



КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИИ

У. ЭЛМИ, В.А. ЖАДНОВ, О.В. ЕВДОКИМОВА, Р.А. ЗОРИН, А.О. БУРШИНОВ, Г.А. ЛЕОНОВ

*Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования
«Рязанский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова» Министерства здравоохранения России, ул. Высоковольтная, д.9, г. Рязань, 390026, Россия,
e-mail: neurology.rzgmu@mail.ru*

Аннотация. Фармакорезистентная эпилепсия представляет собой неблагоприятный вариант течения заболевания, характеризующийся снижением качества жизни и социальной стигматизацией. **Цель исследования:** выявить изменения спектральных характеристик и межполушарной когерентности электроэнцефалограммы, проанализировать наиболее значимые корреляции между клиническими и электроэнцефалографическими характеристиками у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией и с ремиссией приступов при разных функциональных состояниях. **Материалы и методы исследования.** Было исследовано 60 пациентов с диагнозом эпилепсия, распределенные на 2 группы: 30 пациентов с фармакорезистентной эпилепсией и 30 пациентов с ремиссией приступов. Проводилось клиническое исследование и оценка спектральных характеристик электроэнцефалограмм, а также корреляций между параметрами. **Результаты и их обсуждение.** У больных с фармакорезистентной эпилепсией преобладали структурный вариант эпилепсии и фокальные приступы, отмечалось более раннее начало заболевания, высокая частота приступов. Было выявлено снижение спектральной мощности α -ритма в группе больных с фармакорезистентной эпилепсией, по сравнению с пациентами с ремиссией приступов в разных функциональных состояниях, коррелирующее с клиническими особенностями заболевания. Были выявлены многочисленные корреляции между параметрами спектральной мощности α -ритма и межполушарной когерентности во многих отведениях в разных функциональных состояниях, в то время как у пациентов с ремиссией приступов подобные корреляции отсутствовали или были единичными. **Заключение.** Взаимосвязь клинических и электроэнцефалографических параметров у больных с фармакорезистентной эпилепсией отражают неблагоприятное течение заболевания и связаны с длительностью болезни и частотой приступов. Многочисленные внутрисистемные корреляции между параметрами электроэнцефалографии могут указывать на высокую степень сопряжения во взаимодействии нейрофизиологических механизмов и ограничение функциональных резервов обеспечения деятельности у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией.

Ключевые слова: фармакорезистентная эпилепсия, спектральная мощность, электроэнцефалография, корреляционный анализ.

CLINICAL AND ELECTROENCEPHALOGRAPHIC FEATURES OF THE DRUG-RESISTANT EPILEPSY

O. ELMI, O.V. EVDOKIMOVA, V.A. ZHADNOV, R.A. ZORIN, A.O. BURSHINOV, G.A. LEONOV

*Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov
Vysokovoltynaya Str., 9, Ryazan, 390026, Russia, e-mail: neurology.rzgmu@mail.ru*

Abstract. Drug-resistant epilepsy is an unfavorable variant of the course of the disease, characterized by a decrease in the quality of life and social stigmatization. **The purpose of the study** was to identify changes in the spectral characteristics and interhemispheric coherence of the electroencephalogram, to analyze the most significant correlations between clinical and electroencephalographic characteristics in patients with drug-resistant epilepsy and remission of seizures under different functional conditions. **Materials and research methods.** 60 patients with a diagnosis of epilepsy were studied, divided into 2 groups: 30 patients with drug-resistant epilepsy and 30 patients with remission of seizures. A clinical study and evaluation of the spectral characteristics of electroencephalograms, as well as correlations between parameters, were carried out. **Results and its discussion.** In patients with drug-resistant epilepsy, the structural variant of epilepsy and focal seizures prevailed, an earlier onset of the disease and a high frequency of seizures were noted. A decrease in the spectral power of the α -rhythm was found in the group of patients with drug-resistant epilepsy, compared with patients with remission of seizures in different functional states, which correlated with the clinical features of the disease. Numerous correlations were found between the parameters of the spectral power of the α -rhythm and

interhemispheric coherence in many leads in different functional states, while in patients with seizure remission, such correlations were absent or were single. **Conclusion.** The relationship of clinical and electroencephalographic parameters in patients with drug-resistant epilepsy reflects the unfavorable course of the disease and is associated with the duration of the disease and the frequency of seizures. Numerous intrasystemic correlations between electroencephalography parameters may indicate a high degree of conjugation in the interaction of neurophysiological mechanisms and limited functional reserves for ensuring activity in patients with drug-resistant epilepsy.

Key words: drug resistant epilepsy, spectral power, electroencephalography, correlation analysis.

Фармакорезистентной называется эпилепсия, при которой применением современной адекватной терапии не удается достичь контроля над припадками или такой контроль достигается «ценой» ухудшения качества жизни, а, следовательно, и социальной адаптации пациентов [4]. *Фармакорезистентная эпилепсия* (ФРЭ) встречается в среднем в 30% всех случаев эпилепсии. В Российской Федерации в 2014г. насчитывалось, по крайней мере, 38 тысяч больных ФРЭ в возрасте от 14 лет и старше [6].

Многочисленные факторы риска развития ФРЭ включают широкий спектр клинических, электрофизиологических, нейровизуализационных параметров. Наиболее значимыми клиническими предикторами ФРЭ являются раннее начало, длительный стаж болезни, большое количество, высокая частота приступов, симптоматический структурный вариант эпилепсии, изменения в неврологическом статусе [5, 13].

ЭЭГ у больных с эпилепсией широко используется для выявления как интериктальной эпилептиформной активности, так и иктальных эпилептиформных феноменов, что дает важную информацию для определения клинико-электроэнцефалографического синдрома. Аномальная интериктальная ЭЭГ является значимым предиктором в развитии ФРЭ [11, 17]. ЭЭГ-маркерами фармакорезистентности могут быть генерализованные спайк-волновые разряды во сне, последовательности генерализованных полиспайков в бодрствовании [12]. Резистентность к приступам коррелирует с такими изменениями интериктальной ЭЭГ, как замедление основного коркового ритма и увеличение патологической синхронизации [3]. При фокальной лобной эпилепсии диффузное замедление основного ритма связано с большей частотой приступов, выраженностью когнитивных нарушений [2, 8]. Спектральные характеристики ЭЭГ, такие как мощность α -ритма, особенности его пространственного распределения, имеют корреляты с клиническими особенностями эпилепсии, прогнозом заболевания [14].

Гиперсинхронизация активности головного мозга, типичная для больных с эпилепсией, отражается в повышении когерентности, особенно в δ - и θ -диапазонах, увеличением количества межполушарных контактов [1, 15, 16]. Клинические особенности эпилепсии, такие как наличие зоны судорожной активности в медиальной височной доле, длительное течение эпилепсии, могут коррелировать с изменениями когерентности ЭЭГ [9, 10]. Признаком разрушения нормальных функциональных связей в пораженном полушарии может считаться снижение когерентности на стороне эпилептического очага между разными областями мозга в диапазонах θ - и α -ритмов [7].

Цель исследования – выявление изменения спектральной мощности и межполушарной когерентности ЭЭГ, а также анализ наиболее значимые корреляций между клиническими и электроэнцефалографическими характеристиками у пациентов с ФРЭ и с ремиссией приступов при разных функциональных состояниях.

Материалы и методы исследования. Клинико-нейрофизиологическое исследование проводилось на базе противэпилептического кабинета «Региональной больницы Бизерта». В исследование были включены 60 пациентов с диагнозом эпилепсия, распределенные на 2 группы:

1. 30 пациентов с ФРЭ в возрасте от 20 до 69 лет, средний возраст 38,53 лет, 20 мужчин и 10 женщин;
2. 30 пациентов с ремиссией приступов в возрасте от 20 до 75 лет, средний возраст 39,37 лет, 13 мужчин и 17 женщин.

Всем пациентам было проведено клиническое исследование с оценкой типа приступов, формы эпилепсии, оценивались длительность заболевания, возраст первого приступа, средняя частота приступов, количество применяемых *противоэпилептических препаратов* (ПЭП).

ЭЭГ осуществлялась на 19-канальном цифровом электроэнцефалографе «Нейрософт» с монтажом электродов по схеме «10-20» с референтными электродами на ушах. Частотная полоса составляла от 0,5 до 75 Гц. В ходе исследования регистрировалась ЭЭГ в фоновом состоянии, в течение 3-минутной гипервентиляционной пробы и в течение 2 минут после нее. Для анализа использовались фрагменты без артефактов и эпилептиформной активности. Проводился оценка спектральной мощности α -ритма ЭЭГ по каждому отведению и коэффициента межполушарной когерентности, расчёт коэффициента кросс-корреляции для межполушарных монтажей в целом для ЭЭГ.

Для характеристики подгрупп пациентов применялись *медиана* (Me), *верхняя квартиль* (UQ), *нижняя квартиль* (LQ). *Непараметрический критерий Манна-Уитни* (U) использовался для попарного сравнения выборок, а ранговый коэффициент корреляции Спирмена – для корреляционного анализа. Статистически достоверными считались различия и корреляции при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. У больных с ФРЭ отмечался более ранний дебют приступов, чем у пациентов с ремиссией приступов (23,67±11,80 и 32,8±15,25 лет соответственно, $p < 0,05$), большая длительность заболевания (13,6±5,95 и 7,17±4,11 лет соответственно, $p < 0,001$) и частота приступов в месяц

до коррекции лечения ($7,3 \pm 1,39$ и $3,0 \pm 0,91$ соответственно, $p < 0,001$). Количество принимаемых ПЭП было достоверно больше в группе пациентов с ФРЭ ($2,033 \pm 0,35$ и $1,067 \pm 0,05$ соответственно, $p < 0,001$). После терапии ПЭП в течение как минимум 1 года частота приступов в группе ФРЭ достоверно не изменилась, в контрольной группе у всех больных отмечалась ремиссия.

Больные с ФРЭ отличались от пациентов с ремиссией структурой приступов: у них преобладали фокальные приступы с нарушением сознания (23 пациента), в том числе вторично-генерализованные (11 пациентов). В группе пациентов с ремиссией приступов у большинства пациентов отмечались генерализованные приступы, только у одного пациента были зарегистрированы фокальные приступы. У пациентов с ФРЭ чаще отмечался структурный вариант эпилепсии (у 24 пациентов), в группе больных с ремиссией приступов структурных изменений в головном мозге выявлено не было.

В табл. 1 представлены показатели спектральной мощности α -ритма ЭЭГ пациентов с различным течением эпилепсией в фоновом состоянии и в ходе проведения гипервентиляционной пробы, продемонстрировавшие достоверные различия между группами.

Таблица 1

Мощность α -ритма ЭЭГ (мкВ^2) в группах больных эпилепсией

Отведения ЭЭГ	ФРЭ			Ремиссия приступов			U	p
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
Фоновое состояние								
O2-O1	23	9	41	40	18	92	313,0	0,044
O1-T5	33	16	67	67	29	113	305,5	0,033
Гипервентиляция								
F8-F4	42	15	60	52	27	95	298,5	0,026
T6-P4	29	13	52	46	28	77	303,5	0,031
O2-O1	23	9	41	40	18	92	305,5	0,033
O1-T5	33	16	67	67	29	113	293,5	0,021
После гипервентиляции								
T6-P4	19	11	34	35	21	51	313,5	0,044
O2-O1	19	8	34	35	16	53	313,5	0,044

Таблица 2

Корреляции клинических характеристик больных эпилепсией и показателей спектральной мощности α -ритма (S) в фоновом состоянии и при гипервентиляционной пробе ($p < 0,05$) у больных с ФРЭ

Параметры	Коеф. Спирмена
Фоновое состояние	
Длительность заболевания – S CZ-C3	-0,385
Длительность заболевания – S P4-PZ	-0,424
После гипервентиляции	
Длительность заболевания – S CZ-PZ	-0,379
Длительность заболевания – S FPI-F7	-0,478
Гипервентиляция	
Частота приступов – S F8-F4	-0,393
Частота приступов – S F4-FZ	-0,365
Частота приступов – S T6-P4	-0,381
Частота приступов – S PZ-P3	-0,366

Была выявлена достоверно меньшая спектральная мощность α -ритма в группе больных ФРЭ по сравнению с группой пациентов с ремиссией, как в фоновом состоянии так и при гипервентиляции и после нее, прежде всего, в затылочно-височных отведениях.

Достоверных различий параметра межполушарной когерентности между группами пациентов, как в фоновом состоянии, так и в ходе проведения гипервентиляционной пробы выявлено не было. При исследовании функции кросс-корреляции было выявлено повышение коэффициента кросс-корреляции в отведениях O1-O2 у больных с ФРЭ по сравнению с группой контроля (0,24 и 0,16 соответственно, $U = 311,5$, $p < 0,05$), что свидетельствует о увеличении степени связи процессов в данных отделах мозга.

Результаты анализа линейных корреляций между клиническими характеристиками пациентов с ФРЭ и показателями спектральной мощности α -ритма ЭЭГ приведен в табл. 2.

У пациентов с ремиссией приступов мы не выявили достоверных корреляций между клиническими характеристиками и параметрами спектральной мощности α -ритма как в фоновом состоянии, так и при гипервентиляционной пробе. У больных с ФРЭ были выявлены отрицательные корреляции между длительностью заболевания и параметрами спектральной мощности α -ритма ЭЭГ, в основном в передних и центральных отведениях, в фоновом состоянии и после гипервентиляции, а также отрицательные корреляции между частотой приступов и спектральной мощностью α -ритма ЭЭГ в отведениях F8-F4, F4-FZ, T6-P4 и PZ-P3

Для выявления особенностей внутрисистемных связей в обеих группах пациентов в фоновом состоянии и в ходе проведения гипервентиляционной пробы был проведен анализ парных линейных корреляций между показателями спектральной мощности α -ритма ЭЭГ и межполушарной когерентности (табл. 3).

Таблица 3

Корреляции между параметрами спектральной мощности α -ритма (S) и межполушарной когерентности (Cog) ЭЭГ у больных с эпилепсией в фоновом состоянии и при гипервентиляционной пробе

Отведения	ФРЭ		Ремиссия приступов	
	К. Спирмена	<i>p</i>	К. Спирмена	<i>p</i>
Фоновое состояние				
<i>S F8-F4 - Cog O1-O2</i>	0,363	0,049	-0,105	0,582
<i>S T4-C4 - Cog O1-O2</i>	0,406	0,026	-0,118	0,341
<i>S F3-F7 - Cog O1-O2</i>	0,401	0,028	0,003	0,986
<i>S C3-T3 - Cog P3-P4</i>	0,365	0,047	-0,092	0,629
<i>S T6-P4 - Cog O1-O2</i>	0,428	0,018	-0,228	0,225
<i>S P3-T5 - Cog O1-O2</i>	0,474	0,008	-0,190	0,315
<i>S T6-O2 - Cog O1-O2</i>	0,490	0,006	-0,225	0,231
Гипервентиляция				
<i>S P3-T5 - Cog P3-P4</i>	0,423	0,020	-0,096	0,613
<i>S T6-P4 - Cog P3-P4</i>	0,404	0,027	-0,081	0,671
<i>S T4-C4 - Cog P3-P4</i>	0,414	0,023	-0,093	0,624
<i>S T6-O2 - Cog P3-P4</i>	0,523	0,003	0,075	0,695
<i>S O1-T5 - Cog P3-P4</i>	0,541	0,002	0,147	0,438
<i>S O1-T5 - Cog F3-F4</i>	-0,246	0,191	0,436	0,016
После гипервентиляции				
<i>S FP2-F8 - Cog F3-F4</i>	-0,074	0,696	-0,377	0,040
<i>S T4-T6 - Cog P3-P4</i>	0,362	0,049	-0,166	0,382
<i>S T6-O2 - Cog FP1-FP2</i>	-0,367	0,046	0,100	0,601
<i>S P4-O2 - Cog FP1-FP2</i>	-0,381	0,038	0,201	0,287
<i>S P4-O2 - Cog O1-O2</i>	0,363	0,049	-0,244	0,193
<i>S FP1-F7 - Cog FP1-FP2</i>	-0,387	0,035	-0,104	0,585
<i>S F7-T3 - Cog FP1-FP2</i>	-0,365	0,047	0,156	0,411
<i>S F7-T3 - Cog O1-O2</i>	0,338	0,068	-0,383	0,037
<i>S T3-T5 - Cog FP1-FP2</i>	-0,361	0,049	-0,054	0,778

У пациентов с ФРЭ в фоновом состоянии отмечались достоверные положительные корреляции между параметрами спектральной мощности α -ритма ЭЭГ и межполушарной когерентности во многих отведениях, в то время как у пациентов с ремиссией приступов корреляции между этими параметрами не было. При гипервентиляции сохраняется подобная тенденция. После гипервентиляции структура корреляций меняется: у больных с ФРЭ преобладают отрицательные корреляции между спектральной мощностью α -ритма ЭЭГ и межполушарной когерентностью. У пациентов с ремиссией приступов достоверные корреляции между параметрами спектральной мощности α -ритма и межполушарной когерентности при гипервентиляции и после нее единичны.

Проведенное исследование продемонстрировало, что наиболее значимые клинические предикторы ФРЭ соответствуют описанным в многочисленных литературных источниках и определяются, прежде всего, типом эпилепсии, ранним началом и высокой частотой приступов. Спектральная мощность α -ритма при ФРЭ оказались достоверно ниже, чем у пациентов с ремиссией приступов, причем распространенность подобных изменений увеличивается при функциональной нагрузке при проведении гипервентиляции.

Наибольший интерес представляет наличие корреляций между длительностью заболевания, высокой частотой приступов со снижением спектральной мощности α -ритма ЭЭГ, в основном, в передних и центральных отведениях у больных ФРЭ. Заслуживает внимание наличие значительного количества корреляционных связей между параметрами спектральной мощности α -ритма и межполушарной когерентности у больных с ФРЭ, характер которых меняется в ходе проведения гипервентиляционной пробы, в то время как у пациентов с ремиссией приступов такие корреляции единичны.

Заключение. У больных с ФРЭ снижение спектральной мощности α -ритма может использоваться как показатель неблагоприятного течения заболевания, коррелирующий с длительностью болезни и частотой приступов [14]. Большое число электроэнцефалографических корреляций у пациентов фармакорезистентной эпилепсией, по сравнению с пациентами в ремиссии, что может отражать региональное и диффузное (в том числе в рамках вторичной билатеральной синхронизации) замедление основного ритма в данной группе [17]. Многочисленные внутрисистемные связи электроэнцефалографических параметров у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией может указывать на высокую степень сопряжения нейрофизиологических механизмов, а нарушение их динамики отражает ограничение функциональных резервов обеспечения деятельности [3, 8].

Литература

1. Докукина Т.В., Мисюк Н.Н., Ключев А.П. Картирование показателей когерентности ЭЭГ при эпилепсии // Вестн. клинич. нейрофизиологии. 2015. № 3. С. 6–14.
2. Зорин Р.А., Медведева Ю.И., Жаднов В.А. Определение результативности деятельности у больных с фокальной эпилепсией на основании ЭЭГ и вариабельности сердечного ритма // Вестник новых медицинских технологий. 2019. Т. 26, №1. С. 5–9.
3. Зорин Р.А., Медведева Ю.И., Курепина И.С. Распределение физиологических ресурсов и эффективность целенаправленной деятельности у больных эпилепсией // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2018. Т. 26, №3. С. 369–379. DOI:10.23888/PAVLOVJ2018263369-379.
4. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. Второе издание. М.: БИНОМ, 2019. 132 с.
5. Котов А.С., Фирсов К.В. Фармакорезистентная эпилепсия: Руководство для врачей. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2022.
6. Лебедева В.А., Карлов В.А., Белоусова Е.Д. Сопровождение экспертного совета по эпилептологии «Трудности в лечении пациентов с эпилепсией в России» // Журнал неврологии и психиатрии. 2014. № 4, вып. 2. С. 89–96.
7. Мельникова, Т.С., Железнова Е.В. Межполушарные связи симметричных корковых зон по данным когерентного анализа электроэнцефалограммы у женщин с эпилепсией // Доктор.Ру. 2018. №1(145). С. 44–47.
8. Миранда А.А., Зорин Р.А., Жаднов В.А. Прогнозирование развития эпилептического синдрома у больных с опухолями головного мозга на основе комплекса нейрофизиологических показателей и логит-регрессионного анализа // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2017. Т. 25, №2. С. 223–236. DOI: 10.23888/PAVLOVJ2017223-236.
9. Bernabei J.M., Sinha N., Arnold T.C. Normative intracranial EEG maps epileptogenic tissues in focal epilepsy // Brain. 2022. Vol. 145(6). P. 1949–1961. DOI: 10.1093/brain/awab480.
10. Espinosa A., Andrzejak R.G. Phase irregularity: A conceptually simple and efficient approach to characterize electroencephalographic recordings from epilepsy patients // Physical Review E. 2022. Vol. 105(3-1). P. 034212. DOI: 10.1103/PhysRevE.105.034212.
11. Kalilani L., Sun X., Pelgrims B. The epidemiology of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis // Epilepsia. 2018. Vol. 59(12). P. 2179–2193. DOI: 10.1111/epi.14596/
12. Kamitak B.K., Janmohamed M., Kandula P. Clinical and EEG factors associated with antiseizure medication resistance in idiopathic generalized epilepsy // Epilepsia. 2022. Vol. 63(1). P. 150–161. DOI: 10.1111/epi.17104.
13. Sultana B., Panzini M.A., Carpentier A.V. Incidence and Prevalence of Drug-Resistant Epilepsy: A Systematic Review and Meta-analysis // Neurology. 2021. Vol. 96(17). P. 805–817. DOI: 10.1212/WNL.00000000000011839.
14. Varatharajah Y., Berry B., Joseph B. Characterizing the electrophysiological abnormalities in visually reviewed normal EEGs of drug-resistant focal epilepsy patients // Brain Commun. 2021. Vol. 3(2). fcab102. DOI: 10.1093/braincomms/fcab102.
15. Khadartsev A.A., Zilov V.G., Eskov V.M., Ilyashenko L.K. New effect in physiology of human nervous muscle system // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2019. Т. 167. № 4. С. 419–423.
16. Khadartsev A.A., Zilov V.G., Kitanina K.Y., Eskov V.V., Ilyashenko L.K. Examination of statistical instability of electroencephalograms // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2019. Т. 168. № 1. С. 5–9.
17. Wang B., Han X., Yang S. An integrative prediction algorithm of drug-refractory epilepsy based on combined clinical-EEG functional connectivity features // J Neurol. 2022. Vol. 269(3). P. 1501–1514. DOI: 10.1007/s00415-021-10718-z.

References

1. Dokukina TV, Misjuk NN, Kljuev AP. Kartirovanie pokazatelej kogerentnosti JeJeG pri jepilepsii [Mapping of EEG coherence indicators in epilepsy]. *Vestn. klinich. neyrofiziologii*. 2015;3:6-14. Russian.
2. Zorin RA, Medvedeva JuI, Zhadnov VA. Opredelenie rezul'tativnosti dejatel'nosti u bol'nyh s fokal'noj jepilepsiej na osnovanii JeJeG i variabel'nosti serdechnogo ritma [Determination of performance in patients with focal epilepsy based on EEG and heart rate variability]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologii*. 2019;26(1):5-9. Russian.
3. Zorin RA, Medvedeva JuI, Kurepina IS. Raspredelenie fiziologicheskikh resursov i jeffektivnost' celenapravlennoj dejatel'nosti u bol'nyh jepilepsiej [Distribution of physiological resources and effectiveness of purposeful activity in patients with epilepsy]. *Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. 2018;26(3):369-79. DOI:10.23888/PAVLOVJ2018263369-379. Russian.
4. Karlov VA. Jepilepsija u detej i vzroslyh zhenshhin i muzhchin [Epilepsy in children and adult women and men. A guide for doctors. Second edition]. *Rukovodstvo dlja vrachej*. Vtoroe izdanie. Moscow: BINOM; 2019. Russian.
5. Kotov AS, Firsov KV. Farmakorezistentnaja jepilepsija: Rukovodstvo dlja vrachej [Pharmacoresistant epilepsy: A guide for doctors]. M.: OOO «Medicinskoe informacionnoe agentstvo»; 2022. Russian.
6. Lebedeva VA, Karlov VA, Belousova ED. Soveshhanie jekspertnogo soveta po jepileptologii «Trudnosti v lechenii pacientov s jepilepsiej v Rossii» [Meeting of the expert Council on epileptology "Difficulties in the treatment of patients with epilepsy in Russia"]. *Zhurnal nevrologii i psihatrii*. 2014;4(2):89-96. Russian.
7. Mel'nikova, TS, Zheleznova EV. Mezhpolutsharnye svjazi simmetrichnyh korkovyh zon po dannym kogerentnogo analiza jelektrojencefalogrammy u zhenshhin s jepilepsiej [Hemispheric connections of symmetrical cortical zones according to coherent analysis of electroencephalogram in women with epilepsy]. *Doktor.Ru*. 2018;1(145):44-47. Russian.
8. Miranda AA, Zorin RA, Zhadnov VA. Prognozirovanie razvitiya jepilepticheskogo sindroma u bol'nyh s opuholjami golovnogo mozga na osnove kompleksa neyrofiziologicheskikh pokazatelej i logit-regressionnogo analiza [Forecasting the development of epileptic syndrome in patients with brain tumors based on a complex of neurophysiological indicators and logit-regression analysis]. *Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. 2017;25(2):223-6. DOI: 10.23888/PAVLOVJ2017223-236. Russian.
9. Bernabei JM, Sinha N, Arnold TC. Normative intracranial EEG maps epileptogenic tissues in focal epilepsy. *Brain*. 2022;145(6):1949-61. DOI: 10.1093/brain/awab480.
10. Espinosa A, Andrzejak RG. Phase irregularity: A conceptually simple and efficient approach to characterize electroencephalographic recordings from epilepsy patients. *Physical Rev E*. 2022;105(3-1):034212. DOI: 10.1103/PhysRevE.105.034212.
11. Kalilani L, Sun X, Pelgrims B. The epidemiology of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2018;59(12):2179-93. DOI: 10.1111/epi.14596/
12. Kamitak BK, Janmohamed M, Kandula P. Clinical and EEG factors associated with antiseizure medication resistance in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia*. 2022;63(1):150-61. DOI: 10.1111/epi.17104.
13. Sultana B, Panzini MA, Carpentier AV. Incidence and Prevalence of Drug-Resistant Epilepsy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology*. 2021;96(17):805-17. DOI: 10.1212/WNL.00000000000011839.
14. Varatharajah Y, Berry B, Joseph B. Characterizing the electrophysiological abnormalities in visually reviewed normal EEGs of drug-resistant focal epilepsy patients. *Brain Commun*. 2021;3(2):102. DOI: 10.1093/braincomms/fcab102.
15. Khadartsev AA, Zilov VG, Eskov VM, Ilyashenko LK. New effect in physiology of human nervous muscle system. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2019;167(4):419-23.
16. Khadartsev AA, Zilov VG, Kitanina KY, Eskov VV, Ilyashenko LK. Examination of statistical instability of electroencephalograms. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2019;168(1):5-9.
17. Wang B, Han X, Yang S. An integrative prediction algorithm of drug-refractory epilepsy based on combined clinical-EEG functional connectivity features. *J Neurol*. 2022;269(3):1501-14. DOI: 10.1007/s00415-021-10718-z.

Библиографическая ссылка:

Элми У., Жаднов В.А., Евдокимова О.В., Зорин Р.А., Буршинов А.О., Леонов Г.А. Клинические и электроэнцефалографические особенности фармакорезистентной эпилепсии // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2023. №3. Публикация 1-9. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-3/1-9.pdf> (дата обращения: 20.06.2023). DOI: 10.24412/2075-4094-2023-3-1-9. EDN JPJYDY*

Bibliographic reference:

Elmi O, Evdokimova OV, Zhadnov VA, Zorin RA, Burshinov AO, Leonov GA. Klinicheskie i jelektrojencefalograficheskie osobennosti farmakorezistentnoj jepilepsii [Clinical and electroencephalographic features of the drug-resistant epilepsy]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2023 [cited 2023 June 20];3 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-3/1-9.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2023-3-1-9. EDN JPJYDY*
* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-3/e2023-3.pdf>

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после загрузки полной версии журнала в eLIBRARY