

На правах рукописи

КОСТЫЛЕВ АЛЕКСАНДР АНАТОЛЬЕВИЧ

**НАРУШЕНИЯ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У ВЗРОСЛЫХ С
ЭПИЛЕПСИЕЙ (КЛИНИКО-НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ)**

14.01.11 – нервные болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Ярославль - 2016

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук,
профессор

Пизова Наталия Вячеславовна

Научный консультант:

Доктор биологических наук,
профессор

Гнездицкий Виктор Васильевич

Официальные оппоненты:

Котов Сергей Викторович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения неврологии, заведующий кафедрой неврологии факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

Власов Павел Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, кафедра нервных болезней лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «29» ноября 2016 года в 12.00 на заседании диссертационного совета Д 001.006.01 при ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, дом 80.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБНУ НЦН: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, дом 80 и на сайте www.neurology.ru

Автореферат разослан «12» октября 2016 года

Ученый секретарь

диссертационного совета Д001.006.01,
кандидат медицинских наук

Гнедовская Елена Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы и степень ее разработанности.

Эпилепсия – хроническое заболевание центральной нервной системы с возникновением неспровоцированных эпилептических приступов [Карлов В.А., 1990; Гусев Е.И., 1994]. Эпилепсия является одним из старейших распознаваемых неврологических заболеваний в мире и, вероятно, что широкое вовлечение в клиническую картину характерных и недостаточно объяснимых нейропсихиатрических нарушений сформировало в обществе особое отношение к пациентам с эпилепсией, сопровождающееся социальными фобиями, стигматизацией и дискриминацией. Лечение и диагностика эпилепсии – важная задача современного здравоохранения. Однако, в действительности ремиссия при лечении эпилептических припадков не всегда означает полное достижение социального и физического благополучия. Особого внимания требует изучение «скрытых» симптомов, сопутствующих заболеванию [Петрухин А.С., 1999], так как хроническое течение эпилепсии может формировать ряд коморбидных состояний, в частности, когнитивные нарушения, тревогу и депрессию.

Даже во время ремиссии распространенность когнитивных нарушений при эпилепсии по оценке некоторых авторов [Рогачева Т.А., 2006] достигает 65%, что не может не сказаться на качестве жизни и социальной адаптации пациента. Пациенты с эпилепсией испытывают трудности в обучении и работе, связанной с умственным трудом [Казаковцев Б.А., 1999]. Когнитивные нарушения могут стать дополнительно фактором, приводящим к стигматизации пациентов с эпилепсией, а также вызвать инвалидизацию. Немаловажную роль в развитии когнитивных нарушений играют экзогенные факторы [Карлов В.А., 2006].

Профилактика когнитивных нарушений ограничена, и важным для современной неврологии является ранняя диагностика таких нарушений для

дальнейшей их коррекции ноотропными препаратами [Авакян Г.Н.,2010; Савенков А.А., 2013].

Среди возможных механизмов нейропсихологических нарушений при эпилепсии отмечается влияние эпилептогенного очага, который вызывает дезорганизацию биоэлектрической активности головного мозга [Карлов В.А., 2006]. В последнее время обсуждается роль и значимость дизрегуляции в работе неокортекса и неспецифических модулирующих структур головного мозга, выявляемых нейрофизиологическими тестами, при возникновении нарушений когнитивных функций [Жаворонкова Л.А., 2002; Бугрова С.Г., 2006]. Один из таких тестов, когнитивный вызванный потенциал является достаточно чувствительным маркером в диагностике при ряде неврологических заболеваний [Гнездицкий В.В., 1997]. Скальповые осцилляции биоэлектрической активности (альфа, дельта и тета- ритмов), регистрируемые при электроэнцефалографии, сопряжены с функционированием обширных нейросетей головного мозга [Klimesch W., 1997; Зенков Л.Р., 2010] и отражают совместную работу нейрональных ансамблей.

Роль когерентных соотношений биоэлектрической активности различных отделов коры в развитии когнитивных нарушений до сих пор остается неясной, однако большинство исследователей сообщают об общем снижении функциональных межполушарных и внутриполушарных связей у пациентов с нарушениями познавательной деятельности [Uhlhaas P.J., 2006]. В связи с этим представляет научный интерес изучение когерентности биоэлектрической активности неокортекса у пациентов с эпилепсией. Перспективным является изучение значимости нейрофизиологических методов в оценке когнитивных функций и разработка новых методов оценки нейропсихологических нарушений у пациентов с эпилепсией на основании изучения биоэлектрической активности головного мозга.

Цель работы:

оценить нарушения когнитивных функций у взрослых пациентов с парциальной и генерализованной миоклонической эпилепсией Янца и оптимизировать возможности их ранней диагностики.

Задачи исследования:

1. Установить частоту встречаемости и особенности нейропсихологических нарушений у взрослых с парциальной эпилепсией и генерализованной миоклонической эпилепсией Янца;
2. Определить роль анамнестических факторов в развитии нарушений когнитивных функций при парциальной и генерализованной миоклонической эпилепсии Янца;
3. Определить роль клинических факторов в развитии нарушений когнитивных функций при парциальной и генерализованной миоклонической эпилепсии Янца;
4. Сравнить результаты нейропсихологического исследования при использовании стандартных тестов и компьютерных методов нейропсихологической диагностики;
5. Дать характеристику нейрофизиологическим нарушениям и провести сопоставления с нейропсихологическими данными с целью определения диагностической ценности методов.

Научная новизна.

Впервые проведено сравнительное исследование когнитивных функций и нейрофизиологических параметров познавательной деятельности у пациентов с парциальной и генерализованной миоклонической эпилепсией Янца.

Изучены особенности когнитивных вызванных потенциалов P300 и когерентных взаимосвязей в ЭЭГ в зависимости от клинических и анамнестических факторов эпилепсии. Установлена взаимосвязь интериктальных изменений в ЭЭГ и эффективности лечения (частота приступов) с нарушениями отдельных когнитивных функций.

Впервые изучены нейрофизиологические пороговые маркеры регистрации когнитивных нарушений при эпилепсии.

Установлено, что фокус эпилептиформной активности при парциальной эпилепсии влияет на выраженность нейрофизиологических нарушений, в частности, как на межполушарные, так и внутрислошарные функциональные когерентные взаимоотношения.

Выявлены характерные особенности нейропсихологических и нейрофизиологических показателей в зависимости от применения различной противоэпилептической терапии.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Выявлены основные нейропсихологические и нейрофизиологические особенности когнитивных нарушений при парциальной эпилепсии в отличие от генерализованной миоклонической эпилепсии Янца.

Определена роль анамнестических факторов, влияющих на развитие когнитивных нарушений при парциальной эпилепсии и ювенильной миоклонической эпилепсии Янца.

Показана значимость нейрофизиологических изменений в развитии когнитивных нарушений при эпилепсии на основании вызванного когнитивного потенциала и коэффициента когерентности левой лобно-теменной пары в электроэнцефалографии.

Выявленная взаимосвязь изменения вызванного когнитивного потенциала и применяемого противоэпилептического препарата позволит в дальнейшем проводить динамическую оценку побочного влияния терапии.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Память, внимание, время реакции и время обработки информации у пациентов с парциальными формами эпилепсии и ЮМЭ достоверно отличаются от группы здоровых добровольцев;

2. Нарушения когнитивных функций при парциальных формах эпилепсии и при генерализованной миоклонической эпилепсии Янца обладают различиями в факторах риска и показателях нейрофизиологического обследования;
3. Локализация эпилептиформного очага у пациентов с парциальной эпилепсией обуславливает гетерогенность и выраженность нарушений когнитивных функций;
4. Длительное применение противэпилептической терапии сочетается с различными нарушениями когнитивных функций;
5. Показатели когнитивного вызванного потенциала и когерентных взаимосвязей биоэлектрической активности головного мозга обладают ценностью в диагностике когнитивных нарушений.

Степень достоверности и апробация работы.

Достоверность полученных результатов определяется количеством наблюдений, постановкой цели и задач, критериями включения пациентов в исследование, использованием в работе современных методов обследования, применением адекватного задачам исследования статистического анализа.

Материалы диссертации были представлены на 10 Всероссийском съезде неврологов, Нижний Новгород, 2012; 10th European Congress of Epileptology London, 2012; 21th World Congress of Neurology, Wien, 2013; 30th International congress of Clinical neurophysiology, Berlin 2014; на конференции «Нейрофизиологические и ультразвуковые исследования в неврологии и нейрохирургии», (24-26 апреля 2014 года, Москва), Joint Congress of European Neurology, Istanbul 2014; 31th European congress of Epileptology Stockholm 2014.

Основные положения диссертации доложены на научно-практической конференции коллектива сотрудников кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ГБОУ ВПО Ярославского государственного медицинского университета Минздрава России от 12 марта 2015 года.

Внедрение результатов исследования.

Результаты работы внедрены в клиническую практику первого неврологического отделения ГУЗ ЯО больницы №8 г. Ярославля, ГБУЗ ЯО Ярославской областной клинической больницы, учебный процесс на кафедре нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО Ярославского государственного медицинского университета Минздрава России.

Публикации:

По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 3 в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Личный вклад автора.

Личный вклад автора заключается в проведении клинических осмотров, выполнении и анализе всех нейрофизиологических исследований, проведении с помощью объективного компьютерного тестирования нейропсихологических исследований. Самостоятельно проведен статистический анализ данных, обобщены и проанализированы полученные результаты, сформулированы выводы и практические рекомендации, подготовлены публикации по теме диссертации.

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 158 страницах. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, включающего в себя характеристику пациентов, главы собственных результатов, обсуждения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы, приложения с клиническими примерами. Работа иллюстрирована 26 рисунками и 23 таблицами. Библиографический указатель содержит 263 ссылки, из них 70 отечественных, 183 зарубежных и 10 ссылок, опубликованных автором.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследование пациентов проводилось на кафедре нервных болезней ЯГМУ на базе Клинической больницы № 8 г. Ярославля в условиях работы противоэпилептического кабинета под руководством д.м.н., профессора Н.В. Пизовой. Предварительный скрининг пациентов продолжался с 2012 по 2014 годы и был ограничен разработанными критериями включения/исключения. После получения разрешения Локального Этического Комитета выбранным пациентам было предложено участие в исследовании и подписание информированного согласия. В исследование включались пациенты от 18 до 50 лет, с подтвержденным диагнозом парциальной или генерализованной миоклонической эпилепсии Янца, с длительностью заболевания не менее двух лет; имеющие хотя бы один приступ за двухлетний период и не более 100 в месяц; терапия одним противоэпилептическим препаратом на протяжении 2 лет или более на момент исследования; не имеющие генерализованных тонико-клонических приступов или абсансов за 24 часа до тестирования; не принимающие бензодиазепины по экстренным показаниям; не имеющие выраженной депрессивной симптоматики и психических нарушений; не принимающие препараты, способные положительно повлиять на когнитивные функции. Из исследования исключались пациенты с кластерными, неклассифицируемыми приступами, либо эпилептическим статусом в анамнезе; имеющих приступы, спровоцированные приемом алкоголя, инфекционными, демиелинизирующими, либо дегенеративными заболеваниями центральной нервной системы; беременные женщины; серьезной сопутствующей соматической патологией, а также пациенты с недостаточно хорошо идентифицируемым когнитивным вызванным потенциалом P300.

Обследовано 94 пациента с подтвержденным диагнозом парциальной и генерализованной миоклонической эпилепсией Янца.

В общей группе средний возраст составил 32 года, интерквартильная широта [от 24 до 43 лет]. В исследовании принимало участие 37,3 % мужчин (35/94) и 62,7 % женщин (59/94). Средний возраст начала заболевания $-15,5 \pm 4,3$ года, средняя длительность заболевания на момент осмотра 13 ± 2 года. 32,9% составляла идиопатическая эпилепсия (31/94), 59,6% (56/94) - симптоматическая эпилепсия и 7,5% (7/94) - криптогенная.

В группе с фокальной формой эпилепсии обследовано 75,5% (71/94) пациентов. Средний возраст – 31 год, межквартильный размах [от 25 до 40 лет]. Средний возраст начала заболевания – $17 \pm 6,3$ года, средняя длительность заболевания на момент осмотра – $11 \pm 1,5$ года. Характеристика группы по типам приступов: с простыми моторными приступами – 4,2 % (3/71), только с простыми сенсорными приступами – 2,8% (2/71), только с комплексными парциальными приступами – 33,8% (24/71), приступы с вторичной генерализацией -59,2 % (42/71). Чаще всего встречалась височная эпилепсия – 53,5% (38/71), затем лобная – 23,9 % (17/71), теменная – 5,7% (4/71), затылочная – 1,5% (1/71). В ряде случаев клиническая или нейрофизиологическая картина не позволяла исключить сочетания нескольких очагов эпилептиформной активности, такая группа не рассматривалась в рамках вышеуказанных форм и объем ее составил 15,4% (11/71). Было идентифицировано 67 пациентов с определенной латерализацией эпилептиформного очага - левосторонний очаг имели 58,2 % (39/67), правосторонний очаг имели 41,8 % (28/67).

В группу с генерализованной миоклонической эпилепсией Янца было включено 23 пациента, средний возраст – 29 лет, межквартильный размах [от 23 до 37 лет]. Средний возраст начала заболевания -16 ± 7 лет, средняя длительность заболевания на момент осмотра -11 ± 1 лет. В этой группе у 34,7% (8/23) пациентов отмечались только миоклонические приступы, у 65,3% (15/23) имелось сочетание миоклонических приступов и генерализованных

тонико-клонических приступов. В связи с трудностями подсчета абсансов пациентами, данный тип приступа не учитывался и в анализ не брался.

Пациенты были оценены по частоте возникающих эпилептических приступов. В итоге группа с частыми приступами составила 32,8 % случаев, группа с редкими приступами - 67,2 % приступов, в нашей выборке преобладали пациенты с редкими приступами.

Все пациенты получали монотерапию противоэпилептическими препаратами не менее двух лет.

Карбамазепин (карбамазепин, финлепсин) использовали 39,1 % пациентов, и средняя доза составила $718,7 \pm 181,7$ мг. Препараты вальпроевой кислоты (депакин, конвулекс) были назначены 33% пациентам в средней дозе $917,8 \pm 250,3$ мг. Ламотриджин (ламиктал, ламолеп) принимали 12,7% пациентов в средней дозе $211,4 \pm 32,7$ мг, топирамат (топамакс, топсавер) - 12% пациентов в средней дозе 180 ± 79 мг, барбитураты в средней дозе $200,6 \pm 43$ мг у 3,2% пациентов.

Также была набрана группа сравнения, в которую вошли 20 добровольцев с диагнозом «практически здоров» в возрасте от 18 до 50 лет, среди которых было 11 женщин и 9 мужчин. Средний возраст добровольцев - 28 лет, интерквартильная широта [от 26 до 37 лет].

Для общей оценки состояния КФ использовался МоСА тест, метод вызванных когнитивных потенциалов. Состояние слухоречевой памяти оценивалось по результатам следующих методик: запоминание 10 слов с последующим отсроченным воспроизведением, воспроизведение числовых рядов в прямом и обратном порядках (рисунок 1). Внимание оценивалось по методике Шульте. Также когнитивные функции изучались при помощи компьютерного комплекса «Нейрон-Психотест» (Нейрософт, Иваново): зрительная память на цифры, концентрация, устойчивость внимания и время реакции, словесно-цветовой тест Струпа с оценкой помехоустойчивости.

Депрессия оценивалась по шкале Бека.

После проведенного нейропсихологического тестирования, оценивались нейрофизиологические параметры. ЭЭГ пациентам выполнялась на 21-канальном компьютерном электроэнцефалографе «Нейрон-Спектр 4ВПМ» (Нейрософт, Иваново). Использовалась наиболее распространенная в диагностической практике система отведений 10-20%.

Был разработан отдельный монтаж для оценки когерентности: F3-P3 (левая лобно-теменная пара), F4-P4 (правая лобно-теменная пара), F3-F4 (межполушарная лобная пара), P3-P4 (межполушарная теменная пара), F3-T3 (левая лобно-височная пара), F4-T4 (правая лобно-височная пара), T3-T4 (межполушарная височная пара). В качестве анализируемых частот были выбраны характеристики тета-ритма, от 4 до 8 Гц. Анализ коэффициентов



Рисунок 1. Дизайн проведенного исследования

когерентности вычислялся с помощью программного обеспечения электроэнцефалографа.

Исследование вызванного когнитивного потенциала P300 проводилось на электроэнцефалографе «Нейрон-Спектр-4ВПМ» с помощью

нейроусреднителя. В ходе исследования применялась стандартная «odd-ball» парадигма (случайное возникновение акустических значимых (2000 Гц) и незначимых (1000 Гц) сигналов), с подачей стимулов через откалиброванные наушники. Эпоха усреднения была установлена на 750 мс, оценивалась латентность пика P300 и его амплитуда.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась в программе Statistica 6.0, SPSS 13.0, Medcalc 14.0. В описании переменных использовались значения медиан и интерквартильного размаха, показателей среднего значения и стандартного отклонения. Для проверки совпадения распределения исследуемых количественных показателей с нормальным в группах пользовались критерием согласия Колмогорова-Смирнова. Для сравнения до двух групп признаков использовался непараметрический критерий Манн-Уитни; для сравнения более двух групп использовался критерий Крускала-Уоллиса, уровень значимости различий в попарном сравнении таких групп вычислялся с поправкой Бонферрони. Для всех тестов статистически значимым признавался уровень $p < 0,05$.

Для выделения совокупностей высококорелированных признаков использовался факторный анализ с ортогональным вращением Varimax.

Для определения диагностической ценности методов использовались ROC- кривые с оценкой чувствительности и специфичности пороговых значений переменных.

Исследование было одобрено Локальным Этическим Комитетом Ярославского государственного медицинского университета (протокол №5 от 19 ноября 2013 года). Все участники перед выполнением исследования прошли процедуру подписания информированного согласия.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты нейропсихологического тестирования

При скрининговом обследовании нейропсихологического статуса с помощью шкалы МоСА отмечалось преобладание нарушений когнитивных функций у пациентов с парциальной эпилепсией (59,15%) по сравнению с пациентами с генерализованной миоклонической эпилепсией Янца (8,7%) (таблица 1). У здоровых добровольцев когнитивных нарушений с помощью шкалы МоСА не выявлено. При сравнении нарушений в двух группах с парциальной эпилепсией отмечалось преобладание КН у пациентов с височной эпилепсией по сравнению с пациентами с лобной эпилепсией, что также отражено и при анализе среднего балла (78,95% и 21,05% соответственно).

Таблица 1. Результаты тестирования по шкале МоСА

	Средний балл и стандартное отклонение по шкале МоСА	Доля пациентов с КН по шкале МоСА	Доля пациентов без КН по шкале МоСА
Парциальная эпилепсия (n=71)	24,5±1,5	59,15 %(42/71)	40,85%(29/71)
Генерализованная эпилепсия Янца (n=23)	27,3±1,2	8,7%(2/23)	91,3%(21/23)
Височная эпилепсия (n=38)	24,2±0,7	78,95%(30/38)	21,05%(8/38)
Лобная эпилепсия (n =17)	24,8±0,9	41,18%(7/17)	58,82%(10/17)

Анализ отдельных шкал теста МоСА (таблица 2) указывает в основном на различия зрительно-конструктивных/исполнительных навыков, памяти, внимания, однако эти различия не были достоверно значимы.

Таблица 2. Структура когнитивных нарушений по данным теста МоСА

	N	Лобная эпилепсия (n=17) / медиана, (НК-ВК)	Височная эпилепсия (n=38) / медиана, (НК-ВК)	Ювенильная миоклоническая эпилепсия (n=23) / медиана, (НК-ВК)
1. Зрительно-конструктивные/исполнительные навыки	5	5 (4,5-5,0)	5 (4,1-5,0)	5 (5,0-5,0)
2. Называние	3	3 (3,0-3,0)	3 (3,0-3,0)	3 (3,0-3,0)
3. Внимание	6	6(5,1-6,0)	5(4,3-5,2)	6(6-6)
4. Речь	3	3(2,7-3,0)	3(2,6-3,0)	3(3,0-3,0)
5. Абстракция	2	2(2,0-2,0)	2(2,0-2,0)	2(2,0-2,0)
6. Отсроченное воспроизведение(память)	5	4 (3,2-4,8)	3 (2,7-3,5)	5 (4,7-5,0)
7. Ориентация	6	6 (5,9-6,0)	6 (5,7-6,0)	6 (6,0-6,0)

Исследование слухоречевой памяти по методике запоминания 10 слов Лурии (таблица 3) выявило истощаемость мнестических функций у пациентов преимущественно с парциальными формами эпилепсии. Нарушение отсроченного воспроизведения у пациентов с парциальными формами эпилепсии было отмечено в 38% случаев, в то время как у пациентов с ювенильной миоклонической эпилепсией Янца встречалось лишь в 12%. Если сравнивать пациентов с височной и лобной эпилепсией, то худшие показатели наблюдались у пациентов с височной эпилепсией, в 46% случаев.

Таблица 3. Результаты теста «10 слов Лурии» (среднее и стандартное отклонения)

	Группа контроля	Височная эпилепсия	Лобная Эпилепсия	Ювенильная миоклоническая эпилепсия
1 попытка	5,5±1,25	4,6±2,1	5,8±1,0	5,8±1,0
2 попытка	7,2±0,8	5,0±1,8	6,5±0,6	7±0,9
3 попытка	9,0±0,5	6,1±1,3	7,1±0,8	8,4±0,5
4 попытка	8,0±0,7	5,7±1,5	7,5±1,4	8,2±0,4
5 попытка	8,6±0,8	5,2±1,1	7,3±2,2	8,1±1,7
Отсроченное воспроизведение	7,0±0,5	4,0±1,3	6,0±1,5	6,8±1,3

Анализ результатов теста у пациентов с разной противоэпилептической терапией не выявил достоверных различий в истощаемости мнестических функций и отсроченном воспроизведении.

Воспроизведение числовых рядов в группе контроля было лучше по сравнению с пациентами с эпилепсией, эта разница была достоверно значима ($p=0,04$). Воспроизведение числовых рядов в прямом порядке у пациентов с височной эпилепсией было нарушено в большей степени по сравнению с другими формами, в то время как воспроизведение числовых рядов в обратном порядке больше пострадало у пациентов с эпилепсией лобной локализации эпилептогенного очага (таблица 4). Выявленные изменения у пациентов с разными группами эпилепсии не имели статистически достоверной разницы.

Таблица 4. Результаты тестирования пациентов по воспроизведению числовых рядов в прямом и обратном порядках (среднее и стандартное отклонения)

Воспроизведение числовых рядов	Группа контроля	Височная эпилепсия	Лобная эпилепсия	Ювенильная миоклоническая эпилепсия
В прямом порядке	8,0±0,78	5,5±1,2	6,2±1,4	7,0±1,7
В обратном порядке	7,0±0,3	5,1±0,9	4,7±0,5	6,7±0,8

При сравнении эффективности работы пациентов с таблицами Шульте при генерализованной миоклонической эпилепсии Янца и при парциальной эпилепсии низкая эффективность была примерно одинакова в обеих группах (26,09% и 28,17% соответственно). При сопоставлении результатов исследования у пациентов с височной и лобной эпилепсией низкая эффективность работы преобладает у пациентов с лобной эпилепсией и наблюдается у 35,29% пациентов, в то время как у пациентов при височной эпилепсии встречается у 23,68% пациентов. Оценка истощаемости внимания по методике таблиц Шульте (рисунок 2) показала выраженные различия у двух анализируемых групп – в случае пациентов с ювенильной миоклонической эпилепсией и у здоровых добровольцев отмечалось стабильное выполнение теста, в то время как при фокальных формах, в частности у пациентов с височной эпилепсией наблюдалась зависимость, при которой по мере выполнения теста истощаемость нарастала. У пациентов с лобной эпилепсией также имелась тенденция к истощению внимания по мере прохождения теста,

однако не столь выраженная как при височной эпилепсии. Разница между показателем истощаемости у пациентов с височной и лобной эпилепсиями после выполнения последней таблицы была статистически незначима.

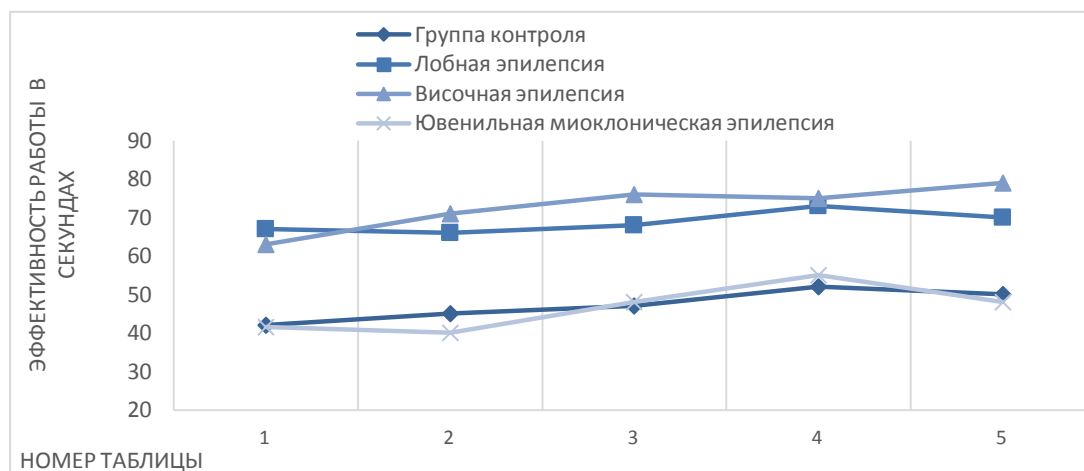


Рисунок 2. «Кривая истощаемости» по результатам при проведении теста таблиц Шульте

Таким образом, при нейропсихологическом тестировании выявлены достоверные различия в когнитивных функциях у пациентов с эпилепсией и здоровых добровольцах, более выраженные КН у пациентов с парциальной эпилепсией по сравнению с миоклонической эпилепсией Янца, преобладание мнестических нарушений и истощения внимания у пациентов с височной эпилепсией по сравнению с лобной эпилепсией.

Состояние кратковременной зрительной памяти при тестировании с помощью «Нейрон-Психотест»

По данным тестирования с помощью «Нейрон-Психотеста» пациенты с эпилепсией имели достоверно более низкий объем кратковременной зрительной памяти ($U=1069$, $p=0,002$) по сравнению со здоровыми добровольцами. Не отмечалось статистически значимых различий объема зрительной кратковременной памяти от половой принадлежности, продолжительности заболевания, возраста пациента. У пациентов с височной эпилепсией имела значение латерализация очага, худшие результаты обнаружены при левополушарной форме ($U=48,50$ $p=0,0003$).

Доля пациентов с нарушениями зрительной кратковременной памяти (менее 5 цифр в тесте) в исследуемой группе с эпилепсией составила 28,7 %. Больше всего кратковременная зрительная память пострадала в группе парциальной эпилепсии – 35,2%, в группе с генерализованной миоклонической эпилепсией Янца подобных нарушений было значительно меньше – 8,6%. При сравнении височной и лобной эпилепсий обнаружено преобладание изменений у пациентов с височной эпилепсией – 59,2% по сравнению с пациентами с лобной эпилепсией - 22,2 %.

Зрительная кратковременная память у пациентов с различной противозепилептической терапией (рисунок 3) достоверно отличалась ($N=23,72$, $p=0,0003$).

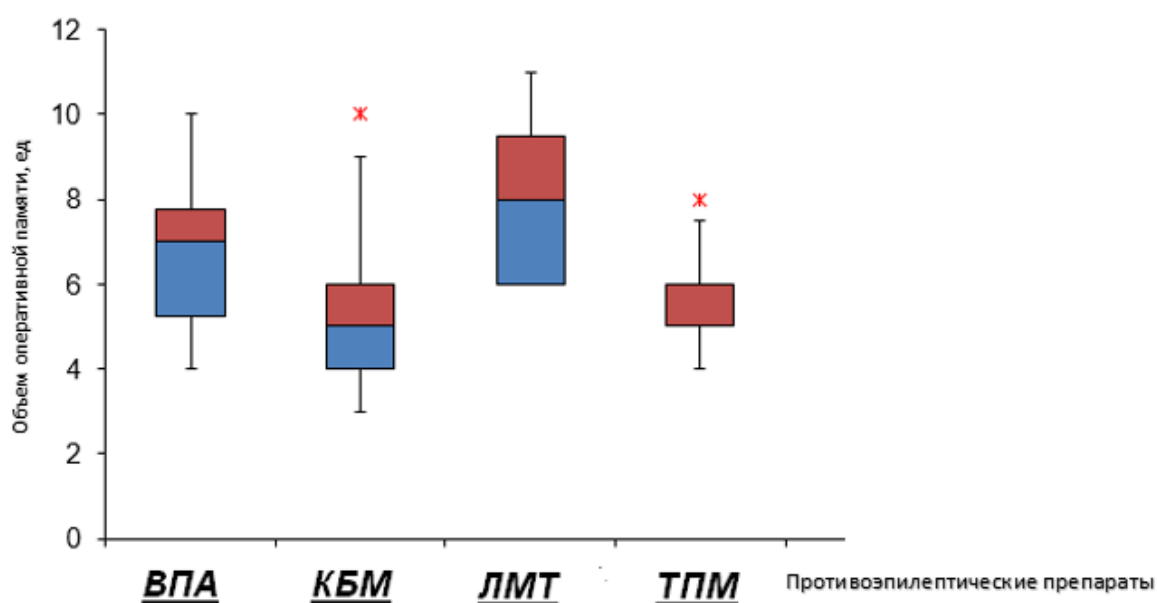


Рисунок 3. Средний объем и стандартное отклонение зрительной кратковременной памяти (в дискретных единицах) у пациентов, принимающих различную противозепилептическую терапию

Лучшие результаты показали пациенты, принимающие ламотриджин и вальпроаты; пациенты, принимающие карбамазепин и топирамат, обладали сравнительно меньшим объемом кратковременной памяти.

Состояние функций внимания при тестировании с помощью «Нейрон-Психотест»

При обследовании пациентов и здоровых добровольцев, пациенты с эпилепсией имели худшие показатели концентрации ($U=1495$, $p=0,001$) и устойчивости внимания ($U=1205$, $p=0,02$) (таблица 5). Частота встречаемости высокой концентрации внимания была достоверно выше в группе здоровых относительно больных с эпилепсией ($\chi^2=21,52$, $p=0,0000$), так же, как и высокой устойчивости внимания ($\chi^2=10,29$, $p=0,0013$). Концентрация и устойчивость внимания не имели статистически достоверных различий в зависимости от пола и возраста.

При анализе в группах парциальной эпилепсии отмечались самые низкие показатели устойчивости и концентрации внимания у пациентов с лобной эпилепсией.

Таблица 5. Показатели концентрации и устойчивости внимания в исследуемых группах

	Низкая КВ % (n)	Средняя КВ % (n)	Высокая КВ % (n)	Низкая УВ % (n)	Средняя УВ % (n)	Высокая УВ % (n)
Здоровые (n=20)	0% (0)	55%(11)	45% (9)	5% (1)	50%(10)	45%(9)
ПЭ (n=71)	26,8%(19)	71,8%(51)	1,4%(1)	36,6%(26)	47,9%(34)	15,5%(11)
ЮМЭ (n=23)	39,1%(9)	39,1%(9)	21,8%(5)	47,8%(11)	43,5%(10)	8,7%(2)
ВЭ (n=38)	21%(8)	60,5(23)	18,5%(7)	18,4%(7)	52,3%(21)	26,3%(10)
ЛЭ (n=17)	52,9%(9)	41,1%(7)	5,9%(1)	64,7%(11)	35,3%(6)	0%(0)
ВПА (n=31)	32,3%(10)	54,8%(17)	12,9%(4)	32,3%(10)	61,2%(19)	6,5%(2)

КБМ (n=37)	40,5%(15)	51,4%(19)	8,1%(3)	32,5%(12)	40,5%(15)	27%(10)
ЛМТ (n=11)	9%(1)	54,5%(6)	36,5%(4)	0%(0)	63,5%(7)	36,5%(4)
ТПМ (n=12)	25%(3)	50%(6)	25%(3)	25%(3)	75%(9)	0%(0)

Применяемая противоэпилептическая терапия в большей степени влияла на концентрацию внимания, чем на устойчивость внимания ($H=4,373$ $p=0,62$). Низкая концентрация внимания преобладала у пациентов с использованием вальпроатов (32,3%) и карбамазепина (40,5%), высокая концентрация внимания преобладала у пациентов с использованием ламотриджина (36,5%) и топирамата (25%). Низкая устойчивость внимания преобладала у пациентов, использующих карбамазепин (32,5%) и препараты вальпроевой кислоты (32,3%), в меньшей степени обнаруживалась при использовании топирамата (25%) и отсутствовала у пациентов с применением ламотриджина.

Пациенты с эпилепсией хуже справлялись с тестом на простую зрительно-моторную реакцию (среднее 348,0 мс, 95% ДИ от 340,5 до 355,1) по сравнению с группой сравнения (среднее 309,4 мс, 95% ДИ от 298 до 329 мс), разница была статистически достоверна ($p=0,037$). Не было выявлено влияния на время ПЗМР возраста возникновения заболевания, продолжительности заболевания, возраста пациента и уровня образования на ПЗМР при анализе всей группы с эпилепсией.

При анализе разности медиан ранговым критерием Крускала-Уоллиса группы с различной противоэпилептической терапией достоверно различались ($H=9,49$, $p=0,03$) по времени ПЗМР (таблица 6). По данным тестирования пациенты, принимающие вальпроаты, имеют наилучшее время простой зрительно-моторной реакции, в то время как пациенты, принимающие карбамазепин и топирамат, показали худшие результаты.

Таблица 6. Время ПЗМР в зависимости от принимаемой терапии

ПЭП	Время ПЗМР, среднее (мс)	95% ДИ
Вальпроаты	340,6	327,8 - 353,4
Ламотриджин	343,9	314,4 - 373,3
Карбамазепин	355,2	341,6 - 363,5
Топирамат	378,5	356,4 - 400,7

Группа с мнестическими нарушениями имела достоверно худшее время ПЗМР (среднее 372,2 мс при 95% ДИ от 357,0 до 388,9 мс) в отличие от группы без мнестических нарушений (среднее 341,5 при 95% ДИ от 333,1 до 349,6 мс). В целом имелась линейная зависимость ($r = -0,4$, $p = 0,0001$) согласно которой время ПЗМР снижалось при увеличении объема кратковременной памяти.

Статистическое сравнение показателей словесно-цветового теста Струпа показало достоверные различия выполнения в группе здоровых и больных ($U = 481$, $p = 0,005$). Пациентам в среднем требовалось больше времени для прохождения теста ($U = 353$, $p = 0,02$) по сравнению с группой контроля. Показатели теста Струпа не коррелировали с возрастом испытуемых, возрастом дебюта и длительностью заболевания пациентов. Низкая помехоустойчивость в выполнении теста достоверно преобладала ($U = 206,4$, $p = 0,04$) у пациентов с генерализованной миоклонической эпилепсией Янца (39,1%) по сравнению с парциальной эпилепсией (32,3%). Однако, не обнаружено влияния формы заболевания при парциальных эпилепсиях, текущих интериктальных изменений в ЭЭГ и наличия мнестических нарушений. Полученные результаты по тесту Струпа подтверждают трудности в адаптации, дифференцировке, переключении внимания у пациентов с эпилепсией и особенно при генерализованной ювенильной эпилепсии Янца.

Таким образом, при использовании компьютерного тестирования были получены результаты, сопоставимые с результатами традиционных шкал. В ряде случаев компьютерные методы более детализировано показывали изменения когнитивных функций внимания и времени простой зрительно-моторной реакции.

Оценка депрессии

В изучаемой выборке (таблица 7) половина пациентов (48,9%) не имели депрессии. У остальных пациентов депрессия была легкой (28,7%) или умеренной (22,4%). Встречаемость легкой депрессии была несколько выше у пациентов с парциальной эпилепсией (32%) по сравнению с пациентами с генерализованной миоклонической эпилепсией Янца (21,7%).

При сопоставлении результатов исследования в парциальных формах эпилепсии отмечается преобладание легкой (42,1%) и умеренной депрессий (36,8%) в группе пациентов с височной эпилепсией. При статистическом анализе уровень жалоб (баллов) опросника не коррелировал с объемом оперативной памяти, временем ПЗМР, показателями концентрации и устойчивости внимания. Также не отмечалось достоверных различий в группах с и без интериктальной активностью. При внутригрупповом сравнении пациентов с различной противоэпилептической терапией достоверных различий также получено не было ($H=5,58$, $p=0,133$).

Таблица 7. Результаты тестирования по шкале Бека

	Нет депрессии	Легкая депрессия	Умеренная депрессия
Форма эпилепсии			
ПЭ (n=71)	45% (32/71)	32% (22/71)	23% (17/71)
ЮМЭ (n=23)	60,9% (14/23)	21,7 (5/23)	17,4% (4/23)
ВЭ (n=38)	21,1% (8/38)	42,1% (16/38)	36,8% (14/38)
ЛЭ (n=17)	76,4% (13/17)	11,8% (2/17)	11,8% (2/17)

Пациенты с мнестическими нарушениями	40,8% (11/27)	29,6% (8/27)	29,6% (8/27)
Пациенты без мнестических нарушений	41,8% (28/67)	34,3% (23/67)	23,9% (16/67)

Таким образом, отмечалось преобладание депрессии в группе с парциальной височной эпилепсией, но статистический анализ не показал влияния депрессии на различные нейропсихологические показатели.

Вызванные когнитивные потенциалы P300

Выявлены различия в латентности P300 между пациентами с парциальной эпилепсией ($U=1080$, $p=0,03$) и здоровыми добровольцами, а также в латентности пика P300 между лобной и височной эпилепсиями ($U=769$, $p=0,013$). Латентность P300 в группе здоровых по сравнению с группой больных миоклонической эпилепсией Янца достоверно не отличалась ($U=540$, $p=0,1$). По данным корреляционного анализа в исследуемой выборке пациентов не обнаружено статистических признаков характерной для P300 «кривой старения» - постепенного увеличения латентности ответа с возрастом. С другой стороны, у пациентов с эпилепсией выявлена зависимость объема оперативной памяти от латентности потенциала P300 (рисунок 4). Также были выявлены статистически достоверные различия в зависимости от принимаемой терапии (рисунок 5): лучшими показателями латентности P300 обладали пациенты, принимающие ламотриджин, худшими показателями - пациенты, принимающие топирамат.

Амплитуда пика P300 различалась в группах пациентов с эпилепсией (среднее 6,3 мВ, 95 % ДИ 5,4 – 6,7 мВ) и группе сравнения (среднее 8,0 мВ, 95% ДИ 6,5-9,5 мВ), статистически значимых различий найдено не было. При сравнении групп внутри выборки пациентов с эпилепсией, обнаружена достоверная разница между пациентами с высокой и низкой концентрацией

внимания ($U=509,4$, $p=0,01$), при которой большая амплитуда наблюдалась у пациентов с высокой концентрацией.

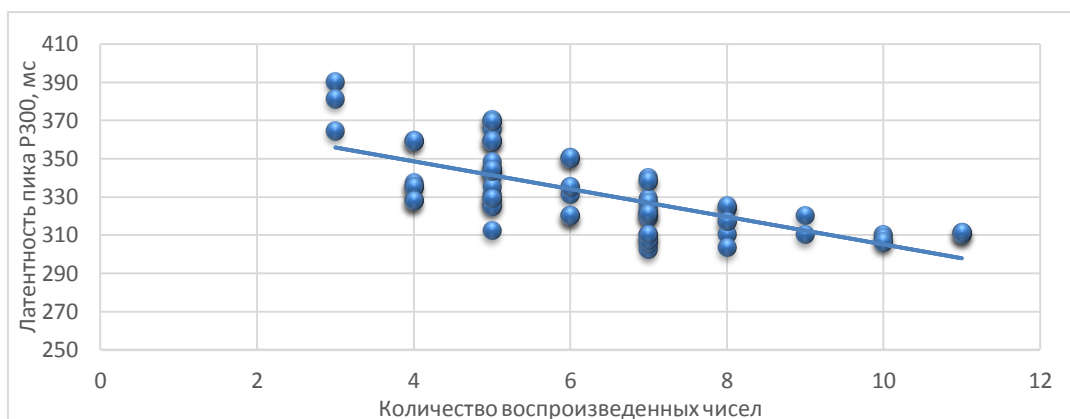


Рисунок 4. Зависимость латентности вызванных когнитивных потенциалов от объема оперативной памяти ($P300 = 362,3495 - 8,1448 \cdot x$).

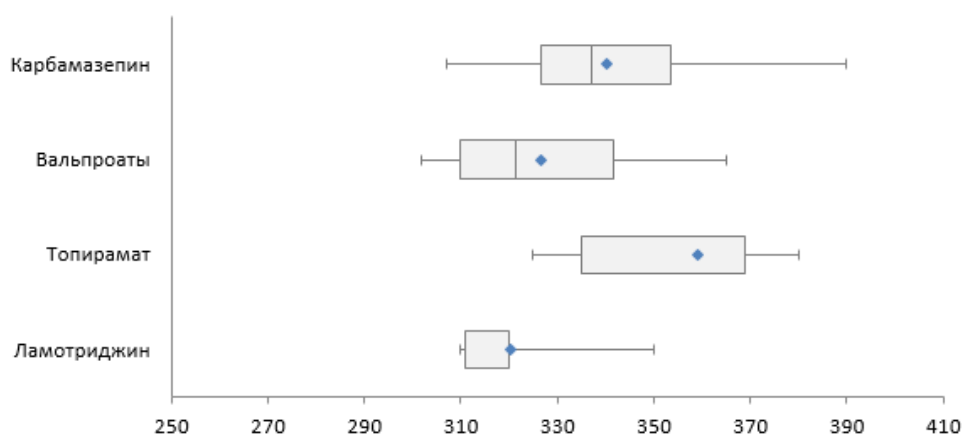


Рисунок 5. Латентность вызванных когнитивных потенциалов в зависимости от принимаемой терапии (среднее и стандартное отклонение)

Результаты анализа коэффициентов когерентности у пациентов с эпилепсией и группой контроля

Когерентная электроэнцефалография в состоянии покоя у пациентов с эпилепсией по сравнению со здоровыми людьми достоверно различались (рисунок 6). Были обнаружены различия в парах F3-P3 ($U=1025$, $p=0,0013$), в

F4-P4 ($U=1004,5$, $p=0,005$) и F3-F4 ($U=1039,1$, $p=0,0013$) показателей коэффициента средней мощности когерентности (мкВ^2) тета-ритма.

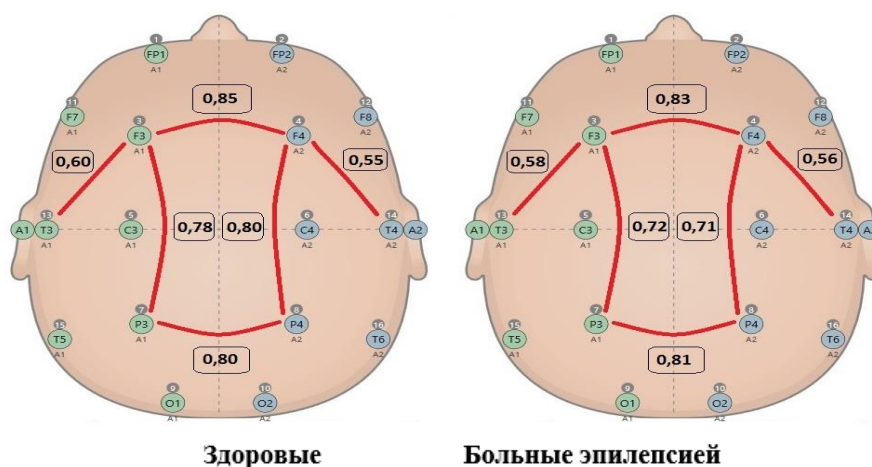


Рисунок 6. Коэффициенты когерентности (среднее, мкВ^2) у больных и здоровых

Исследуя степень когерентности в зависимости от результатов в тесте на кратковременную память у пациентов с эпилепсией, мы получили выраженные статистические взаимосвязи в F3-P3 ($r=0,6$, $p=0,00001$), F4-P4 ($r=0,55$, $p=0,00001$), F3-T3 ($r=0,36$, $p=0,0003$), F4-T4 ($r=0,21$, $p=0,004$). Таким образом, при увеличении количества воспроизведенных цифр усиливалась степень когерентности по изученным отведениям. Подобная зависимость выявлялась и при сравнении объема кратковременной памяти у здоровых добровольцев в зависимости от уровня когерентности, однако это было справедливо только для пар электродов F3-P3 ($r=0,80$, $p=0,0000$) и F4-P4 ($r=0,72$, $p=0,006$). Коэффициент когерентности был выше при высокой концентрации внимания в отведениях F3-P3 ($U=260$, $p=0,04$) и F3-T3 ($U=104$, $p=0,008$).

При парциальной эпилепсии зарегистрированы достоверно высокие показатели коэффициента когерентности у пациентов с лобной эпилепсией относительно височной эпилепсии по всем парам отведений (рисунок 7).

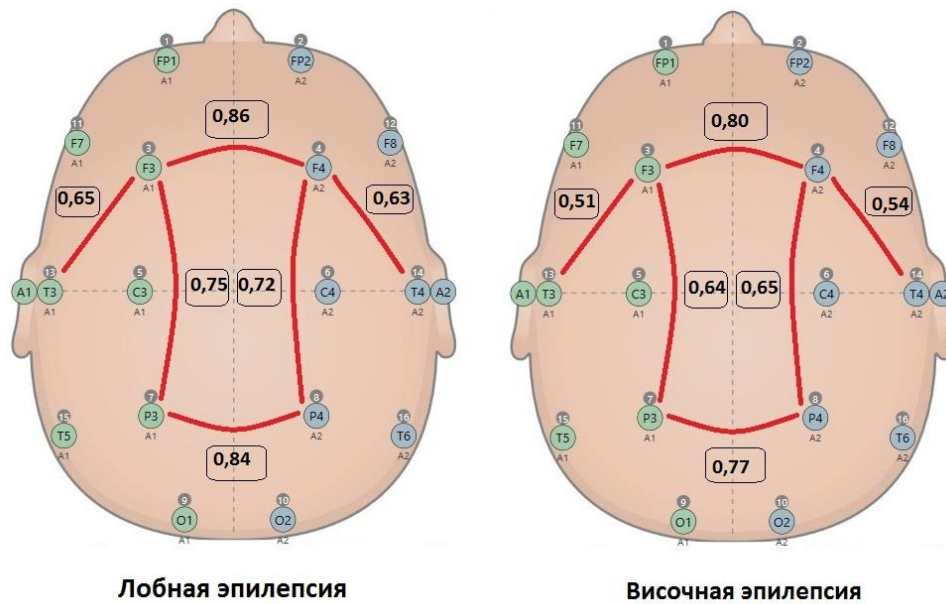


Рисунок 7. Коэффициенты когерентности (среднее, mkV^2) при парциальных эпилепсиях

В левой лобно-теменной (F3-P3) паре были найдены статистически значимые различия ($N=16,02$ $p=0,0011$), когерентность была выше у пациентов, принимающих ЛМТ, по сравнению с пациентами, применяющими КБМ ($p=0,026$), когерентность была выше у пациентов, принимающих ВПА по сравнению с пациентами, принимающими КБМ ($p=0,011$). В правой лобно-теменной паре (F4-P4) найдены достоверные различия между группами пациентов в зависимости от получаемой противоэпилептической терапии ($N=12,67$; $p=0,0045$) - когерентность была выше у пациентов, применяющих ВПА по сравнению с пациентами, применяющими КБМ ($p=0,046$), когерентность была выше у пациентов с ЛМТ по сравнению с пациентами, применяющими КБМ ($p=0,032$). При анализе коэффициента когерентности не найдено различий в разных группах лечения по парам отведений F3-T3 ($p=0,07$) и F4-T4 ($p=0,4$), а также межполушарным парам отведений F3-F4 ($p=0,1$) и P3-P4 ($p=0,4$).

Анализ клинических проявлений (частота приступов) и интериктальной эпилептиформной активности

Мы наблюдали статистически достоверные отличия по нейропсихологическим показателям в зависимости от частоты приступов и присутствия интериктальных эпилептиформных изменений. Пациенты с редкими или частыми приступами имели достоверно разные показатели нейропсихологических функций (таблица 8).

Таблица 8. Когнитивные функции у пациентов с эпилепсией в зависимости от частоты приступов

	Группа с частыми приступами (медиана)	Группа с редкими приступами (медиана)	р-уровень
Зрительная память, единицы	5	6	0,006
Время ПЗМР, мс	370	343	0,006
Устойчивость внимания, коэффициент	0,9400	0,97	0,017
Концентрация внимания, коэффициент	103	105	0,017

Отмечая данные особенности, мы разделили пациентов с редкими и частыми приступами на подгруппы с наличием и отсутствием интериктальной эпилептиформной активности (таблица 9), после чего сравнили эти подгруппы критерием Манн-Уитни для каждой когнитивной функции.

Таблица 9. Р-уровни достоверности различий когнитивных функций у пациентов в зависимости от частоты приступов/наличия ИЭИ (критерий Манн-Уитни)

Когнитивная функция	Пациенты с редкими приступами			Пациенты с частыми приступами		
	С ИЭИ в ЭЭГ (медиана)	Без ИЭИ в ЭЭГ (медиана)	Значение Р	С ИЭИ в ЭЭГ (медиана)	Без ИЭИ в ЭЭГ (медиана)	Значение Р

Зрительная память , единицы	6	6	0,020	5	6	0,0004
Время ПЗМР, мс	352	357	0,961	367	357	0,0001
Устойчивость внимания (коэффициент)	0,96	0,95	0,933	0,94	0,95	0,053
Концентрация внимания (коэффициент)	105	105	0,942	101	103	0,014

Таким образом, у пациентов с частыми приступами и с эпилептиформными изменениями была в большей степени снижена память, концентрация внимания, увеличено время выполнения простой зрительно-моторной реакции, в то время как у пациентов с редкими приступами достоверности различий в зависимости от наличия ИЭИ в ЭЭГ выявлено не было.

Результаты факторного анализа

При анализе всей выборки пациентов с эпилепсией, мы обнаружили несколько высокосопряженных между собой признаков. Первый фактор мы обозначили как «фактор нейрофизиологических нарушений». Он объединяет значимые факторные нагрузки (а фактически, все исследованные межэлектродные пары) для показателей полушарной и межполушарной когерентности. Это показывает широкую вовлеченность нарушений полушарных и межполушарных связей в процессы формирования когнитивной дисфункции при эпилепсии. Также был обнаружен второй фактор, или «*фактор образования и социального статуса*». В этом факторе была найдена взаимосвязь образования и социального статуса: высшему образованию соответствовал более высокий социальный статус пациента.

У пациентов с височной эпилепсией первый фактор представлял значимые сопряжения между всеми изученными нейрофизиологическими показателями внутри- и межполушарной когерентности и объемом кратковременной памяти, он отражает увеличение взаимосвязанности

отдельных областей коры головного мозга по данным регистрации нейрофизиологических сигналов при увеличении объема оперативной памяти. Вторым фактором представлял сопряжение показателей внимания - концентрации и устойчивости, а также степень интерферируемости по тесту Струпа и длительностью заболевания. Это можно объяснить тем, что процессы автоматизации сенсорно-перцептивных нейропсихологических процессов, в котором задействован эффект Струпа, могут быть связаны с функциями удержания и концентрации внимания, с увеличением длительности заболевания может ухудшаться состояние функций внимания.

При лобной эпилепсии первый фактор объединял показатели интерферируемости по тесту Струпа, времени простой зрительно-моторной реакции и всех изученных нейрофизиологических показателей внутри- и межполушарной когерентности. Это отражает повышение взаимосвязанности отдельных зон коры головного мозга на основании нейрофизиологических показателей при более лучших показателях функции внимания у пациентов с лобной эпилепсией. Вторым фактором устанавливал взаимосвязь одной из когнитивных функций - устойчивости внимания и времени дебюта заболевания.

При ЮМЭ первый фактор обнаруживал связь между латентностью Р300 и объемом кратковременной памяти. Вторым фактором устанавливает связь между баллом по шкале Бека и временем простой зрительно-моторной реакции, это может указывать на то, что при более сохранном нейропсихологическом статусе пациента с ЮМЭ наличие депрессивной симптоматики способно оказывать влияние на функцию внимания.

Диагностическая ценность нейрофизиологических методов исследования

Мы оценили возможность применения нейрофизиологических методик в оценке нарушений когнитивных функций у пациентов с эпилепсией (таблица 10).

Таблица 10. Сравнительная характеристика диагностических возможностей нейрофизиологического тестирования (по Ивантеру)

Когнитивные функции	Латентность P300	Коэффициент когерентности левой лобно-теменной пары ЭЭГ
Объем кратковременной Памяти	+++	++
Время ПЗМР	+++	++
Концентрация внимания	++	++
Устойчивость внимания	+	+
Уровень интерференции (СТРУП)	-	-

По полученным данным методика P300 является более чувствительной в диагностике мнестических нарушений и нарушений функций внимания, чем показатель коэффициента когерентности левой лобно-теменной пары в электроэнцефалографии. При анализе «точки отсечения» при построении ROC-кривых для каждой когнитивной функции был определен наиболее оптимальный по соотношению чувствительность/специфичность порог, который для вызванного когнитивного потенциала составил 350 мс. В представленной ниже таблице указаны показатели чувствительности и специфичности, при которых у пациентов с латентностью когнитивного вызванного потенциала выше 350 мс. будут регистрироваться когнитивные нарушения. Такие же данные представлены для коэффициента когерентности ЭЭГ (таблица 11).

Таким образом, даже в условиях подбора оптимального порогового значения нейрофизиологических показателей, чувствительность и специфичность достаточно варьируют в зависимости от выбранной когнитивной функции. Наиболее хорошим балансом чувствительность/специфичность обладает вызванный когнитивный потенциал P300.

Таблица 11. Показатели чувствительности и специфичности при точках отсечения латентности P300 = 350 мс. и коэффициента когерентности для левой лобно-теменной (F3-P3) и правой лобно-теменной (F4-P4) пар = 0,66 мкВ²

	Латентность P300		Коэффициент когерентности F3-P3		Коэффициент когерентности F4-P4	
	Чувствительность	Специфичность	Чувствительность	Специфичность	Чувствительность	Специфичность
Нарушения кратковременной памяти	100%	68%	100%	55%	100%	52%
Нарушения концентрации внимания	76%	65%	75%	66%	56%	60%
Нарушения устойчивости внимания	33%	88%	45%	62%	30%	51%
Время ПЗМР	90%	65%	100%	60%	79%	55%

Выводы

1. Пациенты с парциальными формами эпилепсии имеют выраженные нарушения когнитивных функций (59,15 %) по сравнению с пациентами с ювенильной миоклонической эпилепсией (8,7%). Слухоречевая память снижена у 46% больных с височной эпилепсией, зрительная память снижена у 59,2% больных с височной эпилепсией, внимание в большей степени нарушено у больных с лобной эпилепсией (у 35,9% больных).
2. Длительность заболевания и возраст начала заболевания существенно влияют на нарушения когнитивных функций при парциальной эпилепсии и не обнаруживают такого влияния при ювенильной миоклонической эпилепсии.
3. Пациенты с высокой частотой приступов и выявленными на момент осмотра интериктальными эпилептиформными изменениями в электроэнцефалографии имеют более высокий риск развития когнитивных нарушений, чем пациенты без интериктальных изменений. По результатам тестирования пациентов с длительной монотерапией выбор противоэпилептического препарата влияет на нейропсихологические функции (память, внимания, время реакции) и показатели когнитивного вызванного потенциала. Более выраженные изменения когнитивных функций наблюдаются у пациентов, принимающих карбамазепин и топирамат, по сравнению с пациентами, принимающими вальпроаты и ламотриджин.
4. Использование компьютерных методов исследования при комплексном нейропсихологическом тестировании позволяет более четко дифференцировать нарушения функции концентрации и устойчивости внимания у пациентов с эпилепсией. В то время как мнестические нарушения более полно выявляются при использовании традиционных нейропсихологических шкал.
5. Нейрофизиологические исследования у пациентов с эпилепсией указывают на дезинтеграцию корковой биоэлектрической активности, нарушения лобно-теменной взаимосвязи, вовлечение подкорковых структур.

Нейропсихологические нарушения нарастают по мере ухудшения нейрофизиологических показателей. Вызванные потенциалы Р300 обладают высокой диагностической ценностью для выявления когнитивных нарушений у пациентов с эпилепсией.

Практические рекомендации

1. Учет анамнестических сведений имеет большое значение в оценке риска развития КН при парциальных формах эпилепсии с или без вторичной генерализации и позволяет заподозрить нарушения когнитивных функций с ранним дебютом и длительным течением заболевания. Меньшее значение имеют анамнестические сведения в оценке риска развития когнитивных нарушений при генерализованной миоклонической эпилепсии Янца.
2. Оценка электроэнцефалографии (в частности интериктальных эпилептиформных изменений) при ведении пациентов с эпилепсией важна не только для определения эффективности лечения, но и для уточнения фактора риска развития КН.
3. Проведение исследования когнитивного вызванного потенциала Р300 позволяют оценить нейрофизиологические нарушения у больных эпилепсией и могут комплексно использоваться для динамического наблюдения.
4. Оценка когнитивных нарушений с помощью нейропсихологических тестов и вызванного когнитивного потенциала могут использоваться в дальнейшем для оценки риска и пользы применяемого противосудорожного лечения и для терапевтической коррекции КН.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Костылев А.А., Михайлов Д.А., Пизова Н.В. Исследование когнитивных нарушений у больных с парциальной симптоматической эпилепсией /Материалы X Всероссийского съезда неврологов// Н.Новгород, - 2012. - с.480.
2. Костылев А.А., Пизова Н.В., Пизов Н.А. Когнитивные нарушения при эпилепсии // **Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика.** –2013. –№4. –с. 66-70.
3. Костылев А.А., Пизова Н.В. Роль нейрофизиологических методов обследования в оценке когнитивных нарушений при эпилепсии // **Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии.** –2014. –№9. – с. 3-8.
4. Костылев А.А., Пизова Н.В., Шадричев В.А., Пизов Н.А. Количественная ЭЭГ в исследованиях когнитивных нарушений при эпилепсии. / Материалы конгресса «Нейрофизиологические и ультразвуковые исследования в неврологии и нейрохирургии» / -2014 - М. - С. 32-33.
5. Костылев А.А., Пизова Н.В., Новожилова С.Н. Влияние противоэпилептической терапии на развитие когнитивных нарушений: клинические и нейрофизиологические сопоставления // **Фундаментальные исследования.** – 2014. – № 10–6. – С. 1122-1126
6. Kostylev A, Pizova N. Cognitive impairment and cognitive evoked potentials in patient with partial symptomatic epilepsy/ – *Epilepsia* (2013). – 53 (Suppl. 5). –pp. 211-12
7. Kostylev A., Pizova N. Features of memory impairment in temporal lobe epilepsy (TLE) and juvenile myoclonic epilepsy (JME) in adults/ *Journal of the Neurological Sciences.* – Vol33. – p. 56.
8. Kostylev A., Ivanov A. Fronto-parietal coherence in the assessment of short-term memory loss in patients with partial epilepsy. /– 2014. – *Clinical Neurophysiology.* –Vol.125 (Supplement 1). – pp. 76–77.

9. Kostylev A., Pizova N. Prevalence of intellectual impairment in idiopathic and symptomatic epilepsy/ – 2014. – European Journal of Neurology. – Supplement 1. – p. 580.
10. Kostylev A. Pizova N. Interictal epileptiformic discharges (IED) and memory function in temporal lobe epilepsy. /– 2014. – Epilepsia. – Vol. 55(Suppl. 2). – p. 88.

Список сокращений

- ПЭП – противоэпилептический препарат
- ГТКП – генерализованные тонико-клонические приступы
- ЭЭГ – электроэнцефалография
- ДИ - Доверительный интервал
- ПЗМР - Простая зрительно-моторная реакция
- ИЭИ -Интериктальные эпилептиформные изменения
- КВ - Концентрация внимания
- УВ - Устойчивость внимания
- Инт. – Интерференция (тест Струп)
- КК –коэффициент когерентности
- КН – когнитивные нарушения
- ВЭ – височная эпилепсия
- ЛЭ – лобная эпилепсия
- ЮМЭ - ювенильная миоклоническая эпилепсия
- ВНД – высшая нервная деятельность
- ВПА- препараты вальпроевой кислоты
- КБМ – карбамазепины
- ТПМ- топирамат
- ЛМТ- ламотриджин
- ПЭ – парциальная эпилепсия
- НК-ВК – нижний квантиль-верхний квантиль
- MoCA – Монреальская шкала когнитивной оценки