопатической генерализованной эпилепсии, затрагивающей в основном таламо-кортикальную систему, веретена сна трансформируются в генерализованную пик-волновую активность; при мезиально-темпоральной эпилепсии, затрагивающей гиппокампальную систему, острые волны переходят в дисфункциональные эпилептические колебания (пики и патологические волны); идиопатические фокальные эпилепсии, поражающие перисильвиарную нейронную сеть, могут приводить к трансформации в катастрофический эпилептический статус во время медленного сна. Авторы сделали выводы, что при тяжелых формах эпилепсии медленный сон играет ключевую роль в развитии и течении заболевания. Важную роль в этом процессе играют межприступные разряды [153,180, 216].

В своей работе А.А. Холин и соавт. указывают на высокий риск развития «приобретенных» нейрокогнитивных вербальных и поведенческих нарушений при наличии выраженной эпилептиформной активности на ЭЭГ при отсутствии

эпилептических приступов. В качестве нозологических форм, имеющих в своей клинической картине выраженные когнитивные и речевые нарушения и наличие на ЭЭГ продолженной эпилептиформной спайк-волновой активности, исследователи рассматривали вышеописанный синдром приобретенной афазии Ландау–Клеффнера, эпилептическую дисфазию с ранним дебютом, оролингвобуккомоторную диспраксию, детский аутистический эпилептиформный регресс, приобретенный эпилептический лобный синдром. Авторы отмечают о необходимости лечения данных состояний с применением антиэпилептической терапии и приводят результаты собственного наблюдения 34 детей с продолженной диффузной эпилептиформной активностью медленного сна, принимающих левитирацетам, который показал эффективность в 67,6% случаев [73].

Актуальной и дискуссионной темой является вопрос о необходимости применения лекарственных противоэпилептических препаратов у детей с роландическими спайками на ЭЭГ, которая постоянно обсуждается многими отечественными и зарубежными исследователями. В первую очередь при принятии решения о необходимости противоэпилептической терапии является наличие связи между эпилептическими приступами и регистрации ДЭПД на ЭЭГ. В случае обнаружения данной зависимости лечение назначается согласно типу приступов и конкретному эпилептическому синдрому, согласно классификации МПЭЛ. Наиболее дискуссионной остается целесообразность назначения АЭП у детей с ДЭПД на ЭЭГ при отсутствии эпилептических приступов [118]. Так, К.Ю. Мухин и соавт. выделяют основные показания для лечения: когнитивная эпилептиформная дезинтеграция, когда имеется наличие выраженных когнитивных и поведенческих нарушений, обусловленных постоянной продолженной, чаще диффузной, эпилептиформной активностью на ЭЭГ и энцефалопатия развития и эпилептическая со спайк-волной активацией во сне с разнообразными клиническими проявлениями при отсутствии или наличии единичных приступов в анамнезе [46, 83, 136].

Паттерн ДЭПД может встречаться у пациентов с головными болями, черепно-мозговой травмой, опухолью, мигренью, тикозными расстройствами,

энурезом и др. [224, 251, 257]. По данным Ермоленко Н.А. и соавт, у детей с тиками в возрасте 3–15 лет ДЭПД на ЭЭГ регистрировались в 18 % случаев. В последующем наблюдении за этими пациентами в течение 2 лет показало, что у 17 % из них присоединялись эпилептические приступы [17]. Kinast M. И соавт. проанализировали интериктальные ЭЭГ у 100 детей в возрасте от 3 до 15 лет с мигренью и выявили у 9% наличие ДЭРД на ЭЭГ, что достоверно превышает популяционную частоту данного ЭЭГ-феномена [105]. Связь мигрени с доброкачественной эпилепсией с центрально-темпоральными спайками в своей работе показали Wirrell E.C., Haniwka L.D. Исследователи провели сравнительное исследование наличия симптомов мигрени в группе пациентов с роландической эпилепсией, с другими фокальными эпилепсиями и у пациентов без эпилепсии. Оказалось, что частота встречаемости мигрени значительно выше в группе пациентов с доброкачественной фокальной эпилепсией детского возраста и центрально-темпоральными спайками на ЭЭГ [250].

Паттерн ДЭПД регистрируется у пациентов с некоторыми хромосомными и наследственно-дегенеративными заболеваниями. Роландические спайки на ЭЭГ описаны при синдромах ломкой X-хромосомы, трисомии X, различных дупликациях и микроделециях [82, 101, 236]. В работе Тысячиной М.Д., Мухина К.Ю. и соавт продемонстрировано наблюдение девочки, страдающей трисомией по X-хромосоме и роландической эпилепсией у умеренными нейропсихологическими нарушениями. К пубертатному возрасту у девочки купировались эпилептические приступы и эпилептиформная активность на ЭЭГ [82]. Musumeci S.A. и соавт приводит наблюдение 7-летнего мальчика с синдромом Мартина-Белл, у которого на ЭЭГ отмечались роландические спайки, а также гигантские соматосенсорные вызванные потенциалы, что ещё раз подтверждает уже выдвинутую гипотезу о нейрофизиологическом сходстве между синдромом ломкой X-хромосомы и доброкачественной детской эпилепсией с центрально-темпоральными спайками [161]. В зарубежных и отечественных публикациях показано наличие ДЭРД на ЭЭГ у пациентов с синдромами Ретта, Ангельмана, Смит–Магенис, энцефалопатии CDKL5, при наличии комплекса туберозного склероза и нейрональном цероидном

липофусцинозе 2-го типа, в основе которых лежат одни и те же патофизиологические механизмы, то есть нарушение синаптической пластичности [43, 174,151].

Паттерн ДЭПД нередко встречается у детей с различными формами ДЦП. Из всех пациентов с ДЭРД на ЭЭГ без эпилептических приступов в 3% дети страдают ДЦП [52]. Но у детей с ДЦП без эпилептических приступов частота обнаружения ДЭПД на ЭЭГ в 10 раз выше популяционных данных [33]. М. Wolff и соавт. в своем исследовании отметили высокую частоту регистрации на ЭЭГ региональной эпилептиформной активности по типу ДЭПД у детей с перивентрикулярной лейкомаляцией (ПВЛ). Авторы высказали мнение, что перивентрикулярная маляция является пусковым механизмом для проявления такого генетического признака, как ДЭРД на ЭЭГ. У детей с ПВЛ в 62% случаев зарегистрированы ДЭПД [251]. В проведенном исследовании К.Ю. Мухина, В.Г. Кузьмича с соавт. у пациентов с ПВЛ и детским церебральным параличом при отсутствии эпилепсии зарегистрированная эпилептиформная активность по своим критериям в 67% случаев соответствует роландическим спайкам. Выявление высокой частоты обнаружения феномена ДЭПД, свидетельствующей о функциональной незрелости головного мозга, может являться одним из наследственных факторов развития отдельных форм ДЦП [30, 33, 139].

1.4 Клинико-функциональные характеристики пациентов с доброкачественными эпилептиформными паттернами детства на электроэнцефалограмме

Нейрофизиологические характеристики могут выступать в качестве объективных коррелятов зрелости структур головного мозга, а также таких базовых психических (психофизиологических) функций как ощущения, восприятие, принятие решения в отношении стимула [128, 252]. Важно, что изучение нейрофизиологических характеристик, оцениваемых в процессе

реализации психомоторных тестов, позволяет определить особенности физиологического обеспечения соответствующей деятельности [5]. Показано, что психомоторные тесты у пациентов с наличием субклинических фокальных и генерализованных разрядов значительно замедляются по темпу; для чего предложен термин «транзиторное когнитивное нарушение», что ассоциируется как с избыточной синхронизацией активности нейронов при эпилепсии, так и, по мнению Л.Р. Зенкова, в большей степени с ингибиторными механизмами: ГАМК опосредованная продолженная гиперполяризация нейрональной мембраны, обратная кортико-таламическая импульсация, блокирующая восходящий поток импульсации [21, 175].

Метод ЭЭГ значим при снижении функционального состояния головного мозга. Данные ЭЭГ предполагают анализ как формально-описательных характеристик, так и результатов количественного анализа ЭЭГ – спектрального, когерентности, кросскорреляционной функции [10, 46, 131].

Формирование основного коркового затылочного ритма традиционно является основным коррелятом нейрофизиологического созревания затылочных долей и корковых представительства зрительного анализатора; классические представления предполагают формирование основного ритма в диапазоне частот 8-10 Гц в затылочных отведениях к 8-10 годам [46]. Следует отметить, что с позиции системной психофизиологии можно выделить различные частотные составляющие альфа-колебаний: низкочастотную, ассоциируемую с непродуктивной (аверсивной, избегающей определенного вида деятельности) активацией головного мозга и высокочастотную «продуктивную», отражающую готовность к реализации результативного поведения [10]. Увеличение медленно-волновой составляющей (тета-колебания) предполагает снижение функциональной активности головного мозга, в том числе при латеральном корковом торможении. Клинические аспекты формирования основного ритма на ЭЭГ значимы в связи с предположением о том, что ДЭПД на ЭЭГ является специфическим маркером незрелости мозга и ранее интерпретировался как один из критериев «врожденного нарушения созревания мозга» [45, 142], а также феномена «seizure susceptibility

syndrome» [199, 220]. Предполагается, что ряд коморбидных эпилепсии состояния, в том числе синдром дефицита внимания с гиперактивностью приводит к замедлению или дезорганизации альфа-ритма; эпизодам интермиттирующего замедления (с нарастанием медленно-волновой составляющей) в лобных отведениях [45].

При оценке кросскорреляционной функции у пациентов с ДЭПД на ЭЭГ исходным предположением является суждение о дезинтегрирующем влиянии эпилептиформной активности по типу ДЭПД на формирование структурно-функциональных связей [45]. В работе Троицкой Л.А. и соавторов, показана разнонаправленность изменений когерентности ЭЭГ сигнала при формировании эпилептического очага – в соответствующем полушарии формировались зоны со снижением когерентности в лобных отведениях, в задних отделах наблюдалась обратная картина [50].

Объективным коррелятом формирования механизмов опознания и принятия решения в отношении стимула является регистрация эндогенного вызванного потенциала Р300, в котором выделяют компоненты (пики) N2, ассоциируемые с опознанием стимула (гнозис), а также компонент Р3, который отражает принятие решения в отношении стимула. Важно, что данные компоненты отражают активацию преимущественно ассоциативных зон коры – теменно-височно-затылочной и префронтальной. Генезис данных пиков у детей связан как с продолжающейся миелинизацией, так и функциональной реорганизацией ассоциативных зон коры [7, 9, 11]. В плане оценки основных характеристик когнитивных вызванных потенциалов при ДЭПД важно, что зоны возникновения ДЭПД нередко включены в ассоциативные области мозга, которые являются мультимодальными, интегрирующими информацию от различных анализаторов и зон, а также участвующих в механизмах памяти [96, 202, 223].

При оценке сложных психофизиологических функций важным является оценка вегетивного обеспечения деятельности. Исследование вегетативной сферы и вегетативного обеспечения деятельности у детей имеет выраженную специфику: в период раннего детского возраста и подросткового возраста происходит

выраженные изменения в соотношении активности симпатических и парасимпатических, трофотропных и эрготропных регуляторных механизмов у детей. Методы анализа ВСР типичны и предполагают преимущественное применение анализа динамического ряда R-R интервалов с применением характеристик дисперсии интервалов и производных от них, а также спектрального анализа с применением иерархического подхода в описании функциональной роли основных спектральных составляющих. При этом низкочастотная составляющая спектра ВСР (LF) ассоциирована с преимущественно барорецепторными рефлекторными механизмами автономной регуляции, а высокочастотная (HF) с механизмами кардиореспираторного взаимодействия; предполагается, что низкочастотная составляющая спектра ВСР менее выражена в детском возрасте и формируется на протяжении первого десятилетия жизни, что указывает на развитие взаимодействия между барорефлекторной регуляцией ритма сердца и механизмами периферического кровообращения [6, 49]. Вариабельность сердечного ритма позволяет оценить варианты вегетативной регуляции и косвенным образом характеризовать деятельность стрессреализующих и стресс-лимитирующих механизмов у пациентов, в том числе детского возраста [65].

1.5 Предикторы динамики когнитивных функций и наличия эпилептических приступов у пациентов с доброкачественными эпилептиформными паттернами детства на электроэнцефалограмме

По данным многих отечественных и зарубежных исследователей обнаруживается, что у детей с наличием ДЭПД на ЭЭГ могут наблюдаться когнитивные нарушения, от лёгкой степени до тяжелой, достигающей глубокой умственной отсталости, затрагивающие различные когнитивные домены [89, 127, 239]. Это ставит вопрос о выделении независимых коррелятов и предикторов данных нарушений.

В крупном исследовании Berg Аи др. (2008) [176] с участием более 600 детей

с недавно диагностированной эпилепсией, за которыми наблюдали в среднем 10,5 лет, когнитивный уровень считался нормальным в 73,6 % случаев, в то время как показатель $IQ < 80$ был зафиксирован в 26 % случаев. Факторами, тесно связанными с когнитивным функционированием, были возраст начала эпилепсии (< 5 лет), структурная этиология, длительность ремиссии и антиэпилептическая терапия. Многомерный логистический регрессионный анализ показал, что все эти факторы, за исключением состояния ремиссии, независимо вносят вклад в нарушение нейрокогнитивных функций.

В другом исследовании, проведённом Рейли и соавт. [124], в которое вошли 85 детей школьного возраста (5–15 лет) с идиопатической фокальной эпилепсией детского возраста, подчеркивается, что политерапия и СДВГ являются факторами ухудшения когнитивных функций.

Ross EE и соавт. в своем исследовании (2020г) показали, что дети с роландической эпилепсией подвержены высокому риску развития нейропсихиатрических расстройств в ходе течения заболевания, однако долгосрочные когнитивные показатели у них благоприятны. У всех детей с каждым месяцем без приступов вероятность достижения стойкой ремиссии увеличивалась на 6-7%. Наличие нарушения нейроразвития до начала приступов предсказывало более длительную продолжительность эпилепсии, большее количество приступов и резидуальный нейропсихологический дефицит [242].

В исследовании, проведённом Hermann В и соавт. были изучены нейрофизиологические и клинические особенности, а также данные количественной магнитно-резонансной томографии у 138 детей в возрасте от 8 до 18 лет с недавно диагностированной идиопатической фокальной эпилепсией и у 95 детей из контрольной группы. Многомерный статистический анализ позволил авторам выделить 3 группы пациентов: 1) со средними показателями, сопоставимыми с контрольными, 2) с лёгкими нарушениями в нескольких когнитивных областях и 3) с нарушениями во всех областях и серьёзными нарушениями внимания. Эти группы составили 44 %, 44 % и 12 % выборки пациентов с эпилепсией соответственно. Когнитивный профиль этих трёх групп

был связан с увеличением аномалий в структуре мозга, с коэффициентом интеллекта (IQ) родителей и с особенностями раннего психомоторного развития, но не с эпилептическим синдромом. У пациентов с идиопатической фокальной эпилепсией в первой группе наблюдались минимальные структурные аномалии головного мозга, а в третьей группе — более значительные изменения по сравнению с контрольной группой. Авторы приходят к выводу, что при роландической эпилепсии можно выделить отдельные когнитивные профили, которые являются результатом воздействия широкого спектра факторов риска, включая генетическую предрасположенность родителей. Похожие выводы показаны в работе Oostrom KJ и др. [129, 145].

Нарушения когнитивных функций вплоть до умственной отсталости и/или другие нарушения развития нервной системы, могут быть результатом генетических заболеваний, в основе которых лежат одни и те же патофизиологические механизмы, то есть нарушение синаптической пластичности. Мутации в генах, участвующих в развитии нервной системы и связанных с эпилепсией, могут приводить к множественным функциональным изменениям [97, 99]. Очевидно, что наличие генетического синдрома будет являться серьезным предиктором тяжелых стойких нарушений нейрокогнитивных функций [97, 153].

Также, есть дети, у которых существует четкая временная корреляция между снижением когнитивных способностей и усилением приступов и эпилептической активности на ЭЭГ, так что когнитивные способности восстанавливаются от лучшего контроля эпилепсии, независимо от этиологии [156]. Maltoni L и соавт, в своем исследовании, посвященном наблюдению пациентов, страдающих эпилепсией со спайк-волновой активацией во время медленного сна, показал, что более длительная продолжительность персистирования эпилептиформной активности связана с худшими показателями вербального интеллекта и производительности после купирования продолженной спайк-волновой активности [204]. В работе Zhang J. И соавт продемонстрировано, что высокий индекс эпилептиформной активности по типу ДЭРД в фазе медленного сна ($\geq 55\%$) и наличие двусторонних билатеральных разрядов были связаны с наибольшим

риском развития когнитивных нарушений [150].

Другим важным предиктором, связанным с когнитивными функциями у детей с эпилепсией, является наличие клинической манифестации в виде приступов, которые также представляют собой предмет воздействия для профилактики когнитивных расстройств. Действительно, длительный анализ наличия приступов и эпизоды эпилептического статуса могут вызывать прогрессирующие изменения в связях между нейронами и со временем приводить к снижению когнитивных функций [186].

В работе Neumann Н и соавт предоставлены некоторые доказательства того, что дети с доброкачественными эпилептиформными паттернами на ЭЭГ, как с приступами, так и без них, могут подвергаться более высокому риску когнитивных нарушений и социальной дезадаптации. Авторы подчеркнули важность ранней дифференцированной социально-психологической работы, чтобы обеспечить этим детям и их семьям целенаправленную поддержку в случае наличия проблем с развитием [126].

Таким образом, достижение хорошего контроля над приступами, купирование эпилептиформной активности становится важной целью, направленной на улучшение качества жизни пациентов и лиц, осуществляющих уход, а социальное функционирование является предиктором динамики когнитивного статуса. Хотя АЭП предназначены для борьбы с приступами, они действуют по-разному за счет модуляции активности нейронов. Неудивительно, что многие из АЭП могут негативно влиять на когнитивные функции и поведение [98, 181, 210]. Однако, у пациентов с идиопатической фокальной эпилепсией зачастую сложно определить, вызваны ли когнитивные нарушения АЭП или основным заболеванием пациента, сопутствующими патологиями, частыми приступами, продолженной эпилептиформной активностью. В некоторых случаях вторичные эффекты АЭП также могут быть полезными и улучшать сопутствующие нейрокогнитивные нарушения. Например, вальпроевая кислота и ламотриджин проявляют свойства, стабилизирующие настроение, в то время как леветирацетам улучшает когнитивные функции, но может вызывать поведенческие побочные

эффекты, такие как агрессия и раздражительность [147, 151, 159]. В целом, предпочтительнее использовать АЭП широкого спектра действия, оптимальным в качестве монотерапии, отдавая предпочтение препаратам, не обладающим седативным эффектом.

Недавние исследования, в которых функциональные и структурные нейронные сети оценивались с точки зрения «теории графов» при эпилепсии, выявили специфические изменения в связности и топологии сетей и, как следствие, сместили фокус внимания с «концепции эпилептических очагов» на «сетевой подход» в исследованиях эпилепсии [90, 192, 240]. У пациентов с длительным анамнезом эпилепсией изменения в этих сетях могут быть связаны с когнитивными и поведенческими расстройствами. По данным Диссена и др. по мере прогрессирования заболевания топология сетей становится менее эффективной, чем у здоровых людей из контрольной группы; потенциальными факторами, влияющими на этот эффект, являются противоэпилептические препараты, структурные поражения и частота приступов [169].

Данные функциональной нейровизуализации указывают, что эпилепсия связана с изменениями объема коры в определенных областях мозга [217], в структуре белого вещества [122, 169] и изменения функциональных и структурных характеристик всей мозговой системы [108, 114]. Результаты исследования Ну J. и соавт указывают на нарушение градиента связности коннектомной сети у детей с роландической эпилепсией с когнитивными нарушениями, тем самым углубляя наше понимание функциональной иерархии коннектомной сети и предоставляя потенциальные биомаркеры когнитивных функций у детей с ДЭПД [238].

Так в исследовании Fateh A.A. и соавт. обнаружено, что в группе пациентов с фокальной эпилепсией с центрально-темпоральными спайками наблюдалось усиление функциональной связи, особенно между передней частью поясной извилины, правой средней затылочной извилиной, правой верхней теменной извилиной и мозжечком, а также между левой передней частью поясной извилины и левой постцентральной извилиной. Такое усиление функциональной связи может служить нейробиологическим обоснованием нейропсихологических особенностей

у детей из группы идиопатических фокальных эпилепсий. С помощью комплексного нейропсихологического обследования авторы сопоставили нарушения в работе передней части поясной извилины с конкретными когнитивными нарушениями, затрагивающими память, исполнительные функции, речь и внимание. С помощью множественного регрессионного анализа и теории «графов» была выявлена связь между нарушениями в работе передней части поясной извилины и когнитивными нарушениями. Эти результаты также подчеркивают роль нарушений в работе субталамического ядра в развитии нейропсихологических дисфункций, что является важным биомаркером когнитивных нарушений при роландической эпилепсии и свидетельствует о пользе когнитивной реабилитации у данной группы пациентов [160, 148, 167].

Таким образом, трудности в прогнозировании нейропсихологических нарушений у пациентов с ДЭПД на ЭЭГ заключаются в многофакторности и сложности взаимодействия гетерохронных процессов созревания головного мозга, происходящие в детском возрасте на основе молекулярно-генетических механизмов и средовых факторов у конкретного ребенка. Необходимо рассматривать специфические факторы, связанные с эпилептическим расстройством, такие как эпилептический синдром, включающим структурные, генетические, метаболические изменения, возможное наличие эпилептической энцефалопатии, частоту приступов, характер интериктальных эпилептиформных разрядов на ЭЭГ, приём противоэпилептических препаратов, а также факторы окружающей среды (уровень образования родителей, социально-экологические и социокультурные факторы внутри семьи и за ее пределами). Все эти факторы, по отдельности или чаще в сочетании друг с другом, могут вызывать структурные и/или функциональные изменения в нейрональных сетях, что в конечном итоге влияет на когнитивные функции и развитие нервной системы [95, 134, 153].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Объект исследования

Исследование выполнялось на базе кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России и медико-педагогического центра «Нейроклиника» (г. Рязань).

Исследование одобрено локальным этическим комитетом, созданным на базе ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (протокол №3 от 15.09.2023г).

Всеми законными представителями пациентов, включенными в исследование подписано добровольное информированное согласие.

В исследование включено 120 человек, из них 73 мальчика и 47 девочек. Средний возраст пациентов составил 9 лет, стандартная ошибка средней 2,7 лет (возраст 5-12 лет). В контрольную группу вошло 33 исследуемых, из них 17 мальчиков и 16 девочек. Средний возраст составил 10 лет, стандартная ошибка средней 2,8 года.

Критерии включения пациентов в исследование были следующие: пациенты обоего пола в возрасте 5-12 лет, с регистрацией ДЭПД при проведении видео-ЭЭГ мониторинга в отсутствии или при наличии эпилептических приступов и/или других неврологических нарушений; способность выполнять инструкции и тестовые задания; наличие информированного письменного согласия юридически ответственного лица на участие пациента в исследовании.

Критериями невключения пациентов в исследование являлись: отсутствие ДЭПД при проведении видео-ЭЭГ мониторинга; возраст – меньше 5 и старше 12 лет; генетические синдромы, эпилептические энцефалопатии, наличие когнитивных и поведенческих расстройств, не позволяющих выполнять инструкции, наличие прогрессирующего дегенеративного заболевания центральной нервной системы, нарушения органов слуха и зрения, нарушения сердечного ритма. Критерии преждевременного завершения исследования

включали: отказ законного представителя пациента от участия в исследовании; несоблюдение пациентом процедур исследования (отказ пациента от выполнения необходимых инструкций при проведении диагностических методик).

Осуществлялась стандартизация пациентов по наличию доброкачественных эпилептиформных паттернов на ЭЭГ. Все пациенты были разделены на 2 группы. В первую группу вошли дети с наличием ДЭПД на ЭЭГ и отсутствием эпилептических приступов. Вторую группу составили пациенты с эпилептическими приступами и имеющие на ЭЭГ эпилептиформную активность в виде ДЭПД.

В число пациентов с субклинической эпилептиформной активностью (без эпилептических приступов) вошёл 51 пациент. Выделение данной группы основывалось на ночном (10 часов) и дневном видео-ЭЭГ-мониторинге с верификацией отсутствия клинических событий в момент верификации ДЭПД на ЭЭГ, а также на основе тщательного сбора анамнеза. Причины направления на ЭЭГ детей без эпилептических приступов были следующими: расстройства речевого развития (R47.8), синдром гиперактивности и дефицита внимания, расстройство аутистического спектра, нарушения поведения, нарушения школьных навыков (G99.8), головные боли напряжения (G44.2), мигрень (G43.0), тики (G25.6), расстройства вегетативной нервной системы (G90.8).

В группе пациентов с наличием эпилептических приступов вошло 69 человек; из них 36 с возрастзависимой фокальной эпилепсией и 33 со структурной фокальной эпилепсией и наличием ДЭПД на ЭЭГ. Пациенты с эпилептической энцефалопатией и энцефалопатией развития в исследование не включались.

Описание типов приступов и эпилептического синдрома осуществлялось по классификации ILAE, 2017; в модификации (см. Мухин К.Ю.) [83, 190]. Среди фокальных типов приступов у пациентов верифицированы гемифациальные в 12 случаях, версивные (адверсивные) в 5 случаях, автоматизмы фарингоральные в 21 случае, брахиофациальные в 2 случаях, в 1 случае приступ начинался в ноге, гемиклонические в 3 случаях, асимметричные тонические в руке в 5 случаях, оромандибулярные в 2 случаях; во всех случаях при наличии локализационных или

латерализационных признаков сторона приступа соответствовала предполагаемой зоне инициации приступа. Фокальные сенсорные приступы выявлены в 3 случаях, автономные (вегетативные) в 4 случаях, когнитивные в 1 случае. В 29 случаях в структуре приступа возникало нарушение сознания (осознанности) (в данные случаи не включались пациенты с нарушением сознания при переходе в билатеральные тонико-клонические приступы). В 48 случаях возникали приступы с переходом в билатеральные тонико-клонические приступы. Послеприступные выпадения наблюдались в 8 случаях (в 4 случаях двигательные в форме транзиторного пареза руки, в 4 случаях речевые), у данных пациентов верифицирована структурная фокальная эпилепсия.

Время от появления первого приступа до включения в исследование составило $1,6 \text{ лет} \pm 0,34 \text{ года}$; средняя частота приступов на момент включения в исследование составила 2 приступа (стандартная ошибка средней 0,8) в 1 месяц.

В качестве контрольной группы обследовано 33 практически здоровых ребёнка без наличия заболеваний и травм нервной системы.

Подробные данные о получаемых пациентами антиконвульсантах представлены в главе 3.1.; основными назначенными антиконвульсантами являлись: леветирацетам, ламотриджин, карбамазепин и оскарбамазепин, топирамат, зонисамид, препараты вальпроевой кислоты. В 78% пациенты с наличием эпилептических приступов получали монотерапию, в 19% дуотерапию; в 3% случаев – политерапию (3 и более антиконвульсанта).

2.2 Дизайн исследования

Исследование являлось проспективным (визит включения и контрольный визит), когортным наблюдательным с выделением контрольной группы и лиц с доброкачественными эпилептиформными паттернами на электроэнцефалограмме, данные о дизайне представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Дизайн исследования

Методы исследования	Визиты	
	Визит 1 (включение в исследование)	Визит 2 (6 месяцев)
Оценка критериев включения/ невключения; включение в исследование, информированное согласие	+	-
Оценка неврологического статуса	+	+
Оценка данных МРТ головного мозга	+	-
Выполнение когнитивного теста	+	+
Электроэнцефалографическое исследование	+	-
Когнитивный вызванный потенциал P300	+	+
Психофизиологическое тестирование (простая сенсомоторная реакция, сложная сенсомоторная реакция)	+	+
Регистрация вариабельности сердечного ритма	+	+

2.3 Методы исследования

2.3.1 Общеклиническое обследование

Исследование включало клинико - неврологическое обследование, оценку нейрофизиологических данных, анализ вегетативной регуляции, МРТ головного мозга, так же применялся нейропсихологический метод диагностики.

В рамках клинических методов исследования проводился анализ перинатального анамнеза, включающий особенности течения беременности и родов, а также оценивалось состояние в период новорождённости, психомоторное и речевое развитие. Особое внимание уделялось детальному изучению клинических проявлений, особенностей дебюта и течения различных форм эпилепсии. Неврологический статус оценивался по стандартной методике.

Диагноз эпилепсии определялся на основании Международной классификации эпилепсии и эпилептических синдромов, утверждённой на Конгрессе Международной антиэпилептической лиги в Нью-Дели в октябре 1989 года, а также с учётом проекта новой классификации эпилептических синдромов 2021 года [47, 190]. В соответствии с современными принципами эпилептологии диагноз устанавливался на основе комплексной оценки клинических проявлений, электрофизиологических и нейрорадиологических данных [190].

Нейропсихологические нарушения у детей до начала приёма антиконвульсантов были разделены на преимущественно речевые, преимущественно поведенческие, комбинированные на основе консультации нейропсихолога и дефектолога. Дополнительно оценивалось наличие врождённых изменений экстрацеребрального характера (стигм дизонтогенеза) (ортопедических, кардиологических, патологии челюстно-лицевой области).

Для оценки когнитивной сферы у детей проводилось исследование на основе когнитивных тестов, включенных в батарею «Эпитрек» (детская версия) с соблюдением всех условий и рекомендаций, обозначенных авторами теста [25, 183]. Применены тесты «Ответ наоборот», «Числа», «Числа и точки», «Лабиринт», «Слова», «Обратный числовой ряд»; применялась балльная оценка. Результаты субтестов с 1-го по 4-й обозначены в секундах (с), 5-го — в количестве слов, а 6-го — в размере числового ряда.

2.3.2 Нейрофизиологические методы

Всем обследуемым проводилось электроэнцефалографическое исследование в виде 11-ти часового видео-ЭЭГ мониторинга, включающего периоды бодрствования и ночного сна при помощи программно-аппаратного комплекса 10/70 – 201 «Мицар – ЭЭГ», Россия, ООО «Мицар», Санкт – Петербург; при фильтре высоких частот 70Гц и постоянной времени 0,3 секунды с помощью электродных систем (шлемов). Применялась стандартная схема наложения

электродов «10-20», предложенная комитетом Международного общества энцефалографистов, со скоростью развертки 30 мм в секунду. Оценка картины электроэнцефалограмм производилась согласно Международной классификации нарушений ЭЭГ [69, 227].

Индекс эпилептиформной активности определялся на эпохах ЭЭГ с максимальной представленностью в бодрствовании и в течение первых двух часов записи сна. У каждого пациента исследовано от 32 до 96 эпох записи, проведена оценка более 8300 эпох записи. Индекс ДЭПД рассчитывался отдельно для состояния бодрствования и сна (фазы медленного сна). Верифицировались фрагменты ЭЭГ с максимальной представленностью ДЭПД на ЭЭГ; анализировалось среднее число эпилептиформных паттернов на эпохах длительностью 10 секунд в течение 1 часа, рассчитывалось как среднее число ДЭПД на 1 эпоху в течение 1 часа, так и индекс/представленность ДЭПД на одной эпохе.

В качестве характеристик ДЭПД оценивалась их преимущественная региональная локализация, при наличии латерализации – преимущественная сторона локализации; наличие или отсутствие диффузного распространения, представленность/индекс ДЭПД. Индекс ДЭПД определялся на фрагментах ЭЭГ с максимальной представленностью.

В Таблице 2 представлены данные о числе случаев с различной локализацией ДЭПД.

Таблица 2 – Локализация ДЭПД по данным ЭЭГ в состоянии бодрствования

Локализация	Число случаев	% от числа пациентов с ДЭПД
Височная	1	1
Лобная	2	2
Затылочная	2	2

Продолжение Таблицы 2

Височно-затылочная	2	2
Лобно-височная	4	3
Лобно-центральная	1	1
Теменно-височная	9	8
Теменно-затылочная	4	3
Теменно-височно-затылочная	1	1
Центральные отведения	4	3
Центрально-височные	26	21
Центрально-лобная	32	27
Центрально-лобно-височная	13	10
Центрально-теменная	11	9
Центрально-теменно-височная	8	7

В 51% случаев ДЭПД в состоянии бодрствования локализовались слева, в 49% соответственно справа; в 12% наблюдений ДЭПД распространялись диффузно в состоянии бодрствования.

В Таблице 3 представлены данные о числе случаев с различной локализацией ДЭПД во сне.

Таблица 3 – Локализация ДЭПД по данным ЭЭГ во сне

Локализация	Число случаев	% от числа пациентов с ДЭПД
Височная	1	1
Лобная	1	2
Затылочная	3	2

Продолжение Таблицы 3

Височно-затылочная	4	2
Лобно-височная	4	3
Теменно-височная	8	1
Теменно-затылочная	5	8
Центральные отведения	4	3
Центрально-височные	30	1
Центрально-лобная	33	3
Центрально-лобно-височная	9	21
Центрально-теменная	12	27
Центрально-теменно-височная	7	10

В 53% случаев ДЭПД во сне локализовались слева, в 47% соответственно справа; в 30% наблюдений ДЭПД распространялись диффузно во сне.

Регистрация когнитивного вызванного потенциала Р300 осуществлялась при помощи программно-аппаратного комплекса «Нейро-МВП» (ООО «Нейрософт», Россия) в парадигме «oddball» с предъявлением незначимого звукового (вероятность 70%) и значимого (вероятность 30%) стимулов. Регистрация потенциала Р300 осуществлялась с отведений Fz, Cz, Pz; референтные электроды ушные; стимулы предъявлялись в случайном порядке; по возможности оценивалась реакция пациента на значимый стимул (нажатие на кнопку) с определением числа верных нажатий и среднего времени реакции [7, 9, 11].

Психофизиологическое тестирование проводилось на программно-аппаратном комплексе «НС-Психотест» (ООО Нейрософт). Проводилась регистрация простой зрительно-моторной (сенсомоторной реакции – ПСМР), которая включала реакцию на предъявление сигнала красного цвета в виде нажатия на кнопку; сложная сенсомоторная реакция предполагала реакцию на сигналы красного и зеленого цвета с дифференцированным нажатием соответствующей кнопки. Оценивалось среднее время реакции (секунды), число ошибок, в том числе преждевременных реакций и поздних реакций.

Регистрация variability сердечного ритма осуществлялась при помощи программно-аппаратного комплекса «Полиспектр.NET» (ООО Нейрософт); определялись данные статистического анализа динамического ряда кардиоинтервалов и спектрального анализа [5, 56, 63]. К основным анализируемым параметрам относились средняя величина R-R интервала (секунды или миллисекунды), среднее квадратичное отклонение R-R интервалов (секунды или миллисекунды), стресс-индекс (индекс напряжения), мощность колебаний ритмограммы в диапазоне высоких частот (HF – high frequency), низких частот (LF – low frequency), очень низких частот (VLF – very low frequency), а также общей мощности спектра (TP – total power), показатели мощности колебаний оценивались в мс^2 .

2.3.3 Методы нейровизуализации

Магнитно-резонансная томография головного мозга проводилось при помощи магнитно-резонансной системы GE Signa Explorer 1,5 Тл в режимах T2, T1, FLAIR в сагиттальной, аксиальной и коронарной плоскостях Исследование MPT осуществлялось с применением адаптированного протокола HARNESS. MPT выполнено как в группе пациентов без эпилептических приступов, так и в группе пациентов с эпилептическими приступами.

2.3.4 Статистический анализ

Для описательной статистики применялись доли в процентах, медиана, нижний и верхний квартиль [Me; LQ; UQ]. Для попарных сравнений применялся критерий Манна-Уитни, Критерий хи-квадрат (χ^2); различия считались достоверными при уровне значимости ошибки $p < 0,05$ [31, 36, 75]. Схема попарных межгрупповых сравнений представлена на Рисунке 1.

Корреляционный анализ осуществлялся с применением рангового

коэффициента корреляции Спирмена (R_s) [1, 19, 29].

Выделение однородных подгрупп пациентов проводилось на основе кластерного анализа с применением методов иерархических деревьев и k-средних [14, 58, 59].

Логит-регрессионный анализ [3] был применён для выявления предикторов уровня когнитивного функционирования в группах: использован критерий максимального правдоподобия, Хука-Дживиса; оценка модели осуществлялась при помощи критерия хи-квадрат; уровень значимости ошибки ($p < 0,05$) [35, 62, 68].

Учитывая множественность исследуемых параметров и сложность включения их в единую модель регрессионного анализа для выявления факторов, ассоциированных с наличием эпилептических приступов у пациентов, нами была использована технология искусственных нейронных сетей для решения задачи классификации [15, 137]. При множественных сравнениях вводилась поправка Бонферрони.

Решение задачи классификации в группы пациентов с наличием или отсутствием эпилептических приступов осуществлялось при помощи технологии искусственных нейронных сетей (ИНС) при помощи пакета программ Statistica 10.0 RU. Моделирование осуществлялось в режиме автоматического конструктора; использовались такие виды ИНС как многослойный персептрон и сети, основанные на радиальных базисных функциях. Оценивалось качество модели (площадь под ROC-кривой), число верных решений в обучающей, тестовой, контрольной выборках [71].

Статический анализ осуществлялся при помощи пакета программ Statistica 10.0 Ru [34, 86].

Таким образом, пациенты, включенные в исследование и лица контрольной группы были сопоставлены по возрасту и полу, клинические характеристики пациентов с ДЭПД на ЭЭГ, число пациентов с наличием эпилептических приступов, распределение на основании эпилептических синдромов соответствовало литературным данным о распространенности в популяции.

Предложенные методы клинической диагностики, описания когнитивного

функционирования, а также клинико-физиологические методы направлены на комплексную характеристику пациентов с описанием результативности деятельности; активации/деактивации головного мозга, деятельности ассоциативной зоны и вегетативного обеспечения.



Рисунок 1 – Блок-схема алгоритма анализа полученных данных в группах исследуемых

Представленные методы обработки данных направлены на оценку комплекса клинико-функциональных характеристик в группах пациентов, а также выделение предикторов и коррелятов эпилептических приступов и характеристик когнитивных функций.

Результаты исследования представлены в следующей главе.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Оценка однородности группы по показателям возраста, получаемым препаратами и исходному уровню когнитивных функций

3.1.1 Влияние возраста исследуемых на клинические и нейрофизиологические характеристики

Одной из основных задач, решение которой необходимо, для дальнейшего планирования работы, являлась оценка возраста на исследуемые параметры.

Нами применялась периодизация детского возраста по ВОЗ; согласно которому в группе исследуемых выделялся детский возраст (от 3 до 7 лет, в исследуемой группе от 5 до 7 лет) и младший школьный возраст (7-11/12 лет).

В таблицах отражены исследуемые характеристики в группах пациентов с ДЭПД разделенных по возрасту. В Таблице 4 представлены характеристики исследования когнитивных функций.

Таблица 4 – Показатели когнитивных тестов у пациентов в возрастных диапазонах

Параметры	Возраст до 7 лет включительно	Возраст 8-12 лет	U	p
	Me; LQ; UQ	Me; LQ; UQ		
Когнитивный тест 1, секунды	53;32;69	35;28;53	566	0,008
Когнитивный тест 5, Слова	7;4;10	11;6;16	511	0,002
Когнитивный тест 6, обратный выбор	3;2;4	5;4;6	447	0,001

Продолжение Таблицы 4

Когнитивный тест 1; 2-й визит, секунды	52;35;57	33;27;45	720	0,013
Когнитивный тест 5; 2-й визит, слова	4;2;9	8;6;12	570	0,000
Когнитивный тест 6, 2-й визит; обратный выбор	2;0;5	4;3;7	619	0,002
Простая сенсомоторная реакция, среднее значение, мс	465;390;622	333;276, 438	657	0,001
Простая сенсомоторная реакция, число ошибок	25;15;39	10;6;22	825	0,001

В Таблице 5 представлены нейрофизиологические характеристики в группах с различным возрастом.

Таблица 5 – Нейрофизиологические показатели у пациентов в возрастных диапазонах

Параметры	Возраст до 7 лет включительно	Возраст 8-12 лет	U	p
	Me; LQ; UQ	Me; LQ; UQ		
Латентность N2 пика P300 в отведении Fz	263;245;292	240;222;272	1143	0,012
Латентность P3 пика P300 в отведении Fz	390;351;406	375;342;389	1205	0,028
Латентность N2 пика P300 в отведении Cz	278;248;317	252;227;284	1045	0,003

Продолжение Таблицы 5

Латентность N2 пика P300 в отведении Fz, 2 визит	289;242;321	238;221;268	380	0,005
Латентность P3 пика P300 в отведении Fz, 2 визит	398;347;413	352;324;382	359	0,003
Частота альфа- колебаний в отведении P3	9,2;8,9;9,6	9,5;9,1;10,0	660	0,046
Частота альфа- колебаний в отведении P4	9,4;8,9;9,5	9,5;9,1;10,0	631	0,026
Частота альфа- колебаний в отведении O1	8,9;8,8;9,6	9,5;8,9;10,0	596	0,013
Частота альфа- колебаний в отведении O2	9,3;8,9;9,6	9,6;9,1;10,1	549	0,004

Как следует из Таблицы 4 и 5, для пациентов в возрасте до 7 лет характерна меньшая результативность в выполнении когнитивных тестов, меньшая скорость выполнения психомоторных тестов, увеличенная латентность основных пиков эндогенного вызванного потенциала P300 и уменьшение частоты альфа-колебаний по сравнению с группой 8-12 лет.

В связи с этим для дальнейшего анализа оценивалась достоверность различий между сравниваемыми группами по возрасту (при сравнении групп с наличием и без наличия ДЭПД на ЭЭГ, ИФЭ, СФЭ), при этом вышеуказанные группы достоверно по возрасту не различались (в равных долях содержали пациентов в возрасте 5-7 лет и 8-12 лет). Кроме того, в моделях логит-регрессионного анализа и моделях ИНС возраст использовался в качестве одной из независимых или входных переменных.

Нами предложены модели регрессионной зависимости от возраста для

частоты альфа-колебаний и потенциала P300.

Регрессионная модель для латентности P3 эндогенного вызванного потенциала P300 представлена формулой:

Латентность P3 P300 в $Fz = 392 - 3,5 \cdot \text{возраст пациента}$ (диапазон от 5 до 12 лет) (для свободного члена $t = 25,8$; $p = 0,001$; для возраста пациента $t = -2,3$; $p = 0,026$).

Характеристики модели логит регрессии представлены в Таблице 6.

Таблица 6 – Характеристики модели регрессионного анализа

Компоненты модели	SS	Степени - Свободы	MS	F	p
Свободный член	975344,9	1	975344,9	667	0,001
Возраст	7568,8	1	7568,8	5,2	0,026

В Таблице 7 представлены модели регрессионного анализа для описания взаимосвязи возраста и частоты альфа-колебаний у пациентов контрольной группы.

Регрессионная модель для латентности P3 эндогенного вызванного потенциала представлена формулой:

Частота альфа-колебаний в O1 = $8,2 + 0,16 \cdot \text{возраст пациента}$ (диапазон от 5 до 12 лет) (для свободного члена $t = 23,9$; $p = 0,001$; для возраста пациента $t = -4,5$; $p = 0,001$).

Таблица 7 – Характеристики модели регрессионного анализа для частоты альфа колебаний в O1

Компоненты модели	SS	Степени - Свободы	MS	F	p
Свободный член	257,9	1	257,9	574,6	0,001
Возраст	9,1	1	9,1	20,2	0,001

3.1.2 Влияние противосудорожных препаратов на исследуемые показатели

Одной из задач исследования, решение которой позволит корректно оценить влияние ДЭПД на когнитивный статус пациентов, является оценка влияния АЭП препаратов на когнитивные функции и нейрофизиологические показатели в группе пациентов с ДЭПД.

Основными препаратами, которые получали пациенты в группе с ДЭПД и эпилептическими приступами являлись следующие: в 30% случаев пациенты получали препараты вальпроевой кислоты (в монотерапии или в составе политерапии), в 43% случаев препараты леветирацетама, в 24% случаев в схему терапии входили препараты ламотриджина, в 11% - препараты этосуксимида, в 6% случаев блокаторы натриевых каналов (окскарбамазепин, карбамазепин, лакозамид), в 7% случаев – топирамат, зонисамид; в 7% случаев в схему терапии входил сультиам (следует заметить, что в ряде случаев пациенты получали препараты в комбинации, поэтому сумма процентов не равна 100).

Для препаратов, которые входили в схему терапии более чем в 10% случаев нами было оценено влияние на основные исследуемые параметры.

В Таблице 8 представлены различия показателей в группе пациентов, не получающих и получающих препараты леветирацетама.

Таблица 8 – Различия исследуемых параметров в группах пациентов, не получающих и получающих препараты леветирацетама

Параметры	Пациенты без приёма ЛТЦ Me; LQ; UQ	Пациенты с приёмом ЛТЦ Me; LQ; UQ	U	p
Когнитивный тест 5, слова	10;5;14	12;7;17	745	0,046
ПСМР, число ошибок	15;8;30	9;7;15	779	0,039
СПМР, время реакции	587;488;740	495;418;644	627	0,024
Примечание – ПСМР – простая сенсомоторная реакция; СПМР – сложная психомоторная реакция, ЛТЦ - леветирацетам				

Как следует из Таблицы 8 в группе пациентов, получающих леветирацетам определяется более высокий уровень когнитивных функций, меньшее число ошибок в простой сенсомоторной реакции и большая скорость реакции при выполнении сложной сенсомоторной реакции.

В Таблице 9 представлены различия исследуемых нейрофизиологических показателей в группах пациентов, получающих препараты вальпроевой кислоты.

Таблица 9 – Различия исследуемых параметров в группах пациентов, не получающих и получающих препараты вальпроевой кислоты

Параметры	Пациенты без приёма ВК Me; LQ; UQ	Пациенты, принимающие ВК Me; LQ; UQ	U	p
Когнитивный тест 1, исходные данные, секунды	35;27;54	49;31;91	535	0,053
Когнитивный тест 2, исходные данные, секунды	42;28;69	47;38;156	549	0,071
Простая сенсомоторная реакция, число ошибок	11;7;	2520;11;38	550	0,028
Частота альфа-колебаний ЭЭГ, P3 слева, кол/с	9,5;9,1;10,0	9,3;8,5;9,7	441	0,042
Кросскорреляция ЭЭГ F3F4	0,42;0,31;0,51	0,34;0,18;0,42	423	0,036
Мощность спектра LF BCP, мс ²	887;565;1535	553;334;1160	572	0,034
Примечание – ВК – вальпроевая кислота				

Как следует из Таблицы 9 в группе пациентов, получающих в группе антиконвульсантов вальпроевую кислоту (вальпроаты) отмечается меньший уровень балльной оценки когнитивных функций, снижение частоты альфа-колебаний (основного ритма ЭЭГ), уменьшение межполушарной кросскорреляции ЭЭГ в лобных отведениях, а также уменьшение мощности спектра низкочастотных

колебаний ВСР.

В группе пациентов, не получающих и получающих препараты ламотриджина достоверные различия обнаружены только по показателям когнитивного вызванного потенциала Р300: выявлен достоверно более высокий уровень амплитуды N2 пика в отведении Fz в группе пациентов, получающих ламотриджин (Me; LQ; UQ 10,7; 4,5; 15,8 мкВ в группе не получающих терапию и 15,2; 13,3; 18,5 мкВ в группе получающих ламотриджин соответственно), $U=199$, $p=0,018$.

В Таблице 10 представлены различия параметров в группах пациентов, не получающих и получающих этосуксимид.

Таблица 10 – Различия исследуемых параметров в группах пациентов, не получающих и получающих препараты этосуксимида

Параметры	Пациенты без приёма ЭТС Me; LQ; UQ	Пациенты с приёмом ЭТС Me; LQ; UQ	U	p
Амплитуда пика Р3 потенциала Р300 в Cz, мкВ	18,4; 10,6; 22,7	5,4; 2,4; 9,1	51	0,023
Частота альфа-колебаний О1, Гц	9,5; 8,9; 10,0	8,7; 8,2; 8,9	89	0,002
Частота альфа-колебаний О2, Гц	9,6; 9,1; 10,0	8,8; 8,5; 8,9	80	0,001
Примечание – ЭТС – этосуксимид				

В группе пациентов, получающих этосуксимид определяется снижение амплитуда пика Р3 когнитивного вызванного потенциала Р300, а также замедление частоты основного ритма (альфа-колебаний) в затылочных отведениях.

В группе пациентов, получающих блокаторы натриевых каналов (карбамазепин, окскарбазепин) выявлено снижение коэффициента кросскорреляции ЭЭГ (кросскорреляционной функции) в паре отведений С3С4: в группе пациентов, не получающих терапию блокаторами натриевых каналов Me 0,28; LQ 0,25; UQ 0,38; в группе пациентов, получающих терапию 0,23; 0,14; 0,34 соответственно, $U=68$, $p=0,040$.

В группе пациентов, получающих топирамат выявлены следующие особенности клинических и нейрофизиологических характеристик (Таблица 11).

Таблица 11 – Различия исследуемых параметров в группах пациентов, не получающих и получающих препараты из группы ингибиторов карбоангидразы (топирамат)

Параметры	Пациенты без приёма ТПМ Me; LQ; UQ	Пациенты с приёмом ТПМ Me; LQ; UQ	U	p
Когнитивный тест 1, секунды	33;25;53	91;53;180	80	0,008
ПСМР, мода времени реакции, мс	286;239;345	560;293;574	116	0,038
Частота ККФ ЭЭГ СЗС4	10,25;9;12,4	9,1;8,6;9,9	115	0,083
Частота ККФ ЭЭГ F7T3	9,8;8,8;12,1	7,1;6;7,5	83	0,022
Примечание – ТПМ – топирамат; ПСМР – простая сенсомоторная реакция, ККФ – кросскорреляционная функция, ЭЭГ - электроэнцефалограмма				

Как следует из таблицы в группе пациентов, получающих препараты топирамата определяется снижение уровня выполнения когнитивных тестов, увеличение времени простой сенсомоторной реакции (оценено по моде), а также снижение частоты межполушарной и внутриполушарной кросскорреляционной функции

Учитывая представленные данные о влиянии антиконвульсантов на отдельные исследуемые показатели в группах пациентов последующий сравнительный анализ характеристик (попарные межгрупповые сравнения) осуществлялся в группах пациентов с включением и исключением наблюдений для данных параметров.

3.1.3 Выделение подгрупп пациентов с субклинической эпилептиформной активностью на основе характеристик когнитивных функций

Выделение кластеров в подгруппе пациентов с субклинической

эпилептиформной активностью на основе характеристик когнитивных функций значимо в связи с решением практической задачи влияния ДЭПД на и иных факторов на когнитивный статус пациентов.

Выделение кластеров основывалось на методах иерархических деревьев (оценка числа выделяемых кластеров) и k-средних (идентификация элементов кластера). Для иерархических деревьев использован метод одиночной связи, метрика расстояний – евклидовы расстояния; нарастание расстояния объединений достигнуто на 39 шагу (число наблюдений 41), число кластеров определено равным двум.

В Таблице 12 представлены характеристики когнитивных функций в исследуемых кластерах и число пациентов в них.

Таблица 12 – Уровень когнитивных функций в кластерах

Параметры			Кластер 1	Кластер 2	U	p
Когнитивный тест «Числа», секунды	2		37;25;48	105;29;167	112	0,037
Когнитивный тест «Лабиринт», секунды	4		33;25;60	40;28;120	146	0,043
Когнитивный тест «Слова», число	5		10;7;13	2;1;8	92	0,007

Таким образом кластеры достоверно различались по исследуемым показателям когнитивных функций.

Межгрупповым сравнениям исследуемых показателей в группах с ДЭПД на ЭЭГ, отсутствием и наличием эпилептических приступов, различными эпилептическими синдромами с учетом выделенных в данной главе факторов возраста и влияния АЭП, а также выделенных кластеров будет посвящена следующая глава.

3.1.4 Сравнительный анализ показателей между лицами контрольной группы и пациентами с ДЭПД на ЭЭГ

В Таблице 13 представлены данные о результатах тестирования когнитивных функций в контрольной группе и группе пациентов с ДЭПД.

Таблица 13 – Показатели тестирования когнитивных функций в контрольной группе и группе пациентов с ДЭПД на ЭЭГ

Показатели	Контрольная группа Me; LQ; UQ	Группа пациентов с ДЭПД на ЭЭГ Me; LQ; UQ	U	p
Когнитивный тест 1 «Ответ наоборот», секунды	24;18;25	37;29;55	177	0,001
Когнитивный тест 2 «Числа», секунды	23;19;30	44;29;78	272	0,001
Когнитивный тест 3, «Числа и точки», секунды	34;30;48	71;38;150	402	0,005
Когнитивный тест 4 «Лабиринт», секунды	22;20;30	36;24;63	414	0,006
Когнитивный тест 5 «Слова», число	12;9;22	10;5;14	449	0,015
Когнитивный тест 6 «Обратный счет»	5;5;6	4;3;6	515	0,063
Когнитивный тест 1 2-й визит, секунды	25;17;25	35;27;54	246	0,001
Когнитивный тест 2 2-й визит, секунды	22;18;30	47;32;70	260	0,001

Как следует из Таблицы 13 в группе пациентов с ДЭПД на ЭЭГ определяются сниженные показатели по большинству предложенных когнитивных тестов как на 1-м визите, так и на 2-м визите.

Учитывая возможное влияние групп препаратов на данные показатели был произведён последовательный перерасчет с исключением пациентов, получающих определённые группы препаратов: исключение пациентов, получающих

леветирацетам не изменило достоверных различий по параметрам «Когнитивный тест 3» (при пересчете $U=150$, $p=0,001$); «Когнитивный тест 5, баллы» (при пересчете $U=300$; $p=0,006$). Исключение пациентов, получающих вальпроевую кислоту не изменило достоверных различий по показателям «Когнитивный тест 1» и «Когнитивный тест 2».

В Таблице 14 отражены данные о выполнении простой и сложной сенсомоторной реакция в исследуемых группах

Таблица 14 – Показатели тестирования когнитивных функций в контрольной группе и группе пациентов с ДЭПД на ЭЭГ

Показатели	Контрольная группа Me; LQ; UQ	Группа пациентов с ДЭПД на ЭЭГ Me; LQ; UQ	U	p
ПСМР, среднее, мс	251;225;310	369;291;501	649	0,001
ПСМР, стандартное отклонение, мс	65;44;123	151;81;300	773	0,001
ПСМР, число ошибок	11;9;18	12;8;26	1550	0,485
ПСМР, число пропусков	2;0;4	3;1;7	1186	0,012
ПСМР, число преждевременных реакций	9;7;15	8;5;18	1629	0,763
ССМР, среднее, мс	420;365;577	564;468;709	470	0,002
ССМР, стандартное отклонение, мс	142;104;156	221;142;310	487	0,003
Примечание – ПСМР - простая сенсомоторная реакция, ССМР – сложная сенсомоторная реакция				

Представленные в Таблице 14 данные указывают на достоверно большее время ПСМР и ССМР в группе пациентов с ДЭПД на ЭЭГ, кроме того в этой группе определяется большее число пропусков при реализации ПСМР.

Учитывая возможное влияние групп препаратов на данные показатели был произведён последовательный перерасчет с исключением пациентов, получающих определённые группы препаратов: исключение пациентов, получающих леветирацетам не изменило достоверных различий по параметрам «Сложная сенсомоторная реакция, время» (при пересчете $U=308$, $p=0,001$); исключение данной группы пациентов из анализа изменило значение показателя «Простая

сенсомоторная реакция, число ошибок » в группе с ДЭПД (перерасчет Me;LQ;UQ 15;8;30 U=1054, p=0,165); значение показателя увеличилось, однако различия не достоверны. Исключение подгруппы пациентов, получающих вальпроевую кислоту не изменило отсутствия достоверных различий между группами пациентов по числу ошибок в простой сенсомоторной реакции.

В Таблице 15 продемонстрированы характеристики потенциала связанного с событиями P300 в группах без субклинической эпилептиформной на ЭЭГ (ДЭПД) и с возрастзависимой фокальной эпилепсией.

Таблица 15 – Характеристики потенциала связанного с событиями P300 в контрольной группе и группе пациентов с ДЭПД на ЭЭГ

Показатели	Контрольная группа Me; LQ; UQ	Группа пациентов с ДЭПД на ЭЭГ Me; LQ; UQ	U	p
Потенциал P300, латентность N2 пика в Fz, мс	230;218;240	246;225;282	1250	0,017
Потенциал P300, латентность P3 пика в Fz, мс	339;312;375	376;347;397	1030	0,001
Потенциал P300, латентность N2 пика в Cz, мс	232;210;256	258;228;288	1111	0,002
Потенциал P300, латентность P3 пика в Cz, мс	343;304;374	377;346;409	1015	0,001
Потенциал P300, межпиковая амплитуда P2N2 в Fz, мкВ	11,4;8,1;15,9	12,8;7,8;16,2	1612	0,545
Потенциал P300, межпиковая амплитуда N2P3 в Fz, мкВ	11,5;7,8;20	12,4;8;20,1	1665	0,728
Потенциал P300, межпиковая амплитуда P2N2 в Cz, мкВ	8,9;6,2;12,0	12,6;7,8;16,7	1140	0,004
Потенциал P300, межпиковая амплитуда N2P3 в Cz, мкВ	8,9;6,2;12,2	11,4;6,9;16,9	1395	0,095
Время реакции на значимый стимул, мс	281;245;329	331;286;365	935	0,003
Стандартное отклонение времени реакции на значимый стимул, мс	75;64;85	74;60;88	1413	0,755
Число верных реакций на значимый стимул	92;68;100	73;43;90	998	0,009

Как следует из Таблицы 15, определяется достоверно большая латентность и меньшая амплитуда пика N2 когнитивного вызванного потенциала P300 в отведении Cz в группе пациентов с ДЭПД на ЭЭГ, в этой группе выявлено меньшее число верных реакций в ответ на значимый стимул и меньшая скорость реакции (достоверно более длительное время реакции) на значимый стимул.

Исключение из группы пациентов с ДЭПД пациентов, получающих препараты ламотриджина не привело к изменению уровня значимости ошибки р для амплитуды пика N2 потенциала P300 ($U=1347$; $p=0,545$ при пересчёте); также исключение из группы пациентов лиц, получающих этосуксимид не привело к изменению значимости уровня р для показателя амплитуды P3 потенциала P300 ($U=1504$, $p=0,707$).

В Таблице 16 представлены характеристики спектрального анализа ЭЭГ в исследуемых группах.

Таблица 16 – Показатели спектрального анализа ЭЭГ в контрольной группе и группе пациентов с ДЭПД на ЭЭГ

Параметры	Контрольная группа Me; LQ; UQ	Группа с ДЭПД Me; LQ; UQ	U	p
Мощность тета-колебаний ЭЭГ в F3, мкВ*мс	11;9;17	38;27;65	88	0,001
Мощность тета-колебаний ЭЭГ в Fz, мкВ*мс	14;12;18	44;30;70	103	0,001
Мощность тета-колебаний ЭЭГ в F4, мкВ*мс	10;7;16	40;29;58	80	0,001
Частота альфа-колебаний ЭЭГ O1, Гц	9,7;9,1;10,2	9,5;8,9;9,8	515	0,209
Частота альфа-колебаний ЭЭГ O2, Гц	9,7;9,4;10,3	9,5;9,0;10,0	535	0,284
Мощность бета-колебаний ЭЭГ F3, мкВ*мс	2;2;3	8;5;10	103	0,001
Мощность бета-колебаний ЭЭГ Fz, мкВ*мс	2;2;3	6;5;9	129	0,001
Мощность бета-колебаний ЭЭГ F4, мкВ*мс	2;2;4	9;6;11	110	0,001

Как следует из Таблицы 16 определяется достоверно большая мощность тета-колебаний и бета-колебаний в группе пациентов с ДЭПД на ЭЭГ.

При оценке влияния препаратов на нейрофизиологические показатели установлено, что исключение группы пациентов, получающих вальпроаты (см. раздел «Клинические характеристики») не привело к изменению уровня достоверности различий по частоте альфа-колебаний в теменно-затылочной группе отведений (пересчет для группы с ДЭПД на ЭЭГ для параметра частота альфа-колебаний в отведении P3 $U=494$; $p=1,000$); исключение пациентов, получающих этосуксимид, не привело к достоверным изменениям показателя частоты альфа-колебаний в затылочных отведениях (при пересчете для O1 в группе с ДЭПД $U=467$, $p=0,341$; для O2 $U=488$, $p=0,465$).

В Таблице 17 представлены характеристики межполушарной кросскорреляционной функции у пациентов.

Таблица 17 – Показатели межполушарной кросскорреляционной функции в контрольной группе и группе пациентов с ДЭПД

Параметры	Контрольная группа Me; LQ; UQ	Группа с ДЭПД Me; LQ; UQ	U	p
Частота ККФ ЭЭГ F3F4, Гц	9,9;6,9;10,7	10,1;9;12,1	286	0,014
КК ККФ ЭЭГ O1O2	0,49;0,2;0,59	0,23;0,14;0,34	301	0,025
КК ККФ ЭЭГ P4O2	0,42;0,29;0,56	0,56;0,46;0,64	441	0,029
Примечание – ККФ - кросскорреляционная функция, КК – кросскорреляция; ЭЭГ - электроэнцефалограмма				

При анализе показателей ККФ в группе пациентов с ДЭПД на ЭЭГ выявлены меньшие значения межполушарной кросскорреляции и большие значения внутриполушарной кросскорреляции по отдельным отведениям.

При оценке влияния препаратов на нейрофизиологические показатели установлено, что исключение группы пациентов, получающих вальпроаты привело к увеличению показателя и изменению уровня достоверности различий по

показателю межполушарной корреляции ЭЭГ (пересчет для группы с ДЭПД на ЭЭГ для данного параметра Me; LQ; UQ; 0,42;0,31;0,50; U=467; p=0,560).

Достоверных различий по характеристикам вариабельности сердечного ритма между группами выявлено не было; данные представлены в Таблице 18.

Таблица 18 – Показатели ВСР в контрольной группе пациентов и группе пациентов с ДЭПД

Параметры	Контрольная группа Me; LQ; UQ	Группа с ДЭПД Me; LQ; UQ	U	p
ЧСС, в мин	90;84;94	92;84;99	1224	0,358
СКО ВСР, мс	53;38;61	51;40;70	1370	0,924
SI, условные единицы	112;76;196	118;66;204	1369	0,919
TP, мс ²	2742;1774;3647	2551;1407;5502	1342	0,798
VLF, мс ²	776;571;1746	871;435;1623	1345	0,811
LF, мс ²	903;506;1276	839;497;1519	1386	0,996
HF, мс ²	726;331;1412	735;356;1878	1298	0,615
ЧСС при нагрузке, в мин	91;84;97	92;86;98	1212	0,668
СКО ВСР при нагрузке, мс	45;37;54	48;36;60	1179	0,534
SI при нагрузке, условные единицы	147;105;193	134;84;235	1186	0,562
TP при нагрузке, мс ²	1987;1100;3118	1994;1114;3999	1221	0,710
VLF при нагрузке, мс ²	607;363;1004	695;344;1359	1219	0,699
LF при нагрузке, мс ²	484;296;794	635;376;1100	1157	0,450
HF при нагрузке, мс ²	652;278;1225	575;319;1466	1274	0,955
Примечание – ЧСС – частота сердечных сокращений, LF ВСР – спектральный показатель вариабельности сердечного ритма, мощность в диапазоне низких частот (low frequency); HF ВСР – спектральный показатель вариабельности сердечного ритма, мощность в диапазоне высоких частот (high frequency); СКО ВСР – корень квадратный из дисперсии ряда R-R интервалов, SI – стресс-индекс ВСР				

Исключение из группы пациентов с ДЭПД на ЭЭГ пациентов, получающих вальпроовую кислоту не привело к статистически значимому изменению уровня ошибки p для LF ВСР (при пересчёте U=1052; p=0,067).

3.2 Нейрофизиологические характеристики в группах

3.2.1 Сравнительный анализ показателей между группами с ДЭПД на ЭЭГ и наличием или отсутствием эпилептических приступов

Для решения задачи выявления различий показателей в группе пациентов с ДЭПД на ЭЭГ без эпилептических приступов (субклиническая эпилептиформная активность) и с ДЭПД на ЭЭГ с эпилептическими приступами были проведены попарные межгрупповые сравнения.

Одной из важных для клинической интерпретации оценок у пациентов являлся индекс эпилептиформной активности в группах. Оценка проводилась для состояния бодрствования и сна. Характеристики данного показателя в группах пациентов с отсутствием и наличием эпилептических приступов представлено в Таблице 19.

Таблица 19 – Индекс эпииактивности (ДЭПД) в исследуемых группах

Индекс эпииактивности	Без эпиириступов Me; LQ; UQ	С эпиириступами Me; LQ; UQ	U	p
Бодрствование, число на эпохе	3;2;4	4;2;8	1276	0,059
Сон, число на эпохе	6;3;12	11;4;18	1333	0,028

Определяется достоверно более высокий уровень индекса эпилептиформной активности у пациентов с эпиириступами.

Достоверных различий по показателям тестирования когнитивных функций между группами выявлено не было.

Учитывая возможное влияние АЭП на данные показатели был произведён последовательный перерасчет с исключением пациентов, получающих определённые группы препаратов: исключение пациентов, получающих

леветирацетам не изменило достоверных различий по параметрам «Эпитрек 3, баллы» (при пересчете $U=641$, $p=0,964$); «Эпитрек 5, баллы» (при пересчете $U=533$; $p=0,209$). Исключение пациентов, получающих вальпроаты, также не привело к изменению уровня значимости p .

В Таблице 20 отражены данные о выполнении простой и сложной сенсомоторной реакций в группах без эпилептических приступов и субклинической эпилептиформной на ЭЭГ (ДЭПД) и с возрастзависимой фокальной эпилепсией.

Таблица 20 – Психофизиологические и нейрофизиологические показатели в группах с ДЭПД без эпилептических приступов и с эпилептическими приступами

Показатели	Без эпилептических приступов Me; LQ; UQ	С эпилептическими приступами Me; LQ; UQ	U	p
ПСМР, стандартное отклонение, мс	183;110;350	134;75;252	1092	0,032
ПСМР, число ошибок	10;7;23	19;9;33	1077	0,025
ПСМР, число преждевременных реакций	7;4;14	12;6;22	1002	0,007
Потенциал P300, латентность N2 пика в Cz, мс	230;219;240	241;222;265	1210	0,042
Потенциал P300, межпиковая амплитуда P2N2 в Fz, мкВ	10,7;3,9;15,1	12,6;7,5;17,6	625	0,049
Потенциал P300, межпиковая амплитуда N2P3 в Fz, мкВ	6,3;3,2;11,6	4,7;1,9;6,6	633	0,049

Продолжение Таблицы 20

Частота альфа-колебаний ЭЭГ Pz, Гц	9,5;8,9;10,0	9,2;8,9;9,7	782	0,047
КК ККФ ЭЭГ O1O2	0,62;0,5;0,745	0,725;0,63;0,8	701	0,019
Частота ККФ ЭЭГ F7T3	10,2;9,2;13,3	9,5;7,9;10,7	670	0,009
Примечание – ПСМР - простая сенсомоторная реакция, КК - кросскорреляция, ККФ – кросскорреляционная функция, ЭЭГ - электроэнцефалограмма				

Выявлена большая дисперсия (оценена по стандартному отклонению) ПСМР в группе пациентов без эпилептических приступов и в то же время меньшее число ошибок в этой группе; в основном за счет меньшего числа преждевременных реакций, а меньшая латентность N2 компонента эндогенного вызванного потенциала P300 в Cz, меньшая амплитуда P2N2 (N2) компонента и большая амплитуда N2P3 (P3) пика в отведении Fz. В группе пациентов без эпилептических приступов определяется более высокая частота альфа-колебаний и частота кросскорреляционной функции, а также более высокий уровень межполушарной корреляции ЭЭГ.

Достоверных различий по характеристикам вариабельности сердечного ритма между группами выявлено не было.

Для оценки влияния возраста на исследуемые показатели нами дополнительно проведён анализ различий клинико-функциональных характеристик в группах пациентов различных возрастов без эпилептических приступов и с эпилептическими приступами. Данные представлены в таблице 21.

Таблица 21 – Возрастные различия клинико-функциональных характеристик в группах пациентов с ДЭПД на ЭЭГ, отсутствием и наличием приступов

Показатели	5-8 лет		8-12 лет	
	Группы без эпилепсии и с эпилепсией		Группы без эпилепсии и с эпилепсией	
	U	p	U	p
Когнитивный тест 1	410	0,228	118	0,984
Когнитивный тест 2	431	0,352	91	0,266

Продолжение Таблицы 21

Когнитивный тест 3	490	0,893	112	0,796
Когнитивный тест 4	489	0,882	115	0,890
Когнитивный тест 5	412	0,235	86	0,197
Когнитивный тест 6	461	0,604	85	0,184
ПСМР, стандартное отклонение	113	0,033	134	0,032
ПСМР, число ошибок	117	0,043	145	0,024
ПСМР, число преждевременных реакций	114	0,034	145	0,020
Потенциал P300, латентность N2 пика в Cz	128	0,039	118	0,036
Амплитуда P2N2 в Fz	104	0,026	117	0,046
Частота альфа-колебаний Pz	114	0,033	105	0,024
Примечание – ПСМР - простая сенсомоторная реакция				

Таким образом различия показателей в сравниваемых возрастных группах демонстрируют закономерности аналогичные выявленным при анализе исследуемых характеристик внутри исследуемых групп (определенный возраст, отсутствие или наличие эпилептических приступов): в группах не выявлено различий по когнитивным тестам; определяются различия по психомоторным реакциям и нейрофизиологическим показателям, аналогичные представленным в таблице 20.

Также как и в объединенной по возрасту группе в младшей и старшей возрастной группах определяется большее стандартное отклонение ПЗМР и меньшее число ошибок в ПЗМР в группе пациентов с ДЭПД на ЭЭГ и без эпилептических приступов.

При сравнении нейрофизиологических показателей в группе 5-7 лет и 8-12 лет также определяется меньшая латентность N2 пика эндогенного вызванного потенциала P300 в Cz в группе пациентов с ДЭПД на ЭЭГ без эпилептических

приступов, а также большая частота альфа-колебаний ЭЭГ в Pz в этой же группе.

Это позволило в дальнейшем обоснованно проводить сравнительный анализ клинико-функциональных характеристик в объединённых по возрасту группах.

Учитывая возможное влияние АЭП на данные показатели был произведён последовательный перерасчет с исключением пациентов, получающих определённые группы препаратов: исключение пациентов, получающих левитирацетам из анализа изменило значение показателя «ПСМР, число ошибок» в группе с приступами (перерасчет Me; LQ; UQ 13;6;28 U=688, p=0,290); значение показателя уменьшилось, различия перестали быть достоверными. При выключении из анализа пациентов, получающих вальпроаты выявлено увеличение частоты альфа-колебаний в заднепроекционных отведениях, что привело к исчезновению достоверных различий по данному показателю: в группе пациентов с эпилептическими приступами при пересчете Me; LQ; UQ 9,5;9,1;9,8 Гц; U=521; p=0,673. Исключение группы пациентов, получающих ламотриджин привело к изменению достоверности различий амплитуды P2N2 в Fz (при пересчёте для группы с эпилептическими приступами Me; LQ; UQ 11;8,1;15,9 мкВ, U=1107; p=0,879), то есть для данной группы подтверждается влияние данного препарата на увеличение амплитуды компонента N2 потенциала P300. Исключение из анализа пациентов, получающих этосуксимид, привело к изменению уровня значимости ошибки p для амплитуды P3 P300 за счет увеличения амплитуды при пересчете (U=1299, p=0,742).

3.2.2 Сравнительный анализ показателей между группами с различными типами эпилептических синдромов

Для выявления различий между группами с субклинической эпилептиформной активностью, возрастзависимой фокальной эпилепсией с ДЭПД (устаревшее название – идиопатическая фокальная эпилепсия) и структурной фокальной эпилепсией с ДЭПД на ЭЭГ нами был проведён однофакторный дисперсионный анализ с использованием критерия Краскелла-Уоллиса. В таблице

22 представлены данные о статистическом параметре Н и достигнутом уровне значимости р оценки различий данных при эпилептических синдромах.

Таблица 22 – Показатели дисперсионного непараметрического анализа в группах пациентов с различными эпилептическими синдромами

Показатель	Н	р
Когнитивный тест 1, секунды	9,62	0,008
Когнитивный тест 2, секунды	12,5	0,001
Когнитивный тест 3, секунды	12,4	0,001
Когнитивный тест 4 «Лабиринт», секунды	20,9	0,001
Когнитивный тест 5 «Слова», число слов	8,42	0,014
Когнитивный тест 6 «Обратный счет»	2,75	0,252
Когнитивный тест 1 2-й визит, секунды	8,62	0,013
Когнитивный тест 2 2-й визит, секунды	15	0,001
Когнитивный тест 3 2-й визит, секунды	12,9	0,001
Когнитивный тест 4 2-й визит, секунды	10,3	0,005
Когнитивный тест 5 2 визит, число слов	13,3	0,001
Когнитивный тест 6 2-й визит, секунды	6,56	0,037
ПСМР, среднее, мс	7,59	0,022
ПСМР, стандартное отклонение, мс	12,9	0,001
ПСМР, число ошибок	8,91	0,011
ПСМР, число пропусков	16,2	0,001
ПСМР, число преждевременных реакций	7,26	0,026
ССМР, среднее, мс	2,07	0,354
Примечание – ПСМР - простая сенсомоторная реакция, ССМР - сложная сенсомоторная реакция		

Как следует из таблицы группы достоверно различаются по уровню выполнения когнитивных тестов, а также психомоторных реакций, подробный анализ показателей в группах пациентов с различными эпилептическими

синдромами представлен далее.

В Таблице 23 представлены значения статистического параметра Н и достигнутого уровня значимости р для нейрофизиологических показателей в группах пациентов с эпилептическими синдромами.

Таблица 23 – Показатели дисперсионного непараметрического анализа в группах пациентов с различными эпилептическими синдромами

Показатель	Н	р
Потенциал Р300, латентность N2 пика в Fz, мс	4,57	0,101
Потенциал Р300, латентность Р3 пика в Fz, мс	0,94	0,624
Потенциал Р300, латентность N2 пика в Cz, мс	4,39	0,111
Потенциал Р300, латентность Р3 пика в Cz, мс	2,55	0,279
Мощность альфа-колебаний ЭЭГ О1, мкВ*мс	6,75	0,034
Мощность альфа-колебаний ЭЭГ О2, мкВ*мс	7,32	0,025
Частота альфа-колебаний ЭЭГ О1, Гц	2,80	0,245
Частота альфа-колебаний ЭЭГ О2, Гц	1,83	0,399
Частота ККФ ЭЭГ F3F4	6,08	0,047
Частота ККФ ЭЭГ С3С4	5,70	0,057
КК ККФ ЭЭГ F3F4	5,63	0,059
Частота ККФ ЭЭГ С4Р4	8,00	0,018
КК ККФ ЭЭГ F3С3	4,91	0,085
КК ККФ ЭЭГ F2F4	8,63	0,013
Примечание – КК - кросскорреляция, ККФ – кросскорреляционная функция, ЭЭГ - электроэнцефалография		

В Таблице 23 продемонстрированы достоверные различия между группами по отдельным показателям, в том числе по мощности альфа-колебаний, характеристикам межполушарной и внутриполушарной кросскорреляции, подробный анализ между группами с разными эпилептическими синдромами будет представлен ниже.

Достоверных различий между группами по показателям ВСП обнаружено не было.

При анализе показателей в группах с различными эпилептическими синдромами в связи с гетерогенными вариантами соотношения механизмов эпилепсии и наличия ДЭПД на ЭЭГ нами в первую очередь был проведён анализ различий между группами с субклинической эпилептиформной активностью и возрастзависимыми фокальными эпилепсиями (идиопатическими фокальными эпилепсиями с ДЭПД на ЭЭГ).

В Таблице 24 представлены данные о результатах тестирования когнитивных функций в контрольной группе и группе пациентов с ДЭПД.

Таблица 24 – Показатели тестирования когнитивных функций в группах с субклинической эпилептиформной на ЭЭГ (ДЭПД) и с возрастзависимой фокальной эпилепсией

Показатели	Группа с субклинической эпилептиформной активностью Me; LQ; UQ	Группа пациентов с возрастзависимой фокальной эпилепсией Me; LQ; UQ	U	p
Когнитивный тест 1 «Ответ наоборот», секунды	36;26;57	34;30;47	557	0,835
Когнитивный тест 2 «Числа», секунды	39;25;67	39;30;54	559	0,854
Когнитивный тест 3, «Числа и точки», секунды	58;32;166	62;45;92	572	0,980
Когнитивный тест 4 «Лабиринт», секунды	35;25;70	30;23;41	440	0,101
Когнитивный тест 5 «Слова», число	9;2;13	14;7;16	378	0,017
Когнитивный тест 6 «Обратный счет»	4;2;6	5;4;6	472	0,214
Когнитивный тест 1 2-й визит, секунды	37;25;54	32;27;36	590	0,203

Продолжение Таблицы 24

Когнитивный тест 2 2-й визит, секунды	51;34;70	40;25;59	587	0,192
Когнитивный тест 3 2-й визит, секунды	67;40;144	56;35;115	619	0,331
Когнитивный тест 4 2-й визит, секунды	37;25;60	30;23;41	590	0,201
Когнитивный тест 5 2-й визит, число слов	6;2;9	10;6;13	441	0,005
Когнитивный тест 6 2-й визит	3;1;6	5;4;6	505	0,031

Как следует из Таблицы 23 в группе пациентов с субклинической эпилептиформной активностью определяются сниженные показатели по сравнению с группой с ИФЭ по большинству предложенных когнитивных тестов как на 1-м визите, так и на 2-м визите.

Учитывая возможное влияние групп препаратов на данные показатели был произведён последовательный перерасчет с исключением пациентов, получающих определённые группы препаратов: исключение пациентов, получающих леветирацетам не изменило достоверных различий по параметрам «Когнитивный тест 3, секунды» (при пересчете $U=143$, $p=0,023$); «Когнитивный тест 5, слова» (при пересчете $U=146$; $p=0,028$). Исключение пациентов, получающих препараты вальпроевой кислоты, привело к достоверным изменениям суммарной оценки когнитивных тестов на 2-м визите: при пересчёте $Me;LQ;UQ$ 30;28;34 баллов, сохраняются достоверные различия $U=189$; $p=0,001$).

В Таблице 25 отражены данные о выполнении простой и сложной сенсомоторных реакций в группах с субклинической эпилептиформной на ЭЭГ (ДЭПД) и с возрастзависимой фокальной эпилепсией.

Таблица 25 – Показатели тестирования когнитивных функций в группах с субклинической эпилептиформной на ЭЭГ (ДЭПД) и с возрастзависимой фокальной эпилепсией

Показатели	Группа с субклинической эпилептиформной активностью Me; LQ; UQ	Группа пациентов с возрастзависимой фокальной эпилепсией Me; LQ; UQ	U	p
ПСМР, среднее, мс	408;312;519	332;264;393	480,0	0,008
ПСМР, стандартное отклонение, мс	183;113;358	86;64;146	383,0	0,001
ПСМР, число ошибок	19;9;32	8;5;15	427,5	0,001
ПСМР, число пропусков	4;1;8	1;1;3	442,5	0,002
ПСМР, число преждевременных реакций	12;6;21	6;4;10	465,5	0,004
ССМР, среднее, мс	554;476;746	547;422;651	488,0	0,243
ССМР, стандартное отклонение, мс	221;142;319	187;140;269	503,0	0,324
Примечание – ПСМР - простая сенсомоторная реакция, ССМР - сложная сенсомоторная реакция				

Выявлено достоверно большее время реакции (и соответственно меньшая скорость), а также большее число ошибок в группе пациентов с субклинической эпилептиформной активностью на ЭЭГ (ДЭПД) по сравнению с группой с возрастзависимой фокальной эпилепсией. При наличии тенденции к аналогичным различиям для ССМР достоверный уровень значимости ошибок достигнут не был.

Учитывая возможное влияние АЭП на данные показатели был произведён последовательный перерасчет с исключением пациентов, получающих определённые группы препаратов: исключение пациентов, получающих леветирацетам не привело к изменению достоверных различий по параметрам «ССМР, время» (при пересчете $U=267$, $p=0,911$ и «ПСМР, число ошибок» в группе с ДЭПД ($U=262$, $p=0,023$).

В Таблице 26 продемонстрированы характеристики потенциала, связанного с событиями Р300 в группах с субклинической эпилептиформной на ЭЭГ (ДЭПД) и с возрастзависимой фокальной эпилепсией.

Таблица 26 – Характеристики потенциала, связанного с событиями Р300 в группах с субклинической эпилептиформной на ЭЭГ (ДЭПД) и с возрастзависимой фокальной эпилепсией

Показатели	Группа с субклинической эпилептиформной активностью Me;LQ;UQ	Группа пациентов с возрастзависимой фокальной эпилепсией Me;LQ;UQ	U	p
Потенциал Р300, латентность N2 пика в Fz, мс	240;222;265	257;226;286	619	0,126
Потенциал Р300, латентность P3 пика в Fz, мс	371;346;387	380;342;405	700	0,464
Потенциал Р300, латентность N2 пика в Cz, мс	251;218;280	265;240;290	624	0,140
Потенциал Р300, латентность P3 пика в Cz, мс	370;346;407	386;334;415	720	0,588
Потенциал Р300, межпиковая амплитуда P2N2 в Fz, мкВ	13,1;7,9;16,1	12,5;7,6;17,3	754	0,834
Потенциал Р300, межпиковая амплитуда N2P3 в Fz, мкВ	11,3;7,2;20,4	15,6;9,7;23,9	637	0,176
Потенциал Р300, межпиковая амплитуда P2N2 в Cz, мкВ	11,4;7,5;14,5	14,6;10,6;20,5	564	0,039
Потенциал Р300, межпиковая амплитуда N2P3 в Cz, мкВ	10,1;7,2;17,4	12,5;8,5;20	639	0,182

Продолжение Таблицы 26

Время реакции на значимый стимул, мс	319;279;365	349;275;371	654	0,649
Стандартное отклонение времени реакции на значимый стимул, мс	78;62;86	67;57;88	618	0,401
Число верных реакций на значимый стимул,	62;36;93	87;67;94	527	0,072

Как следует из Таблицы 26, определяется достоверно большая амплитуда пика N2 когнитивного вызванного потенциала P300 в отведении Cz в группе пациентов с возрастзависимой фокальной эпилепсией, в этой группе выявлено большее число верных реакций в ответ на значимый стимул, но не был достигнут уровень достоверных различий.

Исключение пациентов, получающих ламотриджин из группы пациентов с ИФЭ не привело к достоверным изменениям показателя p : при пересчете показателя $U=579$; $p=0,669$; аналогично, исключение из анализа пациентов, получающих этосуксимид не привело к изменению значимости p при пересчете для амплитуды P3 потенциала P300.

При сравнении групп пациентов с субклиническими эпилептиформными разрядами и ДЭПД при возрастзависимых эпилепсиях выявлено достоверное преобладание данного параметра во второй группе (Таблица 27).

Таблица 27 – Индекс эпилептиформной активности (ДЭПД) на ЭЭГ в группах

Параметры	Субклинические эпилептиформные разряды Me; LQ; UQ	Возрастзависимые эпилепсии Me; LQ; UQ	U	p
Индекс эпилептиформной активности, бодрствование, число на эпоху	3;2;4	4;3;7	539	0,006
Индекс эпилептиформной активности, сон, число на эпоху	5;3;12	12;6;17	597	0,041

В Таблице 28 представлены характеристики спектрального анализа ЭЭГ в исследуемых группах

Таблица 28 – Показатели спектрального анализа ЭЭГ в группах с субклинической эпилептиформной активностью на ЭЭГ (ДЭПД) и с возрастзависимой фокальной эпилепсией

Параметры	Группа с субклинической эпилептиформной активностью на ЭЭГ Me; LQ; UQ	Группа с возрастзависимой фокальной эпилепсией Me; LQ; UQ	U	p
Усредненная частота ЭЭГ в T4, Гц	3,6;2,6;4,9	4,9;3,2;5,8	337	0,039
Усредненная частота ЭЭГ в P3, Гц	4,8;3,4;6,7	7;5;8,6	302	0,011
Усредненная частота ЭЭГ в Pz, Гц	4,1;2,8;6,4	6,6;4,3;8,5	297	0,009
Усредненная частота ЭЭГ в P4, Гц	4,6;3,1;7,7	5,5;4,3;8,8	365	0,094
Усредненная частота ЭЭГ в O1, Гц	5,2;2,6;7,7	7,6;4,4;9,2	322	0,023
Усредненная частота ЭЭГ в O2, Гц	4,8;3,2;7,7	7,6;4,4;9,1	344	0,049
Мощность альфа-колебаний ЭЭГ O1, мкВ*мс	112;44;249	292;136;652	281	0,045
Мощность альфа-колебаний ЭЭГ O2, мкВ*мс	128;43;261	291;155;615	277	0,0038
Частота альфа-колебаний ЭЭГ O1, Гц	9,6;9;10,3	9,5;8,9;9,8	413	0,3106
Частота альфа-колебаний ЭЭГ O2, Гц	9,6;9,1;10,3	9,6;9;9,8	445	0,5738
Частота бета-колебаний ЭЭГ F3, Гц	16,6;16,4;17	16,7;16,2;17,3	436	0,492
Частота бета-колебаний ЭЭГ Fz, Гц	16,5;16;16,8	16,8;16,5;17,7	321	0,022
Частота бета-колебаний ЭЭГ F4, Гц	16,7;16,5;17	16,6;16;17,4	457	0,687

Как следует из Таблицы 28 определяется достоверная меньшая частота альфа-колебаний и бета-1 колебаний в отведениях с максимальной представленностью данных составляющих частотного диапазона, а также меньшая полная мощность альфа-колебаний в группе пациентов с субклинической эпилептиформной активностью по данным ЭЭГ.

Исключение из анализа пациентов, получающих препараты вальпроевой кислоты, не приводит к достоверным изменениям частоты альфа-ритма в заднепроекционных отведениях ЭЭГ.

В Таблице 29 представлены характеристики межполушарной кросскорреляционной функции ЭЭГ, в Таблице 30 – внутриполушарной кросскорреляционной функции ЭЭГ.

Таблица 29 – Показатели межполушарной кросскорреляционной функции ЭЭГ в группах с субклинической эпилептиформной активностью на ЭЭГ (ДЭПД) и с возрастзависимой фокальной эпилепсией

Параметры	Группа с субклинической эпилептиформной активностью на ЭЭГ Me; LQ; UQ	Группа с возрастзависимой фокальной эпилепсией Me; LQ; UQ	U	p
КК ККФ ЭЭГ F3F4	0,42;0,3;0,51	0,41;0,34;0,55	404	0,457
КК ККФ ЭЭГ C3C4	0,11;0,06;0,17	0,14;0,06;0,2	365	0,192
КК ККФ ЭЭГ P3P4	0,29;0,14;0,37	0,18;0,11;0,3	324	0,056
КК ККФ ЭЭГ O1O2	0,71;0,63;0,82	0,64;0,42;0,73	301	0,025
КК ККФ ЭЭГ F7F8	0,25;0,09;0,36	0,19;0,07;0,34	426	0,672
КК ККФ ЭЭГ T3T4	0,14;0,07;0,23	0,13;0,09;0,22	452	0,965
КК ККФ ЭЭГ T5T6	0,26;0,15;0,4	0,17;0,08;0,32	318	0,047
Примечание – КК – кросскорреляция, ККФ – кросскорреляционная функция, ЭЭГ - электроэнцефалограмма				

Таблица 30 – Показатели внутриполушарной кросскорреляционной функции ЭЭГ в группах с субклинической эпилептиформной активностью на ЭЭГ (ДЭПД) и с возрастзависимой фокальной эпилепсией

Параметры	Группа с субклинической эпилептиформной активностью на ЭЭГ Me; LQ; UQ	Группа с возрастзависимой фокальной эпилепсией Me; LQ; UQ	U	p
КК ККФ ЭЭГ F3C3	0,38;0,26;0,46	0,31;0,17;0,46	392	0,362
КК ККФ ЭЭГ C3P3	0,4;0,3;0,49	0,41;0,3;0,5	434	0,765
КК ККФ ЭЭГ P3O1	0,53;0,39;0,62	0,52;0,44;0,59	436	0,782
КК ККФ ЭЭГ F4C4	0,29;0,2;0,41	0,34;0,24;0,42	385	0,307
КК ККФ ЭЭГ C4P4	0,39;0,24;0,43	0,41;0,33;0,46	350	0,126
КК ККФ ЭЭГ P4O2	0,59;0,47;0,67	0,55;0,49;0,61	374	0,237
КК ККФ ЭЭГ F7T3	0,54;0,35;0,62	0,56;0,47;0,68	383	0,294
КК ККФ ЭЭГ T3T5	0,45;0,3;0,53	0,43;0,36;0,53	454	0,994
КК ККФ ЭЭГ F8T4	0,52;0,38;0,64	0,59;0,43;0,65	400	0,427
КК ККФ ЭЭГ T4T6	0,42;0,32;0,53	0,4;0,31;0,54	422	0,630
Примечание – КК – кросскорреляция, ККФ – кросскорреляционная функция, ЭЭГ – электроэнцефалография				

Определяется более высокий уровень кросскорреляции в группе пациентов с субклинической эпилептиформной активностью в паре отведений T5T6, достоверных различий показателей внутриполушарной кросскорреляционной функции не выявлено.

Исключение из группы пациентов с ИФЭ лиц, получающих блокаторы натриевых каналов приводит к увеличению частоты межполушарной корреляции: в

данной группе Me; LQ; UQ 9,5;8,8;10,6 Гц (без пересчета 9,4;8,8;10,5 Гц соответственно); что приводит к исчезновению достоверных различий (при пересчете $U=272$; $p=0,101$ соответственно).

В Таблице 31 представлены данные ВСР в исследуемых группах.

Таблица 31 – Показатели ВСР в группах с субклинической эпилептиформной активностью на ЭЭГ (ДЭПД) и с возрастзависимой фокальной эпилепсией

Параметры	Группа с субклинической эпилептиформной активностью на ЭЭГ Me; LQ; UQ	Группа с возрастзависимой фокальной эпилепсией Me; LQ; UQ	U	p
ЧСС, в мин	92;85;98	91;85;97	762	0,832
Среднее значение R-R интервалов, мс	655;613;710	663;618;706	761	0,824
СКО ВСР, мс	53;40;72	52;38;67	732	0,619
Амплитуда моды ВСР, %	36;32;47	38;31;49	744	0,699
Стресс индекс, условные единицы	99;63;185	123;72;197	717	0,521
Индекс вегетативного равновесия	120;79;204	142;89;221	718	0,524
Общая мощность спектра ВСР, мс ²	2838;1601;5502	2900;1448;6500	772	0,912
VLF, мс ²	927;416;2452	905;515;1560	780	0,973
LF, мс ²	976;588;1502	827;459;1964	749	0,739
HF, мс ²	749;382;1553	876;421;3360	728	0,592
LF/HF	1,4;0,8;1,9	1,1;0,8;1,8	757	0,794
Примечание – ЧСС – частота сердечных сокращений, LF ВСР – спектральный показатель variability сердечного ритма, мощность в диапазоне низких частот (low frequency); HF ВСР – спектральный показатель variability сердечного ритма, мощность в диапазоне высоких частот (high frequency); СКО ВСР – корень квадратный из дисперсии ряда R-R интервалов				

Как следует из Таблицы 31 достоверных различий между группами при сравнительном анализе показателей ВСР выявлено не был.

При анализе характеристик ВСР во время когнитивной нагрузки (выполнение сенсомоторной реакции) были определены достоверные различия по показателям спектрального анализа динамического ряда R-R интервалов (Таблица 32).

Таблица 32 – Показатели ВСР в группах с субклинической эпилептиформной активностью на ЭЭГ (ДЭПД) и с возрастзависимой фокальной эпилепсией

Параметры	Группа с субклинической эпилептиформной активностью на ЭЭГ Me; LQ; UQ	Группа с возрастзависимой фокальной эпилепсией Me; LQ; UQ	U	p
ЧСС, в мин	92;85;98	91;85;97	685	0,718
Среднее значение R-R интервалов, мс	655;613;710	663;618;706	685	0,721
СКО ВСР, мс	53;40;72	52;38;67	585	0,164
Амплитуда моды ВСР, %	47;32;67	43;30;66	610	0,256
ЧСС, в мин	36;32;47	38;31;49	596	0,200
Стресс индекс, условные единицы	110;76;209	182;94;299	553	0,085
Индекс вегетативного равновесия	138;98;208	169;112;282	578	0,144
Общая мощность спектра ВСР, мс ²	5;3;12	4;2;9	579	0,145
VLF, мс ²	842;438;1748	691;248;982	572	0,127
LF, мс ²	702;493;1238	468;238;919	498	0,022
HF, мс ²	623;350;1466	559;274;1116	647	0,451

Продолжение Таблицы 32

LF/HF	1,1;0,8;1,7	0,9;0,4;1,4	575	0,135
% LF	34;27;39	27;22;35	507	0,028
% HF	28;21;42	35;22;51	607	0,245
LF av	6;5;11	4;2;8	498	0,022

Анализ параметров ВСР при когнитивной нагрузке продемонстрировал снижение мощности и представленности низкочастотной составляющей спектра ВСР в группе пациентов с идиопатической фокальной эпилепсией.

Кроме того, нами был проведён анализ различий показателей между группой пациентов с субклинической эпилептиформной активностью и структурной фокальной эпилепсией с наличием ДЭПД на ЭЭГ.

В Таблице 33 представлены характеристики выполнения когнитивных тестов в группах.

Таблица 33 – Показатели тестирования когнитивных функций в подгруппах пациентов

Показатели	Группа с субклинической эпилептиформной активностью на ЭЭГ Me; LQ; UQ	Группа с структурной фокальной эпилепсией Me; LQ; UQ	U	p
Когнитивный тест 2 «Числа», секунды	39;25;67	83;44;138	284	0,005
Когнитивный тест «Лабиринт», секунды	35;25;70	62;40;104	340	0,039
Когнитивный тест 1 «Ответ наоборот», секунды	37;25;54	46;33;65	393	0,049
Когнитивный тест 4 «Лабиринт», секунды	37;25;60	51;34;86	390	0,046
Когнитивный тест 2 «Числа», секунды	39;25;67	83;44;138	284	0,005

Как следует из Таблицы 33 в группе пациентов со структурной фокальной эпилепсией и наличием ДЭПД на ЭЭГ определяется снижение когнитивных функций по сравнению с группой пациентов с субклинической эпилептиформной активностью.

Учитывая возможное влияние АЭП на данные показатели был произведён последовательный перерасчет с исключением пациентов, получающих определённые группы препаратов: исключение пациентов, получающих леветирацетам привело к достоверным изменениям по показателю «Эпитрек 3, баллы» (при пересчете в группе с СФЭ Me;LQ;UQ 1;1;1 соответственно; U=123, p=0,043), то есть значение уровня данного показателя снизилось. Исключение из анализа пациентов, получающих вальпроаты привело к увеличению уровня значимости p для оценки теста Эпитрек 2: при исключении U=125; p=0,008 (увеличение времени выполнения теста)

В Таблице 34 представлены достоверные нейрофизиологические различия между группами.

Таблица 34 – Нейрофизиологические показатели в подгруппах пациентов

Показатели	Субклиническая эпилептиформная активность Me; LQ; UQ	СФЭ Me; LQ; UQ	U	p
Латентность N2 в Fz P300	240;222;265	251;228;294	376	0,040
Частота альфа-колебаний ЭЭГ в Pz	9,5;9,0;10,0	9,1;8,8;9,6	252	0,030
Частота ККФ ЭЭГ C3C4	10,3;9,4;12,3	9,6;7,3;10,1	251	0,039
Частота ККФ ЭЭГ C4P4	9,9;8,9;11,7	8,8;7,3;9,9	237	0,022
КК ККФ ЭЭГ F2F4	0,58;0,48;0,62	0,50;0,36;0,55	223	0,012
Примечание – КК – коэффициент кросскорреляции, ККФ – кросскорреляционная функция, ЭЭГ - электроэнцефалограмма				

Как следует из Таблицы 34 в группе пациентов со структурой фокальной эпилепсией и наличием ДЭПД на ЭЭГ определяется большая латентность N2 пика эндогенного вызванного потенциала в Fz, снижение частоты альфа-колебаний и

частоты ККФ, а также снижение межполушарной кросскорреляции ЭЭГ в лобных отведениях.

При исключении подгруппы пациентов, получающих вальпроаты значительно увеличилась частота альфа-колебаний в заднепроекционных отведениях: для группы пациентов с СФЭ Ме; LQ; UQ 9,5; 9,0; 9,9; соответственно при пересчете различия не достоверны $U=192$; $p=0,878$. Исключение пациентов, получающих ламотриджин из анализа не привело к изменению уровня значимости ошибки p для показателя амплитуды N2 пика P300 в лобных отведениях. При исключении пациентов, получающих блокаторы натриевых каналов нарастание частоты ККФ СЗС4 привело к исчезновению достоверности различий ($U=186$; $p=0,126$) за счет увеличения частоты ККФ в группе пациентов с СФЭ (при пересчете Ме; LQ; UQ 9,7; 7,6; 10,5). При проведении процедуры исключения пациентов, получающих этосуксимид сохранялось достоверность различий между группами по показателю частоты альфа-колебаний в заднепроекционных отведениях ($U=252$; $p=0,030$ при пересчете).

3.2.3 Сравнительный анализ показателей между подгруппами пациентов с субклинической эпилептиформной активностью на ЭЭГ (ДЭПД) с различным уровнем когнитивных функций

В Таблице 35 отражены данные о выполнении простой и сложной сенсомоторной реакциях в исследуемых группах.

Таблица 35 – Показатели тестирования когнитивных функций в подгруппах пациентов

Показатели	Кластер 1 Ме; LQ; UQ	Кластер 2 Ме; LQ; UQ	U	p
ПСМР, мода, мс	248;213;290	385;249;474	65	0,017
ПСМР, число ошибок	15;9;25	19;8;32	118	0,631

Продолжение Таблицы 35

ПСМР, число пропусков	5;1;8	4;1;14	115	0,546
ПСМР, число преждевременных реакций	11;6;18	8;6;16	126	0,845
Примечание – ПСМР - простая сенсомоторная реакция				

Представленные в Таблице 34 данные указывают на достоверно большее время ПСМР в подгруппе 2 пациентов.

В Таблице 36 продемонстрированы характеристики потенциала связанного с событиями Р300 в исследуемых кластерах.

Таблица 36 – Характеристики потенциала связанного с событиями Р300 в исследуемых кластерах

Показатели	Кластер 1 Me; LQ; UQ	Кластер 2 Me; LQ; UQ	U	p
Потенциал Р300, латентность N2 пика в Fz, мс	234;220;250	266;231;282	86	0,054
Потенциал Р300, латентность Р3 пика в Fz, мс	375;346;386	379;349;402	132	0,687
Потенциал Р300, межпиковая амплитуда Р2N2 в Fz, мкВ	14;9;16	12;7;15	112	0,290
Потенциал Р300, межпиковая амплитуда N2Р3 в Fz, мкВ	13;10;21	8;4;11	67	0,010
Время реакции на значимый стимул, мс	305;265;356	311;140;386	137	0,814
Стандартное отклонение времени реакции на значимый стимул, мс	80;72;87	65;26;87	105	0,196
Число верных реакций на значимый стимул,	87;57;95	31;8;49	58	0,004

Как следует из Таблицы 36, определяется достоверно большая латентность и меньшая амплитуда пика N2 когнитивного вызванного потенциала P300 в отведении Fz в подгруппе 2 пациентов с субклинической эпилептиформной активностью на ЭЭГ.

Данные по сравнению индекса эпилептиформности в исследуемых кластерах представлены в Таблице 37, достоверных различий по индексу эпилептиформности не выявлено.

Таблица 37 – Характеристики индекса эпилептиформности в исследуемых группах

Индекс эпилептиформности	Кластер 1 Me; LQ; UQ	Кластер 2 Me; LQ; UQ	U	p
Бодрствование, число элементов на эпоху	2;1;3	3;2;4	155	0,364
Сон, число элементов на эпоху	5;3;12	4;3;18	173	0,851

В Таблице 38 представлены характеристики спектрального анализа ЭЭГ в исследуемых подгруппах: достоверных различий выявлено не было.

Таблица 38 – Показатели спектрального анализа ЭЭГ в контрольной группе и группе пациентов с ДЭПД на ЭЭГ

Параметры	Кластер 1 Me; LQ; UQ	Кластер 2 Me; LQ; UQ	U	p
Мощность тета-колебаний ЭЭГ в F3, мкВ*мс	36;23;53	44;34;54	111	0,495
Мощность тета-колебаний ЭЭГ в Fz, мкВ*мс	42;22;73	51;41;63	114	0,568
Мощность тета-колебаний ЭЭГ в F4, мкВ*мс	37;26;51	36;31;52	125	0,868
Частота альфа-колебаний ЭЭГ O1, Гц	10;8;10	10;9;10	114	0,568
Частота альфа-колебаний ЭЭГ O2, Гц	10;9;10	10;9;10	120	0,726
Мощность бета-колебаний ЭЭГ F3, мкВ*мс	8;5;11	7;5;9	102	0,311

Продолжение Таблицы 38

Мощность бета-колебаний ЭЭГ Fz, мкВ*мс	6;4;10	7;5;11	102	0,302
Мощность бета-колебаний ЭЭГ F4, мкВ*мс	9;6;14	9;5;11	116	0,619

В Таблице 39 представлены характеристики межполушарной кросскорреляционной функции в исследуемых подгруппах пациентов.

Таблица 39 – Показатели межполушарной кросскорреляционной функции в контрольной группе и группе пациентов с ДЭПД

Параметры	Кластер 1 Me; LQ; UQ	Кластер 2 Me; LQ; UQ	U	p
Частота ККФ ЭЭГ F3F4, Гц	10;9;13	6;4;10	56	0,013
КК ККФ ЭЭГ O1O2	0,71;0,62;0,80	0,68;0,61;0,88	116	0,876
КК ККФ ЭЭГ P4O2	0,56;0,44;0,62	0,65;0,58;0,73	61	0,022
КК ККФ ЭЭГ F8T4	0,58;0,47;0,71	0,48;0,34;0,55	63	0,027
Примечание – КК – коэффициент кросскорреляции, ККФ – кросскорреляционная функция, ЭЭГ - электроэнцефалография				

При анализе показателей ККФ в кластере 2 выявлены меньшие значения частоты ККФ, меньшие значения внутриполушарной кросскорреляции по отдельным отведениям.

Достоверных различий по характеристикам ВСР между группами выявлено не было; данные представлены в Таблице 40.

Таблица 40 – Показатели ВСР в исследуемых кластерах

Параметры	Кластер 1 Me; LQ; UQ	Кластер 2 Me; LQ; UQ	U	p
ЧСС, в мин	91,4;84,4;100,2	91,6;85,3;96,3	180	1,000

Продолжение Таблицы 40

СКО ВСР, мс	53;36,5;75,5	55;40;69	171	0,806
Стресс индекс, условные единицы	119,345;56,445;223,965	99,32;64,21;185,25	179	0,988
Общая мощность спектра ВСР, мс ²	2414;1412;6021,5	2838;1345;4883	172	0,829
VLF, мс ²	920,5;353;2203	955;259;2922	180	1,000
LF, мс ²	810,5;558;1418,5	921;508;1502	177	0,942
HF, мс ²	91,4;84,4;100,2	91,6;85,3;96,3	151	0,411
ЧСС при нагрузке, в мин	91,95;84,45;99,55	89,05;87,1;94,9	135	0,775
СКО ВСР при нагрузке, мс	54;36,5;69,5	44,5;39;49,5	112	0,283
Стресс индекс при нагрузке, условные единицы	99,47;63,765;223,555	138,8;110,405;183,185	109	0,247
Общая мощность спектра ВСР при нагрузке, мс ²	2541,5;1309,5;5008,5	1899;1534;2646	122	0,460
VLF при нагрузке, мс ²	976;441;1807	697;419,5;1133	118	0,392
LF при нагрузке, мс ²	696;460,5;1610,5	676,5;538,5;839	135	0,775
HF при нагрузке, мс ²	606,5;399;1609	521;333;731	119	0,411
Примечание – ЧСС – частота сердечных сокращений, LF ВСР – спектральный показатель variability сердечного ритма, мощность в диапазоне низких частот (low frequency); HF ВСР – спектральный показатель variability сердечного ритма, мощность в диапазоне высоких частот (high frequency); СКО ВСР – корень квадратный из дисперсии ряда R-R интервалов				

Таким образом, при межгрупповых сравнениях выявлены достоверные различия между контрольной группой и группой пациентов с ДЭПД, а также между группами пациентов с наличием ДЭПД на ЭЭГ без эпилептических приступов и с эпилептическими приступами по исследуемым характеристикам когнитивных функций, психофизиологических реакций, нейрофизиологическим показателям и характеристикам вегетативного обеспечения. Проведён сравнительный анализ

исследуемых показателей в группах пациентов с ДЭПД и наличием эпилептических синдромов. Выполнен кластерный анализ с выделением подгрупп пациентов с ДЭПД на ЭЭГ без эпилептических приступов с различным уровнем реализации когнитивных функций.

Следующая глава посвящена изучению клинико-функциональных корреляций в выделенных группах.

3.3 Нейрофизиологические и клинико-нейрофизиологические корреляции в исследуемых группах

3.3.1 Корреляционные взаимосвязи в контрольной группе и группе пациентов с ДЭПД на ЭЭГ

В таблице 41 представлены корреляции показателей сенсомоторных реакций и нейрофизиологических показателей в контрольной группе.

Таблица 41 – Показатели корреляции показателей психомоторных реакций и эндогенного вызванного потенциала Р300 в контрольной группе

Параметры	Rs	p
ПСМР, мс – Латентность Р300 в Fz	0,502	0,005
ПСМР, мс – Латентность Р300 в Cz	0,455	0,013
Примечание – ПСМР - простая сенсомоторная реакция		

Содержательный анализ корреляций предполагает наличие сложных взаимоотношений между показателями (наличие иерархических, линейных прямых, обратных связей, скрытых факторов), однако в данной ситуации время принятия решения в отношении предъявляемого стимула положительно коррелирует с латентностью психомоторной реакции.

В Таблице 42 продемонстрированы корреляции между показателями психомоторных реакций и нейрофизиологическими показателями в группе

пациентов с ДЭПД на ЭЭГ.

Таблица 42 – Показатели корреляции психомоторных реакций и эндогенного вызванного потенциала P300 в группе пациентов с ДЭПД на ЭЭГ

Параметры	Rs	p
ПСМР, мс – Латентность N2 в Fz	0,209	0,030
ПСМР, мс – Латентность P300 в Fz	0,237	0,013
ПСМР, мс – Латентность P300 в Cz	0,234	0,015
ПСМР, мс – Амплитуда P2N2 Fz	-0,205	0,033
ПСМР, мс – Амплитуда N2P3 Fz	-0,367	0,001
ПСМР, мс – Амплитуда P2N2 Cz	-0,235	0,015
ПСМР, мс – Амплитуда N2P3 Cz	-0,208	0,032
ПСМР, число ошибок – Амплитуда P2N2 Fz	-0,216	0,026
ПСМР, число ошибок – Амплитуда N2P3 Fz	-0,313	0,001
ССМР, мс – Латентность N2 в Fz	0,309	0,003
ССМР, мс – Латентность P300 в Fz	0,319	0,002
ССМР, мс – Латентность N2 в Cz	0,237	0,022
ССМР, мс – Латентность P300 в Cz	0,299	0,004
ССМР, мс – Амплитуда N2P3 Fz	-0,344	0,001
Примечание – ПСМР - простая сенсомоторная реакция, ССМР – сложная сенсомоторная реакция		

Как следует из Таблицы 42 у пациентов с ДЭПД определяется большее число корреляций между показателями сенсомоторной реакции и характеристиками когнитивных вызванных потенциалов: определяется положительная корреляция латентности показателей и времени сенсомоторной реакции, кроме того выявляются связи амплитуды отдельных компонентов когнитивного вызванного потенциала (N2 и P3) и скорости сенсомоторной реакции. Амплитуда эндогенных вызванных потенциалов P300 отрицательно коррелирует с числом ошибок.

При анализе взаимосвязи характеристик сложных сенсомоторных реакций выявлены сходные особенности: латентность основных пиков когнитивного

вызванного потенциала Р300 положительно коррелирует с временем реакции, амплитуда ответов отрицательно коррелирует с латентностью сенсомоторной реакции. В Таблице 43 представлены корреляции психомоторных реакций и характеристик ЭЭГ в контрольной группе.

Таблица 43 – Показатели корреляции показателей ЭЭГ и психомоторных реакций в контрольной группе

Параметры	Rs	p
ПСМР, мс – Частота альфа-колебаний в О2	-0,646	0,017
ПСМР, мс – Корреляция О1О2 ККФ	-0,586	0,035
ПСМР, мс – Корреляция Р3О1 ККФ	-0,625	0,022
ПСМР, мс – Корреляция Р4О2 ККФ	-0,586	0,035
Примечание – ПСМР - простая сенсомоторная реакция		

Выявлены отрицательные корреляции частоты основного ритма и показателей кросскорреляционной функции (как межполушарной, так и внутриполушарной) со скоростью сенсомоторной реакции.

В Таблице 44 представлены показатели корреляции показателей ЭЭГ и психомоторных реакций в группе пациентов с ДЭПД на ЭЭГ.

Таблица 44 – Показатели корреляции показателей ЭЭГ и психомоторных реакций в группе пациентов с ДЭПД

Параметры	Rs	p
ПСМР, мс – Усреднённая мощность тета-колебаний Fz	0,225	0,042
ПСМР, мс – Частота альфа-колебаний О2	-0,270	0,013
ССМР, мс – Корреляция О1О2 ККФ	-0,292	0,012
ССМР, мс – Корреляция С3Р3 ККФ	-0,300	0,009
ПСМР, мс – Корреляция О1О2 ККФ	0,331	0,003
ПСМР, мс – Частота альфа-колебаний О1	-0,264	0,016
Число ошибок ПСМР – Мощность альфа-колебаний О2	-0,221	0,043
Примечание – ПСМР - простая сенсомоторная реакция, ССМР – сложная сенсомоторная реакция		

В Таблице 45 отражены корреляции характеристик психомоторных реакций и характеристик ВСР в контрольной группе.

Таблица 45 – Показатели корреляции показателей ЭЭГ и психомоторных реакций в контрольной группе

Параметры	Rs	p
ПСМР, число ошибок – ЧСС ВСР	-0,432	0,035
ПСМР, число ошибок – ИН ВСР	-0,422	0,040
Примечание – ПСМР - простая сенсомоторная реакция		

Выявлены отрицательные корреляции частоты сердечных сокращений и стресс индекса с числом ошибок при выполнении задач на простую сенсомоторную реакцию.

В таблице 46 представлены данные о показателях корреляции ВСР и психомоторных реакций в группе пациентов с ДЭПД на ЭЭГ.

Таблица 46 – Показатели корреляции показателей ВСР и психомоторных реакций в группе пациентов с ДЭПД на ЭЭГ

Параметры	Rs	p
ПСМР, мс – ЧСС ВСР	0,312	
ПСМР, число ошибок – ЧСС ВСР	0,295	
Примечание – ПСМР - простая психомоторная реакция		

Обращает на себя внимание различная направленность корреляций в группе пациентов в контрольной группе и в группе пациентов с ДЭПД: у пациентов с ДЭПД число ошибок в простой сенсомоторной реакции положительно коррелирует с частотой сердечных сокращений (по данным ВСР).

Графическое изображение выявленных корреляций для контрольной группы представлено на Рисунке 2.

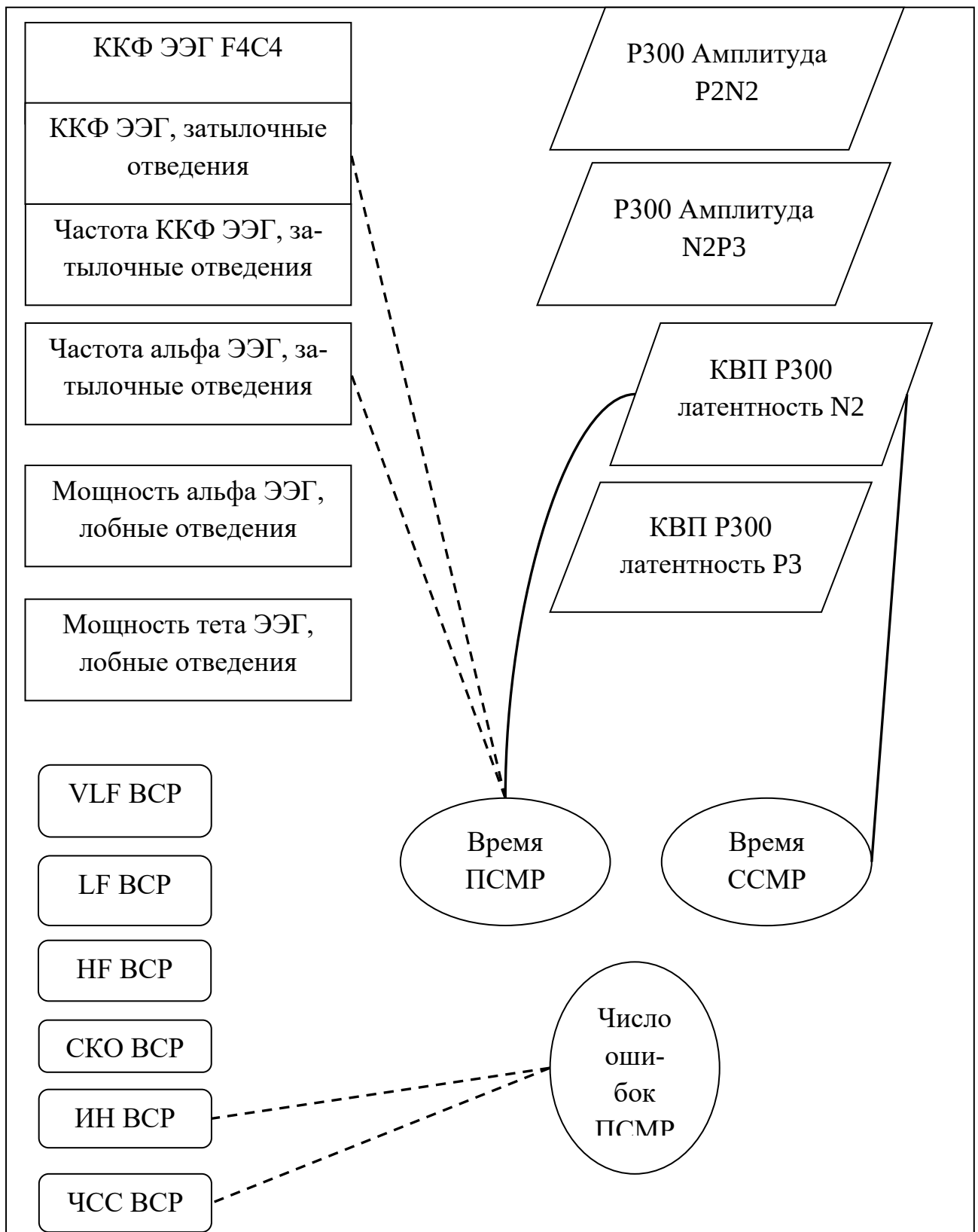


Рисунок 2 – Корреляционные связи нейрофизиологических показателей и характеристик сенсомоторных реакций в контрольной группе

Выявленные корреляции для группы пациентов с ДЭПД представлены на Рисунке 3.

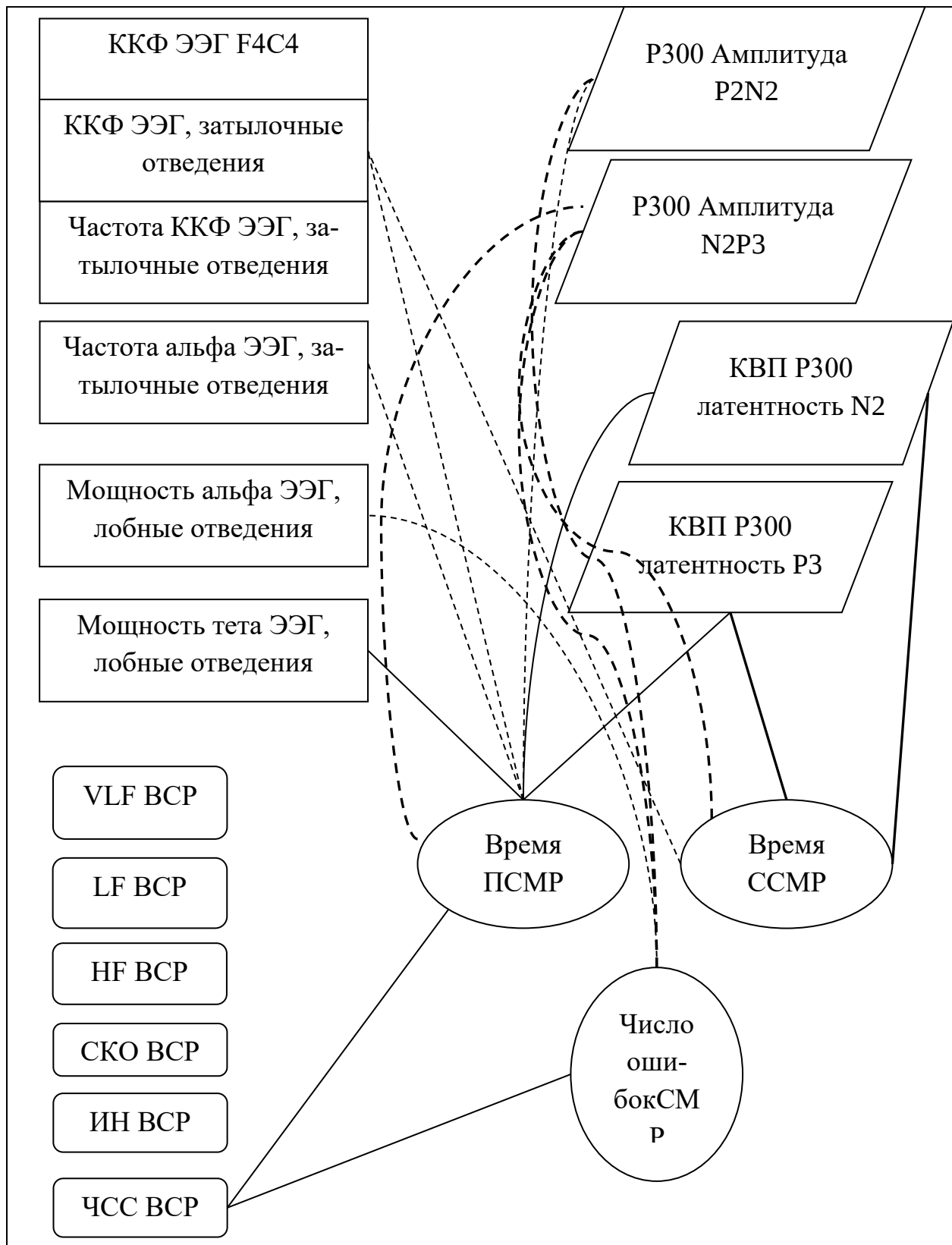


Рисунок 3 – Корреляционные связи нейрофизиологических показателей и характеристик сенсомоторных реакций в группе пациентов с ДЭПД

Кроме того, нами были определены корреляции между отдельными нейрофизиологическими показателями в контрольной группе, данные представлены в Таблице 47.

Таблица 47 – Показатели корреляции нейрофизиологических показателей в контрольной группе

Параметры	Rs	p
Мощность тета-колебаний ЭЭГ F3 – Латентность P3 пика P300 в Fz	0,614	0,019
ККФ ЭЭГ F4C4 –Латентность N2 пика P300 в Cz	-0,666	0,055
ККФ ЭЭГ F4C4 –Латентность P3 пика P300 в Cz	-0,598	0,024
Частота альфа-колебаний ЭЭГ O1 – VLF BCP	-0,710	0,010
Частота тета-колебаний ЭЭГ F3 – VLF BCP	0,611	0,035
Примечание – ККФ – кросскорреляционная функция, ЭЭГ – электроэнцефалография		

Как следует из Таблицы 47 в контрольной группе определяются корреляции между характеристиками спектрального анализа (мощность тета-колебаний в лобных отведениях) и латентностью пика P3 P300 в Fz; положительные корреляции коэффициента кросскорреляции ЭЭГ (внутриполушарной) и латентности N2 и P3 пиков P300, а также связи частоты альфа-колебаний и тета-колебаний с мощностью очень высоко частотной составляющей спектра BCP.

В Таблице 48 представлены корреляции нейрофизиологических показателей в группе пациентов с ДЭПД на ЭЭГ.

Таблица 48 – Показатели корреляции нейрофизиологических показателей в группе пациентов с ДЭПД на ЭЭГ

Пары параметров	Rs	p
Мощность тета-колебаний ЭЭГ F3 – Латентность N2 пика P300 в Cz	0,248	0,021

Продолжение Таблицы 48

Мощность тета-колебаний ЭЭГ Fz – Латентность РЗ пика Р300 в Fz	0,249	0,021
Мощность тета-колебаний ЭЭГ Fz – Латентность РЗ пика Р300 в Fz	0,237	0,028
Мощность альфа-колебаний ЭЭГ О1 – Амплитуда N2P3 Р300 в Fz	0,213	0,049
Мощность альфа-колебаний ЭЭГ О2 – Амплитуда N2P3 Р300 в Fz	0,218	0,044
Частота альфа-колебаний ЭЭГ О1 – Латентность пика N2 Р300 в Fz	-0,266	0,013
Частота альфа-колебаний ЭЭГ О1 – Латентность пика N2 Р300 в Cz	-0,314	0,003
Частота ККФ О1О2 –Латентность N2 пика Р300 в Fz	-0,280	0,010
ККФ F3F4 –Амплитуда N2P3 Р300 в Cz	-0,280	0,010
Частота ККФ С3Р3 – Латентность РЗ пика Р300 в Cz	-0,302	0,005
Частота ККФ Р3О1 – Латентность РЗ пика Р300 в Cz	-0,239	0,029
Частота ККФ О1О2 –СКО ВСР	-0,213	0,049
ККФ F3F4 – VLF ВСР	0,226	0,037
ККФ О1О2 – LF ВСР	0,226	0,036
LF ВСР – Латентность N2 Р300 в Cz	0,218	0,025
Примечание – ККФ – кросскорреляционная функция		

Представленные в таблице линейные корреляции отражают большую взаимосвязанность нейрофизиологических показателей в группе пациентов с ДЭПД и включают взаимосвязи между показатели спектрального анализа ЭЭГ, анализа ККФ ЭЭГ и характеристиками латентности амплитуды пиков N2 и РЗ в лобных и центральных отведениях, также выявляются взаимосвязи между

показателями ЭЭГ и характеристиками вегетативной регуляции по данным ВСР; выявлена положительная корреляция мощности спектра LF ВСР и латентности ответа N2 в P300.

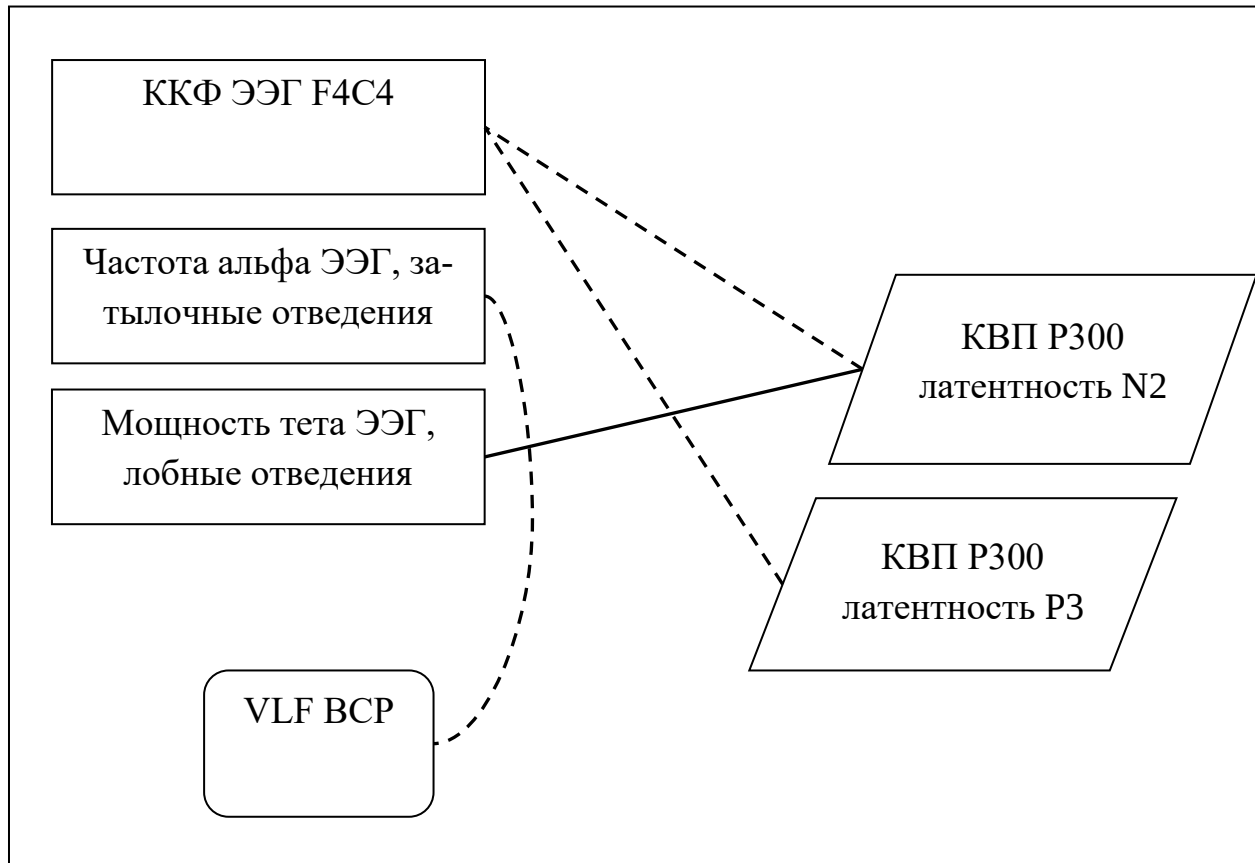


Рисунок 4 – Корреляционные связи нейрофизиологических показателей в контрольной группе

На Рисунке 5 представлены корреляционные связи нейрофизиологических показателей в группе пациентов с ДЭПД на ЭЭГ.

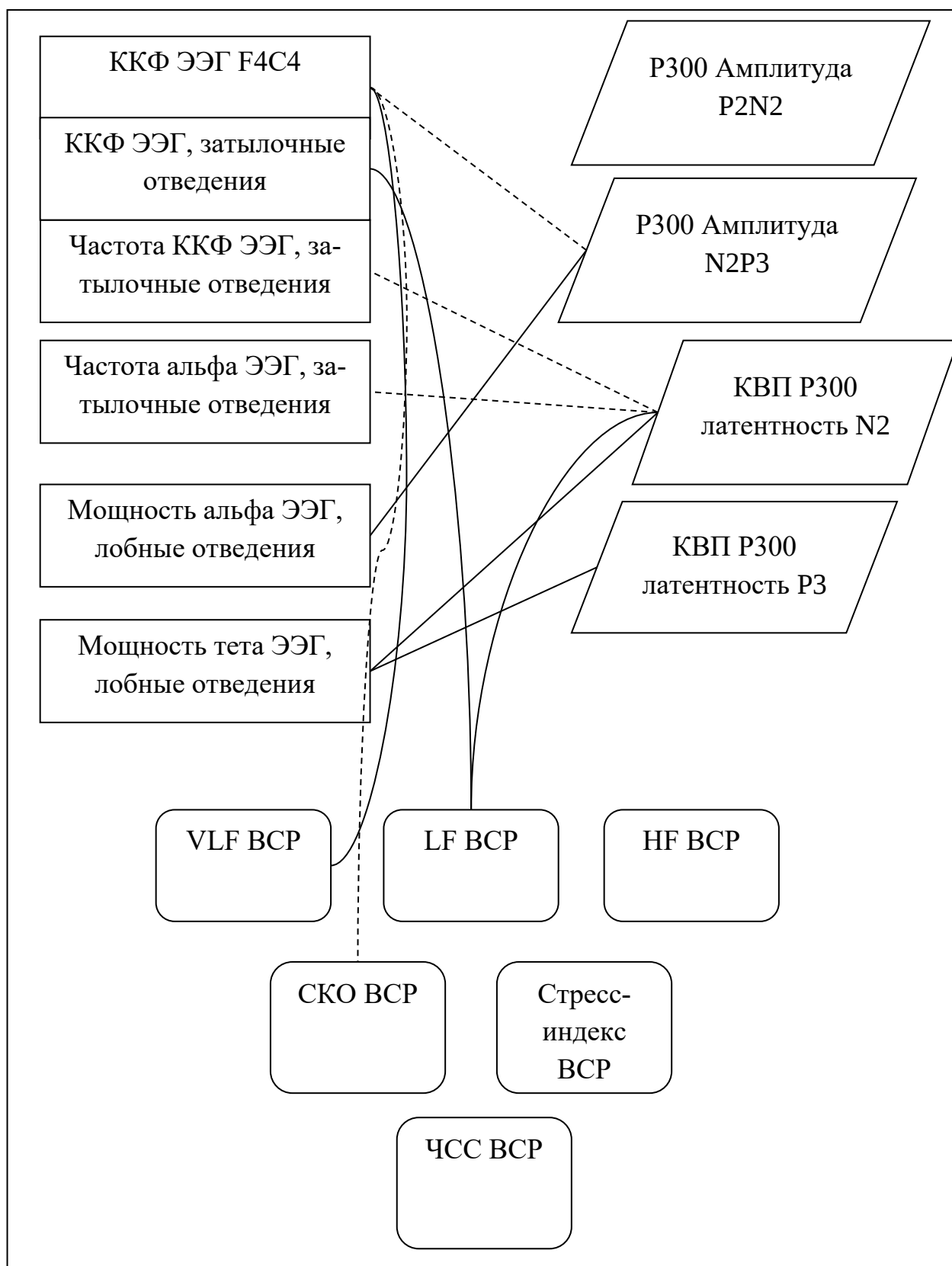


Рисунок 5 – Корреляционные связи нейрофизиологических показателей в группе пациентов с ДЭПД на

3.3.2 Корреляционные взаимосвязи в группе пациентов с субклинической эпилептиформной активностью (ДЭПД) на ЭЭГ и с наличием эпилептических синдромов

В Таблице 49 представлены корреляции показателей сенсомоторных реакций и нейрофизиологических показателей в группе с субклинической эпилептиформной активностью.

Таблица 49 – Показатели корреляции показателей психомоторных реакций и эндогенного вызванного потенциала Р300 в группе с субклинической эпилептиформной активностью

Параметры	Rs	p
ПСМР, время реакции – Амплитуда N2P3 в Fz	-0,463	0,001
ПСМР, число ошибок – Латентность Р300 в Cz	-0,424	0,004
СПМР, время реакции – Латентность N2 в Fz	0,325	0,049
СПМР, время реакции – Амплитуда N2 в Fz	-0,330	0,046
СПМР, время реакции – Амплитуда N2P3 в Fz	-0,487	0,002
Примечание – ПСМР - простая сенсомоторная реакция, СПМР – сложная психомоторная реакция		

Выявлены положительные корреляции времени сенсомоторной реакции и латентности компонентов N2 и P3 эндогенного вызванного потенциала Р300 и отрицательные корреляции времени реакции с амплитудой как N2, так и P3 компонента.

В Таблице 50 продемонстрированы корреляции между показателями психомоторных реакций и нейрофизиологическими показателями в группе пациентов с возрастзависимой фокальной эпилепсией.

Таблица 50 – Показатели корреляции психомоторных реакций и эндогенного вызванного потенциала Р300 в группе пациентов с возрастзависимой фокальной эпилепсией

Параметры	Rs	p
ПСМР, мс – Латентность Р3 в Cz	0,363	0,041

Как следует из Таблицы 50 у пациентов с идиопатической фокальной эпилепсией определяется наименьшее число корреляций: время простой сенсомоторной реакции положительно коррелирует с латентностью компонента Р3 в Cz.

В Таблице 51 представлены корреляции психомоторных реакций и характеристик ЭЭГ в группе пациентов со структурной фокальной эпилепсией с ДЭПД на ЭЭГ.

Таблица 51 – Показатели корреляции психомоторных реакций и эндогенного вызванного потенциала Р300 в группе пациентов со структурной фокальной эпилепсией с ДЭПД на ЭЭГ

Параметры	Rs	p
ПСМР, мс – Латентность N2 в Fz	0,430	0,046
ПСМР, мс – Латентность Р300 в Fz	0,425	0,048
ПСМР, число ошибок – Амплитуда N2Р3 в Cz	-0,451	0,035
ПСМР, число преждевременных реакций – Латентность N2 в Fz	0,490	0,021
ССМР, мс – Латентность N2 в Fz	0,462	0,040
ССМР, мс – Латентность Р3 в Fz	0,549	0,012
ССМР, мс – Латентность Р3 в Cz	0,490	0,028
ССМР, мс – Амплитуда N2Р3 в Fz	-0,573	0,008
Примечание – ПСМР - простая сенсомоторная реакция, ССМР – сложная сенсомоторная реакция		

В данной группе определяется наибольшее число корреляций; особенностью является наличие достоверных корреляций не только между латентностью основных компонентов эндогенного вызванного потенциала Р300 (положительные

корреляции), а также амплитудой РЗ компонента, но и наличие взаимосвязей показателей когнитивного вызванного потенциала Р300 и числа ошибок.

В Таблице 52 представлены корреляции психомоторных реакций и ЭЭГ.

Таблица 52 – Показатели корреляции показателей ЭЭГ и психомоторных реакций в группе с субклинической эпилептиформной активностью

Параметры	Rs	p
ССМР, мс – Частота тета-колебаний в F4	-0,410	0,034
ПСМР, мс – Частота О1О2 ККФ	-0,501	0,005
ПСМР, мс – Частота СЗРЗ ККФ	-0,363	0,049
ПСМР, мс – Частота РЗО1 ККФ	-0,406	0,026
ПСМР, мс – Корреляция Р4О2 ККФ	-0,428	0,018
ССМР, мс – Частота СЗРЗ ККФ	-0,431	0,028
ССМР, мс – Частота РЗО1 ККФ	-0,484	0,012
Примечание – ПСМР - простая сенсомоторная реакция, ССМР – сложная сенсомоторная реакция		

Выявлены отрицательные корреляции времени простой и сложной сенсомоторной реакцией с частотой тета-колебаний в лобных отведениях и с частотой и уровнем кросскорреляции как для межполушарной, так и для внутриполушарной ККФ.

В Таблице 53 представлены показатели корреляции показателей ЭЭГ и психомоторных реакций в группе пациентов с возрастзависимой фокальной эпилепсией.

Таблица 53 – Показатели корреляции показателей ЭЭГ и психомоторных реакций в группе с возрастзависимой фокальной эпилепсией

Параметры	Rs	p
ПСМР, мс – Усреднённая мощность тета-колебаний Fz	0,399	0,025

Продолжение Таблицы 53

ПСМР, мс – Частота бета-колебаний F4	-0,405	0,027
ПСМР, мс – Частота F3F4 ККФ	-0,403	0,028
ПСМР, мс – Частота F3C4 ККФ	-0,399	0,029
ССМР, мс – Корреляция F3F4 ККФ	-0,468	0,030
ССМР, мс – Корреляция P3O1 ККФ	-0,443	0,027
Примечание – ПСМР - простая сенсомоторная реакция, ССМР – сложная сенсомоторная реакция		

По сравнению с группой с субклинической эпилептиформной активностью в группе с ИФЭ выявлено меньшее число корреляций, при этом показатели времени реакции (обратная величина от скорости реакции) отрицательно коррелируют с частотой основных спектральных диапазонов ЭЭГ и показателями ККФ и положительно с мощностью тета-колебаний в лобных отведениях.

В Таблице 54 представлены корреляции между характеристиками ЭЭГ и показателями психомоторных реакций в группе пациентов с СФЭ.

Таблица 54 – Показатели корреляции показателей ЭЭГ и психомоторных реакций в группе со структурной фокальной эпилепсией

Параметры	Rs	p
ПСМР, мс – Частота тета-колебаний в F4	-0,489	0,034
ССМР, мс – Частота бета-колебаний Fz	-0,494	0,037
ПСМР, мс – Частота F3F4 ККФ	-0,572	0,010
ПСМР, число ошибок – Частота F3C3 ККФ	-0,586	0,007
ПСМР, число ошибок – Частота P3O1 ККФ	-0,491	0,028
ПСМР, число ошибок – Частота P3O1 ККФ	-0,455	0,044
ПСМР, число преждевременных реакций – Частота F3C3 ККФ	-0,563	0,010
ССМР, мс – Частота F3F4 ККФ	-0,568	0,014
ССМР, мс – Частота F3C3 ККФ	-0,470	0,049
ССМР, мс – Частота P3O1 ККФ	-0,659	0,003
Примечание – ПСМР - простая сенсомоторная реакция, ССМР – сложная сенсомоторная реакция		

Как следует из Таблицы 54 в группе пациентов со структурной фокальной эпилепсией и ДЭПД на ЭЭГ определяется максимальное число корреляций между показателями сенсомоторных реакций и характеристиками ЭЭГ среди пациентов с различными эпилептическими синдромами, для данной группы также характерны отрицательные корреляции частоты основных спектральных диапазонов ЭЭГ и времени реакции, числа ошибок в простых и сложных психомоторных реакциях.

В Таблице 55 отражены корреляции характеристик психомоторных реакций и характеристик ВСП в группе пациентов с субклинической эпилептиформной активностью.

Таблица 55 – Показатели корреляции показателей ВСП и психомоторных реакций в группе пациентов с субклинической эпилептиформной активностью на ЭЭГ

Параметры	Rs	p
ПСМР, мс – ЧСС ВСП	0,353	0,019
ПСМР, число ошибок – Нормированные показатели R-R интервалов	-0,353	0,019
ПСМР, число ошибок – ЧСС ВСП	0,463	0,001
ПСМР, число пропусков – ЧСС ВСП	0,363	0,014
Примечание – ПСМР - простая сенсомоторная реакция, ССМР – сложная сенсомоторная реакция		

Выявлены отрицательные корреляции длительности R-R интервалов с числом ошибок, в том числе пропусков в ПСМР, а также положительные корреляции с ЧСС ВСП; длительность ПСМР также положительно коррелирует с ЧСС ВСП.

Для группы пациентов с идиопатической фокальной эпилепсией с ДЭПД на ЭЭГ достоверных корреляций между показателями простых и сложных психомоторных реакций и показателями ВСП не выявлено.

Корреляции характеристик психомоторных реакций и показателей ВСП в группе со структурной фокальной эпилепсией и ДЭПД на ЭЭГ представлены в Таблице 56.

Таблица 56 – Показатели корреляции показателей ВСП и психомоторных реакций в группе пациентов со структурной фокальной эпилепсией

Параметры	Rs	p
ПСМР, мс – ЧСС ВСП	0,372	0,046
ПСМР, мс – R-R интервалы, мс	-0,376	0,042
ПСМР, число ошибок – VLF, мс ²	-0,369	0,041
ПСМР, число преждевременных реакций – Стресс-индекс ВСП	0,394	0,039

Обращает на себя внимание положительная реакция времени сенсомоторной реакции и частоты сердечных реакций, а также стресс-индекса ВСП; наличие отрицательных корреляций времени сенсомоторных реакций и числа ошибок с ЧСС ВСП и VLF ВСП соответственно.

Графическое изображение выявленных корреляций для группы пациентов с субклинической эпилептиформной активности на ЭЭГ представлено на Рисунке 6. Всего по данным корреляционного анализа определяется 16 достоверных корреляций между характеристиками сенсомоторных реакций и нейрофизиологическими показателями.

На Рисунке 7 представлены выявленные корреляционные взаимосвязи между показателями психомоторных реакций и нейрофизиологическими показателями в группе пациентов с идиопатической фокальной эпилепсией. Как следует из таблиц, в данной группе определяется наименьшее число корреляционных взаимосвязей.

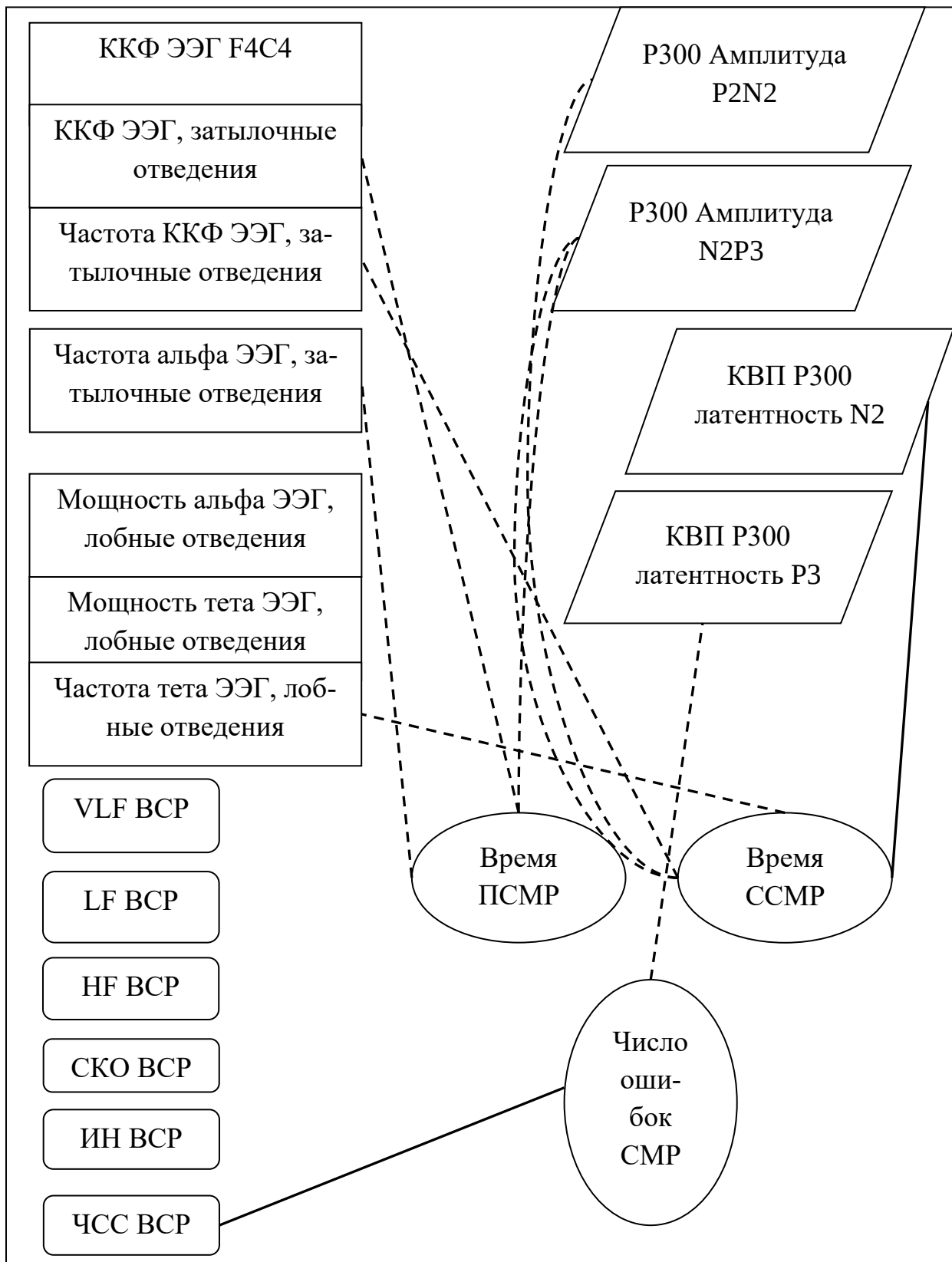


Рисунок 6 – Корреляционные связи нейрофизиологических показателей и характеристик сенсомоторных реакций в группе пациентов с субклинической эпилептиформной активностью

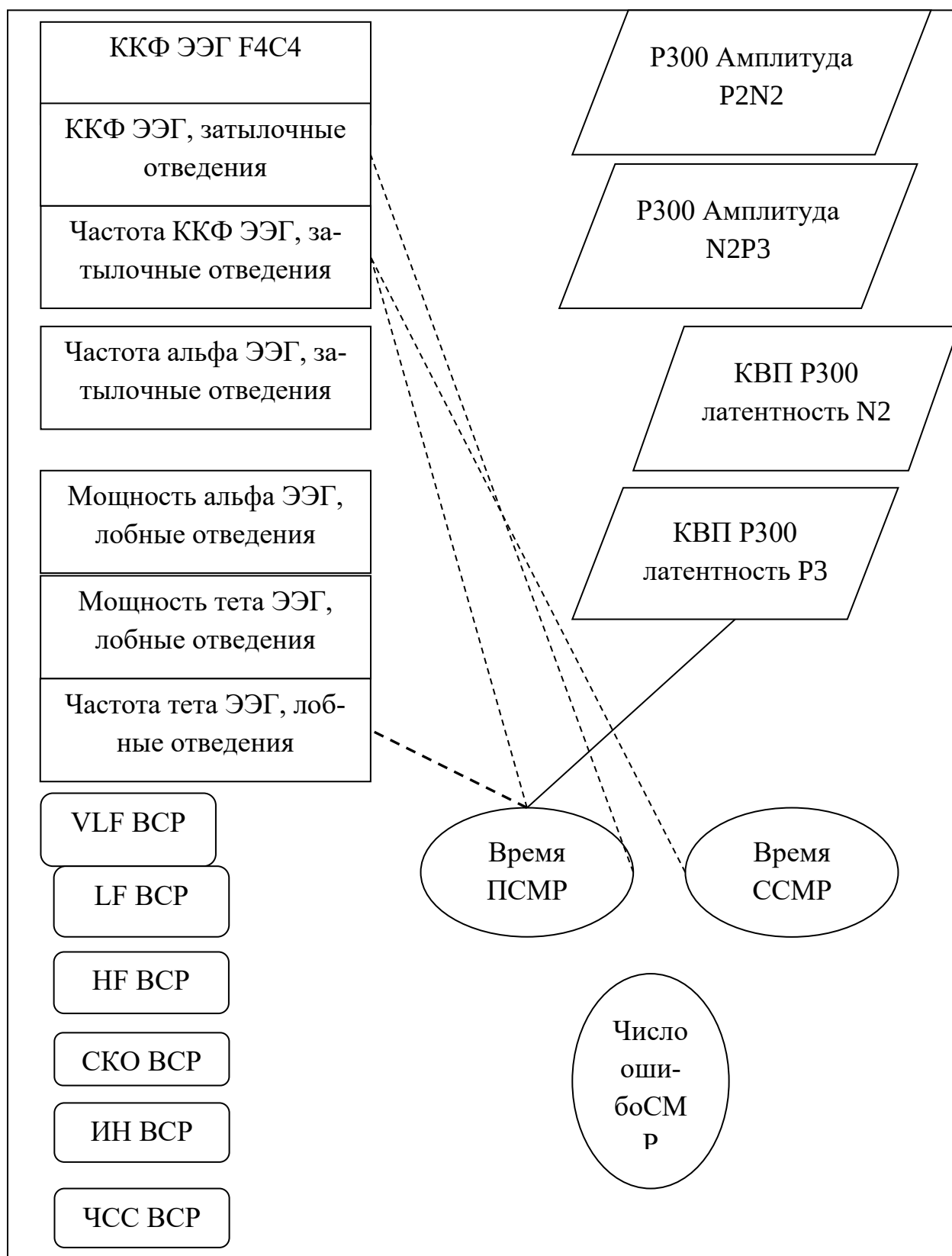


Рисунок 7 – Корреляционные связи нейрофизиологических показателей и характеристик сенсомоторных реакций в группе пациентов с ИФЭ

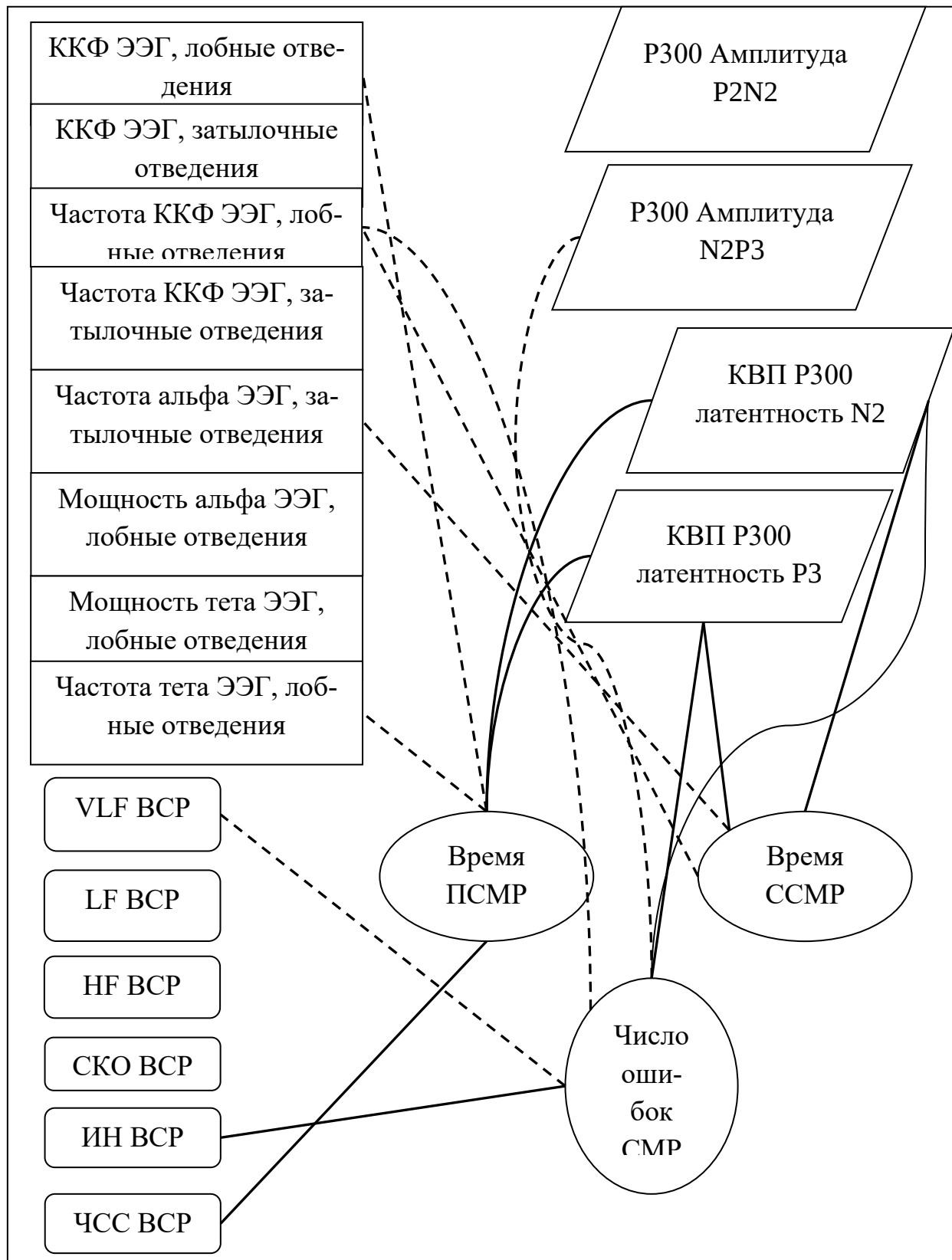


Рисунок 8 – Корреляционные связи нейрофизиологических показателей и характеристик сенсомоторных реакций в группе пациентов с СФЭ

На Рисунке 8 представлены корреляционные связи между нейрофизиологическими показателями и показателями сенсомоторных реакций в группах пациентов со структурной фокальной эпилепсией и ДЭПД на ЭЭГ; в данной группе определяется наибольшее число корреляций между вышеописанными показателями среди пациентов с различными эпилептическими синдромами. Обращает на себя внимание «диффузность» корреляций – наличие взаимосвязей показателей сенсомоторных реакций как с группой параметров эндогенного вызванного потенциала Р300, так и характеристиками ЭЭГ и ВСР.

Кроме того, нами были определены корреляции между отдельными нейрофизиологическими показателями в группе пациентов с субклинической эпилептиформной активностью, данные представлены в Таблице 57.

Таблица 57 – Показатели корреляции нейрофизиологических показателей в группе пациентов с субклинической эпилептиформной активностью

Параметры	Rs	p
Частота тета-колебаний ЭЭГ Fz – Амплитуда N2 в Cz	-0,439	0,012
Частота тета-колебаний ЭЭГ F4 – Амплитуда N2P3 в Cz	0,445	0,011
Мощность бета-колебаний Fz – Амплитуда N2 в Cz в Cz	-0,444	0,011
Частота бета-колебаний F3 – Амплитуда N2P3 в Cz	0,445	0,011
Частота бета-колебаний F3 – Латентность N2 в Cz	-0,362	0,042
Частота ККФ Р3О1 – Амплитуда N2 в Fz	0,387	0,031
КК ККФ F4C4 – Амплитуда P3 в Fz	-0,366	0,043
КК ККФ Р4О2 – Амплитуда P2N2 Cz	0,420	0,019
Частота тета-колебаний ЭЭГ F3 – СКО ВСР	-0,379	0,027
Частота тета-колебаний ЭЭГ F3 – Стресс индекс ВСР	0,395	0,021
Частота тета-колебаний ЭЭГ F3 – LF ВСР	-0,399	0,020

Продолжение Таблицы 57

Мощность бета-колебаний ЭЭГ F3 – СКО ВСР	-0,367	0,033
Мощность бета-колебаний ЭЭГ С3 – HF ВСР	-0,360	0,037
Частота ККФ F3F4 – VLF ВСР	0,369	0,034
Частота ККФ P4O2 – ЧСС ВСР	-0,354	0,043
Амплитуда пика P3 в Cz – HF ВСР	-0,271	0,048
Примечание – ЧСС – частота сердечных сокращений, LF ВСР – спектральный показатель variability сердечного ритма, мощность в диапазоне низких частот (low frequency); HF ВСР – спектральный показатель variability сердечного ритма, мощность в диапазоне высоких частот (high frequency); СКО ВСР – корень квадратный из дисперсии ряда R-R интервалов, КК – кросскорреляция, ККФ- кросскорреляционная функция		

Как следует из Таблицы 57 в данной группе определяются корреляции между основными группами нейрофизиологических показателей: характеристиками спектрального анализа и кросскорреляционной функции ЭЭГ, эндогенного вызванного потенциала P300 и ВСР; при этом связи распределены относительно равномерно.

В Таблице 58 представлены корреляции нейрофизиологических показателей в группе пациентов с ИФЭ.

Таблица 58 – Показатели корреляции нейрофизиологических показателей в группе пациентов с ИФЭ

Пары параметров	Rs	p
Мощность тета-колебаний ЭЭГ F3 – Латентность N2 пика P300 в Fz	0,416	0,034
Мощность тета-колебаний ЭЭГ F4 – Амплитуда P2N2 P300 в Cz	-0,471	0,015
Частота тета-колебаний ЭЭГ F4 – Латентность P3 пика P300 в Fz	-0,432	0,027
Частота тета-колебаний ЭЭГ F4 – Латентность N2 пика P300 в Cz	-0,432	0,028
Мощность альфа-колебаний ЭЭГ O1 – Амплитуда N2 P300 в Fz	0,396	0,045

Продолжение Таблицы 58

Частота альфа-колебаний ЭЭГ О1 – Амплитуда N2 P300 в Fz	-0,398	0,044
Частота альфа-колебаний ЭЭГ О1 – Амплитуда P3 P300 в Cz	0,398	0,044
Мощность бета1-колебаний ЭЭГ Fz – амплитуда P2N2 P300 в Fz	0,487	0,012
Мощность бета1-колебаний ЭЭГ Fz – амплитуда N2P3 P300 в Fz	0,417	0,034
КК ККФ F3C3 – Латентность P3 пика P300 в P3	0,484	0,014
КК ККФ F3F4 – Амплитуда N2 P300 в Fz	0,595	0,002
КК ККФ P3O1 – Амплитуда N2 P300 в Fz	0,455	0,022
КК ККФ O1O2 – Амплитуда P3 пика P300 в Fz	-0,417	0,038
Частота ККФ P4O2 – Амплитуда P2N2 P300 в Fz	0,401	0,047
Частота ККФ F3F4 – Амплитуда N2P3 P300 в Fz	0,452	0,023
Частота ККФ P3O1 – Амплитуда P3 в Cz	-0,443	0,026
Частота ККФ F4C4 – Амплитуда P3 P300 в Cz	-0,419	0,037
КК ККФ P3O1 – Амплитуда P2N2 в Cz	-0,536	0,006
Мощность альфа-колебаний в O2 – ЧСС	0,457	0,038
Частота альфа-колебаний O1 – СКО ВСР	-0,455	0,04
Частота альфа-колебаний O1 – LF ВСР	0,527	0,022
Частота альфа-колебаний O1 – HF ВСР	-0,526	0,003

Продолжение Таблицы 58

Частота ККФ О1О2 – ЧСС ВСР	0,411	0,035
Частота ККФ О1О2 – ИН ВСР	-0,641	0,046
Частота ККФ О1О2 – LF ВСР	-0,572	0,018
Частота ККФ О1О2 – HF ВСР	-0,591	0,034
Частота ККФ Р3О1 – СКО ВСР	-0,613	0,022
Частота ККФ Р3О1 – LF ВСР	-0,406	0,041
Примечание – ЧСС – частота сердечных сокращений, LF ВСР – спектральный показатель variability сердечного ритма, мощность в диапазоне низких частот (low frequency); HF ВСР – спектральный показатель variability сердечного ритма, мощность в диапазоне высоких частот (high frequency); СКО ВСР – корень квадратный из дисперсии ряда R-R интервалов, КК – кросскорреляция, ККФ- кросскорреляционная функция		

Представленные в таблице линейные корреляции указывают на большое количество корреляции между характеристиками ЭЭГ, потенциала Р300 и показателями вегетативного обеспечения в группе пациентов с идиопатической фокальной эпилепсией.

В Таблице 59 представлены корреляции нейрофизиологических показателей в группе пациентов со структурной фокальной эпилепсией.

Таблица 59 – Показатели корреляции нейрофизиологических показателей в группе пациентов со структурной фокальной эпилепсией и ДЭПД на ЭЭГ

Пары параметров	Rs	p
Частота тета-колебаний ЭЭГ F3 – Амплитуда P2N2 пика Р300 в Fz	0,505	0,023
Частота тета-колебаний ЭЭГ Fz – Амплитуда N2P3 Р300 в Fz	0,454	0,045
Мощность альфа-колебаний ЭЭГ О2 – Амплитуда P2N2 Р300 в Fz	0,493	0,027

Продолжение Таблицы 59

Мощность бета-колебаний ЭЭГ F3 – Амплитуда P2N2 P300 в Cz	0,541	0,014
Частота ККФ T3T5 ЭЭГ – СКО ВСР	0,474	0,042
Частота ККФ T3T5 ЭЭГ – Стресс-индекс ВСР	-0,525	0,021
Частота ККФ T3T5 ЭЭГ – LF ВСР	0,456	0,049
Частота ККФ T3T5 ЭЭГ – HF ВСР	0,458	0,048
Частота ККФ O1O2 – Латентность N2 пика P300 в Fz	-0,465	0,039
Частота ККФ P3O1 – Амплитуда N2P3 P300 в Cz	0,471	0,036
КК ККФ F3C3 – Латентность P3 пика P300 в Fz	-0,452	0,046
КК ККФ F3C3 – Латентность P3 пика P300 в Cz	-0,516	0,020
Частота ККФ P3O1 – Латентность P3 пика P300 в Cz	-0,491	0,028
КК ККФ P4O2 – Амплитуда P2N2 в Fz	0,445	0,049
Частота бета1 ЭЭГ в Fz – СКО ВСР	0,518	0,023
Частота бета1 ЭЭГ в Fz – ИН ВСР	-0,523	0,022
Частота бета1 ЭЭГ в Fz – TP ВСР	0,493	0,032
КК ККФ T4T6 – СКО ВСР	-0,532	0,019
КК ККФ T4T6 – ИН ВСР	0,461	0,047
КК ККФ T4T6 – TP ВСР	-0,458	0,049
КК ККФ T4T6 – HF ВСР	-0,494	0,032
Примечание – ЧСС – частота сердечных сокращений, LF ВСР – спектральный показатель variability сердечного ритма, мощность в диапазоне низких частот (low frequency); HF ВСР – спектральный показатель variability сердечного ритма, мощность в диапазоне высоких частот (high frequency); СКО ВСР – корень квадратный из дисперсии ряда R-R интервалов, КК – кросскорреляция, ККФ- кросскорреляционная функция, TP – общая мощность спектра		

На Рисунке 9 представлены корреляционные связи нейрофизиологических показателей в группе пациентов с субклинической эпилептиформной активностью на ЭЭГ.

На Рисунке 10 представлены корреляционные связи нейрофизиологических показателей в группе пациентов с идиопатической фокальной эпилепсией с ДЭПД на ЭЭГ.

На Рисунке 11 представлены корреляционные связи нейрофизиологических показателей в группе пациентов со структурной фокальной эпилепсией и ДЭПД на ЭЭГ.

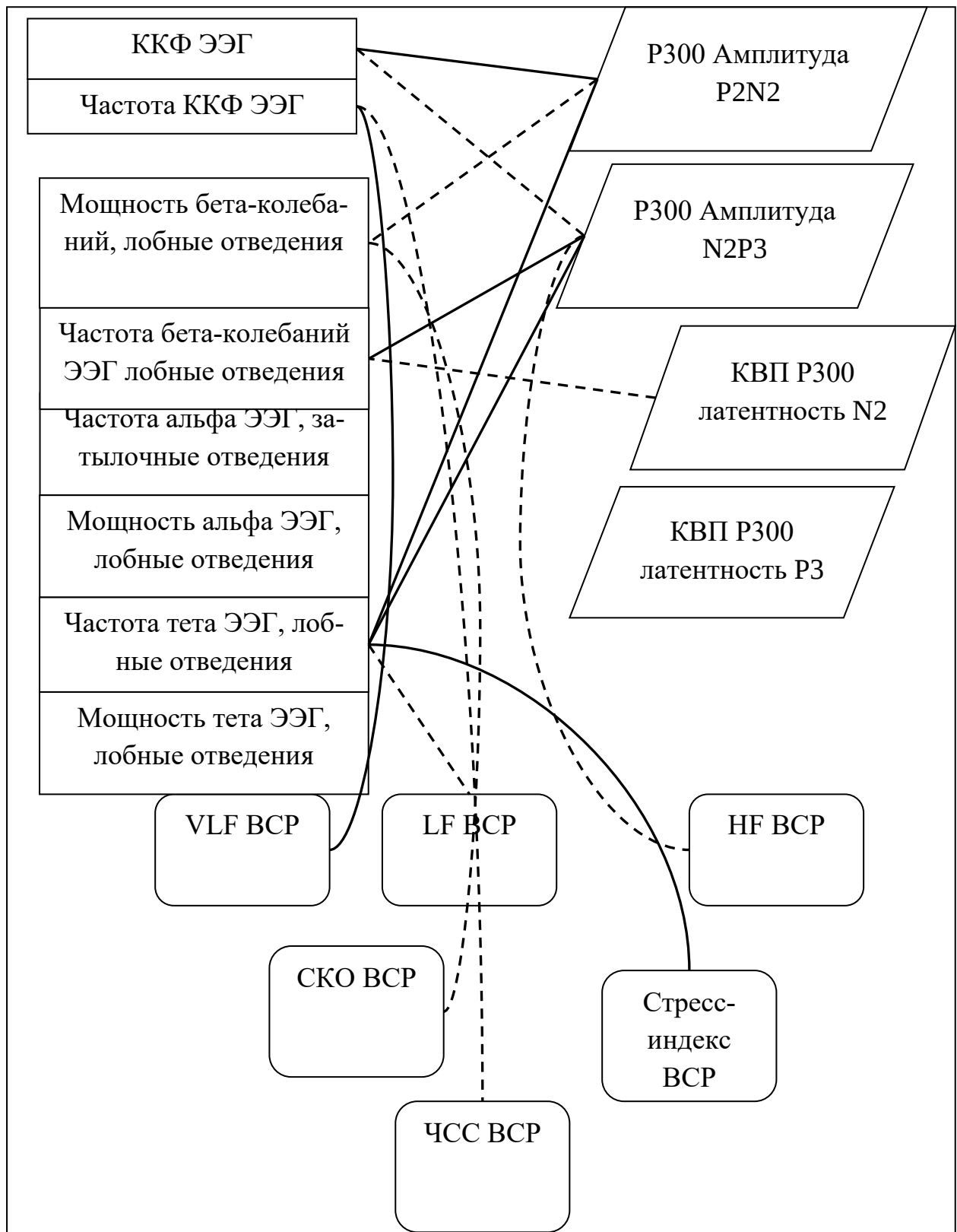


Рисунок 9 – Корреляционные связи нейрофизиологических показателей в группе пациентов с субклинической эпилептиформной активностью

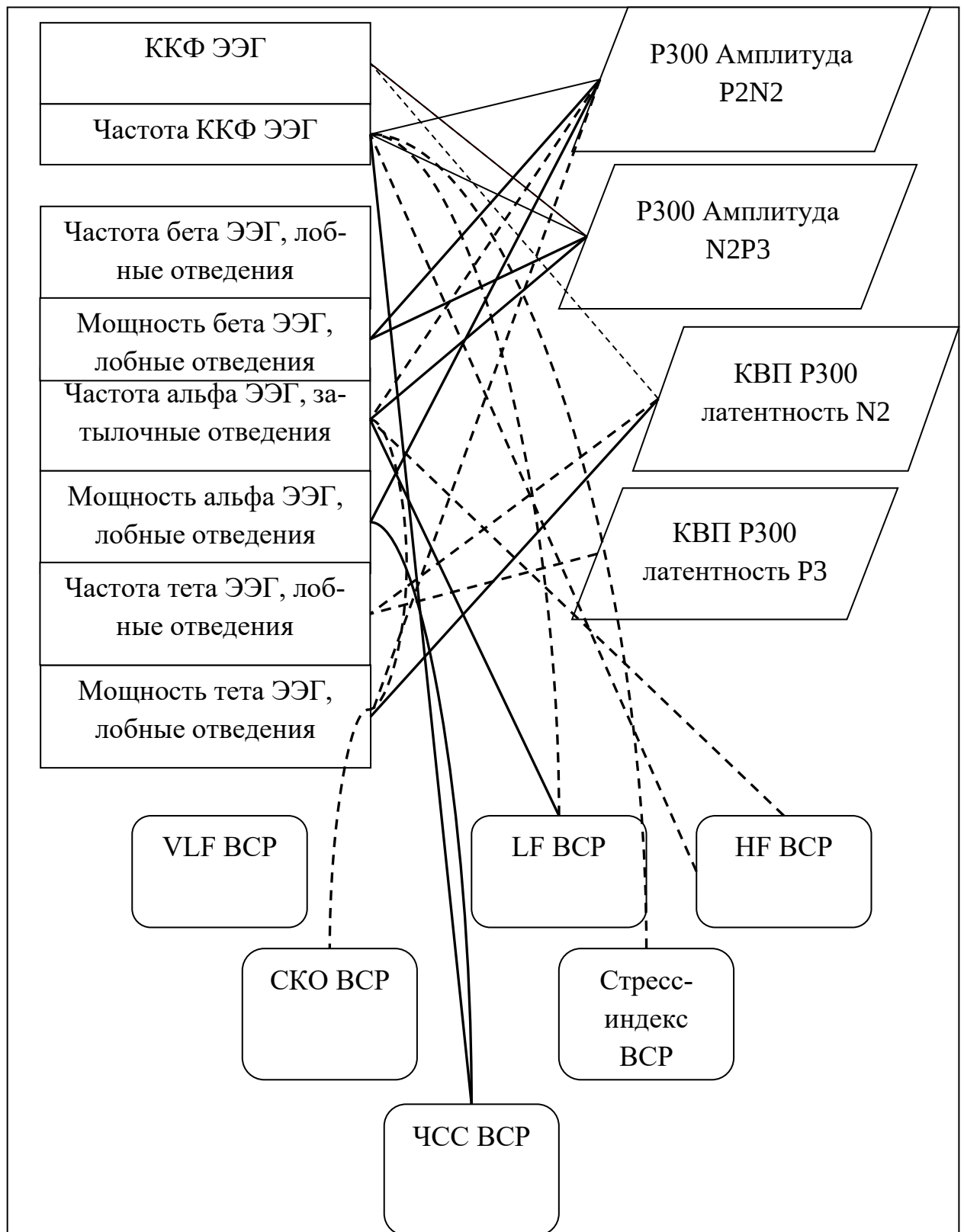


Рисунок 10 – Корреляционные связи нейрофизиологических показателей в группе пациентов с идиопатической фокальной эпилепсией

Рисунок 11 – Корреляционные связи нейрофизиологических показателей в группе пациентов со структурной фокальной эпилепсией

3.3.3 Корреляционные взаимосвязи в группе пациентов с субклинической эпилептиформной активностью с различным уровнем когнитивных функций

В Таблице 60 представлены корреляции показателей сенсомоторных реакций и нейрофизиологических показателей в кластере 1 пациентов.

Таблица 60 – Показатели корреляции показателей психомоторных реакций и эндогенного вызванного потенциала Р300 в кластере 1 пациентов

Параметры	Rs	p
ПСМР, мс – Амплитуда N2P3 Fz	-0,447	0,029
ПСМР, число пропусков - Латентность Р300 в Fz	0,406	0,049
ССМР, мс – Латентность N2 в Fz	0,485	0,022
ССМР, мс – Латентность Р300 в Fz	0,464	0,030
ССМР, мс – Амплитуда N2P3 Fz	-0,570	0,032

Как следует из Таблицы 60 в кластере 1 определяется 5 статистически достоверных взаимосвязи показателей сенсомоторных реакций и Р300, при этом время реакции отрицательное коррелирует с амплитудой и латентностью потенциала Р300, число ошибок в сенсомоторной реакции также прямо коррелирует с латентностью Р300 компонента.

В Таблице 61 представлены корреляции психомоторных реакций и характеристик ЭЭГ в кластере 2 пациентов.

Таблица 61 – Показатели корреляции показателей психомоторных реакций и эндогенного вызванного потенциала Р300 в кластере 2 пациентов

Параметры	Rs	p
ПСМР, мс – Латентность Р300 в Fz	-0,552	0,048
ПСМР, число ошибок – Латентность Р300 в Cz	-0,665	0,036

Обращает на себя внимание меньшее число данных корреляций в кластере 2, наличие положительных корреляций времени ответа и числа ошибок с латентностью Р3 пика когнитивного вызванного потенциала Р300.

В Таблице 62 представлены показатели корреляции показателей ЭЭГ и психомоторных реакций в кластере 1 пациентов.

Таблица 62 – Показатели корреляции показателей ЭЭГ и психомоторных реакций в кластере 1 пациентов

Параметры	Rs	p
ПСМР, мс – Частота альфа-колебаний О1	-0,543	0,016
ССМР, мс – Частота альфа-колебаний О2	-0,602	0,005
ССМР, мс – Частота ККФ Р3О1	-0,521	0,032
ССМР, мс – Частота ККФ Т5Т6	-0,467	0,044
ССМР, мс – Частота ККФ Р3О1	-0,513	0,025

Выявлены отрицательные корреляции времени простой и сложной сенсомоторной реакций с частотой альфа-колебаний в затылочных отведениях, кроме того установлены отрицательные корреляции времени сенсомоторной реакции и частоты ККФ в теменно-затылочной и височной зоне отведений ЭЭГ.

В Таблице 63 представлены показатели корреляции показателей ЭЭГ и психомоторных реакций в кластере 2 пациентов.

Таблица 63 – Показатели корреляции показателей ЭЭГ и психомоторных реакций в кластере 2 пациентов

Параметры	Rs	p
ПСМР, среднее – Частота бета1 колебаний F3	-0,709	0,032
ПСМР, число ошибок – Частота тета-колебаний F4	0,646	0,044
ПСМР, среднее – Частота ККФ О1О2	-0,819	0,013

Продолжение Таблицы 63

ПСМР, среднее – КК ККФ Т5Т6	0,805	0,016
ПСМР, среднее – КК ККФ Т3Т5	0,881	0,004
ПСМР, число ошибок – Частота ККФ О1О2	-0,738	0,023
ПСМР, число ошибок – Частота ККФ Т3Т4	0,711	0,032
ПСМР, число пропусков – Частота ККФ О1О2	-0,786	0,012
ПСМР, число пропусков – КК ККФ Т5Т6	0,707	0,033
ПСМР, число пропусков – КК ККФ функция Т3Т5	0,865	0,003
ПСМР, число пропусков – КК ККФ Т4Т6	0,744	0,022
ССМР, мс – Частота ККФ О1О2	-0,775	0,041
ССМР, мс – Частота ККФ F3C3	-0,857	0,014
ССМР, мс – Частота ККФ Р4О2	-0,786	0,036
ССМР, мс – Частота ККФ Т3Т5	-0,821	0,023
ССМР, мс – Частота ККФ Т4Т6	-0,847	0,016
ССМР, мс – КК ККФ Т3Т5	0,857	0,014
Примечание – ПСМР – простая сенсомоторная реакция, ССМР – сложная сенсомоторная реакция, КК – кросскорреляция, ККФ- кросскорреляционная функция		

Как следует из таблицы в кластере 2 определяется большее число корреляций между показателями психомоторной реакции и характеристиками ККФ ЭЭГ, при этом для височных отведений ЭЭГ установлены положительные корреляции как времени реакции, так и числа ошибок в простой сенсомоторной реакции; в то же время для групп фронто-темпоральных и окципитальных отведений выявлены отрицательные корреляции времени сенсомоторных реакций (преимущественно сложных) и частоты и кросскорреляции ККФ. Кроме того выявлены отрицательные корреляции частоты бета-колебаний в лобных отведениях и времени простой сенсомоторной реакции, а также числа ошибочных (преждевременных) ответов.

В Таблице 64 представлены корреляции показателей психомоторных реакций и ВСР в кластере 1 пациентов.

Таблица 64 – Показатели корреляции показателей ВСП и психомоторных реакций в группе пациентов с ДЭПД на ЭЭГ

Параметры	Rs	p
ПСМР, число ошибок – ЧСС ВСП	0,427	0,037
ПСМР, число преждевременных реакций – ЧСС ВСП	0,471	0,020

В Таблице 65 представлены корреляции показателей психомоторных реакций и ВСП в кластере 2 пациентов.

Таблица 65 – Показатели корреляции показателей ВСП и психомоторных реакций в группе пациентов с ДЭПД на ЭЭГ

Параметры	Rs	p
ПСМР, мс – ЧСС ВСП	0,697	0,025
ПСМР, число ошибок – ЧСС ВСП	0,753	0,007

Как следует из Таблиц 64 и 65 в кластере 1 и кластере 2 имеются положительные корреляции времени сенсомоторной реакции и числа ошибок с ЧСС.

Графическое изображение выявленных корреляций для кластера 1 представлено на Рисунке 12

Графическое изображение выявленных корреляций для кластера 2 представлено на Рисунке 13.

Как следует из Рисунка 13 у пациентов из кластера 2 сенсомоторные реакции в большей степени связаны с показателями ЭЭГ и ВСП, чем со специфическими (по отношению к моделируемой деятельности) показателями когнитивного вызванного потенциала Р300.

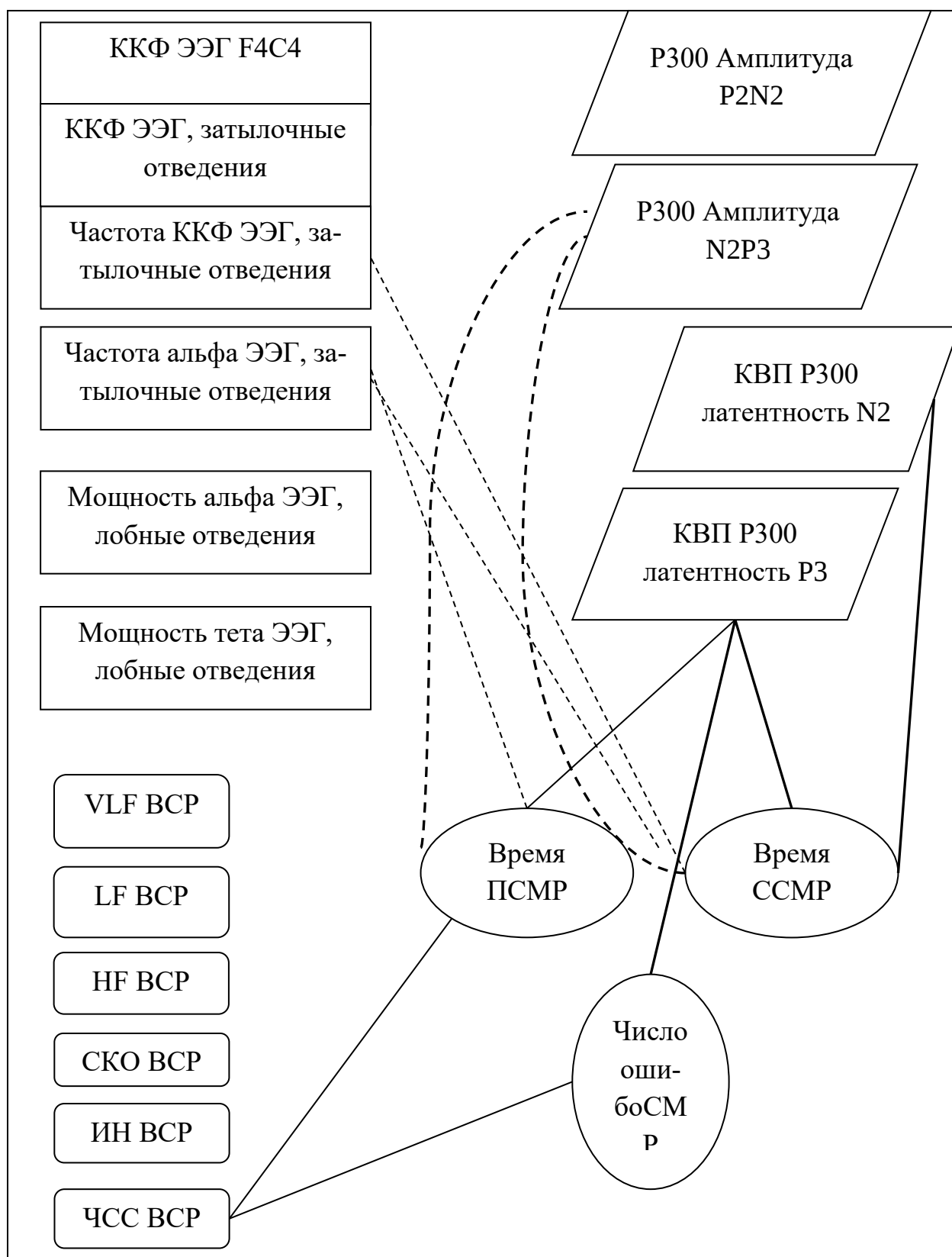


Рисунок 12 – Корреляционные связи нейрофизиологических показателей и характеристик сенсомоторных реакций в кластере 1

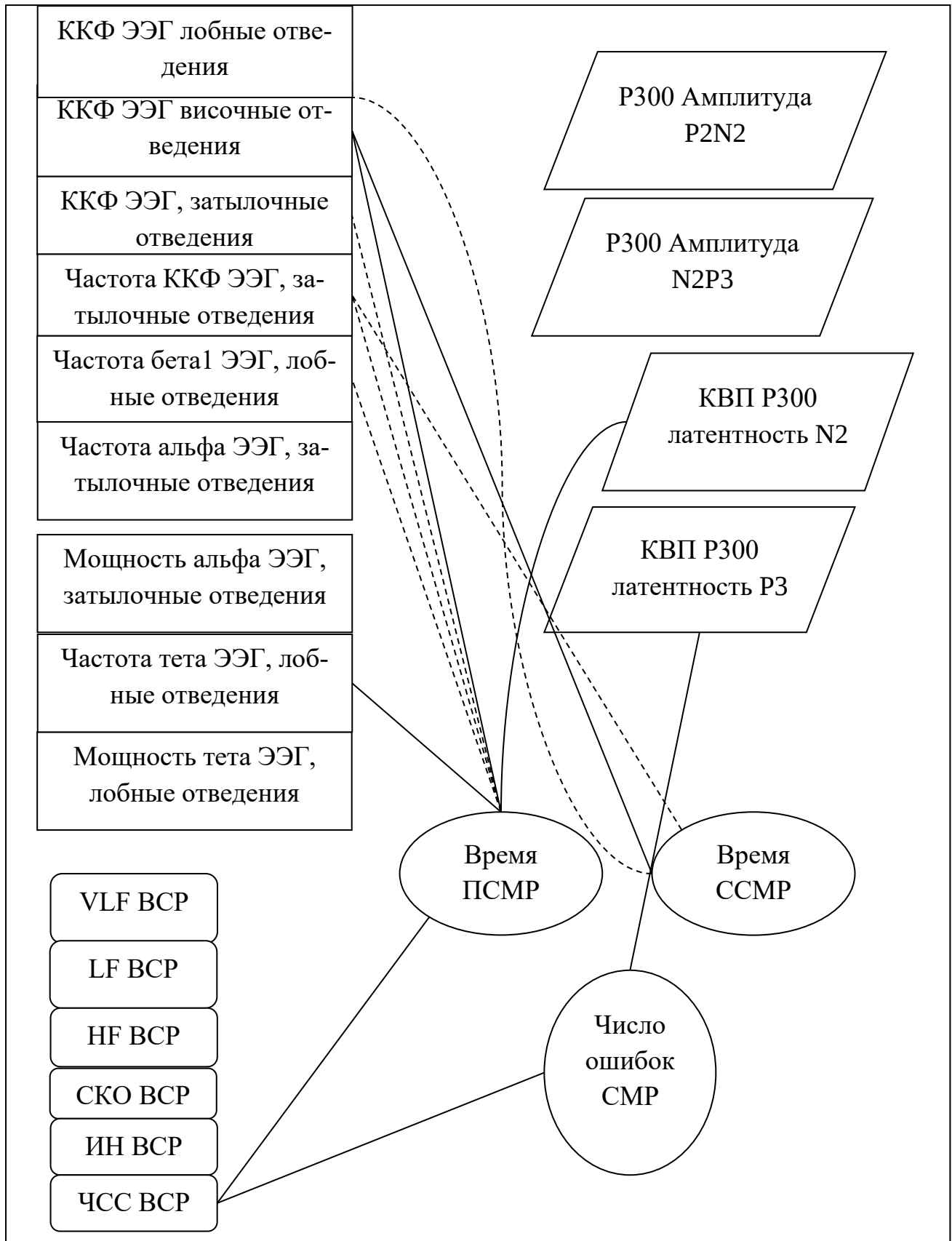


Рисунок 13 – Корреляционные связи нейрофизиологических показателей и характеристик сенсомоторных реакций в кластере 2

Кроме того, нами были определены корреляции между отдельными нейрофизиологическими показателями в кластере 1, данные представлены в Таблице 66.

Таблица 66 – Показатели корреляции нейрофизиологических показателей в кластере 1

Пары параметров	Rs	p
Мощность альфа-колебаний ЭЭГ O2 – Латентность пика N2 P300 в Fz	0,548	0,015
Мощность альфа-колебаний ЭЭГ O2 – Латентность пика P3 P300 в Cz	0,486	0,035
Частота альфа-колебаний ЭЭГ O1 – Латентность пика N2 P300 в Cz	-0,458	0,048
Частота альфа-колебаний ЭЭГ O1 – Латентность пика P3 P300 в Cz	-0,486	0,035
Частота бета1 колебаний F4 – Латентность компонента N2 в Cz	0,495	2,34844
Частота ККФ F3F4 –Латентность P3 пика P300 в Cz	-0,460	0,048
КК ККФ T5T6 –Амплитуда N2P3 P300 в Cz	0,474	0,041
КК ККФ P4O2 – Латентность пика N2 P300 в Cz	0,483	0,036
КК ККФ T4T6 – Латентность пика N2 P300 в Cz	0,539	0,017
СКО ВСР – Мощность тета-колебаний F4	-0,515	0,024
СКО ВСР – Мощность бета-1 колебаний F3	-0,728	0,005
Стресс индекс ВСР – Частота тета-колебаний Fz	0,525	0,021
Стресс индекс ВСР – Мощность бета-1 колебаний Fz	0,684	0,001
VLF ВСР – Мощность альфа-колебаний O1	-0,467	0,044

Продолжение Таблицы 66

VLF BCP – Мощность бета-1 колебаний F3	-0,696	0,001
LF BCP – Мощность бета-1 колебаний F3	-0,538	0,018
ЧСС BCP – КК ККФ F3F4	-0,513	0,025
VLF BCP – Частота ККФ F4C4	0,483	0,036
LF BCP – КК ККФ T5T6	0,469	0,043
Примечание – LF BCP – спектральный показатель variability сердечного ритма, мощность в диапазоне низких частот (low frequency); HF BCP – спектральный показатель variability сердечного ритма, мощность в диапазоне высоких частот (high frequency); СКО BCP – корень квадратный из дисперсии ряда R-R интервалов, КК – кросскорреляция, ККФ- кросскорреляционная функция		

Представленные данные в Таблице 66 отражают положительные корреляции мощность альфа-колебаний, бета-колебаний и латентности основных компонентов эндогенного вызванного потенциала P300, отрицательные корреляции частоты альфа-колебаний и частоты кросскорреляционной функции с латентностью N2 пика P300; выявлены положительные корреляции кросскорреляции в височных отведениях и амплитуды потенциала P300, мощность колебаний основных спектральных составляющих ЭЭГ отрицательно коррелировала с СКО BCP и положительно с индексом напряжения BCP.

В Таблице 67 представлены корреляции нейрофизиологических показателей в кластере 2.

Таблица 67 – Показатели корреляции нейрофизиологических показателей в кластере 2

Пары параметров	Rs	p
Мощность тета-колебаний ЭЭГ F3 – Амплитуда N2 пика P300 в Fz	0,794	0,006

Продолжение Таблицы 67

Частота альфа-колебаний ЭЭГ О2 – Латентность пика Р3 Р300 в Fz	-0,659	0,038
Частота бета1 колебаний F3 – Амплитуда пика Р3 в Cz	0,663	0,037
Частота бета1 колебаний Fz – Амплитуда пика N2 в Fz	0,820	0,004
КК ККФ Т5Т6 – Амплитуда N2 пика Р300 в Fz	-0,797	0,010
Частота ККФ F4C4 – Латентность Р3 пика Р300 в Fz	-0,866	0,003
КК ККФ О1О2 – Амплитуда пика Р3 в Fz	-0,745	0,021
КК ККФ Т3Т5 – Латентность Р3 пика Cz	-0,900	0,001
ЧСС ВСР – КК ККФ Т3Т5	0,783	0,003
СКО ВСР – Частота ККФ Т3Т5	0,811	0,001
Стресс индекс ВСР – Частота ККФ Т3Т5	-0,699	0,011
VLF ВСР – Частота ККФ F3F4	0,622	0,031
VLF ВСР – Частота ККФ Т3Т4	0,797	0,002
VLF ВСР – Частота ККФ Т3Т5	0,741	0,006
VLF ВСР – Частота ККФ Т4Т6	0,608	0,036
LF ВСР – Частота ККФ Т3Т5	0,657	0,020
HF ВСР – Частота ККФ F3F4	0,629	0,028
HF ВСР – Частота ККФ Т3Т5	0,629	0,028
ЧСС ВСР – Латентность Р3 пикаFz	-0,769	0,003

Продолжение Таблицы 67

ЧСС ВСР – Латентность Р3 пикаCz	-0,818	0,001
VLF ВСР – Мощность бета-1 колебанийF3	0,655	0,015
Примечание – LF ВСР – спектральный показатель variability сердечного ритма, мощность в диапазоне низких частот (low frequency); HF ВСР – спектральный показатель variability сердечного ритма, мощность в диапазоне высоких частот (high frequency); СКО ВСР – корень квадратный из дисперсии ряда R-R интервалов, КК – кросскорреляция, ККФ- кросскорреляционная функция		

В Таблице 67 отражены более диффузные связи между нейрофизиологическими показателями.

На Рисунках 14 и 15 представлены графические модели выявленных корреляций.

Как следует из рисунков в обоих кластерах приблизительно одинаковое число корреляций между нейрофизиологическими показателями, в группе 1 пациентов показатели ЭЭГ в большей степени взаимосвязаны с характеристиками ВСР, у пациентов из кластера 2, обращает на себя внимание большее число взаимосвязей потенциала Р300 с характеристиками вегетативного обеспечения.

Следующая глава будет посвящена изучению возможности выделения предикторов и коррелятов уровня когнитивных функций и выполнения психомоторных тестов в выделенных группах пациентов.

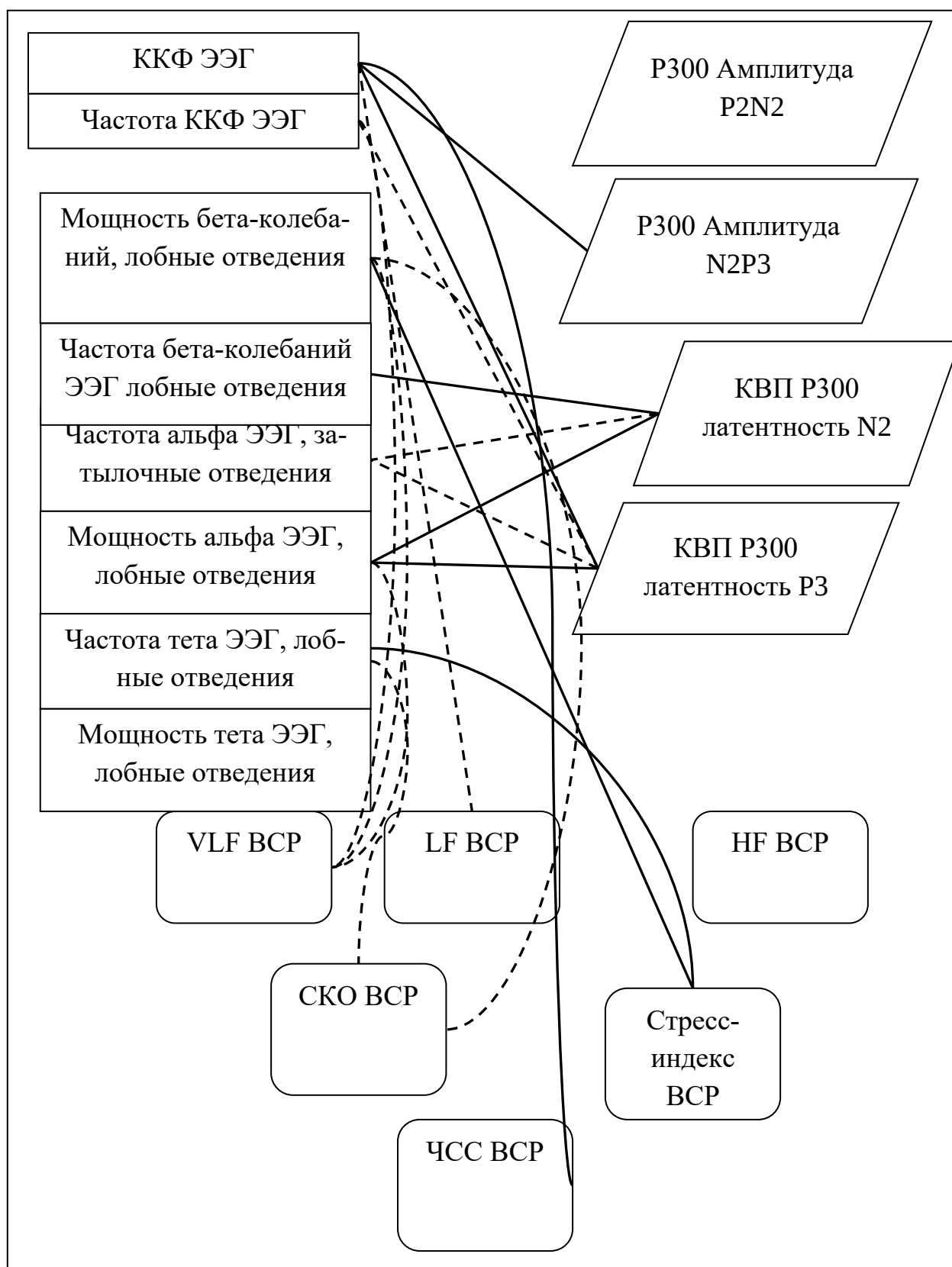


Рисунок 14 – Корреляционные связи нейрофизиологических показателей в группе пациентов в кластере 1

Рисунок 15 – Корреляционные связи нейрофизиологических показателей в группе пациентов в кластере 2

3.4 Прогностические модели динамики клинического статуса у пациентов

3.4.1 Модели логит-регрессионного анализа для выделения пациентов с ДЭПД, отсутствием и наличием эпилептических приступов; различными эпилептическими синдромами

В Таблице 68 представлена модель логит-регрессионного анализа для распределения пациентов в группы с ДЭПД на ЭЭГ без эпилептической активности и с наличием эпилептической активности.

Таблица 68 – Показатели модели логит-регрессионного анализа для выделения групп пациентов с наличием ДЭПД на ЭЭГ, отсутствием и наличием эпилептических приступов

Параметры модели	Значение коэффициента	Хи-квадрат	p	ОШ
Свободный член (B0)	-1,652	8,00	0,005	1,19
Индекс эпилептической активности (ДЭПД) во сне	0,046	8,91	0,003	1,20
Амплитуда P2N2 в Cz	0,003	5,79	0,016	1,15

Общая оценка модели хи-квадрат 17,1; $p=0,001$; число верных распределений в группу без эпилептической активности 68%, в группу с эпилептической активностью 79%.

На Рисунке 16 представлено графическое изображение распределения пациентов на основе предложенной модели логит-регрессионного анализа.

В Таблице 69 представлена модель логит-регрессионного анализа для распределения пациентов в группы с субклинической эпилептиформной активностью и возрастзависимой фокальной эпилепсией с ДЭПД на ЭЭГ. Для модели в целом функция потерь оценена как максимум правдоподобия, $\chi^2=14,2$, $p=0,002$.

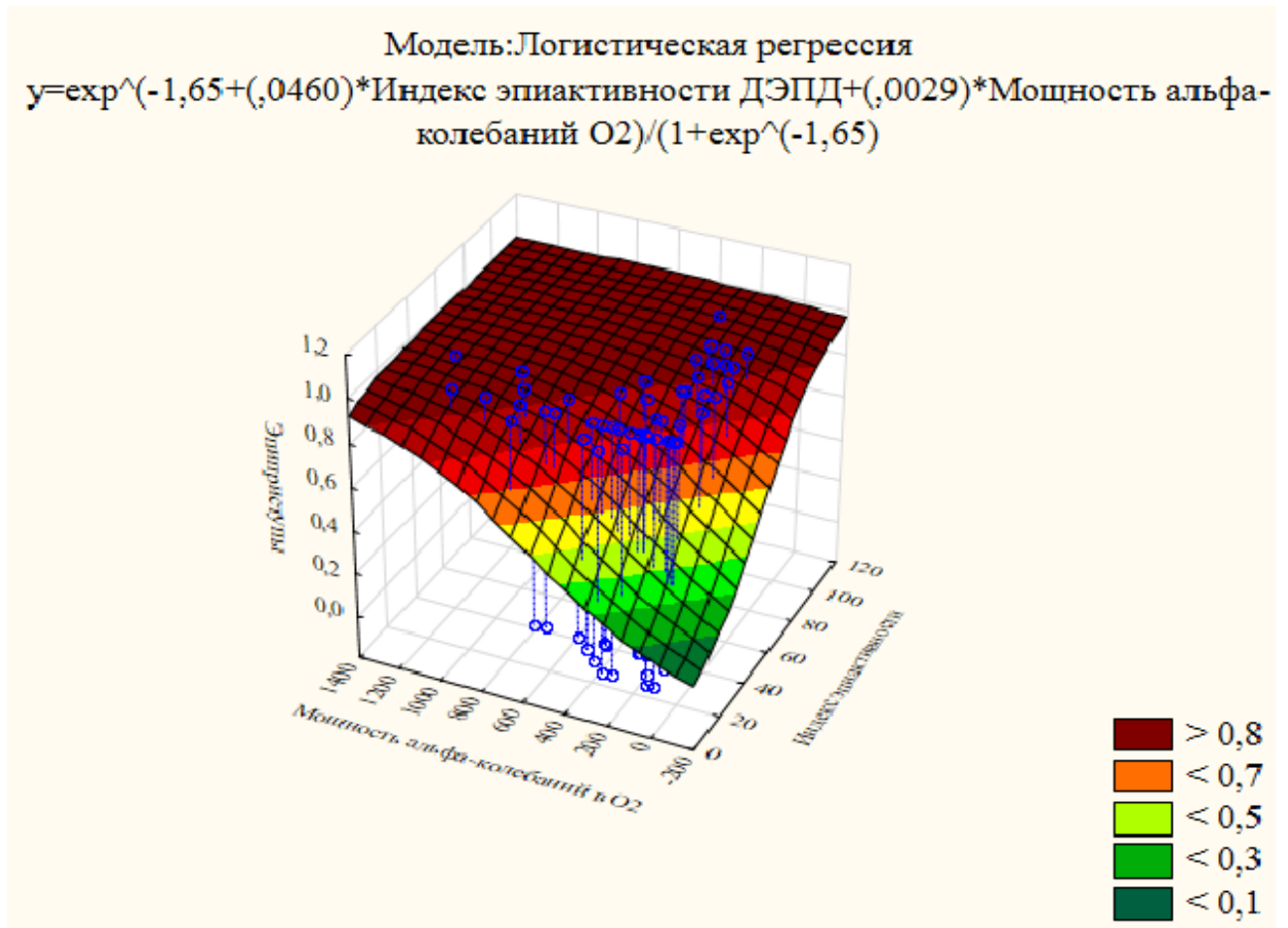


Рисунок 16 – Графическое изображение распределения пациентов в группы на основе модели логит-регрессионного анализа

Таблица 69 – Показатели логит-регрессионного анализа для выделения групп с субклинической эпилептиформной активностью и возрастзависимой фокальной эпилепсией

Параметры модели	Значение коэффициента	Хи-квадрат	p	ОШ
Свободный член (B0)	3,31	12,7	0,001	27,2
Индекс эпииактивности (ДЭПД) во сне	-0,036	8,7	0,003	1,9
Амплитуда P2N2 в Cz	-0,094	4,5	0,033	1,8
Возраст	0,026	4,21	0,035	1,07

Данная регрессионная модель позволяла классифицировать пациентов в группу с субклинической эпилептиформной активностью в 87% и в группе с возрастзависимой фокальной эпилепсией в 64%. Значимыми коррелятами данных

состояний, как следует из таблицы, являлись характеристики индекса эпиактивности и амплитуда пика N2 когнитивного вызванного потенциала P300.

В Таблице 70 представлены характеристики логит-регрессионной модели для распределения пациентов в кластеры пациентов с субклинической эпилептиформной активностью с разным уровнем когнитивных функций.

Таблица 70 – Показатели логит-регрессионного анализа для выделения кластера 1 или кластера 2 с субклинической эпилептиформной активностью

Параметры модели	Значение коэффициента	Хи-квадрат	p	ОШ
Свободный член (B0)	2,63	3,2	0,048	13
Амплитуда N2P3 в Cz	-0,18	3,8	0,049	1,8
СКО при нагрузке ВСП	-0,04	3,3	0,048	1,8
Возраст	0,023	3,2	0,045	1,1

Критерий хи-квадрат для данной модели в целом составил 6,9; $p=0,031$; число верных распределений в кластер 1 составил 73%, в кластер 2 72%; наиболее значимыми предикторами являлись характеристики амплитуды N2P3 в Cz, а также характеристика СКО ВСП при нагрузке.

3.4.2 Модели искусственных нейронных сетей для выделения пациентов с ДЭПД, отсутствием и наличием эпилептических приступов; различными эпилептическими синдромами

Для распределения испытуемых в подгруппы с отсутствием или наличием эпилептических приступов нами была создана ИНС представляющая собой многослойный персептрон, 31:9:2; производительность в обучающей выборке 100%, в контрольной 73%; суммарные характеристики представлены в Таблице 71.

Таблица 71 – Число верных решений

Вариант решения	Группа 1	Группа 2	Всего
Число верных решений, %	97	80	90
Число неверных решений, %	3	20	10

Как следует из Таблицы 71, модель продемонстрировала высокий уровень классификации, при этом лучше распознавалась группа пациентов с ДЭПД на ЭЭГ и без эпилептических приступов.

В Таблице 72 представлен ранжированный в порядке значимости (чувствительности) список параметров, применяемых для подачи на входные нейроны и решения задачи классификации.

Таблица 72 – Ранжированный перечень показателей, используемых ИНС для работы

№ п/п	Показатели ЭЭГ	Чувствительность
1	Кросскорреляционная функция ЭЭГ, отведения P4O2	55,4
2	Латентность пика N2 P300_Fz	18,6
3	Индекс эпиактивности, общий	17,7
4	СКО ВСР	16,6
5	R-R ВСР	13,6
6	Мощность альфа-колебаний O1	13,2
7	Латентность пика P3 P300_Cz	13,0
	Амплитуда N2P3 P300 в отведении Cz	11,8
9	Латентность пика N2 P300_Cz	10,7
10	Частота ККФ в отведениях F3F4	9,7
11	Частота альфа-колебаний в отведении O2	7,2
12	Кросскорреляционная функция ЭЭГ, отведения F3F4	4,1
13	Кросскорреляционная функция ЭЭГ, отведения F4C4	3,5

Продолжение Таблицы 72

14	Возраст	3,4
15	VLF BCP	3,1
16	Амплитуда N2P3 P300 в отведении Fz	3,0
17	HF BCP	2,8
18	Кросскорреляционная функция ЭЭГ, отведения F3C3	2,8
19	Кросскорреляционная функция ЭЭГ, отведения O1O2	2,5
20	Мощность тета-колебаний в отведении F3	1,8
21	Кросскорреляционная функция ЭЭГ, отведения P3O1	1,6
22	Частота ККФ в отведениях O1O2	1,3
23	Амплитуда P2N2 P300 в отведении Fz	1,3
24	Латентность пика P3 P300 Fz	1,3
25	Амплитуда P2N2 P300 в отведении Cz	1,3
26	Мощность альфа-колебаний O2	1,2
27	Мощность бета1-колебаний F4	1,2
28	Мощность тета-колебаний в отведении F4	1,1
29	LF BCP	1,0
30	Мощность бета1-колебаний F3	1,0
31	Частота альфа-колебаний в отведении O1	1,0
32	Индекс эпилептичности во сне	1,0

Площадь под ROC кривой составила 0,910; порог классификации 0,901; графическое изображение ROC-кривой представлено на Рисунке 17.

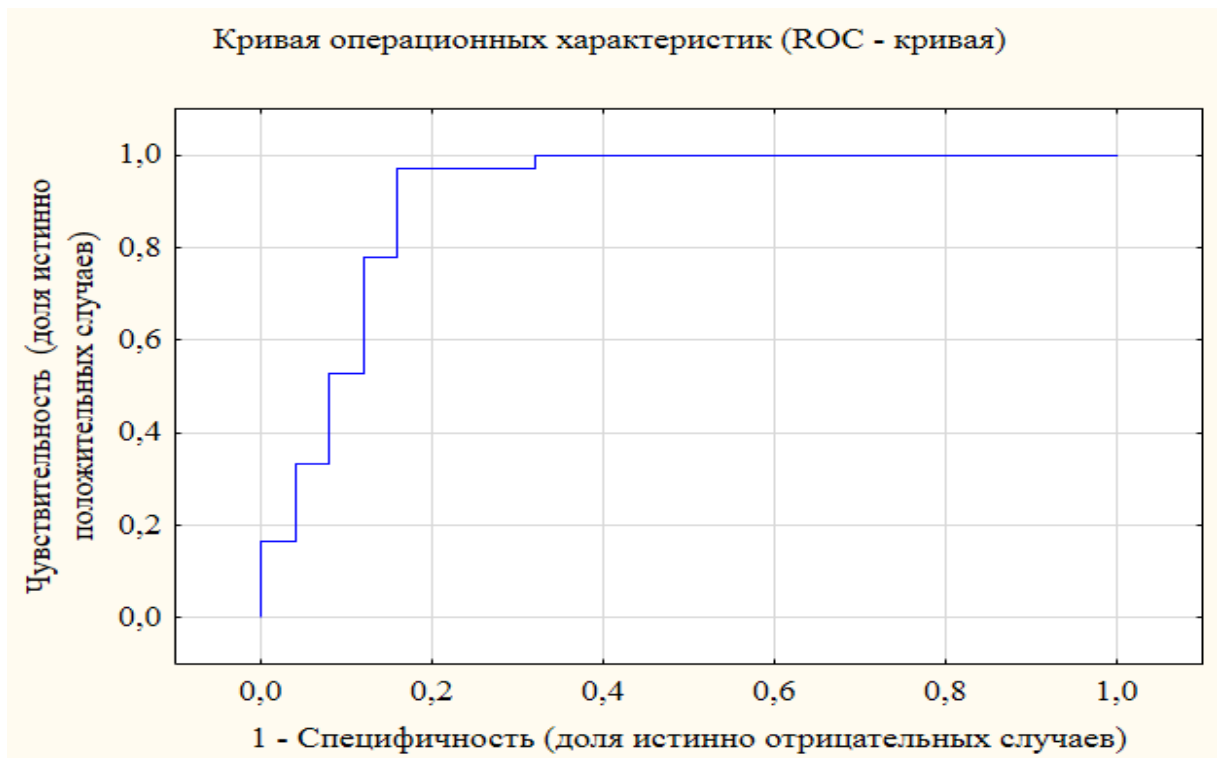


Рисунок 17 – Кривая операционных характеристик (ROC анализа) для решения задачи распределения пациентов без эпилептических приступов и с эпилептическими приступами

Также нами были предложены модели для классификации исследуемых в группы с ДЭПД на ЭЭГ с субклинической эпилептической активностью и ИФЭ. В Таблице 73 представлена общая характеристика ИНС: ИНС являлась многослойным персептроном (21:7:2 – 21 входной нейрон, 7 промежуточных, 2 выходных), алгоритм обучения BFGS 32, функция ошибки Сумма квадратов, функция активации скрытых нейронов логистическая, функция активации выходных нейронов экспонента.

Таблица 73 – Результаты работы ИНС MLP 21:7:2 для распределения испытуемых в группы с субклинической эпилептической активностью и идиопатической фокальной эпилепсией

Варианты решения	Субклиническая эпилептическая активность	Возрастзависимая фокальная эпилепсия	Всего
Верно	88%	87%	87%
Неверно	12%	13%	13%

Как следует из таблицы данная модель позволяла с хорошей точностью распределять испытуемых в группы. В Таблице 74 представлены показатели, используемые для прогнозирования, ранжированные по значимости в решении данной задачи.

Таблица 74 – Ранжированный список переменных, применяемых для ИНС

№ п/п	Показатель	Чувствительность
1	Мощность тета-колебаний F3	142,3
2	VLF	26,5
3	Мощность альфа-колебаний O2	22,5
4	Латентность компонента_N2_Cz	12,6
5	Латентность компонента_N2_Fz	12,3
6	HF	9,8
7	Латентность компонента_P3_Cz	9,6
8	Мощность альфа-колебаний O1	8,9
9	Частота альфа-колебаний O2	7,9
10	Амплитуда P2N2 Cz	7,7
11	СКО BCP	7,4
12	Амплитуда N2P3 Cz	5,4
13	Латентность компонента_P3_Fz	4,9
14	Частота альфа-колебаний O1	4,5
15	Мощность тета-колебаний Fz	3,6
16	Амплитуда N2P3 Fz	2,9
17	P300_amp_P2N2_Fz	2,9
18	R-R	2,1
19	TP BCP	1,6

Продолжение Таблицы 74

20	Мощность тета-колебаний F4	1,3
21	LF BCP	1,1
Примечание – LF BCP – спектральный показатель variability сердечного ритма, мощность в диапазоне низких частот (low frequency); HF BCP – спектральный показатель variability сердечного ритма, мощность в диапазоне высоких частот (high frequency); СКО BCP – корень квадратный из дисперсии ряда R-R интервалов		

Как следует из таблицы, наиболее значимыми нейрофизиологическими показателями, используемыми для решения данной задачи являлись показатели латентности основных компонентов P300, мощности колебаний альфа- и тета-диапазона, а также характеристики VLF BCP. Площадь под ROC кривой составила 0,855, порог классификации 0,286.

В Таблице 75 представлена общая характеристика ИНС, применяемой для выделения подгрупп пациентов с субклинической эпилептиформной активностью с разным уровнем реализации когнитивных функций; данная ИНС представляла собой: являлась многослойным персептроном (21:7:2 – 21 входной нейрон, 7 промежуточных, 2 выходных).

Таблица 75 – Результаты работы ИНС MLP 21:7:2 для распределения испытуемых в группы с субклинической эпилептиформной активностью и идиопатической фокальной эпилепсией

Варианты решения	Кластер 1	Кластер 2	Всего
Верно	94	70	86
Неверно	6	30	14

Как следует из Таблицы 75 данная модель позволяла с хорошей точностью распределять испытуемых в группы; оптимальное распределение осуществлялось в кластер 1.

В Таблице 76 представлены показатели, используемые для прогнозирования, ранжированные по значимости в решении данной задачи.

Таблица 76 – Ранжированный список переменных, применяемых для ИНС

№ п/п	Показатель	Чувствительность
1	Мощность альфа-колебаний O2	2,44
2	RR BCP	2,31
3	Амплитуда P2N2 P300 в Fz	1,82
4	Частота альфа-колебаний O2	1,66
5	Мощность тета-колебаний F3	1,59
6	Амплитуда N2P3 P300 в Cz	1,56
7	Амплитуда N2P3 P300 в Fz	1,48
8	Латентность N2 P300 в Cz	1,26
9	Мощность альфа-колебаний O1	1,17
10	LF BCP	1,09
11	VLF BCP	1,09
12	TP BCP	1,07
13	СКО BCP	1,06
14	Латентность N2 P300 в Fz	1,05
15	Латентность P3 P300 в Cz	1,04
16	Частота альфа-колебаний в O1	0,96
17	HF BCP	0,96
18	Латентность P3 P300 в Fz	0,96
19	Мощность тета-колебаний Fz	0,95
20	Мощность тета-колебаний F4	0,95
21	Амплитуда P2N2 P300 в Cz	0,90
Примечание – LF BCP – спектральный показатель variability сердечного ритма, мощность в диапазоне низких частот (low frequency); HF BCP – спектральный показатель variability сердечного ритма, мощность в диапазоне высоких частот (high frequency); СКО BCP – корень квадратный из дисперсии ряда R-R интервалов		

Как следует из Таблицы 76, наиболее значимыми нейрофизиологическими

показателями, используемыми для решения данной задачи, являлись показатели спектрального анализа альфа и тета-диапазона ЭЭГ, а также характеристики когнитивного вызванного потенциала P300. Площадь под ROC кривой составила 0,850, порог классификации 0,904.

Как следует из представленных таблиц, полученные нейрофизиологические характеристики в комплексе могут являться коррелятами и предикторами клинических феноменов и синдромов (отсутствие и наличие эпилептических приступов, уровень когнитивных нарушений, эпилептические синдромы). Обсуждению полученных данных посвящена следующая глава.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Для достижения поставленной цели осуществить клинико-функциональную характеристику пациентов с доброкачественными эпилептиформными паттернами детства (роландическими спайками) на электроэнцефалограмме для выделения комплексных коррелятов и предикторов наличия эпилептических приступов, типа эпилептических синдромов и уровня когнитивных функций нами было спланировано когортное исследование: в когорту были включены пациенты с ДЭПД на ЭЭГ в возрасте от 5 до 12 лет без эпилептических приступов и с эпилептическими приступами. Данный диапазон представлял собой возрастной интервал, в котором возникает характерный графоэлемент/паттерн ЭЭГ, вызывающий в практическом аспекте 2 вопроса: риск возникновения манифестных эпилептических приступов у данных пациентов и ассоциация данных ЭЭГ-характеристик с наличием/развитием у детей когнитивных нарушений. Таким образом, выделение достаточно широкого возрастного диапазона в критериях включения было обосновано клинико-эпидемиологическими данными. Следует отметить, что оцененная в ходе исследования гетерогенность лиц с ДЭПД на ЭЭГ соответствовала литературным данным: в группу с ДЭПД на ЭЭГ вошли пациенты с субклинической эпилептиформной активностью (без эпилептических приступов), так и с эпилептическими приступами, при этом в группу пациентов с эпилептическими приступами вошли подгруппы с возрастзависимой фокальной эпилепсией (ИФЭ) и структурной фокальной эпилепсией с ДЭПД на ЭЭГ [46,69]

Для оценки влияния факторов, потенциально оказывающих влияние на когнитивный статус нами в первую очередь, было оценено влияние возраста и антиконвульсантов на клинико-функциональный статус пациентов [233].

Влияние возраста на процесс становления когнитивных характеристик является хорошо известным фактором [70, 71, 111]. Нормальная возрастная динамика когнитивных функций предполагает рост показателей зрительно-пространственного гнозиса, вербального интеллекта, задач на абстрактно-логический (математический) интеллект [151]. Нами было продемонстрировано

достоверное различие по показателям когнитивных тестов у лиц в возрасте 5-7 лет (сниженный уровень) и 8-12 лет. В связи с этим в последующем сравниваемые группы включали в равных пропорциях пациентов данных возрастных групп, достоверных различий по возрасту между сравниваемыми группами не было; в регрессионных моделях и моделях ИНС мы включали возраст как один из независимых предикторов.

Влияние возраста на характеристики эндогенного вызванного потенциала P300 отражено в работах Гнездицкого В.В.: предложены регрессионные модели для описания взаимосвязи возраста и латентности компонентов N2 и P3; нами были получены данные, позволяющие построить сходные регрессионные модели для латентности показателей в определении возрастного интервала. Уменьшение латентности N2 и P3 с увеличением возраста в диапазоне до 15-16 лет ассоциировано как с окончательной миелинизацией ассоциативных и проекционных волокон, так и формированием организованных функциональных нейрональных констелляций в ассоциативных зонах коры [9]. Формирование к возрасту 8-10 лет устойчивого по частоте основного затылочного ритма является достоверным индикатором зрелости нейрональных систем, в том числе корковых представительства зрительного анализатора.

Вторым значимым фактором, требующим оценки, является влияние антиконвульсантов на нейропсихологический статус пациентов. Помимо препаратов нормотимического действия, корректоров поведения хорошо известно наличие антиэпилептических препаратов как с негативным («нейротоксическим») действием на когнитивные функции: это как правило препараты вальпроевой кислоты, топирамата; так и с положительным влиянием: леветирацетам, ламотриджин; для ряда препаратов эффекты во влиянии на данные психофизиологические феномены остаются амбивалентными. В связи с этим нами был проведён анализ влияния антиконвульсантов на основные изучаемые показатели путём попарных сравнений групп пациентов, не получающих и получающих антиконвульсанты, а также сравнением показателей при исключении подвыборок пациентов, получающих антиконвульсанты. По влиянию на основные

характеристики когнитивных тестов положительное влияние оказал леветирацетам, однако при последующих межгрупповых сравнениях данный эффект был нивелирован (исключение подгрупп пациентов не изменило достоверности различий), кроме группы пациентов со структурной фокальной эпилепсией, где исключение подгруппы, получающих леветирацетам привело к достоверному снижению уровня когнитивного теста. То есть леветирацетам в группе пациентов со структурной фокальной эпилепсией и ДЭПД на ЭЭГ продемонстрировал положительное влияние на когнитивные функции. Негативное влияние на когнитивное тестирование по результатам попарных сравнений оказали препараты вальпроевой кислоты; топирамата; достоверные различия были выявлены только для группы со структурной фокальной эпилепсией – препараты достоверно снижали показатель «Числа точки». Предполагается, что совместное действие ингибиторов ГАМК-ергических систем не только подавляет пропагацию эпилептической активности из эпилептогенной зоны, но и ограничивает реализацию ассоциативных психофизиологических механизмов [61, 84, 175].

Влияние АЭП на психомоторные реакции (простая и сложная сенсомоторная реакция) в целом продемонстрировало сходные тенденции: положительное влияние на скорость и точность сенсомоторной реакции при сравнении оказывал леветирацетам, негативное – препараты вальпроевой кислоты, топирамат, однако при последовательном исключении данных групп достоверные различия возникли только для группы с эпилептическими приступами.

Важным для последующего анализа являлось оценка влияния препаратов на нейрофизиологические показатели. Влияние на показатели ЭЭГ оценивалось по частоте основного ритма, показателям кросскорреляционной функции: замедление основного ритма регистрировалось в группе пациентов, получающих вальпроаты, этосуксимид (наиболее выраженное), снижение кросскорреляционной функции и частоты ККФ для вальпроатов, блокаторов натриевых каналов, топирамата. Достоверные межгрупповые различия при этом возникли для пациентов ДЭПД в целом (исключение подгруппы, получающих вальпроаты, приводило к росту межполушарной когерентности), в группе с эпилептическими приступами вальпроаты оказывали

влияние на частоту основного ритма; важно, что при назначении блокаторов натриевых каналов исключение данной подгруппы приводило к росту межполушарной когерентности в группе пациентов со структурной фокальной эпилепсией. Как уже указывалось выше, нарушения распространения эпилептиформной активности за счет блокирования пропагации эпилептиформной активности по ассоциативным путям и снижение активности фокуса может являться одним из механизмов действия антиконвульсантов [61, 198].

Влияние на характеристики эндогенного вызванного потенциала P300 оказали следующие препараты: этосуксимид вызывал снижение амплитуды компонента P3 P300 в Cz, ламотриджин – повышение амплитуды компонента N2 соответственно; однако при межгрупповых сравнениях с исключением соответствующих подгрупп не привело к достоверным изменениям оцениваемых показателей. В целом влияние препаратов на нейрофизиологические механизмы опознания и принятия решения в отношении стимула закономерно ассоциируется с нарушением механизмов биоэлектrogenеза за счет блокады кальциевых каналов [61, 85]. Достоверное влияние на характеристики показателей ВСП оказали только препараты вальпроевой кислоты – снижение мощности спектра низкочастотной составляющей, ассоциированной с централизацией в регуляции сердечного ритма [22, 53, 61], однако исключение данной подгруппы пациентов не повлияло на результаты межгрупповых сравнений по показателю LF ВСП.

Дополнительно нами было выделено 2 кластера пациентов с субклинической эпилептиформной активностью: кластер с более высоким уровнем и низким уровнем выполнения когнитивного тестирования. Возрастных различий между кластерами выявлено не было; принципиально важно, что данные кластеры можно рассматривать как группы с пограничной патологией – с наличием аномальных графоэлементов на ЭЭГ, но без клинически явных нарушений. В данной группе не было выявлено клинических факторов, которые могли бы объяснить различия в выполнении тестирования, была выдвинута гипотеза о различных вариантах взаимодействия физиологических функций, которая была проанализирована далее.

При сравнительном анализе изучаемых характеристик группа пациентов с

ДЭПД на ЭЭГ продемонстрировала меньший уровень выполнения когнитивных тестов, а также характеристик психомоторных реакций по сравнению с контрольной группой. Группа пациентов с ДЭПД характеризовалась снижением амплитуды и увеличением латентности основных компонентов когнитивного вызванного потенциала Р300, увеличением мощности тета-колебаний ЭЭГ и снижением частоты и значения кросскорреляционной функции ЭЭГ (как межполушарной, так и внутриполушарной), достоверных различий по характеристикам ВСР не было выявлено. Влияние возраста и получаемых антиэпилептических препаратов на исследуемые показатели было охарактеризовано выше; однако интерпретация межгрупповых различий потребовала дифференциации подгрупп: с отсутствием и наличием эпилептических приступов, с разными типами эпилептических синдромов.

Выделение групп без приступов и с клиническим манифестными эпилептическими приступами в группе ДЭПД в первую очередь предполагало оценку различий по индексу ДЭПД между группами: более высокий индекс был выявлен в группе с эпилептическими приступами во сне. Вместе с тем вопрос о влиянии ДЭПД на манифестацию эпилептических приступов остаётся открытым [7].

Одним из важнейших особенностей данных групп являлось отсутствие достоверных различий по характеристикам когнитивных тестов, вместе с тем группа пациентов с эпилептическими приступами продемонстрировала большую скорость сенсомоторных реакций, но и большее число ошибок (в основном за счёт преждевременных реакций), то есть увеличение скорости реакции сопровождалось снижением точности реакций. Обращает на себя внимание достоверное замедление скорости опознания стимула по данным латентности N2, но вместе с тем компенсаторное увеличение амплитуды N2 (активация механизмов опознания стимула) и снижение амплитуды Р3 компонента в группе пациентов с эпилептическими приступами. При наличии эпилептических приступов характерно снижение частоты основного ритма и ККФ, но увеличение показателя ККФ, то есть синхронизация биоэлектрической активности происходит на меньших частотах ЭЭГ, что скорее отражает патологические, а не компенсаторно-приспособительные

реакции. Следующим закономерным шагом являлось выделение групп пациентов с эпилептическими синдромами: возрастзависимой фокальной эпилепсии и структурной фокальной эпилепсии [8, 9].

Учитывая множественность сравнений (3 группы: субклиническая эпилептиформная активность, идиопатическая фокальная эпилепсия, структурная фокальная эпилепсия) нами проведён дисперсионный непараметрический анализ в группах – выявлены достоверны различия по результатам когнитивного тестирования, психомоторным реакциям. Среди нейрофизиологических показателей достоверные различия были выявлены по частоте альфа-колебаний в заднепроекционных отведениях и показателям кросскорреляционной функции. В дальнейшем попарные сравнения проводились с учетом поправки Бонферрони.

Оказалось, что пациенты с эпилептическими синдромами возрастзависимой фокальной эпилепсии продемонстрировали более высокий уровень когнитивного тестирования; аналогичные характеристики были выявлены и при оценке психомоторных реакций: скорость реакции в группе с ИФЭ была выше, ответы стабильнее, число ошибок меньше. Среди нейрофизиологических показателей это сопровождалось увеличением межпиковой амплитуды для N2 (более активный биоэлектrogenез в ассоциативных зонах коры) при опознании стимула, как ни парадоксально большими значениями индекса эпилептиформности в бодрствовании и во сне (ДЭПД). Наибольшее число различий было выявлено по данным ЭЭГ (участки без ДЭПД): большая частота ЭЭГ по высокочастотной составляющей спектрального диапазона, большая мощность тета-колебаний.

Группа со структурной фокальной эпилепсией характеризуется наименьшими значениями показателей когнитивного тестирования, замедлением скорости опознания стимулов по данным P300, снижением частоты основного ритма и ККФ.

ДЭПД на ЭЭГ является лишь электрофизиологическим феноменом, детерминация развития эпилептических приступов и наличия когнитивных нарушений определяются механизмом эпилептического синдрома [39] (патогенные и казуативные генетические однонуклеотидные варианты,

структурные дефекты в функционально значимых зонах коры), но как отдельные нейрофизиологические характеристики, так и их комплекс может являться коррелятом наличия вышеописанных патогенетических механизмов. Группа пациентов с идиопатической фокальной эпилепсией, вероятно, действительно имеет наибольший компенсаторный диапазон в плане когнитивных функций, при этом манифестация приступов может быть ассоциирована с транзиторной (возрастзависимой) экспрессией подтипов ионных каналов, рецепторов, внутриклеточных сигнальных каскадов [12, 20, 175, 179].

В связи с этим важной группой для дальнейших рассуждений была группа пациентов с субклинической ДЭПД активностью на ЭЭГ: внутри клинически однородной группы кластер 1 продемонстрировал не только лучшие показатели когнитивного тестирования, но и большую скорость психомоторных реакций, больший биоэлектрогенез в ассоциативных зонах при принятии решения, а также большую частоту ККФ. Данный факт требует и дальнейшего изучения социально-психологических аспектов обучения, образования и воспитания детей в сходных подгруппах. Однако, подход, реализуемой в данной работе является клинко-функциональным и, мы провели анализ взаимосвязи нейрофизиологических показателей в выделенных кластерах. В связи с этим, анализ клинко-функциональных корреляций мы начнём с выделенных кластеров пациентов с субклинической эпилепсией (ДЭПД) на ЭЭГ.

Нами установлено, что кластер 1 характеризуется большей сопряженностью механизмов ЭЭГ и ВСР, но в определении скорости реакции ведущее значение играют специфические характеристики Р300 (влияние быстроты и активности при опознании и принятии решения в отношении стимула); предполагается, что сопряженность ЭЭГ и ВСР является отражением неспецифической активации нейрофизиологических механизмов. В кластере 2 результативность деятельности (скорость реакции, число верных реакций определяется в основном характеристиками ЭЭГ, но сопряженность механизмов, участвующих в подготовке к данной деятельности оказалась более диффузной. Различия системной организации могут определять и различия когнитивного тестирования в группах.

Возвращаясь к сравнению контрольной группы и группы пациентов с ДЭПД, следует отметить, что в контрольной группе сопряженность нейрофизиологических показателей минимальная. В группе пациентов с ДЭПД закономерно увеличение активации ассоциативных зон коры сопровождается увеличением скорости сенсомоторной реакции, при этом быстрота реализации нейрофизиологических механизмов опознания стимула и принятия решения в отношении него сопровождается увеличением скорости сенсомоторной реакции. Важно, что большая активация ассоциативных зон коры по данным амплитуды отдельных компонентов когнитивного вызванного потенциала сопровождается снижением числа ошибочных ответов в сенсомоторных реакциях. Следует обратить внимание на преимущественное смещение наибольшей амплитуды потенциала P300 в область лобных отведений (префронтальная кора).

Аналогичные закономерности выявлены и при анализе сложных сенсомоторных реакций: уровень биоэлектrogenеза в области ассоциативных зон коры и скорость реализации нейрофизиологических механизмов опознания и принятия решения в отношении стимула ассоциированы со скоростью реализации сложной сенсомоторной реакции. Таким образом, когнитивный вызванный потенциал у детей с ДЭПД на ЭЭГ является однозначным коррелятом быстроты и точности сенсомоторных реакций, как компонент когнитивного функционирования.

При анализе взаимосвязи физиологических показателей между собой определяется большее число линейных корреляций в группе пациентов с доброкачественными эпилептиформными паттернами детства; при этом в этой группе выявлены множественные корреляции между характеристиками спектрального анализа ЭЭГ (частоты и мощности основного ритма, кросскорреляционной функции) и показателями активности ассоциативных зон коры по данным эндогенного вызванного потенциала P300, так и связи последних характеристик с параметрами систем вегетативного обеспечения. По данным анализа отдельных корреляций создаётся впечатление, что повышение симпатической активности при регуляции ВСР ассоциировано с уменьшением

времени опознания стимула и замедлением сенсо-моторных реакций. Кроме того, увеличение показателя кросскорреляционной функции, как отражение сопряженности в деятельности коры или пространственной распространенности определенной частотной составляющей как правило увеличивает скорость реализации нейрофизиологических механизмов опознания стимула и принятия решения в отношении него в группе практически здоровых лиц.

В группе пациентов с эпилептическими синдромами наименьшее число корреляций выявлено в группе с ИФЭ; при этом наиболее сильно сопряжены механизмы формирования основного ритма ЭЭГ (отражающие зрелость нейрональных структур и влияние модулирующих стволовых структур), опознания и принятия решения в отношении стимула и вегетативного тестирования в группе пациентов со структурной фокальной эпилепсией и ДЭПД на ЭЭГ. Данный феномен является своеобразным комплексным коррелятом снижения когнитивных функций, выявленных в данной группе.

Результаты создания предиктивных моделей привели к следующим заключениям: индекс эпилептичности значим в решении задачи классификации пациентов с ДЭПД на ЭЭГ, с наличием определенных эпилептических синдромов только в сочетании с другими нейрофизиологическими характеристиками – чаще показателями деятельности ассоциативных зон коры по данным потенциала Р300. При этом выделении подгрупп с разным уровнем когнитивного тестирования при субклинической эпилептичности предполагает только оценку показателей Р300 и характеристик вегетативного обеспечения (то есть как специфических ассоциативных, так и неспецифических стрессреализующих механизмов).

Применение технологии ИНС за счёт увеличения количества входных параметров позволяет значительно улучшить классификационные характеристики моделей, а также выделить основные группы предикторов: для группы с эпилептиками к ним отнесены характеристики кросскорреляционной функции ЭЭГ, индекса ДЭПД, потенциала Р300 и вегетативного обеспечения; для дифференциации эпилептических синдромов большее значение имели характеристик спектрального анализа ЭЭГ. Следует отметить, что при

распределении пациентов в группе с эпилептическими синдромами на основе ИНС индекс эпилептичности не играл основополагающей роли.

Таким образом данное проспективное когортное наблюдательное исследование клинико-функциональных характеристик пациентов с ДЭПД на ЭЭГ позволило указать на гетерогенность группы пациентов с субклинической эпилептичностью с выделением подгрупп с высокой активацией ассоциативных зон перед выполнением когнитивных задач и их высокой результативностью, большей сопряженностью деятельности механизмов формирования ЭЭГ и вегетативной регуляции. Была выявлена специфика организации нейрофизиологических механизмов при ИФЭ с ДЭПД на ЭЭГ с наличием меньшего сопряжения нейрофизиологических механизмов при подготовке к деятельности, но большей вовлеченностью специфических ассоциативных механизмов в реализацию психомоторных реакций, что вероятно определяет наибольшее компенсаторные механизмы в плане реализации когнитивных функций в этой группе; однако и ставит вопрос о близости кластера 1 к группе с ИФЭ по своему клинико-функциональному портрету.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинико-функциональная характеристика пациентов с ДЭПД на ЭЭГ, оцененная с учетом влияния возраста, принимаемых антиконвульсантов (в группе пациентов с эпилептическими приступами) продемонстрировала гетерогенность группы пациентов с субклинической эпилептиформной активностью по уровню когнитивных функций с выделением подгруппы с более высоким и сниженным уровнем выполнения когнитивных тестов.

При сравнительном анализе группы пациентов без эпилептических приступов и с эпилептическими приступами в последней группе выявлена большая скорость, но меньшая точность выполнения простых и сложных сенсомоторных реакций; что ассоциируется с замедлением скорости опознания стимула и большей активацией ассоциативной коры по данным исследования потенциала Р300. Кроме того, в этой же группе характерно замедление основного ритма.

Среди пациентов с эпилептическими приступами более высокий уровень когнитивного тестирования выявлен при возрастзависимой фокальной эпилепсии, что сопровождалось более высоким биоэлектrogenезом в ассоциативной коре при опознании стимула; худшие показатели когнитивного тестирования определялись в группе со структурной фокальной эпилепсией, данные особенности ассоциированы с замедлением скорости опознания стимулов.

Анализ взаимодействия нейрофизиологических механизмов продемонстрировал высокую сопряженность в группе пациентов с субклинической эпилептиформной активностью с высоким уровнем когнитивного функционирования, что сближало его с группой с возрастзависимой фокальной эпилепсией и может указывать на высокую напряженность в функционировании физиологических механизмов.

Вместе с тем с в группах пациентов с эпилептическими синдромами наиболее высокий уровень сопряжения нейрофизиологических механизмов определялся в группе пациентов со структурной фокальной эпилепсией и ДЭПД на ЭЭГ.

При создании моделей, основанных на логит-регрессионном анализе и ИНС

было выявлено, что индекс эпилептиформности значим в решении задачи классификации пациентов с ДЭПД на ЭЭГ только в сочетании с другими нейрофизиологическими характеристиками, что указывает на комплексный характер предикторов.

Перспективами данного исследования может являться изучение клинико-функциональных и молекулярно-биологических характеристик пациентов с субклинической эпилептиформной активностью (ДЭПД) на ЭЭГ, определяющих их различный уровень когнитивных функций; молекулярно-генетический анализ пациент с возрастзависимой фокальной эпилепсией в связи с особенностями когнитивных функций, а также дальнейшее уточнение особенностей структурных, клинико-функциональных характеристик пациентов со структурной фокальной эпилепсией и ДЭПД на ЭЭГ.

ВЫВОДЫ

1. Возрастзависимые клинико-функциональные характеристики пациентов с ДЭПД на ЭЭГ отражаются в виде более высокой результативности когнитивного тестирования, уменьшения времени опознания и принятия решения в отношении стимула, увеличения частоты основного ритма в более возрастной группе пациентов; принимаемые антиконвульсанты в данной группе оказывают как положительное, так и отрицательное влияние на когнитивные функции, что отражается в показателях потенциалов, связанных с событиями и должно быть учтено при оценке клинико-функциональных характеристик; группа пациентов с субклинической эпилептичностью в виде ДЭПД на ЭЭГ неоднородна по уровню реализации когнитивных тестов, при этом данные различия не связаны с клиническими характеристиками.

2. Клинико-функциональные особенности пациентов с наличием эпилептических приступов и ДЭПД на ЭЭГ ассоциированы со снижением скорости и точности сенсомоторных реакций, увеличением активации ассоциативных зон коры при опознании стимула и снижением активации при принятии решения, а также замедлением частоты основного ритма и увеличением кросскорреляции основного ритма; группа пациентов с возрастзависимой фокальной эпилепсией характеризуется наиболее высокими показателями когнитивного тестирования, высоким уровнем активации ассоциативных зон коры при опознании стимула; наихудшие показатели когнитивного тестирования с замедлением скорости реализации механизмов опознания стимула и принятия решения в отношении него демонстрирует группа со структурной фокальной эпилепсией и ДЭПД на ЭЭГ; при этом данные различия не могут быть объяснены только влиянием антиконвульсантов. Пациенты с субклинической эпилептиформной активностью и низким уровнем когнитивного тестирования демонстрируют низкий уровень активации специфических механизмов опознания стимула.

3. Клинико-функциональные корреляции отражают оптимальную сопряженность нейрофизиологических показателей в группе пациентов с

возрастзависимой фокальной эпилепсией и избыточный в группе со структурной фокальной эпилепсией и ДЭПД на ЭЭГ; различия когнитивного тестирования в группе пациентов с субклинической эпилептиформной активностью определяются сопряженностью специфических механизмов опознания и принятия решения в отношении стимула в группе с высокой скоростью психомоторных реакций.

4. Предикторы и корреляты наличия эпилептических приступов и эпилептических синдромов в группе с ДЭПД на ЭЭГ являются комплексными и в качестве наиболее значимых показателей содержат характеристики выраженности основного ритма, показатели нейрофизиологических механизмов опознания стимула, также в комплекс значимых показателей включается и индекс эпилептической активности во сне.

5. Группы пациентов с субклинической эпилептиформной (ДЭПД) активностью с высоким уровнем когнитивного тестирования и возрастзависимой фокальной эпилепсией имеют сходные паттерны клинико-функциональной организации по данным нейрофизиологических корреляций.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При определении уровня когнитивных функций и количественных характеристик ЭЭГ и эндогенного вызванного потенциала Р300 возможно учитывать возрастной фактор на основе предложенных моделей регрессии; при учете влияния антиконвульсантов следует учесть положительное влияние леветирацетама на отдельные характеристики когнитивного тестирования и вероятное негативное влияние препаратов вальпроевой кислоты.

2. Показатели эндогенного вызванного потенциала Р300 могут использоваться в качестве объективного коррелята уровня когнитивных функций в группе пациентов с ДЭПД на ЭЭГ.

3. Клинико-функциональная характеристика пациентов с ДЭПД на ЭЭГ для интерпретации механизмов реализации когнитивных функций должна включать комплекс показателей ЭЭГ, Р300, ВСП, психомоторных реакций.

4. Предложенные алгоритмы на основе технологии логит-регрессионного анализа и искусственных нейронных сетей следует использовать для распределения пациентов в группы с наличием эпилепсии, в качестве дополнительного критерия при распределении в группу с возрастзависимой фокальной эпилепсией.

5. Необходимо учитывать не только высокий когнитивный потенциал, но и высокую нагрузку на функциональные механизмы опознания и принятия решения у пациентов с возрастзависимой фокальной эпилепсией, что сближает с данной группой пациентов с субклинической эпилептиформной активностью.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АЭП – антиэпилептические препараты
- БТКП – билатеральный тонико-клонический приступ
- ВК – вальпроевая кислота
- ВП – вызванный потенциал
- ВПФ – высшие психические функции
- ВФЭ – возрастзависимая фокальная эпилепсия
- ВСР – вариабельность сердечного ритма
- ДЦП – детский церебральный паралич
- ДЭРД – доброкачественные эпилептиформные разряды детства
- ДЭПД – доброкачественные эпилептиформные паттерны детства
- ЗРР – задержка речевого развития
- ЗПР – задержка психического развития
- ИФЭ – идиопатические фокальные эпилепсии
- ИНС – искусственная нейронная сеть
- ЛТД – ламотриджин
- ЛТЦ – леветирацетам
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- ПВЛ – перивентрикулярная лейкомаляция
- ПСМР – простая сенсо-моторная реакция
- РАС – расстройство аутистического спектра
- РЭ – роландическая эпилепсия
- РФС – ритмическая фотостимуляция
- СДВГ – синдром гиперактивности и дефицита внимания
- СКО ВСР – среднее квадратичное отклонение
- ССМР – сложная сенсо-моторная реакция
- СФЭ – структурная фокальная эпилепсия
- СЭА – субклиническая эпилептиформная активность

ТКН – транзиторные когнитивные нарушения

ТРМ – топирамат

ЦНС – центральная нервная система

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭА – эпилептиформная активность

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭТС – этосуксимид

ЭЭГ – электроэнцефалограмма

Me – медиана

LQ – нижний квартиль

UQ – верхний квартиль

U – статистический критерий Манна- Уитни

LF – спектральный показатель вариабельности сердечного ритма, мощность в диапазоне низких частот (low frequency)

VLF – спектральный показатель вариабельности сердечного ритма, мощность в диапазоне очень низких частот (very low frequency)

HF – спектральный показатель вариабельности сердечного ритма, мощность в диапазоне высоких частот (high frequency); СКО ВСР – корень квадратный из дисперсии ряда R-R интервалов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арзамасцева, Э.А. Основы корреляционно-регрессионного анализа / Э.А. Арзамасцева, А.А. Петров – Текст : непосредственный // Современная наука: теоретический и практический взгляд : сборник статей международной научно-практической конференции. – Уфа: Общество с ограниченной ответственностью «Аэтерна», 2015. – С. 10-12.
2. Аутизм, эпилепсия и эпилептиформная активность / Е.В. Малинина, И.В. Забозлаева, Т.Н. Саблина, А.А. Сединкин – Текст непосредственный // Психиатрия. – 2013. – Т. 4, №60. – С. 11–15.
3. Белокуренок, Н.С. Корреляционно-регрессионный анализ / Н.С. Белокуренок, М.В. Судыко – Текст : непосредственный // Электронный научный журнал. – 2021. – № 5(43). – С. 117-118.
4. Боровиков, К.С. Фокальная эпилепсия детского возраста со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами на ЭЭГ (ФЭДСИМ-ДЭПД) : специальность 14.01.11 «Нервные болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – Москва, 2017. – 24 с. – Место защиты : Рос. нац. исслед. мед. ун-т им. Н.И. Пирогова. – Текст : непосредственный.
5. Вегетативное обеспечение целенаправленной деятельности и её результативность у практически здоровых лиц / Р.А. Зорин, Ю.И. Медведева, И.С. Курепина [и др.]. – Текст : непосредственный // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2019. – Т. 7, № 1. – С. 38-45.
6. Взаимосвязь между интериктальными параметрами сердечно-сосудистой вегетативной регуляции и исходами хирургического лечения эпилепсии / Марченко А.А., Журавлёв Д.В., Трифонов И.С. [и др.] – Текст : непосредственный // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2025. – Т. 125, № 9. – С. 50-59.
7. Вызванные потенциалы головного мозга у детей с пароксизмальными состояниями / В.Б. Войтенков, Е.Ю. Горелик, Н.В. Скрипченко, А.В. Климкин –

Текст : непосредственный // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2017. – Т. 9, № 2. – С. 67-73.

8. Глухова, Л.Ю. Аутистический эпилептиформный регресс и его лечение / Л.Ю. Глухова, К.Ю. Мухин – Текст непосредственный // Чуприкова А.П., Хворова А.М. Расстройства спектра аутизма: медикаментозная и психолого-педагогическая помощь : монография. – Львов: МС, 2014. С. 106–112.

9. Гнездицкий, В.В. Атлас по вызванным потенциалам мозга: (практическое руководство, основанное на анализе конкретных клинических наблюдений) : монография / В.В. Гнездицкий, О.С. Корепина. – Иваново: ПресСто, 2011. – с. 528. – ISBN 978-5-903595-81-5. – Текст : непосредственный.

10. Данилова, Н.Н. Активность мозга и ее изучение в психофизиологической школе Е. Н. Соколова / Н.Н. Данилова – Текст : непосредственный // Вестник Московского университета. – 2010. - Серия 14, №4. – С. 79-109.

11. Джос, Ю.С. Когнитивные вызванные потенциалы в нейрофизиологических исследованиях (обзор) / Ю.С. Джос, Л.П. Калинина – Текст : непосредственный // Журнал медико-биологических исследований. – 2018. – Т. 6, № 3. – С. 223-235.

12. Доброкачественные эпилептиформные паттерны детства и их влияние на когнитивные функции, поведение и речь / Е.А. Морозова, М.В. Белоусова, Д.В. Морозов [и др.] - Текст : непосредственный // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2022. – Т. 14, № 1. – С. 37–47. doi: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.109

13. Доброкачественные эпилептиформные паттерны детства как отражение периода быстрого созревания мозга / О.В. Агранович [и др.] – Текст непосредственный // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2023. – Т. 18, № 3. – 269-272.

14. Добронеев, Б.С. Новые подходы в регрессионном анализе данных / Б.С. Добронеев, О.А. Попова, А.Р. Кемельбаева – Текст : непосредственный // Информатизация и связь. – 2022. – № 5. – С. 78-81.

15. Дубынин, И.А. Применение искусственных нейронных сетей для анализа и классификации вызванных потенциалов мозга / И.А. Дубынин, С.А. Исайчев, А.М. Черноризов. – Текст : непосредственный // Нейрокомпьютеры: разработка, применение. – 2006. – № 4-5. – С. 59-67.

16. Ермоленко, Н.А. Клинико-нейрофизиологические особенности эпилептических синдромов, ассоциированных с доброкачественными эпилептиформными разрядами детского возраста / Н.А. Ермоленко, И.А. Бучнева, Е.И. Захарова – Текст непосредственный // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – № S1. – С. 9-12.

17. Ермоленко, Н.А. Клинико-электроэнцефалографические особенности течения хронических тикозных расстройств у детей и подростков / Н.А. Ермоленко, И.А. Бучнева, Е.И. Захарова – Текст непосредственный // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2016. – S1. – С. 18–23.

18. Ермоленко, Н.А. Нужно ли лечить пациентов с доброкачественными эпилептиформными разрядами детского возраста без эпилептических приступов? / Н.А. Ермоленко, И.С. Бахтин, И.А. Бучнева - Текст : непосредственный - Текст : непосредственный // Русский журнал детской неврологии. – 2019. – Т. 14, №1. – С. 7–13.

19. Есипов, Б.А. Моделирование и решение некоторых практических задач медицины на основе регрессионного анализа / Б.А. Есипов, Е.А. Боряев, Е.С. Губанов – Текст : непосредственный // Перспективные информационные технологии (ПИТ 2014) : труды международной научно-технической конференции. – Самара: Самарский научный центр РАН, 2014. – С. 265-267.

20. Зенков, Л.Р. Нейропатифизиология эпилептических энцефалопатий и непароксизмальных эпилептических расстройств и принципы их лечения / Л.Р. Зенков – Текст непосредственный // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2010. – №2. – С. 26-32.

21. Зенков, Л.Р. Непароксизмальные эпилептические расстройства : монография. / Л.Р. Зенков. – Москва, 2007. – 278 с. – Текст непосредственный.

22. Зенков, Л.Р. Противосудорожная терапия может утяжелять течение

эпилепсии / Л.Р. Зенков – Текст непосредственный // Неврологический журнал. – 2007. – Т. 12, №3. – С. 8-13.

23. Зенков, Л.Р. Эпилептический синдром нарушения развития правого полушария / Л.Р. Зенков – Текст непосредственный // Неврологический журнал. – 2007. – Т.12, №1. – С.29–32.

24. Иванова, Ю.В. Нейронные сети и регрессионный анализ как метод прогнозирования временных рядов / Ю В. Иванова, Т В. Черемисова – Текст : непосредственный // Academy. – 2017. – Т. 1, № 6(21). – С. 46-48.

25. Исследование когнитивных эффектов перампанела с помощью теста EpiTrack Детский у детей школьного возраста с эпилепсией / Е.В. Гуменник, М.Ю. Бобылова, Т.В. Сергеева, и др. – Текст : непосредственный // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2025. –Т. 125, №12. – С. 178-187.

26. Калашникова, Т.П. Эпилептиформная активность и речевой дизонтогенез у детей дошкольного возраста / Т.П. Калашникова, Г.В. Анисимов, Н.А. Савельева – Текст непосредственный // Специальное образование. – 2017. – № 2. – С. 39–46.

27. Карлов, В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин : монография / В.А. Карлов. – М.: Медицина, 2010. – 543 с. – Текст непосредственный.

28. Карлов, В.А. Эпилептическая энцефалопатия. / В.А. Карлов – Текст непосредственный // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2006. – Т. 106, № 2. – С. 4-12.

29. Кликунова, К.А. Методические указания к расчетной работе «Корреляционный и регрессионный анализ» : методические указания / К.А. Кликунова, А.В. Холматова-Бочкарева, А.А. Разинова. – Санкт-Петербург : «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2022. – 16 с. – ISBN 978-5-907565-61-6. – Текст : непосредственный.

30. Коморбидность детского церебрального паралича и доброкачественных эпилептиформных паттернов детства на ЭЭГ на примере

клинических случаев дизиготных близнецов / М.Б. Миронов [и др.] – Текст непосредственный // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2018. – Т. 10, № 3. – С. 52-62.

31. Кривенко, М.П. Сравнительный анализ процедур регрессионного анализа / М.П. Кривенко – Текст : непосредственный // Информатика и ее применения. – 2014. – Т. 8, № 3. – С. 70-78. – DOI 10.14357/19922264140308.

32. Кузьмич, Г.В. Дискуссионные вопросы коморбидности аутизма и эпилепсии: субклиническая эпилептиформная активность и аутистический эпилептиформный регресс / Г.В. Кузьмич, А.Н. Синельникова, К.Ю. Мухин – Текст непосредственный // Русский журнал детской неврологии – 2019. – Т. 14, №1. – С. 40–8. <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2019-14-1-40-48>.

33. Кузьмич, Г.В. Клиническое и прогностическое значение эпилептиформной активности у детей с детским церебральным параличом при отсутствии эпилепсии : специальность 14.01.11 «Нервные болезни» : автореферат диссертации на соискание кандидата медицинских наук. – Москва, 2014. – Место защиты: Рос. нац. исслед. мед. ун-т им. Н.И. Пирогова. – 24 с. – Текст непосредственный.

34. Курепина, И.С. Неоднородность течения острого периода геморрагического инсульта: анализ при помощи методов многомерной статистики / И.С. Курепина, Р.А. Зорин, В.А. Жаднов [и др.]. – Текст : непосредственный // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2021. – Т.9, № 1. – С. 59-67.

35. Левковская, Т.Н. Разработка методики расчета уровня существенности с использованием корреляционно-регрессионного анализа / Т.Н. Левковская, О.Н. Девятерикова – Текст : непосредственный // Научный вестник Костромского государственного технологического университета. – 2012. – № 1. – С. 13.

36. Лысенко, А.А. Введение в регрессионный анализ данных и регрессионные модели / А.А. Лысенко – Текст : непосредственный // Труды Санкт-Петербургского государственного морского технического университета. – 2020. – Т. 1, № S2. – С. 15.

37. Морозов, Д.В. Идиопатические фокальные эпилепсии с

доброкачественными эпилептиформными паттернами детства. Коморбидность и исходы / Д.В. Морозов, Е.А. Морозова - Текст : непосредственный // Практическая медицина. – 2017. – Т.1, №1. – С. 123–126.

38. Морозов, П.В. Практическая психофармакотерапия психических заболеваний. Руководство для врачей : монография / П.В. Морозов Ю.В. Быков, Р.А. Беккер. – Москва: Специальное издательство медицинских книг, 2021. – 1096 с. – ISBN 978-5-91894-094-5. – Текст непосредственный.

39. Мухин, К. Ю. Эпилепсия: атлас электро-клинической диагностики / К.Ю. Мухин, А.С. Петрухин, Л.Ю. Глухова. – Москва : Альварес Паблишинг, 2004. – 439 с. ил.; ISBN 5-94439-059-X. – Текст : непосредственный.

40. Мухин, К.Ю. Доброкачественная парциальная эпилепсия детского возраста с центрально-височными пиками (роландическая эпилепсия) / К.Ю. Мухин, С.П. Хомякова – Текст : непосредственный // Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия: монография. – Москва : Арт-Бизнес-Центр, 2000. – С. 176–192.

41. Мухин, К.Ю. Доброкачественные эпилептиформные паттерны детства и ассоциированные с ними состояния / К.Ю. Мухин – Текст : непосредственный // Русский журнал детской неврологии. – 2018. – Т. 13, № 3. – С. 7–24. doi: 10.17650/2073-8803-2018-13-3-7-24.

42. Мухин, К.Ю. Клинико-электроэнцефалографические характеристики идиопатической фокальной эпилепсии детского возраста с центрально-темпоральными спайками / К.Ю. Мухин - Текст : непосредственный // Русский журнал детской неврологии. – 2015. – Т. 10, №3. – С.7-14.

43. Мухин, К.Ю. Когнитивная эпилептиформная дезинтеграция: дефиниция, диагностика, терапия / К.Ю. Мухин - Текст : непосредственный // Русский журнал детской неврологии. – 2012. – Т.7, №1. С.3-20.

44. Мухин, К.Ю. Фокальные кортикальные дисплазии: клинико-электро-нейровизуализационные характеристики / К.Ю. Мухин – Текст непосредственный // Русский журнал детской неврологии. – 2016. – Т. 11, № 2. – С. 8–24.

45. 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 : непосредственный // Русский журнал детской неврологии. – 2017. – №3. – С. 7-33.

46. Мухин, К.Ю. Эпилепсия: атлас электроклинической диагностики и терапии / К.Ю. Мухин, Л.Ю. Глухова, А.А. Холин. в 2 т. Т. 1 – Москва: Русский Печатный Двор, 2023. – 912 с.: ил. – ISBN 978-5-6048068-9-0. – Текст : непосредственный.

47. Мухин, К.Ю. Эпилепсия: атлас электроклинической диагностики и терапии / К.Ю. Мухин, Л.Ю. Глухова, А.А. Холин. в 2 т. Т. 2 – Москва: Русский печатный двор, 2024. – 884 с.: ил.; ISBN 978-5-6048068-7-6. – Текст : непосредственный.

48. Мухин, К.Ю. Эпилептические энцефалопатии : монография / К.Ю. Мухин, А.С. Петрухин, А.А. Холин. – М.: АртСервис Лтд, 2011. – 679 с. – ISBN 978-5-904936-05-1. – Текст непосредственный.

49. Нарушения вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у пациентов с эпилептическими и психогенными неэпилептическими приступами: пилотное исследование / Д.В. Журавлёв, А.А. Марченко, М.А. Лебедева [и др.] – Текст : непосредственный // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2025. – Т. 125, №2. – С. 13-20.

50. Нарушения познавательной деятельности у детей с эпилепсией / Л.А. Троицкая, О.Л. Бадалян, К.Л. Суркова, В.В. Крахалев – Текст непосредственный // Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна. – 2020. – Т. 1, №1. – 9-20. doi.org/10.17816/2686-8997-2020-1-01-9-20

51. Нарушения развития речи при эпилепсии: патофизиологические механизмы и терапевтические подходы / Н.Н. Заваденко, А.А. Холин, А.Н. Заваденко, Е.С. Мичурина – Текст непосредственный // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, №8. – С. 118–125.

52. Ноговицын, В.Ю. Клинико-электроэнцефалографический полиморфизм доброкачественных эпилептиформных нарушений детства:

специальность 14.00.13 «Нервные болезни»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Ноговицын Василий Юрьевич; ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет» - Москва, 2006. – 114 с. – Текст : непосредственный.

53. Об эффективности безопасности и оценки результатов лекарственной терапии больных эпилепсией : резолюция заседания экспертов Российской Противоэпилептической Лиги – Текст непосредственный // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2021. – Т. 13, №3. – С. 306-310.

54. Особенности электроэнцефалографических изменений у детей с нарушениями речевого развития / Гамирова Р.Г., Белоусова М.В., Уткузова М.А., Зайкова Ф.М. – Текст непосредственный // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т. 7, №3. – С. 15–20.

55. Особенности эпилептиформной активности на ЭЭГ у детей с перивентрикулярной лейкомаляцией и детским церебральным параличом при отсутствии эпилепсии / К.Ю. Мухин, Г.В. Кузьмич, С.В. Балканская [и др.] – Текст : непосредственный // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, №7-2. – С. 71–76.

56. Оценка когнитивного и биохимического статуса головного мозга у пациентов после проведения каротидной эндартерэктомии / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.С. Пшенников, Р.А. Зорин [и др.] – Текст непосредственный // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2023. – Т. 31, №4. – С. 601–612. doi.org/10.17816/PAVLOVJ585436 EDN: CFTDUW

57. Полиморфизм электроэнцефалографического паттерна доброкачественных эпилептиформных нарушений в детстве / В.Ю. Ноговицын, Ю.Е. Нестеровский, Г.Н. Осипова [и др.] - Текст : непосредственный // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2004. – Т. 104, №10. – С. 48–56.

58. Попова, О.А. Численный вероятностный анализ для агрегации, регрессионного моделирования и анализа данных / О.А. Попова – Текст : непосредственный // Информатизация и связь. – 2015. – № 1. – С. 15-21.

59. Применение методов регрессионного анализа в биомедицинских

исследованиях / Л.В. Синдеева, Н.Н. Медведева, В.Г. Николаев [и др.] – Текст : непосредственный // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – Т. 20, № 2. – С. 216-219.

60. Психические и поведенческие расстройства при идиопатических эпилептиформных фокальных разрядах / Л.Р. Зенков, П.А. Константинов, И.Ю. Ширяева, В.Н. Мясников, Э.Б. [и др.] – Текст непосредственный // Журнал неврологии и психиатрии – 2007. – Т. 107, № 6. – С. 39-49.

61. Пылаева, О.А. Побочные эффекты антиэпилептической терапии: монография / О.А. Пылаева, К.Ю. Мухин., А.С. Петрухин. – М. : Гранат, 2016. – 236 с. – ISBN 978-5-906456-15-1. – Текст : непосредственный.

62. Расулова, Х.А. Анализ и оценка взаимосвязи устойчивого развития и структурных сдвигов с применением многофакторного корреляционно-регрессионного анализа / Х.А. Расулова – Текст : непосредственный // Молодой ученый. – 2019. – № 26 (264). – С. 375-384.

63. Роль нейровоспаления в формировании судорожной активности и вегетативных расстройств при эпилепсии / Г.В. Селицкий, Н.Д. Сорокина, П.Р. Камчатнов, С.С. Перцов – Текст : непосредственный // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2025. – Т. 125, №8. – С. 50-58.

64. Синдромы нарушения поведения и речевого развития, ассоциированные с доброкачественными эпилептиформными паттернами детства на электроэнцефалограмме / И.А. Садеков, А.В. Поляков, И.В. Садекова [и др.] – Текст непосредственный // Русский журнал детской неврологии. – 2017. – № 1. – С. 36-40.

65. Современные представления о вегетативной дисфункции у пациентов с эпилепсией / Д.В. Журавлев, А.В. Лебедева, М.А. Лебедева, А.Б. Гехт – Текст : непосредственный // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – Т. 122, №3. – С. 131-138.

66. Современные представления о характере и патогенезе когнитивных нарушений у больных эпилепсией / Г.Г. Торопина, А.Г. Александровна, А.Л. Зенкова, М.Л. Миронова – Текст непосредственный // Неврологический журнал. –

2014. –Т. 19, № 3. – С. 36-49.

67. Спектр атипичной роландической эпилепсии и связанных состояний / А.Г. Софронов, Д.Е. Зайцев, Н.А. Титов, И.Д. Зайцев. – Текст непосредственный // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2020. – № 1(69). – С. 201-209.

68. Степура, М.А. Корреляционно-регрессионный анализ: понятие, сущность, значение / М.А. Степура – Текст : непосредственный // Дневник науки. – 2019. – № 1(25). – С. 47.

69. Томенко, Т.Р. Клинико - электроэнцефалографические и нейропсихологические характеристики детей с доброкачественными эпилептиформными паттернами детства : специальность 14.00.13 «Нервные болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – Москва, 2008. – 26 с. – Место защиты : ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет». – Текст : непосредственный.

70. Туровская, Н.Г. Особенности когнитивного развития детей с эпилептиформной активностью на ЭЭГ / Н.Г. Туровская – Текст непосредственный // Психиатрия. – 2016. – № 3. – С. 30-39.

71. Факторы когнитивных нарушений у детей с доброкачественными эпилептиформными паттернами детства / Ю.Ю. Калинина, Р.А. Зорин, В.А. Жаднов [и др.] // Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация: материалы XI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – СПб, 2023. – С. 39-41.

72. Фокальная эпилепсия детского возраста со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами на ЭЭГ (ФЭДСИМ-ДЭПД) (предварительные результаты) / К.Ю. Мухин, М.Б. Миронов, К.С.нБоровиков [и др.] – Текст : непосредственный // Русский журнал детской неврологии. 2010. – Т. 5, № 1. – С. 3–18.

73. Холин, А.А. Эпилептические энцефалопатии с электрическим эпилептическим статусом медленноволнового сна (ESES): диагностика и

фармакотерапия / А.А. Холин – Текст непосредственный // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2018. – №1. – С. 63-72.

74. Шалькевич, Л.В. Коморбидные нарушения и их особенности у детей при манифестации эпилепсии / Л.В. Шалькевич, И.В. Жевнеронок – Текст непосредственный // Международный неврологический журнал. – 2019. – № 6 (108). – С. 5-10.

75. Шолтанюк, С.В. Сравнительный анализ нейросетевой и регрессионных моделей прогнозирования временных рядов / С.В. Шолтанюк – Текст : непосредственный // Цифровая трансформация. – 2019. – № 2. – С. 60-68.

76. Щедеркина, И.О. Доброкачественная затылочная эпилепсия у детей : факторы влияющие на особенности течения / И.О. Щедеркина, В.А. Карлов – Текст : непосредственный // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2010. – Т. 2, №1. – 37-46.

77. Электро-клиническая семиология и хронологические особенности эпилептических приступов, ассоциированных с фокальной эпилепсией детского возраста со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами на ЭЭГ / К.Ю. Мухин, М.Б. Миронов, К.С. Боровиков, Н.Ю. Боровикова – Текст : непосредственный // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2012. – Т. 4, №4. – С. 18–25.

78. Эпилепсии с электрическим эпилептическим статусом во сне, особенности клинического течения и рациональные подходы к терапии / Н.А. Ермоленко, А.Ю. Ермаков, И.А. Бучнева [и др.] – Текст непосредственный // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2010. – Т. 5, №2. – С. 9–13.

79. Эпилепсия и аутизм. Данные собственного исследования / К.В. Воронкова, О.А. Пылаева, А.А. Холин [и др.] – Текст : непосредственный // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2013. – №S1. – С. 19-23.

80. Эпилепсия с продолженной эпилептиформной активностью во сне у детей и подростков / Н.А. Ермоленко, А.Ю. Ермаков, И.А. Бучнева и др. – Текст непосредственный // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – №11. – С. 10–14.

81. Эпилептиформная активность у детей без эпилепсии: клинико-электроэнцефалографические корреляции / К.Ю. Мухин, В.Д. Русакова, В.Ю. Ноговицын [и др.] - Текст : непосредственный // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2006. - №6. – С. 42-46.

82. Эпилептические приступы при синдроме трисомии X (описание случая) / М.Д. Тысячина, К.Ю. Мухин, В.С. Какаулина [и др.] – Текст непосредственный // Русский журнал детской неврологии. – 2009. – Т. 4, №4. – С. 38–47.

83. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия : клиническое руководство для врачей : монография / К.Ю. Мухин, Л.Ю. Глухова, М.Ю. Бобылова [и др.]. – 5-е изд. – Москва : БИНОМ, 2020. – 667 с. – ISBN 978-5-9500083-7-5. – Текст : непосредственный.

84. Эффективность и безопасность применения леветирацетама у детей с электрическим эпилептическим статусом медленноволнового сна (electrical status epilepticus during slow-wave sleep – ESES) / А.А. Холин, Н.Н. Заваденко, И.Д. Федонюк, Е.С. Ильина – Текст непосредственный // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2017. – Т.9, №2. – С. 21–28.

85. Ямин, М.А. Эффективность монотерапии и ранней политерапии при фокальной эпилепсии с феноменом вторичной билатеральной синхронизации на электроэнцефалограмме / М.А. Ямин, И.В. Черникова – Текст непосредственный // Астраханский медицинский журнал. – 2019. – Т. 14, №2. – С. 86-92.

86. Яновский, Т.А. Многомерный регрессионный анализ и его приложения на основе пакета STATISTICA : учебное пособие / Т.А. Яновский, А.Г. Яновский. – Волгоград : Волгоградский государственный технический университет, 2015. – 64 с. – ISBN 978-5-9948-2003-2. – Текст : непосредственный.

87. Using the Childhood autism rating scale to diagnose autism spectrum disorders / C. Chlebowski, J.A. Green, M.L. Barton [et al.] – Text : visual // Journal of Autism and Developmental Disorders. – 2010. – V. 40, i. 7. – P. 787-799.

88. «Pseudo-BECRS»: intracranial focal lesions suggestive of a primary partial epilepsy syndrome / M.I. Shevell, B. Rosenblatt, G.V. Watters [et al.] – Text: visual //

- Pediatric neurology. – 1996. – V.14, i.1. – P. 31-35. doi: 10.1016/0887-8994(95)00252-9.
89. Abnormal cortical activation during an auditory word comprehension task in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a magnetoencephalographic study / K. Kagitani-Shimono, Y. Kato, R. Hanaie [et al.] – Text: visual // *Epilepsy and behavior*. – 2018. – V. 87. – P. 159-166.
90. Abnormal dynamics of functional connectivity density in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes / R. Li, L. Wang, H. Chen [et al.] – Text : visual // *Brain imaging and behavior*. – 2019. – V. 13, i. 4. – P. 985-994. doi: 10.1007/s11682-018-9914-0.
91. Acute effects of subclinical epileptiform EEG discharges on cognitive activation / A.P. Aldenkamp, J. Beitler, J. Arends [et al.] – Text: visual // *Functional neurology*. – 2005. – V. 20, i. 1. – P. 23-28.
92. ADHD and ADHD-related neural networks in benign epilepsy with centrotemporal spikes: A systematic review / M. Aricò, E. Arigliani, F. Giannotti, M. Romani – Text : electronic // *Epilepsy and behavior*. – 2020. – V. 112. – P. 107448. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107448.
93. Afectación cognitiva transitoria por actividad electroencefalográfica paroxística subclínica [Transient cognitive disorder from sub clinical paroxysmal EEG activity] / C. Casas-Fernández, F. Belmonte-Avilés, M.V. Fernández-Fernández, E. [et al.] – Text : visual // *Revue neurologique*. – 2002. – V. 35. – S. 1 – P. 21-29.
94. Altenmüller, D.M. Differentiating between benign and less benign: epilepsy surgery in symptomatic frontal lobe epilepsy associated with benign focal epileptiform discharges of childhood / D.M. Altenmüller, Schulze- A. Bonhage – Text : visual // *Journal of child neurology*. – 2007. – V. 22. i. 4. – P. 456-61. doi: 10.1177/0883073807301919.
95. Altered functional connectivity in newly diagnosed benign epilepsy with unilateral or bilateral centrotemporal spikes: A multi-frequency MEG study / P. Wang, Y. Li, Y. Sun [et al.] – Text : electronic // *Epilepsy and behavior*. – 2021. – V. 124. – P. 108276. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.108276.
96. Altered language-related effective connectivity in patients with benign

childhood epilepsy with centrotemporal spikes / F. Yang, J. Tan, Y. Huang [et al.] – Text : electronic // *Life* (Basel, Switzerland). – 2023. – V. 13, i. 2. – P. 590. doi: 10.3390/life13020590.

97. Armstrong, C. Electrophysiological biomarkers in genetic epilepsies / C. Armstrong, E.D. Marsh – Text : visual // *Neurotherapeutics*. – 2021. – V. 18, i. 3. – P. 1458-1467. doi: 10.1007/s13311-021-01132-4.

98. Asconapé, J.J. The selection of antiepileptic drugs for the treatment of epilepsy in children and adults / J.J. Asconapé – Text: visual // *Neurologic clinics*. – 2010. – V. 28, i. 4. – P. 843-52. doi: 10.1016/j.ncl.2010.03.026.

99. Association Between SCN1A rs2298771, SCN1A rs10188577, SCN2A rs17183814, and SCN2Ars2304016 Polymorphisms and Responsiveness to Antiepileptic Drugs: A Meta-Analysis / M. Li, R. Zhong, Y. Lu [et al.] – Text : visual // *Frontiers in Neurology*. – 2021. – V. 11. – P. 591828. doi: 10.3389/fneur.2020.591828

100. Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS) and developmental co-ordination disorder / A. Kirby, N. Williams, L. Koelewijn, [et al.] – Text : visual // *Epilepsy and behavior*. – 2017. – V. 72. – P. 122-126. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.04.014.

101. Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes and the focal sharp wave trait is not linked to the fragile X region / M. Rees, U. Diebold, K. Parker [et al.] – Text: visual // *Neuropediatrics*. – 1993. – V. 24, i. 4. – P. 211-3. doi: 10.1055/s-2008-1071542.

102. Benign childhood epilepsy with occipital paroxysms: A review / Wirrell [et al.] – Text : visual // *Epilepsia*. – 2011. – V. 52, Suppl 2. - P. 42–46. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03105.

103. Benign childhood focal epilepsies: assessment of established and newly recognized syndromes / C.P. Panayiotopoulos, M. Michael, S. Sanders [et al.] – Text: visual // *Brain*. – 2008. – V. 131, 9. – P. 2264-2286.

104. Benign epileptiform patterns of childhood: A review / Kucewicz [et al.] – Text : visual // *Journal of Clinical Neurophysiology*. - 2013 – V. 30, i. 5. – P. 431–440. DOI: 10.1097/WNP.0b013e3182a751b8

105. Benign focal epileptiform discharges in childhood migraine (BFEDC) / M. Kinast, H. Lueders, A.D. Rothner, G. Erenberg – Text: visual // *Neurology*. – 1982. – V. 32, i. 11. – P. 1309-1311. doi: 10.1212/wnl.32.11.1309.
106. Benign focalepileptiform discharges of childhood and hippocampal sclerosis / A. Pan, A. Gupta, E. Wylie [et al.] – Text: visual // *Epilepsia*. – 2004. – V. 45, i. 3. P. 284–288. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.38003.
107. Berg, A.T. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission of Classification and Terminology, 2005-2009 / A.T. Berg – Text : visual // *Epilepsia*. – 2010. – V.51. – P.676-685.
108. Bernhardt, B.C. Network analysis for a network disorder: The emerging role of graph theory in the study of epilepsy / B.C. Bernhardt, L. Bonilha, D.W. Gross – Text: visual // *Epilepsy and behavior*. – 2015. – V. 50. – P. 162-70. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.06.005.
109. Binnie C.D. Cognitive impairment during epileptiform discharges: is it ever justifiable to treat the EEG? / C.D. Binnie – Text : visual // *The Lancet Neurology*. – 2003. – V. 2, i. 12. – P. 725-30. doi: 10.1016/s1474-4422(03)00584-2.
110. Binnie, C.D. Cognitive correlates of interictal discharges /C.D. Binnie, D. Marston – Text : visual // *Epilepsia*. – 1992. – Vol. 33, Suppl. 6. – P.11–17.
111. Borges, M.A. Idade de aparecimento e desaparecimento das pontas rolândicas em 160 crianças acompanhadas ambulatorialmente. Estudo atuarial [Age of appearance and disappearance of rolandic spikes of 160 children treated in ambulatory. Actuarial study] / M.A. Borges, M.F. Godoy, M. Scarabel – Text : visual // *Arquivos de neuro-psiquiatria*. – 1999. – V. 57, I .3B. – P. 793-797. doi: 10.1590/s0004-282x1999000500010.
112. Borusiak, P. Prevalence of epileptiform discharges in healthy children-new data from a prospective study using digital EEG / P. Borusiak, M. Zilbauer, A.C. Jenke – Text: visual // *Epilepsia*. – 2010. – V. 51, i.7. – P. 1185-1188. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02411.
113. Brain responses to auditory oddball task in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: Quantitative analysis and correlation with

neuropsychological assessment scores / M.M. Elkholy, A.M. Ebraheim, N.M. ElFayoumy – Text: visual // *Epilepsy and behavior*. – 2018. – V. 80. – P. 272-279.

114. Brain structural changes and molecular analyses in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes / H. Liu, D. Chen, C. Liu [et al.] – Text : visual // *Pediatric research*. – 2024. – V. 96, i.1. –P. 184-189. doi: 10.1038/s41390-024-03118-2.

115. Can sodium valproate improve learning in children with epileptiform bursts but without clinical seizures? / G.M. Ronen, J.E. Richards, C. Cunningham [et al.] – Text: visual // *Developmental medicine and child neurology*. – 2000. – V. 42, i. 11. – P. 751-755. doi: 10.1017/s0012162200001390. PMID: 11104347.

116. Caraballo, R.H. Late-onset, "Gastaut type", childhood occipital epilepsy an unusual evolution / R.H. Caraballo, R.O. Cersósimo, N. Fejerman – Text : visual // *Epileptic disorders*. – 2005. – Vol. 7, i.4. – P. 341-346.

117. Caraballo, R.H. Symptomatic focal epilepsies imitating atypical evolutions of idiopathic focal epilepsies in childhood / R.H. Caraballo, R.Cersossimo, N. Fejerman – Text : visual // Fejerman, N. Bening focal epilepsies in infancy, childhood and adolescence: the monograph / N. Fejerman, R.H. Caraballo. – UK: J.I., 2007. – P. 221-242.

118. Care and three-year outcomes of children with Benign Epilepsy with Centro-Temporal Spikes in England / M. Steinruecke, C. Gillespie, N. Ahmed, S. Bandyopadhyay – Text : electronic // *Epilepsy and Behavior*. – 2023. – V. 148. – P. 109465. doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109465.

119. Cavazzuti, G.B. Longitudinal study of epileptiform EEG patterns in normal children / G.B. Cavazzuti, L. Cappella, A. Nalin – Text: visual // *Epilepsia*. – 1980. – V. 21, i.1. – P. 43-55. doi: 10.1111/j.1528-1157.1980.tb04043.

120. Changes in functional connectivity in newly diagnosed self-limited epilepsy with centrotemporal spikes and cognitive impairment: An MEG study / Y. Li, J. Chen, J. Sun [et al.] – Text : visual // *Brain and behavior*. – 2022. – V. 12, i.12. – P. e2830. doi: 10.1002/brb3.2830.

121. Childhood absence epilepsy and benign epilepsy with centro-temporal spikes: a narrative review analysis / A. Verrotti, R. D'Alonzo, V.E. Rinaldi [et al.] – Text

: visual // World journal of pediatrics. – 2017. – V. 13, i.2. – P. 106-111. doi: 10.1007/s12519-017-0006-9.

122. Children with Rolandic epilepsy have micro- and macrostructural abnormalities in white matter constituting networks necessary for language function / L.M. Ostrowski, D.M. Chinappen, S.M. Stoyell [et al.] – Text : visual // Epilepsy and behavior. – 2023. – V. 144. – P. 109254. doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109254.

123. Clinical and electrophysiological predictors of behavioral disorders in patients with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes/ Y. Özgen, M. Güngör, M. Kutlu, B. Kara – Text: visual // Epilepsy and behavior. – 2021. – V. 121(Pt A). – P. 108037. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.108037.

124. Cognition in school-aged children with «active» epilepsy: A population-based study / C. Reilly, P. Atkinson, K.B. Das [et al.] – Text: visual // Journal of clinical and experimental neuropsychology. – 2015. – V. 37, i. 4. – P. 429-438. doi: 10.1080/13803395.2015.1024103.

125. Cognitive and linguistic abnormalities in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes / A. Verrotti, C. D'Egidio, S. Agostinelli [et al.] – Text : visual // Acta Paediatr. – 2011. – V. 100 , i. 5. – P. 768-772.

126. Cognitive development in children with new-onset Rolandic epilepsy and Rolandic discharges without seizures: Focusing on intelligence, visual perception, working memory and the role of parents' education / H. Neumann, M. Daseking, Thiels C. [et al.] – Text: visual // Epilepsy and behavior. – 2024. – V. 152. – P. 109596. doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109596.

127. Cognitive impairment in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes and attention deficit hyperactivity disorder: a prospective study / H.B. Fang, R. Wang, L.N. Chu [et al.] – Text : visual // Chinese journal of contemporary pediatrics. – 2021. – V. 23, i. 8. – P. 791-796. doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2105011.

128. Cognitive impairment in MRI-negative epilepsy: relationship between neurophysiological and neuropsychological measures / V. Papaliagkas, C. Lokantidou-Argyriaki, P. Patrikelis [et al.] – Text: visual // Diagnostics (Basel, Switzerland). –2023. – V. 13. – i. 18. – P. 1-11.

129. Cognitive phenotypes in childhood idiopathic epilepsies / Hermann B.P., Zhao Q., Jackson D.C. [et al.] – Text: visual // *Epilepsy and behavior*. – 2016. – V. 61. – P. 269-274. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.05.013.
130. Comparison of auditory event-related potentials between children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes and children with temporal lobe epilepsy / R.L. Casali, M. I. Amaral, M. Boscariol [et al.] – Text: visual // *Epilepsy and behavior*. – 2016. – V. 59. – P. 1-6.
131. Computer-assisted analysis of routine EEG to identify hidden biomarkers of epilepsy: A systematic review / É. Lemoine, J. Neves Briard, B. Rioux [et al.] – Text: visual // *Computational and structural biotechnology journal*. – 2023. – V. 10, i. 24. – P. 66-86. doi: 10.1016/j.csbj.2023.12.006.
132. Concomitance of childhood absence and Rolandic epilepsy / G.P. Ramelli, F. Donati, H. Moser, F. Vassella – Text : visual // *Clinical Electroencephalography*. – 1998. – V. 29, i. 4. – P. 177-80. doi: 10.1177/155005949802900409.
133. Concurrent EEG monitoring helps interpret neuropsychological testing results in patients with epilepsy / I. Karakis, C. Lynam, O. Taraschenko [et al.] – Text: visual // *Epilepsy and behavior*. – 2020. – V. 111. – P. 107275. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107275.
134. Connectivity increases during spikes and spike-free periods in self-limited epilepsy with centrotemporal spikes / B.S. Goad, C. Lee-Messer, Z. He [et al.] – Text: visual // *Clinical neurophysiology*. – 2022. – V. 144. – P. 123-134. doi: 10.1016/j.clinph.2022.09.015.
135. Co-occurrence of childhood absence epilepsy and self-limited focal epilepsy interictal discharges: Differences from childhood absence epilepsy alone / G. Barbagallo, G. Nobile, M.G. Calevo [et al.] – Text : visual // *Epileptic disorders*. - 2025. – V. 27, i.4. – P. 648-659. doi: 10.1002/epd2.70044.
136. Decreased cognitive function in Danish Children with Epilepsy / L. Bogut, K. Andersen, J. Grejsen [et al.] – Text: visual // *Neuropediatrics*. – 2023. – V. 54, i. 5. – P. 328–334. doi: 10.1055/s-0043-1772191.
137. Dessevres, E. Artificial intelligence for the detection of interictal

epileptiform discharges in EEG signals / E. Dessevres, M. Valderrama, M. Le Van Quyen – Text: visual // Revue Neurologique. – 2025. – V. 181, i. 5. – P. 411-419. doi: 10.1016/j.neurol.2025.04.001.

138. Dimova, P.S. Coincidence of rolandic and absence features: rare, but not impossible / P.S. Dimova, D.S. Daskalov – Text : visual // Journal of child neurology. – 2002. – V. 17, i.11. – P. 838-846. doi: 10.1177/08830738020170111601.

139. Distinct manifestations and potential mechanisms of seizures due to cortical versus white matter injury in children / M.S. Cooper, M.T. Mackay, D.A. Shepherd [et al.] – Text: visual // Epilepsy research. – 2024. – V. 199. – P. 107267. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2023.107267

140. Do subclinical epileptiform discharges really affect short-term memory in children? / L. Tremmel, M. Holtmann, M.H. Schmidt, U. Brandl – Text : visual // Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie. – 2006. – V. 34, i. 2. – P. 139-148.

141. Dooze, H. Benign partial epilepsies and related conditions: Electroclinical features and genetics / H. Dooze, W.K. Baier – Text: visual // Epilepsia. – 1988. –V. 29, S. 4. – P. 51-57.

142. Dooze, H. Benign partial epilepsy and related conditions: multifactorial pathogenesis with hereditary impairment of brain maturation / H. Dooze, W.K. Baier – Text : visual // European Journal of Pediatrics. – 1989. – V. 149. – P. 152-158.

143. Dooze, H. EEG in childhood epilepsy / H. Dooze – Text: visual // EEG in childhood epilepsy : initial presentation and long-term follow-up. – Humburg : John Libbey Eurotext, 2003. – P. 191–243.

144. Dooze, H. Occipital sharp waves in idiopathic partial epilepsies—clinical and genetic aspects / H. Dooze , B. Petersen , B.A. Neubauer – Text : visual // Epilepsy Research. – 2002. – V. 48, i. 1-2. – P. 121-130.

145. Dutch Study Group of Epilepsy in Childhood. Not only a matter of epilepsy: early problems of cognition and behavior in children with «epilepsy only»-a prospective, longitudinal, controlled study starting at diagnosis / K.J. Oostrom, A. Smeets-Schouten, C.L. Kruitwagen [et al.] – Text: visual // Pediatrics. – 2003. –V. 112 (6 Pt 1). – P. 1338-

1344. doi: 10.1542/peds.112.6.1338.

146. Eeg–Olofsson, O. MRI in rolandic epilepsy / O. Eeg–Olofsson, S. Lundberg, R. Raininko – Text: visual // *Epileptic Disorders*. – 2000. – V. 2, S. 1. – P. S51–S53.

147. Effects of levetiracetam and oxcarbazepine monotherapy on intellectual and cognitive development in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes / G.H. Suo, Y.Q. Zheng, Y.J. Wu, J.H. Tang – Text : visual // *Acta neurologica Belgica*. – 2021. V. 121, i.5. – P. 1265-1273. doi: 10.1007/s13760-021-01613-5.

148. Effects of noninvasive brain stimulation on language network and recovery in early poststroke aphasia / A. Thiel, A. Hartmann, L. Rubi-Fessen [et al.] – Text : visual // *Stroke*. – 2013. – V. 44, i. 8. – P. 2240-2246.

149. Electroencephalogram discharges in atypical cognitive development / R.E. Frye., I. Butler, D. Strickland [et al.] – Text: visual // *Journal of child neurology*. – 2010. – V. 25, i. 5. – P. 556-566. doi: 10.1177/0883073809344743.

150. Electroencephalographic abnormalities are correlated with cognitive deficits in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: A clinical study of 61 cases / J. Zhang, H. Yang, D. Wu [et al.] – Text : electronic // *Epilepsy and behavior*. – 2020. – V. 106. – P. 107012. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107012.

151. Epilepsy and cognitive impairment in childhood and adolescence: a mini-review / F.F. Operto, G.M.G. Pastorino, A. Viggiano [et al.] – Text : visual // *Current neuropharmacology*. – 2023. – V. 21, i. 8. – P. 1646-1665. doi: 10.2174/1570159X20666220706102708.

152. Epilepsy and interictal epileptiform activity in patients with autism spectrum disorders / M. Milovanovic, V. Radivojevic, J. Radosavljev-Kircanski [et al.] – Text: visual // *Epilepsy and behavior*. – 2019. – V. 92. – P. 45-52. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.12.011.

153. Epilepsy as a derailment of sleep plastic functions may cause chronic cognitive impairment - A theoretical review / P. Halász, P.P. Ujma, D. Fabó [et al.] – Text : visual // *Sleep medicine reviews*. – 2019. – V. 45. – P. 31-41. doi: 10.1016/j.smr.2019.01.003.

154. Epilepsy surgery outcome in coexisting symptomatic refractory focal

epilepsy and benign focal epilepsy of childhood / T. Wehner, D.K. Lachhwani, W. Bingaman [et al.] – Text: visual // *Pediatric neurology*. – 2011. – V. 44, i. 1. – P. 52-56. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2010.07.003.

155. Epileptic encephalopathies of the Landau–Kleffner and continuous spike and waves during slow-wave sleep types: genomic dissection makes the link with autism / G. Lesca, G. Rudolf, A. Labalme [et al.] – Text: visual // *Epilepsia*. – 2012. – V. 53 . i.9. – P. 1526–1538. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03559.x>.

156. Epileptic encephalopathies: Optimizing seizure control and developmental outcome / L. Jehi, E. Wyllie, O. Devinsky – Text: visual // *Epilepsia*. – 2015. – V. 56, i. 10. – P. 1486-1489. doi: 10.1111/epi.13107.

157. Epileptic Encephalopathy and Autism: A Complex Interplay / A.H. Chepure, M.P. Somaiya, A.A. Subramanyam, R.K. Kamath – Text : visual // *Journal of Pediatric Neurosciences*. – 2018. – V. 13, i.2. – P. 21-29.

158. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE) / R.S. Fisher, W. van Emde Boas, W. Blume [et al.] – Text: visual // *Epilepsia*. – 2005. – V. 46, i.4. – P. 470–472. doi: 10.1111/j.0013-9580.2005.66104.

159. Ettinger, A.B. Psychotropic effects of antiepileptic drugs / A.B. Ettinger – Text: visual // *Neurology*. – 2006. – V. 67, i. 11. – P. 1916-1925. doi: 10.1212/01.wnl.0000247045.85646.

160. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018) / J.P. Lefaucheur [et al.] – Text : visual // *Clinical neurophysiology*. – 2020. – V. 131, i.2. – P. 474-528. doi: 10.1016/j.clinph.2019.11.002.

161. Evoked spikes and giant somatosensory evoked potentials in a patient with fragile-X syndrome/ S.A. Musumeci, M. Elia, R. Ferri [et al.] – Text: visual // *Italian journal of neurological sciences*. – 1994. – V. 15, i.7. – P. 365-8. doi: 10.1007/BF02339934.

162. Executive functioning in children with self-limited epilepsy with centrotemporal spikes: a systematic review and meta-analysis / Ramos I.D.S.S., Coelho

C.V.G., Ribeiro F., Lopes A.F. – Text : visual // Child neuropsychology. – 2022. – V. 28, i.1. – P. 30-60. doi: 10.1080/09297049.2021.1945019.

163. Exploring the correlations between language impairments, central auditory processing disorder, neuropsychiatric functions, and seizure timing in children with self-limited epilepsy with centrotemporal spikes / O. Tin, S. Saltık, H.Ç. Kara [et al.] Text : visual // Journal of child neurology. – 2025. – V. 40, i. 5. – P. 324-331. doi: 10.1177/08830738241304864.

164. Fejerman, N. Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes / N. Fejerman – Text: visual // Panayiotopoulos, C. Atlas of Epilepsies : monograph. – London: Springer, 2010. – P. 957-964.

165. Focal epileptiform activity in the prefrontal cortex is associated with long-term attention and sociability deficits / A.E. Hernan, A. Alexander, K.R. Jenks [et al.] – Text : visual // Neurobiology of disease. – 2014. – V. 63. – P. 25-34.

166. Frequency of epileptiform EEG abnormalities in a sequential screening of autistic patients with no known clinical epilepsy from 1996 to 2005 / M.G. Chez, M. Chang, V. Krasne – Text: visual // Epilepsy and behavior. – 2006. – Vol. 8, i.1. – P. 267-71. doi: 10.1016/j.yebeh.2005.11.001.

167. From brain connectivity to cognitive function: Dissecting the salience network in pediatric BECTS-ESES / A.A. Fateh, A. Smahi, M. Hassan [et al.] – Text : visual // Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry. – 2024. – 20, i.135. – P. 111110. doi: 10.1016/j.pnpbp.2024.111110.

168. Frye, R.E. Traditional and non-traditional treatments for autism spectrum disorder with seizures: an on-line survey / R.E. Frye, S. Sreenivasula, J.B. Adams – Text: visual // BMC Pediatrics. – 2011. – V. 11. – P. 37. PMID: 21592359. DOI: 10.1186/1471-2431-11-37

169. Functional and structural brain networks in epilepsy: what have we learned? / E. van Diessen, S.J. Diederer, K.P. Braun [et al.] – Text: visual // Epilepsia. – 2013. – V. 54, i. 11. – P. 1855-65. doi: 10.1111/epi.12350.

170. Gabis, L. Autism and epilepsy: cause, consequence, comorbidity, or coincidence? / L. Gabis, J. Pomeroy, M.R. Andriola – Text: visual // Epilepsy and

behavior. – 2005. – V. 7, i.4. – P. 652-656. doi: 10.1016/j.yebeh.2005.08.008.

171. García-Peñas, J.J. Repercusion neurocognitiva de las descargas epileptiformes interictales en el niño [Interictal epileptiform discharges and cognitive impairment in children] / J.J. García-Peñas – Text : visual // *Revue neurologique*. – 2011. – V. 52, S. 1 – P. 43-52.

172. Gastaut, H. Benign of childhood with occipital spike and wave complexes / H. Gastaut, B.G. Zifkin – Text: visual // *Andermann, F. Migraine and epilepsy* / F. Andermann, E. Lugaresi. – Boston: Butterworths, 1987. – P. 47-81.

173. Gelisse, P. Are there generalised spike waves and typical absences in benign rolandic epilepsy? / P. Gelisse, P. Genton, M. Bureau [et al.] – Text : visual // *Brain and development*. – 1999. – V. 21, i. 6. – P. 390-396.

174. Genetic and epileptic features in Rett syndrome / H.J. Kim, S.H. Kim, H.D. Kim [et al.] – Text: visual // *Yonsei medical journal*. – 2012. – V. 53, i. 3. – P. 495-500. doi: 10.3349/ymj.2012.53.3.495.

175. Genetic variations in GABA metabolism and epilepsy / Y. Feng, Z.H. Wei, C. Liu [et al.] – Text : visual // *Seizure: european journal of epilepsy*. – 2022. – V. 101. – P. 22-29. doi.org/10.1016/j.seizure.2022.07.007

176. Global cognitive function in children with epilepsy: a community-based study / A.T. Berg, J.T. Langfitt, F.M. Testa [et al.] – Text: visual // *Epilepsia*. – 2008. – V. 49, i. 4. – P. 608-14. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01461.

177. Gregory, R.P. Electroencephalogram epileptiform abnormalities in candidates for school entry / R.P. Gregory, T. Oates, R.T. Merry – Text : visual // *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. – 1993. – V. 68, i.1. – P. 68-71.

178. Guerrini R. Epileptic Encephalopathies / R. Guerrini, C. Marini – Text: visual // *Epilepsy and Epileptic seizures* / S. Shorvon, R. Guerrini, M. Cook, S. Lhatoo. – UK: Oxford University Press, 2013. – P. 177-185.

179. Haerian, B.S. GABRG2 rs211037 polymorphism and epilepsy: a systematic review and meta-analysis / B.S. Haerian, L. Baum – Text : visual // *Seizure*. – 2013. – V. 22, i.1. – P. 53-58. doi: 10.1016/j.seizure.2012.10.007.

180. Halász, P. Self-limited childhood epilepsies are disorders of the perisylvian

communication system, carrying the risk of progress to epileptic encephalopathies- Critical review / P. Halász, A. Szűcs – Text : electronic // *Frontiers in neurology*. – 2023. – V. 14. – P. 1092244. doi: 10.3389/fneur.2023.1092244.

181. Hansen, C.S.K. Self-limited epilepsy with centrotemporal spikes / C.S.K. Hansen, M.J. Miranda, N.M. Debes – Text: visual // *Ugeskrift for læger*. – 2023. – V. 185, i.27. – P. V12220746.

182. Hattori, J. Higher brain dysfunction in benign childhood epilepsy with centrotemporal spike and atypical benign partial epilepsy of childhood / J. Hattori – Text : visual // *No To Hattatsu*. – 2002. – V. 34, i. 6. – P. 484–490.

183. Helmstaedter, C. Introduction and first validation of EpiTrack Junior, a screening tool for the assessment of cognitive side effects of antiepileptic medication on attention and executive functions in children and adolescents with epilepsy / C. Helmstaedter, K. Schoof, T. Rossmann[et al.]. - Text: visual // *Epilepsy and Behavior*. – 2010. – V. 19, № 1. – P. 55–64.

184. Hemispheric lateralization of cognitive functions in children with centrotemporal spikes / N. Bedoin, V. Herbillon, I. Lamoury [et al.] – Text: visual // *Epilepsy and behavior*. – 2006. – V. 9, i. 2. – P. 268-274. doi: 10.1016/j.yebeh.2006.06.002.

185. Hippocampal region asymmetry assessed by 1H-MRS in rolandic epilepsy / S. Lundberg, J. Weis, O. Eeg-Olofsson, R. Raininko – Text: visual // *Epilepsia*. – 2003. – V. 44, i. 2. – P. 205-210. doi: 10.1046/j.1528-1157.2003.26802.

186. Holmes, G.L. Cognitive impairment in epilepsy: the role of network abnormalities / G.L. Holmes – Text : visual // *Epileptic disorders*. – 2015. – V. 17, i. 2. – P. 101-116. doi: 10.1684/epd.2015.0739.

187. Identical morphology of the rolandic spike-and-wave complex in different clinical entities / W. Van der Meij, G.H. Wieneke, A.C. van Huffelen [et al.] – Text : visual // *Epilepsia*. – 1993. – V. 34, i. 3. – P. 540-550.

188. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions / S.M. Zuberi [et al.] – Text : visual // *Epilepsia*. – 2022. – V. 63, i.6. – P.

1349-1397. doi: 10.1111/epi.17239.)

189. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions / N. Specchio, E.C. Wirrel, I.E. Scheffer [et al.] – Text : visual // *Epilepsia*. – 2022. – V. 63, i.6. – P. 1398-1442.

190. 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. – V. 58, i.4. – P. 512-521. DOI: 10.1111/epi.13709.

191. Impact of focal interictal epileptiform discharges on behaviour and cognition in children / P. Van Bogaert, C. Urbain, S. Galer [et al.] – Text : visual // *Neurophysiologie Clinique*. – 2012. – V. 42 (1-2). – P. 53-58.

192. Impact of interictal epileptiform discharges on brain network in self-limited epilepsy with centrottemporal spikes: A magnetoencephalography study / Y. Xu, Y. Wang, F. Xu [et al.] – Text : visual // *Brain and behavior*. – 2023. – V. 13, i. 6. – P. e3038. doi: 10.1002/brb3.3038.

193. Increased frequency of rolandic spikes in ADHD children / M. Holtmann, K. Becker, B. Kentner-Figura, M.H. Schmidt – Text: visual // *Epilepsia*. – 2003. – V. 44, i. 9. – P. 1241-1244. doi: 10.1046/j.1528-1157.2003.13403.

194. Introduction and first validation of EpiTrack Junior, a screening tool for the assessment of cognitive side effects of antiepileptic medication on attention and executive functions in children and adolescents with epilepsy / C. Helmstaedter, K. Schoof, T. Rossmann [et al.] – Text: visual // *Epilepsy and behavior*. – 2010. – V. 19, i.1. – P. 55-64. doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.06.042

195. Is Rolandic epilepsy associated with abnormal findings on cranial MRI? / J.L. Boxerman, K. Hawash, B. Bali [et al.] – Text: visual // *Epilepsy research*. – 2007. – V. 75, i. 2-3. – P. 180-5. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2007.06.001.

196. Kadish, N. E. Validation of a screening tool for attention and executive functions (EpiTrack Junior) in children and adolescents with absence epilepsy / N. E. Kadish, M. Baumann, J. Pietz [et al.]. - Text: visual // *Epilepsy and Behavior*. – 2013. –

V. 29, № 1. – P. 96–102.

197. Kim, E.H. Cognitive impairment in childhood onset epilepsy: up-to-date information about its causes / E.H. Kim, T.S. Ko – Text : visual // Korean Journal of Pediatrics. – 2016. – V. 59 , i.4. – P. 155-164.

198. Knezevic-Pogancev, M. Antiepileptic medication improves school success in children with focal epileptiform discharge without epileptic seizures / M. Knezevic-Pogancev // Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. – 2010. – V. 13. – P. 20-25.

199. Koutroumanidis, M. Panayiotopoulos syndrome: a common benign but underdiagnosed and unexplored early childhood seizure syndrome / M. Koutroumanidis – Text: visual // The British medical journal. – 2002. – V. 324. – P. 1228-1229.

200. Landau, W.M. Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children / W.M. Landau, F. Kleffner – Text : visual // Neurology. – 1957. – V. 7. – P. 523-530.

201. Lee, Y.J. The Clinical Spectrum of Benign Epilepsy with CentroTemporal Spikes: a Challenge in Categorization and Predictability / Y.J. Lee, S.K. Hwang, S. Kwon – Text: visual // Journal of epilepsy research. – 2017. – V. 30, i. 7. – P. 1-6. doi: 10.14581/jer.17001/

202. Linden, D.E. The p300: where in the brain is it produced and what does it tell us? / D.E. Linden – Text : visual // The Neuroscientist. – 2005. – V. 11, i.6. – P. 563-76. doi: 10.1177/1073858405280524.

203. Longitudinal stability of interictal spikes in benign epilepsy with centrotemporal spikes / J.R. Tenney, T. Glauser, M. Altaye – Text : visual // Epilepsia. – 2016. – V. 57, i. 5. – P. 805-811. doi: 10.1111/epi.13367.

204. Long-term follow-up of cognitive functions in patients with continuous spike-waves during sleep (CSWS) / L. Maltoni, A. Posar, A. Parmeggiani – Text: visual // Epilepsy and behavior. – 2016. – V. 60. – P. 211-217. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.04.006.

205. Long-term outcome after cognitive and behavioral regression in nonlesional epilepsy with continuous spike-waves during slow-wave sleep / C. Seegmüller, T. Deonna, C.M. Dubois [et al.] – Text: visual // Epilepsia. – 2012. – V. 53, i.6. – P. 1067-

1076. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03465.

206. Machine learning for detection of interictal epileptiform discharges / C. da Silva Lourenço, M.C. Tjepkema-Cloostermans, M. JAM van Putten – Text: visual // *Clinical neurophysiology*. – 2021. – V. 132, i. 7. – P. 1433-1443. doi: 10.1016/j.clinph.2021.02.403.

207. Magnetoencephalographic patterns of epileptiform activity in children with regressive autism spectrum disorders / J.D. Lewine, R. Andrews, M. Chez – Text: visual // *Pediatrics*. – 1999. - V. 104 (3 Pt 1). – P. 405-418. doi: 10.1542/peds.104.3.405.

208. McNally, M.A. Incidental rolandic spikes: long-term outcomes and impact of treatment / M.A. McNally, E.H. Kossoff – Text: visual // *Epilepsy and behavior*. – 2015. – V.43. – P. 135-138. doi: 10.1016/j.yebeh.2014.12.007.

209. Montenegro, M.A. Coexistence of childhood absence and rolandic epilepsy / M.A. Montenegro, M.M. Guerreiro – Text : visual // *Journal of child neurology*. – 2006. –Vol. 21, I.6. – P. 535–536.

210. Mula, M. Emerging drugs for focal epilepsy / M. Mula – Text: visual // *Expert opinion on emerging drugs*. – 2018. – V. 23, i. 3. – P. 243-249. doi: 10.1080/14728214.2018.1527903.

211. Nass, R. Autism and autistic epileptiform regression with occipital spikes / R. Nass, A. Gross, O. Devinsky – Text : visual // *Developmental Medicine and Child Neurology*. – 1998. – V.40, i.7 – P. 453–458.

212. Neuroanatomical Changes in Brain Structures Related to Cognition in Epilepsy: An Update / K. Saniya, B.G. Patil, M.D. Chavan [et al.] – Text: visual // *Journal of natural science, biology, and medicine*. - 2017. – V. 8, i. 2. – P. 139-143. doi: 10.4103/0976-9668.210016.

213. Neurocognitive effects and electrophysiological findings in ADHD and self-limiting centrottemporal spike wave epilepsy (SeLECTS) - A prospective tertiary care study / S.A. Orak, Ö. Bilaç, M. Polat [et al.] – Text: visual // *Epilepsy and behavior*. – 2024. – V. 157. – P. 109900. doi: 10.1016/j.yebeh.2024.109900

214. Neuropsychological and behavioral disorders screening program in new-onset childhood epilepsies. Preliminary results using child behavior checklist evaluation

/ F.I. Lecoanet, M. Gavanon, R. Abadie [et al.] – Text: visual // *European Journal of Paediatric Neurology*. – 2017. – № 21. – C. 107.

215. Neuropsychological and behavioral profiles of self-limited epileptic syndromes of childhood: a cross-syndrome comparison / M. Baggio, L. Toffoli, M. Da Rold [et al.] – Text : visual // *Child neuropsychology*. – 2022. – V. 28, i.7. – P. 878-902. doi: 10.1080/09297049.2022.2028754.

216. Neuropsychological development in children belonging to BECTS spectrum: long-term effect of epileptiform activity / M. Filippini, A. Boni, M. Giannotta, G. Gobbi – Text: visual // *Epilepsy and behavior*. – 2013. – V. 28, i. 3. – P. 504–511. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.06.016>

217. 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.H. Cross, J.A. French [et al.] – Text : visual // *Epilepsia*. – 2017. – V. 58, i.4. – P. 522-530. DOI: 10.1111/epi.13670

218. Oral language in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes / J.M. Teixeira, M.E. Santos, P. Oom – Text : electronic // *Epilepsy and behavior*. – 2020. – V. 111. – P. 107328. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107328.

219. Panayiotopoulos syndrome and diffuse paroxysms as the first EEG manifestation at clinical onset: A study of nine patients / R. Caraballo, M. Pasteris, E. Portuondo, S. Fortini – Text: visual // *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape*. – 2015. – V. 7, i. 2. – P. 1684-1689. doi: 10.1684/epd.2015.0740.

220. Panayiotopoulos, C.P. Benign childhood partial epilepsies: benign childhood seizure susceptibility syndromes / C.P. Panayiotopoulos – Text : visual // *Epilepsia*. – 2002. – V.43, i.4. – P. 33-36.

221. Papazian, O. Efecto de las descargas epileptiformes interictales sobre las funciones cognitivas en niños con epilepsia idiopática [The effect of interictal epileptiform discharges on cognitive function in children with idiopathic epilepsy] / O. Papazian, I. Alfonso, V. García-Galarreta – Text: visual // *Revista de neurología*. – 2003. – V. 36, i. 3. – P. 282-284.

222. Patry, G. Subclinical electrical status epilepticus induced by sleep in children

/ G. Patry, S. Lyagoubi, C.A. Tassinari – Text : visual // Archives of neurology. – 1971. – V. 24. – P. 242-252.

223. Polich, J. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b / J. Polich – Text : visual // Clinical neurophysiology. – 2007. – V. 118, i. 10. – P. 2128-2148. doi: 10.1016/j.clinph.2007.04.019.

224. Poor School Academic Performance and Benign Epilepsy with Centro-Temporal Spikes / L. Vetri, A. Pepi, M. Alesi, [et al.] – Text : visual // Behavioral sciences (Basel, Switzerland). – 2023. – V.13, i.2. – P. 106. doi: 10.3390/bs13020106.

225. Precise characterization and classification of benign focal epileptiform discharges of childhood / P. Kellaway, R.A. Hrachovy, JD. Jr. Frost, T. Zion – Text : visual // Epilepsia. – 1983. – V. 24, i.3. – P. 286-293.

226. Relationship between brain activity, cognitive function, and sleep spiking activation in new-onset self-limited epilepsy with centrottemporal spikes / Y. Li, Y. Li, J. Sun [et al.] – Text : electronic // Frontiers in neurology. – 2022. – V. 13. – P. 956838. doi: 10.3389/fneur.2022.956838

227. Review of Network and Computer Analysis of Epileptiform Discharge Free EEG to Characterize and Detect Epilepsy / C. West, W. Woldman, K. Oak [et al.] – Text: visual // Clinical EEG and neuroscience. – 2022. – V. 53, i. 1. – P. 74-78. doi: 10.1177/15500594211008285.

228. Rolandic spikes increase impulsivity in ADHD - a neuropsychological pilot study / M. Holtmann, A. Matei, U. Hellmann [et al.] – Text: visual // Brain and development. – 2006. – V. 28, i.10. – P. 633-640. doi: 10.1016/j.braindev.2006.04.007

229. Rolandic spikes: A benign epileptiform pattern or a marker of risk? / Chabran [et al.] – Text : visual // Neurophysiologie Clinique. – 2019. – V. 49, i.4. – P. 281–288. DOI: 10.1016/j.neucli.2019.07.090.

230. Schwab R.S. A method of measuring consciousness in Petit Mal epilepsy / R.S. Schwab – Text : visual // The Journal of Nervous and Mental Disease. – 1939. – V. 89. – P. 690-691.

231. Screening of attention and executive functions in pediatric patients at a tertiary epilepsy center / L.E. Hauger, M.I. Lossius, K.M. Aaberg [et al.] – Text: visual //

European journal of paediatric neurology. – 2023. – V. 46. – P. 35-41.

232. Selective cognitive impairment during focal and generalized epileptiform EEG activity / J.H. Aarts, C.D. Binnie, A.M. Smit, A.J. Wilkins – Text: visual // Brain. – 1984. – V. 107 (Pt 1). – P. 293-308. doi: 10.1093/brain/107.1.293.

233. Self-Limited Epilepsy with Centrotemporal Spikes in Younger Ages: Worse but Real! / F. Donbaloğlu, M.S. Yanartaş, C. Tsakir [et al.] – Text: visual // Annals of Indian Academy of Neurology. – 2025. – V. 28, i.5. – P. 699-704. doi: 10.4103/aian.aian_466_25.

234. Sequential occurrence of benign partial epilepsy and childhood absence epilepsy in three patients / A. Gambardella, U. Aguglia, R. Guerrini [et al.] – Text : visual // Brain and development. – 1996. – V.18, i.3. – P. 212-215. doi: 10.1016/0387-7604(95)00133-6.

235. Sheth, R. D. Rolandic epilepsy and cortical dysplasia: MRI correlation of epileptiform discharges / R.D. Sheth, A.R. Gutierrez, J.E. Riggs – Text : visual // Pediatric neurology. – 1997. – V. 17, i. 2. – P. 177-179. doi: 10.1016/s0887-8994(97)00038-6.

236. Síndrome X frágil y epilepsia [Fragile X syndrome and epilepsy] / R. Ribacoba Montero, J. Salas Puig, J. Fernández Toral [et al.] – Text: visual // Neurologia. – 1995. – V. 10, i. 2. 0 P. 70-75.

237. Sleep EEG and developmental dysphasia: lack of a consistent relationship with paroxysmal EEG activity during sleep / C. Duvelleroy-Hommet, C. Billard, B. Lucas [et al.] – Text: visual // Neuropediatrics. – 1995. – V. 26, i.1. – P. 14–18.

238. Systematically altered connectome gradient in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: Potential effect on cognitive function / J. Hu, G. Chen, Z. Zeng [et al.] – Text : electronic // NeuroImage. Clinical. – 2024. – V. 43. – P. 103628. doi: 10.1016/j.nicl.2024.103628.

239. Text integration processes in children with Childhood Epilepsy with Centro-Temporal Spikes / G. Francey, N. Currie, A. Lew [et al.] – Text : visual // Epilepsy research. – 2023. – V. 192. – P. 107136. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2023.107136.

240. The attention networks in benign epilepsy with centrotemporal spikes: A long-term follow-up study / L. Wu, X. Yang, X. Wang [et al.] – Text : visual // Journal of

clinical neuroscience. – 2021. – V. 88. – P. 22-27. doi: 10.1016/j.jocn.2021.03.022

241. The diagnostic yield of a first EEG in children with suspected epilepsy: A retrospective age-related comparison between awake and sleep recordings / G. Gustafsson, A. Broström, E. Svanborg [et al.] – Text: visual // Clinical neurophysiology practice. – 2025. – V. 8, i. 10. – P. 181-187. doi: 10.1016/j.cnp.2025.05.002.

242. The natural history of seizures and neuropsychiatric symptoms in childhood epilepsy with centrottemporal spikes (CECTS) / E.E. Ross, S.M. Stoyell, M.A. Kramer [et al.] – Text : electronic // Epilepsy and behavior. – 2020. – V. 103(Pt A). – P. 106437. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.07.038.

243. Timing matters: impact of anticonvulsant drug treatment and spikes on seizure risk in benign epilepsy with centrottemporal spikes / W. Xie, E.E. Ross, M.A. Kramer, [et al.] – Text : visual // Epilepsia open. – 2018. – V. 3, i. 3. – P. 409-417. doi: 10.1002/epi4.12248

244. Treatment of interictal epileptiform discharges can improve behavior in children with behavioral problems and epilepsy / R.M. Pressler, R.O. Robinson, G.A. Wilson, C.D. Binnie – Text: visual // The Journal of pediatrics. – 2005. – V. 146, i. 1. – P. 112-117. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.08.084.

245. Tuchman, R. Autism and social cognition in epilepsy: implications for comprehensive epilepsy care / R. Tuchman – Text: visual // Current opinion in neurology. – 2013. – V. 26, i. 2. – P. 214-218. doi: 10.1097/WCO.0b013e32835ee64f.

246. Two epileptic syndromes, one brain: childhood absence epilepsy and benign childhood epilepsy with centrottemporal spikes / C. Cerminara, A. Coniglio, N. El-Malhany [et al.] – Text : visual // Seizure. – 2012. – V. 21, i. 1. – P. 70-74. doi: 10.1016/j.seizure.2011.09.005.

247. Typical benign epilepsy potentials in childhood (Rolandic spikes)– neurobiological and neuropsychological symptoms and their clinical significance in child and adolescent psychiatry / M. Holtmann, K. Becker, M. el-Faddagh, M.N. Schmidt – Text : visual // Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie. – 2004. – V. 32, i.2. – P. 117-29.

248. Van Bogaert, P. Epileptic encephalopathy with continuous spike-waves

during slow-wave sleep including Landau-Kleffner syndrome: what determines the outcome? / P. Van Bogaert – Text: visual // Outcome of childhood epilepsies / W.F. Arts, A. Arzimanoglou, O.F. Brouwer, C. Camfield, P. Camfield – Montrouge: John Libbey Eurotext, 2013. – P. 141-148.

249. Wendorff, J. Cognitive disturbances in rolandic epilepsy—correlation with electroencephalographic patterns / J. Wendorff, J. Przygocka, B. Juchniewicz – Text : visual // Przegląd lekarski. – 2006. – V.63. – S. 1. – P. 14-17.

250. Wirrell, E.C. Do children with benign rolandic epilepsy have a higher prevalence of migraine than those with other partial epilepsies or nonepilepsy controls? / E.C. Wirrell, L.D. Hamiwka – Text : visual // Epilepsia. – 2006. – V. 47, i. 10. – P. 1674-1681. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00639.

251. Wolff, M. Epilepsy in children with periventricular leukomalacia: outcome is related to lesion pattern and type of epileptiform activity in the EEG / Wolff M., Zurcher C., Krageloh-Mann I. // 7th European Congress on Epileptology. – Helsinki, 2006. – P. 192.

252. Zanaboni, M.P. Systematic review of executive functions in children with self-limited epilepsy with centrotemporal spikes / M.P. Zanaboni, C. Varesio, L. Pasca [et al.]. - Text: visual // Epilepsy and Behavior. – 2021. – V. 123. – P. 108254