

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Миранда А.А., Зорин Р.А., Жаднов В.А., 2017

УДК 616.831-006.6

DOI:10.23888/PAVLOVJ20172223-236

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОГО СИНДРОМА
У БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА НА ОСНОВЕ
КОМПЛЕКСА НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
И ЛОГИТ-РЕГРЕССИОННОГО АНАЛИЗА**

А.А. Миранда, Р.А. Зорин, В.А. Жаднов

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,
ул. Высоковольтная 9, 390026, г. Рязань, Российская Федерация

Цель: оценка прогностических нейрофизиологических показателей у больных с опухолями головного мозга с эпилептическим синдромом логит-регрессионным анализом. **Методы:** Основная группа участников исследования состояла из 88 пациентов в возрасте от 22 до 83 лет, находящихся на лечении в нейрохирургическом отделении Рязанской областной клинической больницы с диагнозом «опухоль головного мозга». Контрольная группа состояла из 20 относительно здоровых лиц. Основная группа была подразделена на 2 подгруппы; 22 больных с опухолями головного мозга с эпилептическим синдромом и 66 больных без эпилептического синдрома. Всем обследуемым были выполнены пятиминутная запись электрокардиограммы, а также электроэнцефалограмма в 3-х функциональных пробах (фон, гипервентиляция и после гипервентиляции) с последующим статистическим анализом частотных показателей и корреляционным анализом. Для построения модели логистической регрессии применялся метод пошагового исключения прогностических факторов с определением минимального набора предикторов по оценке коэффициента аппроксимации квадрата Нейд – желкерка (R^2). **Результаты:** установлено, что неблагоприятное течение заболевания развивалось чаще у больных с опухолями головного мозга с симптоматическими эпилептическими припадками. Наиболее значимыми нейрофизиологическими прогностическими факторами являлись средняя мощность дельта (δ) волны в зонах F3 и O2 во время гипервентиляции, а также показатели активности гуморального отдела вегетативной нервной системы M_0 и доля мощности в диапазоне очень низких частот % VLF после гипервентиляции. Чувствительность полученной модели прогнозирования в обучающей выборке составила 73%, специфичность – 96%. **Вывод:** в целях повышения эффективности комплексного лечения больных с ОГМ рекомендовано включить нейрофизиологические исследования (электроэнцефалография и кардиоинтервалометрия) в качестве дополнительного исследования. Применение нейрофизиологических исследований при поступлении и последовательная математическая разработка критериев прогноза перспективно увеличивает вероятность диагностирования скрытой эпилептической активности у больных ОГМ.

Ключевые слова: опухоль головного мозга, эпилептический синдром, логистическая регрессия.

PROGNOSIS OF SYMPTOMATIC EPILEPSY DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH BRAIN TUMORS THROUGH ANALYSIS OF NEUROPHYSIOLOGICAL PARAMETERS AND BINARY LOGISTIC REGRESSION

A.A. Miranda, R.A. Zorin, V.A. Zhadnov

Ryazan State Medical University,
Vysokovolttnaya str., 9, 390026, Ryazan, Russian Federation

Aim: this study was aimed at identifying prognostic potential of electroencephalographic and cardiointervalometric neurophysiological parameters using logistic regression modeling in patients with brain tumors manifesting with symptomatic epilepsy. **Methods:** the primary group of participants in the study consisted of 88 patients, aged 22 to 83 years admitted at Ryazan State regional hospital neurosurgical department with brain tumor as the admitting diagnosis. The control group consisted of 20 relatively healthy individuals of equal gender distribution. The primary group was further subdivided into groups of patients with brain tumor associated epilepsy and brain tumors with no epileptic seizures. Five minute electrocardiogram as well as electroencephalograms were recorded in 3 functional probes (baseline, hyperventilation and post-hyperventilation) on admission followed by statistical correlational analysis and logistic regression. **Results:** based on significantly strong correlations the selected electroencephalogram predictor factors included Average power of the delta wave diapazon in F3-A1 and O2-A2 during hyperventilation probe as well as Mode (Mo) and very low frequency component of total power (%VLF) cardiointerval parameters during post-hyperventilation probe. Selected predictors used in the logistic regression model were able to predict possible prognosis in patients with brain tumor induced epilepsy with 73% sensitivity and 96% specificity. **Conclusion:** logistic regression analysis of pre-defined neurophysiological predictor factors is perspective in neurooncological patients including patients with brain tumor induced epilepsy in terms of its clinical prognostic value and structuring of complex and effective treatment schemes.

Keywords: brain tumors, epileptic syndrome, logistic regression.

В настоящее время активно изучается возможность включения в схему диагностики опухолей головного мозга (ОГМ) оценки функционального состояния головного мозга различными нейрофизиологическими методами. Вопросы лечения ОГМ остаются актуальной проблемой с современной онкологии, поскольку выживаемость пациентов с опухолями головного мозга несмотря на значительные успехи и достижения отечественной и мировой науки остается достаточно низкой, а само заболевание приводит к ранней инвалидизации и снижению качества жизни [1]. С целью обеспечения комплексного подхода к лечению больных ОГМ активно изучается возможность включения в схему диагностики ОГМ оценки функционального состояния головного мозга различными

нейрофизиологическими методами. Данные нейровизуализации позволяют судить только о морфологии опухоли. Функциональная активность мозга у больных с опухолями центральной нервной системы всегда в той или иной степени нарушена [2]. Изменение деятельности сердечно-сосудистой системы, в том числе сердечного ритма, является наиболее ярким индикатором отклонений, возникающих в регулирующих системах. Они предшествуют гемодинамическим, метаболическим, энергетическим нарушениям и могут быть наиболее ранними прогностическими признаками неблагоприятного течения заболевания [3, 4]. Крайне низкая эффективность существующих методов лечения злокачественных опухолей головного мозга требует поиска новых методологических подхо-

дов и разработки инновационных лечебных стратегий для борьбы с указанными новообразованиями [5]. Оценка функциональных резервов по степени напряжения регуляторных систем позволяет охарактеризовать их включение в реализацию адаптивных перестроек организма [6-8].

Материалы и методы

В исследовании приняло участие 88 больных, поступивших на лечение в нейрохирургическое отделение Рязанской ОКБ с диагнозом – опухоль головного мозга в возрасте от 22 до 83 лет (средний возраст $56,4 \pm 14,7$) по направлению из ОКП и районных больниц Рязанской области. Диагноз устанавливался в соответствии с гистологическими данными с учетом морфологических критериев злокачественности. Больные с первичными ОГМ составили 66 (75%). Опухоли локализовались в теменной доле – 27 (30,1%), лобной доле – 17 (19,3%), височной доле – 16 (18,2%), мозжечке – 8 (9%), петрокливальной области – 6 (6,8%), затылочной доле – 5 (5,7%), парацентральной области – 5 (5,7%), супраселлярной области – 2 (2,2%) и 2 (2,2%) – множественных локализаций. Больные ОГМ высокой степени злокачественности составляли 41 (46,6%): глиобластомы – 24 (27%), анапластические астроцитомы – 10 (11,4%), эпендимомы – 3 (3,4%) олигодендроглиомы – 3 (3,4%) и лимфомы – 1 (1,1%). Больные ОГМ низкой степени злокачественности составляли 25 (28,4%): менингиомы – 19 (22%) и аденомы гипофиза – 2 (2,3%). Менингиомы выявлялись реже, чем опухоли высокой степени злокачественности – в 54%. Больных с вторичными ОГМ (церебральные метастазы) составили 22 (25%): преимущественно от рака легкого (11), толстой кишки (4), яичников (2), кожи (2), молочной железы (1), щитовидной железы (1) и мочевого пузыря (1). Парциальные (фокальные) припадки наблюдались у 8 (36,4%) больных ОГМ с эпилептическим синдромом; моторные – у 5 (62,5%), чувствительные – у 1 (12,5%), вегетативные – у 1 (12,5%) и психоэмоциональные – у 1 (12,5%). Парциальные припадки с вторичной генерализацией

также наблюдались у 8 (36,4%) больных данной группы. Больные с генерализованными тонико-клоническими припадками составили 6 (13,6%). По эпилептогенным свойствам преобладали следующие гистологические виды опухолей: мультиформная глиобластома – у 8 (36,4%), менингиома – у 6 (27%), вторичные ОГМ – у 4 (18,2%), анапластическая астроцитома – у 3 (13,6%) и краниофарингиома – у 1 (4,5%) пациента. Критерии включения в исследование: взрослые больные с опухолями головного мозга, находящиеся на лечении в нейрохирургическом отделении Рязанской ОКБ. Критерии исключения: сопутствующие воспалительные, демиелинизирующие заболевания головного мозга и аритмии сердца. Основная группа была подразделена на 2 подгруппы; 22 больных ОГМ с эпилептическим синдромом (группа 1) и 66 больных без эпилептического синдрома (группа 2). Группа контроля составила 20 (средний возраст $45 \pm 12,1$) относительно здоровых людей. Для исследования применялся анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР) по Р.М. Баевскому. У всех больных была выполнена пятиминутная запись электрокардиограммы в 3 пробах: фоновая, гипервентиляция и после гипервентиляции. Использовался аппаратно-программный комплекс «Варикард 2.51» и программное обеспечение «Иским 6.0». Состояние вегетативной нервной системы и механизмов ее регуляции оценивались статистическими (ЧСС уд/мин и СКО), геометрическими (МО, ВР, и ИН Р.М. Баевского), а также спектральными характеристиками (TP, мс²; HF, мс²; LF, мс²; VLF, мс²; LF/HF, усл. ед.; %HF, %LF, %VLF и IC, усл. ед.). Для исследования также применялся монополярный 16-канальный электроэнцефалограф (ЭЭГ) и аппаратно-программный комплекс «Нейрон-Спектр-3» и программное обеспечение фирмы «Нейрософт». Регистрирующие электроды располагались по скальпу по международной схеме «10-20%». У всех больных была выполнена запись ЭЭГ в трех функциональных пробах: покоя (фон), гипервентиляция и после гипервентиляции.

Проводились спектральный, кросс-корреляционный и когерентный анализы в диапазоне α (8-13 Гц), β (13-30 Гц), δ (0,5-4 Гц) и θ (4-8 Гц) диапазонов ритмов. Анализ ЭЭГ осуществлялся с оценкой усредненной амплитуды, мощности, частоты и коэффициента кросскорреляции. Статистический анализ проводился с помощью непараметрических методов математической статистики (U-критерий Манна-Уитни). Использовался пакет компьютерных программ SPSS (SPSS for Mac Version 23.0: SPSS Inc.). Полученные данные в подгруппах описаны с применением средних значений параметров, медиана (Me), верхний (UQ) и нижний квартиль (LQ). Достоверными считали различия при уровне $p < 0,05$. Для решения задачи прогнозирования клинического течения и исхода заболевания был применен метод бинарной логистической регрессии. Для построения модели логистической регрессией применялся метод пошагового исключения прогностических факторов с определением минимального набора предикторов по оценке коэффициента аппроксимации квадрата Нейджелкерка (R2). Данная работа проведена на клинической

базе ФГБОУ ВО РязГМУ кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики (зав. кафедрой д.м.н., проф. В.А. Жаднов) в 14-ом нейрохирургическом отделении ГБОУ РО ОКБ (зав. отделением С.В. Бербенев) в 2015-2016 гг.

Результаты и их обсуждение

Проанализированные показатели ВСР показывают наиболее выраженные нарушения регуляторных механизмов высших нейрометаболических систем, в том числе гуморальной системы и автономной нервной системы, а также угнетение высших функциональных резервов сердечно-сосудистой системы. Опухоли головного мозга отрицательно влияют на взаимосвязь между центральными, автономными механизмами регуляции и адаптационным потенциалом организма из-за значительного стресса регуляторных систем. Сопутствующие эпилептические синдромы у больных с опухолями головного мозга являются дополнительной нагрузкой на механизмы адаптации, которые проявляются преобладанием симпатического отдела вегетативной нервной системы и централизацией контроля сердечного ритма (табл. 1).

Таблица 1

Показатели ВСР у больных с опухолями головного мозга

	Фон		ГВ		ПГВП	
	Группа 1 (n=22)	Группа 2 (n=66)	Группа 1 (n=22)	Группа 2 (n=66)	Группа 1 (n=22)	Группа 2 (n=66)
СКО, мс.	178 [101; 275]	148 [83; 205]	202* [119; 267]	134 [68; 201]	172 [134; 252]	155 [89; 206]
Мо, мс.	783* [665; 817]	828 [733; 962]	753* [632; 843]	823 [701; 959]	744* [667; 829]	826 [738; 1000]
ИН, у.е.	449* [204; 877]	243 [60; 576]	301 [55; 701]	289 [74; 625]	418 [175; 717]	259 [58; 621]
ИЦ, у.е.	2,8* [1,3; 4,4]	1,1 [0,5; 2,8]	3,1 [0,7; 4]	2,2 [0,5; 3,3]	2,1* [1,3; 5,1]	1,1 [0,6; 2,7]
LF/HF, у.е.	1,4* [0,9; 2,6]	0,8 [0,4; 1,8]	1,3 [0,5; 2,4]	0,8 [0,4; 1,8]	1,3* [0,8; 2,3]	0,8 [0,4; 1,8]
HF, %	26,4* [19; 43]	48,5 [27; 69]	26,2 [20; 59]	46,4 [23; 65]	32* [17; 43]	47,2 [28; 62]
VLF, %	28* [17; 44]	16 [6,4; 37]	25 [11; 46]	14 [6; 28]	28* [14; 39]	14 [6; 25]

Примечание: значимость различий между двумя группами сравнения:

* – $p < 0,05$; ФП – фоновая проба; ГВП – гипервентиляционная проба; ПГВП – после гипервентиляционная проба; СКО – Среднее квадратическое отклонение; Мо – Мода; ИН – Индекс напряжения; ИЦ – Индекс централизации ВСР; LF/HF – Коэффициент вагосимпатического баланса; HF – Доля мощности спектра в диапазоне высоких частот в общем спектре; VLF – Доля мощности спектра в диапазоне очень низких частот в общем спектре

Нами предложена регрессионная модель для прогнозирования клинического течения заболевания у больных ОГМ при наличии или отсутствии симптоматической эпилепсии (табл. 2). Для прогнозирования использовался метод построения логистической регрессии. Среди исследуемых пациентов в качестве возможных предикторов оценивались следующие нейрофизиологические показатели: δ -мкВ² F3 (в ГВП), δ -мкВ² O2 (в ГВП), Мо (в ПГВП) и %VLF (в ПГВП). Данные параметры являются статистически значимыми и сильно коррелировали между собой. При использовании этих параметров в качестве предикторов клинического течения заболевания, получена регрессионная модель. При значении $p < 0,5$ пациенты

относятся к группе больных с ОГМ без эпилептических приступов, а при $p > 0,5$ – к группе пациентов с ОГМ и эписиндромом (порог классификации равен 0,5).

При использовании выбранных в качестве предикторов вышеперечисленных нейрофизиологических параметров получена следующая регрессионная модель:

$$y = B_0 + B_1(\delta\text{-мкВ}^2 \text{ F3}) + B_2(\delta\text{-мкВ}^2 \text{ O2}) + B_3(\text{Мо}) + B_4(\% \text{VLF})$$

где y – регрессионная функция, δ -мкВ² F3 ($B_1 = -0,051$), δ -мкВ² O2 ($B_2 = -0,047$), Мо ($B_3 = 0,006$), %VLF ($B_4 = -0,067$) и константа ($B_0 = 0,791$).

$$y = 0,791 - 0,051(\delta\text{-мкВ}^2 \text{ F3}) - 0,047(\delta\text{-мкВ}^2 \text{ O2}) + 0,006(\text{Мо}) - 0,067(\% \text{VLF}).$$

Таблица 2

Коэффициенты в уравнении логистической регрессии

Параметры (предикторы)	В Код	В Коэффициент регрессии	Стд. ошибка	Статистика Вальда	значимость (p)	ОШ	95% ДИ (CI)	
							Нижняя граница ОШ	Верхняя граница ОШ
δ -мкВ ² F3 (в ГВП)	B ₁	-0,051	0,018	8,465	0,004	0,950	0,918	0,983
δ -мкВ ² O2 (в ГВП)	B ₂	-0,047	0,018	7,082	0,008	0,954	0,922	0,988
Мо (в ПГВП)	B ₃	0,006	0,003	4,318	0,038	1,006	1,000	1,011
%VLF (в ПГВП)	B ₄	-0,067	0,028	5,737	0,017	0,935	0,886	0,988
Константа	B ₀	0,791				2,207		

Примечание: Статистика Вальда-критерий значимости коэффициентов регрессии;

ОШ – Отношение шансов (Odds Ratio); 95% ДИ (CI) – доверительный интервал (Confidence Interval) для параметров представлен в виде верхней и нижней границ; δ – мкВ² F3 – Средняя мощность дельта (δ) колебаний в ЭЭГ отведение F3; δ – мкВ² O2 – Средняя мощность дельта (δ) колебаний в ЭЭГ отведение O2

В рамках логистического регрессионного анализа вероятность благоприятного течения заболевания, выраженная через логистическую регрессию, может быть представлена в виде следующего уравнения:

$$\text{Logit}(p) = 1/(1+e^{-y})$$

Для проверки согласованности модели с используемыми данными применялся критерий согласия Хосмера – Лемешева. При проверке получены следующие результаты; Тест Хосмер-Лемешев позволяет проверять нулевую гипотезу о совпадении распределения событий с некоторым заданным распределением. Значение p -value

теста Хи-квадрат может служить как мера точности оценки вероятности дефолта: чем ближе p -value к нулю, тем хуже оценка.

По полученным данным регрессионного анализа оценка эффективности работы уравнений при использовании прилагаемой формулы составляет 89,8%. Шаг 0: Общий процент корректных предсказаний – 75%. Шаг 4: Общий процент корректных предсказаний – 89,8%. Коэффициент аппроксимации R-квадрат Нэйджелкерка $R^2 = 0,66$, что говорит о том, что данное уравнение объясняет 66% исходных данных. R^2 показывает долю влияния всех дес-

криптивных переменных модели на дисперсию зависимой переменной и отражает степень улучшения модели при добавлении предикторов к константе. Наблюдается увеличение процента корректных предсказаний (табл. 3) от 75% (Шаг 0) до 89,8% (Шаг 4). Показатели коэффициента детерминации (аппроксимации) модели

Кокса и Снелла (Cox&Snell R Square – 44%) и Нейджелкерка (Nagelkerke R Square – 66%) полученные на основе отношения функции правдоподобия моделей лишь с константой и со всеми коэффициентами указывают на ту часть дисперсии, которую можно определить с помощью логистической регрессии.

Таблица 3

Результаты тестирования функции логистической регрессии

			Предсказанные		
			Эпи. синдром		Процент корректных
			0	1	
Шаг 4	Эпи.Синдром	0	16	6	72,7
		1	3	63	95,5
	Общий процент				89,8

Проведенный анализ позволяет сформулировать клиническое течение и исход заболевания больных ОГМ с симптоматической эпилепсией. При регрессионном анализе нейрофизиологических показателей (электроэнцефалография и кардиоинтервалометрия) у больных ОГМ с симптоматической эпилепсией, установлено, что неблагоприятное течение заболевания развивалось чаще именно у больных ОГМ с эпилептическими припадками. Наиболее значимыми нейрофизиологическими прогностическими факторами являлись; δ -мкВ² F3 в ГВП [ОШ=0,95; 95% ДИ: 0,918-0,983; $p=0,004$], δ -мкВ² О2 в ГВП [ОШ=0,954; 95% ДИ: 0,922-0,988; $p=0,008$], Мо в ПГВП [ОШ=1,006; 95% ДИ: 1-1,011; $p=0,038$] и %VLF в ПГВП [ОШ=0,935; 95% ДИ: 0,886-0,988; $p=0,017$]. Чувствительность полученной модели прогнозирования в обучающей выборке составила 73%, специфичность – 96%.

Функциональная активность мозга у больных с ОГМ всегда в той или иной степени нарушена. Степень ее нарушения соответствует сохранности компенсаторно-приспособительных реакций организма, что в совокупности с другими клинкопараклиническими данными определяет выбор оптимальной тактики лечения данного контингента больных. Клиническая семиотика опухолей головного мозга разнообразна и закономерно включает в себя эпилептические приступы как признаки «раздражения» головного мозга, отражая с одной стороны субкомпенсацию и декомпенсацию состояния больных, а с другой готовность нервной системы к реализации избыточной по активируемым физиологическим механизмам пароксизмальной реакции, что может иметь защитно-компенсаторное значение. Несомненна роль как региональных корковых, так и системных физиологических механизмов, в том числе и вегетативного обеспечения деятельности, в реализации активности эпилептических и антиэпилептических систем. Выявленная нами характеристики ВСР в группе пациентов ОГМ с эпилептическим синдромом указывают на избыточную активацию симпатического отдела автономной нервной системы как компонента стресс-реализующих механизмов.

Предложенная нами модель регрессионного анализа эффективно разделяет пациентов с опухолями головного мозга на группы с симптоматической эпилепсией и без нее, что указывает на значимость исследуемых параметров в решении данной задачи. Показатели дельта-колебаний во время гипервентиляции характеризуют как региональные изменения биоэлектrogenеза, так и модулирующие воздействия стволовых структур с усилением синхро-

низирующих влияний. Характеристики VLF в предложенной модели указывают на роль активности эрготропных супrasegmentных механизмов вегетативной регуляции, а Мо на роль суммарного эффекта вегетативной регуляции сердечной деятельности в решении задачи разделения пациентов на группы.

Выводы

1. Клинико-физиологическая характеристика пациентов с опухолями головного мозга с симптоматической эпилепсией и без нее требует комплексного физиологического подхода с применением данных электроэнцефалограммы и вариабельности сердечного ритма в динамике нагрузочного тестирования.

2. Наиболее значимыми физиологическими параметрами (предикторами) в определении развития эпилепсии у па-

циентов с опухолями головного мозга являются характеристики эрготропных механизмов вегетативной регуляции и показатели суммарного эффекта вегетативной регуляции по данным вариабельности сердечного ритма, а также показатели патологической активности синхронизирующих механизмов по данным электроэнцефалограммы.

3. Комплексное физиологическое исследование с применением электроэнцефалограммы и вариабельности сердечного ритма в динамике нагрузочной гипервентиляционной пробы у пациентов с опухолями головного мозга на основе предложенной логит регрессионной модели может быть использовано в качестве метода прогнозирования развития симптоматической эпилепсии у пациентов с опухолями головного мозга.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Махнев В.В., Берзин С.А., Демидов С.М. Клинико-эпидемиологическая характеристика и принципы лечения пациентов с первичными опухолями головного мозга // Современные наукоемкие технологии. 2010. №12. С. 43-48.

2. Воронина И.А., Воронов В.Г. Классификация нарушений функциональной активности мозга у больных с опухолями головного мозга // Вестник РАМН. 2012. №4. С. 45-49.

3. Carney R.M., Blumenthal J.A., Stein P.K., Watkins L., Catellier D., Berkman L.F. et al. Depression, heart rate variability, and acute myocardial infarction // Circulation. 2001. Vol. 104, №17. P. 2024-2028.

4. Jouven X., Empana J.P., Schwartz P.J., Desnos M., Courbon D., Ducimetiere P. Heart rate profile during exercise as a predictor of sudden death // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 352, №19. P. 1951-1958.

5. Брюховецкий А.С., Брюховецкий И.С. Концепция циторегуляторной терапии злокачественных глиальных опухолей головного мозга: новая теоретическая и методологическая платформа применения клеточных технологий в нейроонкологии // Гены и клетки. 2011. Т. 6, №2. С. 93-103.

6. Бобровницкий И.П., Лебедева О.Д., Яковлев М.Ю. Применение аппаратно-программного комплекса оценки функциональных резервов для анализа эффективности лечения // Вестник восстановительной медицины 2011. №6. С. 7-9.

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

8. Зорин Р.А., Жаднов В.А., Лапкин М.М. Специфика психологических характеристик у больных эпилепсией с различным течением заболевания // Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие. 2016. №4. С. 54-59.

References

1. Mahnev VV, Berzin SA, Demidov SM. Kliniko-jepidemiologicheskaja harakteristika i principy lechenija pacientov s pervichnymi opuholjami golovnogogo mozga [Clinico-epidemiological characteristics and principles of treatment of patients with brain

tumors]. *Sovremennye naukoemkie tehnologii [Modern high technologies]*. 2010; 12: 43-48. (in Russian)

2. Voronina IA, Voronov VG. Klassifikacija narushenii funkcional'noj aktivnosti mozga u bol'nyh s opuholjami golovnog mozga [Classification of brain functional activity disturbances in patients with brain tumors]. *Vestnik RAMN [Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences]*. 2012; 4: 45-49. (in Russian)

3. Carney RM, Blumenthal JA, Stein PK et al. Depression, heart rate variability, and acute myocardial infarction. *Circulation*. 2001; 104 (17): 2024-2028.

4. Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ et al. Heart rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N. Engl. J. Med*. 2005; 352 (19): 1951-1958.

5. Brjuhoveckij AS, Brjuhoveckij IS. Koncepcija citoreguljatornoj terapii zlokachestvennyh glial'nyh opuholej golovnog mozga: novaja teoreticheskaja i metodologicheskaja platforma primeneniya kletочnyh tehnologij v nejroonkologii [The concept of cytoregulatory therapy of malignant glial tumors of the brain: a new theoretical and methodological platform for the application of cellular technologies in neurooncology]. *Geny i kletki [Genes and cells]*. 2011; 6 (2): 93-103. (in Russian)

6. Bobrovnickij IP, Lebedeva OD, Jakovlev MJu. Primenenie apparatno-programmnogo kompleksa ocenki funkcional'nyh rezervov dlja analiza jeffektivnosti lechenija [The use of a hardware-software complex for assessing functional reserves for analyzing the effectiveness of treatment]. *Vestnik vosstanovitel'noj mediciny [Bulletin of Rehabilitative Medicine]*. 2011; 6: 7-9. (in Russian)

7. Zorin RA, Zhadnov VA, Lapkin MM, Kulikova NA. Specifika funkcionirovaniya afferentnyh i asociativnyh mehanizmov u prakticheski zdorovyh lic i bol'nyh jepilepsiej s razlichnoj rezul'tativnost'ju dejatel'nosti [Specificity of functioning of afferent and associative mechanisms in practically healthy persons and patients with epilepsy with different efficacy of activity]. *Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova [I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald]*. 2016; 24 (4): 56-66. (in Russian)

8. Zorin RA, Zhadnov VA, Lapkin MM. Specifika psihologicheskikh harakteristik u bol'nyh jepilepsiej s razlichnym tehcheniem zabolevaniya [Specificity of psychological characteristics in patients with epilepsy with different disease course]. *Lichnost' v menjajushhemsja mire: zdorov'e, adaptacija, razvitie [Personality in a changing world: health, adaptation, development]*. 2016; 4: 54-59. (in Russian)

Миранда Алвин Акас – очный аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.

E-mail: alvinmiranda@yahoo.com

Зорин Р.А. – к.м.н., ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.

E-mail: zorin.ra30091980@mail.ru

Жаднов В.А. – д.м.н., проф., зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.

E-mail: vladimir.zhadnov@mail.ru