

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ЯРОСЛАВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

КОСТЫЛЕВ АЛЕКСАНДР АНАТОЛЬЕВИЧ

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

14.01.11 – нервные болезни

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук,
профессор

Пизова Наталия Вячеславовна

Научный консультант:

Доктор медицинских наук,
профессор

Гнездицкий Виктор Васильевич

Ярославль - 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1. История изучения нарушений высшей нервной деятельности при эпилепсии.....	10
1.2. Факторы риска развития когнитивных нарушений при эпилепсии.....	14
1.2.1. Формы эпилепсии	14
1.2.2. Значение выявляемой в электроэнцефалографии эпилептиформной активности в когнитивных нарушениях	19
1.2.3. Демографические и анамнестические факторы.....	22
1.2.4. Противосудорожная терапия.....	23
1.3. Нейрофизиологические исследования функций высшей нервной деятельности при эпилепсии	28
1.3.1 Когнитивные вызванные потенциалы головного мозга (P300).	29
1.3.2. Исследование когерентных связей биоэлектрической активности головного мозга	32
ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	35
2.1. Общая характеристика пациентов.....	35
2.1.1. Критерии включения и исключения	35
2.1.2. Анамнестические и клинические характеристики групп исследования	36
2.2. Методы обследования	39
2.2.1. Клинико-неврологический осмотр	39
2.2.2. Нейропсихологическое тестирование.....	40
2.2.3. Нейрофизиологические исследования.....	46
2.2.4. Нейровизуализационная диагностика.....	51
2.2.5. Статистическая обработка полученного материала	52
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	54
3.1. Нейропсихологическое исследование	54
3.2 Исследование с помощью компьютерного комплекса НС- Психотест... 59	59
3.2.1 Оценка кратковременной зрительной памяти.....	59
3.2.2. Оценка теста времени простой зрительно-моторной реакции (ПЗМР), устойчивость и концентрацию внимания	63

3.2.3. Результаты словесно-цветового теста Струпа.....	74
3.3. Оценка выраженности депрессии по шкале Бека.....	78
3.4. Результаты нейрофизиологического исследования	79
3.4.1. Когнитивные вызванные потенциалы (P300)	79
3.4.2. Результаты проведенного анализа когерентности в электроэнцефалографии.....	84
3.5. Анализ клинических проявлений (частота приступов) и интериктальных эпилептиформных изменений	92
3.8. Результаты проведенного факторного анализа.....	94
3.9. Анализ диагностической ценности нейрофизиологических методов в оценке когнитивных нарушений	99
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ.....	107
ВЫВОДЫ	120
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	122
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	123
ПРИЛОЖЕНИЯ	151
Приложение 1.....	151
Приложение 2.....	152
Приложение 3.....	153

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Эпилепсия – хроническое заболевание центральной нервной системы с возникновением неспровоцированных эпилептических приступов [24,41]. 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. Полуторавековой опыт поиска адекватной терапии позволил в наше время обеспечить существенное облегчение состояния пациентов с эпилепсией, при котором ремиссия возможна по разным оценкам до 70 % случаев. 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 [55], 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 [59] 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 [35]. 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 [39].

В настоящее время Всемирная Организация здравоохранения, Международная лига борьбы против эпилепсии (ILAE) и Международное бюро

по эпилепсии (IBE) проводят международную программу по доступности информации и повышению осведомленности в отношении эпилепсии, а также активизации усилий по улучшению медико-санитарной помощи и уменьшению последствий этого заболевания, которая называется «Из мрака на свет». Профилактика когнитивных нарушений ограничена, и важным для современной неврологии является ранняя диагностика таких нарушений для дальнейшей их коррекции ноотропными препаратами [2,61].

Среди возможных механизмов нейропсихологических нарушений при эпилепсии отмечается влияние эпилептогенного очага, который вызывает дезорганизацию биоэлектрической активности головного мозга [39]. 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 [7,28]. Один из таких тестов, когнитивный вызванный потенциал является достаточно чувствительным маркером в диагностике при ряде неврологических заболеваний [18]. Скальповые осцилляции биоэлектрической активности (альфа, дельта и тета- ритмов), регистрируемые при электроэнцефалографии, сопряжены с функционированием обширных нейросетей головного мозга [147,32] 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 [236]. 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 внутриполушарные 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 противоэпилептической 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 1012; 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.

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключается в проведении клинических осмотров, выполнении и анализе нейрофизиологических исследований, проведении с помощью объективного компьютерного тестирования нейропсихологических исследований и оценке полученных результатов с помощью статистических методов.

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, иллюстрирована 26 рисунками и 23 таблицами. Библиографический указатель содержит 263 ссылки, из них 70 отечественных, 183 зарубежных и 10 ссылок, опубликованных автором.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

*Все науки настолько связаны между собою,
что легче изучать их все сразу, нежели
какую-либо одну из них в отдельности
от всех прочих”.*

Рене Декарт

Когнитивные нарушения (КН) у больных с эпилепсией, определяемые нейропсихологическим тестированием, детерминированы сложным взаимодействием биологических и социальных факторов, в ряде случаев носят вариативный характер и могут иметь некоторые различия в зависимости от выбранных методов исследования. В научном сообществе сформулированы общие представления об изменении когнитивных функций при эпилепсии, к которым относят: снижение кратковременной памяти, снижение концентрации внимания на воспроизведении единиц информации и их репродукции, в дальнейшем расстройство удержания в памяти и запоминания, инертность психических процессов, описание мышления как тугоподвижного и вязкого; характерные изменения речи - замедление темпа, олигофазии; изменения в интеллектуально-мнестической и эмоционально-личностной сфере [11]. Использование мультидисциплинарного клинического и нейропсихологического подходов позволяет более дифференцированно учитывать нарушения функций высшей нервной деятельности у пациентов с эпилепсией.

1.1. История изучения нарушений высшей нервной деятельности при эпилепсии

Изменения когнитивных функций в структуре эпилептической болезни были обнаружены еще во времена античности и древнего Востока [117]. Уже в индийской аюрведе от VI века до нашей эры есть упоминания об Aprasmara (в

переводе с хинди «потеря сознания») – состоянии, включающем в себя эпилептические припадки. Манускрипт описывал одну из форм *Apasmara*, при которой происходила потеря памяти. Феномен постприступной амнезии был известен и теологам Средневековья, в частности Томасу Эрастусу в XVI веке. Давая определение эпилепсии и описывая симптомы заболевания, такие ученые как Гален и Вилизий, уделяли внимание снижению памяти и изменению личности.

Системный подход в анализе научных сведений прослеживается в работах французского психиатра Эскироля [114], который составлял таблицы клинических признаков эпилепсии и отмечал у больных развитие деменции, а также постприступных расстройств памяти. Он обращал внимание, что развитие психических расстройств усугубляет течение заболевания и вызывает некурабельное слабоумие.

Несмотря на то, что в XIX веке преобладал клинический наблюдательный подход изучения проблемы, были получены и первые патологоанатомические открытия. Bouchet в 1825 году публикует эпидемиологическое исследование, впервые отмечая посмертные изменения гиппокампа у пациентов с эпилепсией. В дальнейшем Зоммер [222] изучил область гиппокампа на аутопсии и обнаружил в большинстве случаев глиоз и избирательную потерю пирамидных нейронов поля CA1 гиппокампа, назвав это гиппокаммальным склерозом. Эти изменения сочетались с наличием деменции.

Развитие новых философских научных течений в Европе, в частности позитивизма, заставило ученых наиболее активно использовать опытные и статистические методы для подтверждения своих научных гипотез и дополнительно объективизировать данные исследований. Разработки специализированного тестирования памяти, внимания, умственной работоспособности и мышления способствовали более точной количественной и качественной оценке нарушения когнитивных функций. Одним из первых инструментом стали таблицы Эмиля Крепелина (1923), который использовал их у больных эпилепсией [11].

С момента выделения отдельных направлений изучения человеческой психики, нейропсихологические нарушения при эпилепсии интересуют не только психиатров, но и неврологов, нейрохирургов и психологов. Попытки провести оценку умственного состояния человека мы встречаем в работах Г.И. Россолимо [60], который составлял профили интеллектуального развития, внимания, памяти, речи, в том числе для исследования пациентов с эпилепсией.

В.М. Бехтерев изучал развитие кратковременной амнезии у пациентов с эпилептическими приступами и пришел к выводу, что нарушения памяти могут иметь эпилептическую природу [51]. В дальнейшем С.Н. Давиденков в работе «Значение трудов В.М. Бехтерева в истории учения об эпилепсии» подтвердил эту точку зрения своими наблюдениями, в которых кратковременные приступы ретроградной амнезии «иногда комбинировались с настоящими эпилептическими припадками» [25].

И.П. Павлов для объяснения патогенеза эпилепсии, использовал определение «патологическая инертность раздражительного процесса», при котором изменяется нормальная подвижность нервных процессов с формированием очага возбуждения и угнетения остального мозга, что в конечном итоге приводит к вязкости, обстоятельности мышления у эпилептиков [53]. Основываясь на своей теории, И.П. Павлов считал необходимым применять у пациентов с эпилепсией один из первых и известных на тот период противоэпилептических препаратов – бром. Однако, именно вследствие побочных эффектов на нервно-психические функции пришлось отказаться от применения этого препарата.

Нейропсихологические исследования и формирование теорий нарушения высших нервных функций безусловно связано с именами ученых У.Г. Пенфилда, Л.С.Выготского, А.Р.Лурии, Е.Д.Хомской. Еще Л.С. Выготский указывал на важность и необходимость комплексной диагностики эпилепсии у детей, с учетом нарушений функций ВНД, для своевременной коррекции [15]. В дальнейшем, ученик Л.С. Выготского А.Р. Лурия в 1973 году постулирует концепцию о 3 функциональных блоках мозга, получившую мировое признание. На основании

представления когнитивных способностей, как иерархически организованных функциональных систем головного мозга, эта теория помогает наиболее полно понять и диагностировать различные изменения психического состояния человека. Тесты Лурия для исследования когнитивных нарушений до сих пор с успехом применяются в клинической практике. Существует большое количество исследований, посвященных изучению состояния блоков А.Р. Лурия, подтверждающих разнородность вовлечения функциональных систем головного мозга при эпилепсии, как при идиопатической, так и при симптоматической форме заболевания [11,70].

Кроме признанных нейропсихологических методик, наличие когнитивных нарушений при эпилепсии подтверждается и современными скрининговыми инструментами (краткая шкала оценки психического статуса MMSE, Монреальская шкала оценки когнитивных функций MoCA), которые были разработаны первоначально для оценки пациентов с умеренными когнитивными расстройствами и болезнью Альцгеймера [105]. Данные шкалы интегрируют весь спектр когнитивных функций, позволяя врачу в балльной системе оценить тяжесть когнитивных нарушений. Так, при симптоматической эпилепсии [204], развивающейся вследствие черепно-мозговой травмы, отмечаются особенности по уровню тяжести: худшими когнитивными способностями обладала группа пациентов с лобной эпилепсией (средний балл по шкале MMSE= 24,13 баллов), затем следует височная эпилепсия (средний балл по MMSE = 25,25 баллов), и менее всего когнитивных нарушений отмечалось при теменной посттравматической форме эпилепсии (средний балл по MMSE = 26,28 баллов). Авторы также показывают влияния индивидуальных радиологических находок при посттравматической эпилепсии, отмечая, что у пациентов без обнаруживаемых структурных изменений головного мозга средний балл по шкале MMSE в среднем выше и составляет 27,97 баллов. Также отмечается отрицательное влияние на балл MMSE количества дней госпитализации пациента в остром периоде и уровень психологического стресса. Факт наличия приступов у

пациентов после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения также значительно утяжелял показатели опросника MMSE.

По данным последних исследований большей чувствительностью к когнитивным нарушениям при эпилепсии обладает тест MoCA. У пациентов с криптогенной эпилепсией с отсутствием когнитивных нарушений по шкале MMSE тем не менее в 60% случаев были обнаружены когнитивные нарушения по шкале MoCA и в среднем составляли 22,44 балла [196]. Была обнаружена также зависимость между наличием политерапии и более низким баллом по Монреальской шкале оценки когнитивных функций. Авторы делают вывод о широком распространении умеренных когнитивных изменений при эпилепсии и предлагают MoCA в качестве скринингового метода диагностики.

Достаточно интересным является сопоставление показателей батарей нейропсихологического тестирования (тесты на зрительную и слуховую память, струп-тест) и MoCA теста с показателями нейрофизиологического когнитивного тестирования (P300). Показано снижение балла MoCA и объема невербальной оперативной памяти при увеличении латентности пика P300 [228]. Также обнаружена связь между показателем P300 и баллом Монреальского теста, в то время как связи между латентностью P300 и словесно-цветовым тестом Струпа не выявлено. Таким образом, прослеживается связь с скрининговыми методами тестирования и нейрофизиологическими нарушениями у пациентов с эпилепсией.

1.2. Факторы риска развития когнитивных нарушений при эпилепсии

1.2.1. Формы эпилепсии

Большинство авторов указывают на различия в форме эпилепсии как существенный фактор, влияющий на формирование КН у пациентов. Основываясь в том числе на нейрохирургических опытах, локализационную теорию возникновения эпилепсии представил Д.Х. Джексон [102], писавший, что “...исследование парциальных приступов стало отправной точкой для исследования локализации функций в центральной нервной системе...”. Изучая психические особенности у пациентов с эпилепсией, Л. С. Выготский

сформулировал положение о разном влиянии очага поражения головного мозга на ВНД в детском возрасте и у взрослого человека. Наиболее значимыми нарушениями когнитивной деятельности обладает височная эпилепсия [40]. Лурия так описывает приоритет в изучении данного вопроса отечественной науки: “Еще в начале этого века В. М. Бехтерев (1900) обратил внимание на тот факт, что двустороннее поражение передневнутренних отделов височной доли может привести к грубым нарушениям памяти, во многом напоминающим «корсаковский синдром». Близкие к этому факты были отмечены В. А. Гиляровским, а затем и Грюнталем, описавшим глубокое нарушение памяти при поражении мамиллярных тел ...” [47].

Согласно современным научным представлениям, консолидация памяти, хранение и отсроченное воспроизведение в наибольшей степени страдают при височной эпилепсии [173,203]. Память – это одна из важнейших когнитивных функций человека, это способность запоминать и воспроизводить полученную нами информацию. Память о прошлом необходима индивиду для выстраивания программы действий в настоящем и является неотъемлемой характеристикой повседневной осознанной деятельности человека. Процесс запоминания проходит несколько этапов, первый из которых - это восприятие информации, сенсорный образ или энграмма, моментальный след памяти, хранящийся не более 100-150 мс. Если сила образа достаточно сильна, то далее происходит процесс перехода образа в кратковременную память. Согласно имеющимся данным, оперативная или кратковременная память обладает определенным объемом, который выражается дискретными единицами. По данным исследований этот объем составляет 7 ± 2 дискретных единиц [113,172], то есть человек способен одновременно запомнить не более 9 образов и имеет нарушения памяти, если воспроизводит менее 5. Как полагает Д.О.Хебб [140], одним из механизмов формирования кратковременной памяти сопряжен с многократной циркуляцией электрических сигналов по круговым цепям замкнутых нейронов головного мозга. Широко признана роль подкорковых структур, в частности гиппокампа и лимбической системы. По теории О.С. Виноградовой [63] гиппокамп

обрабатывает афферентные импульсы и проводит различие новизны поступающих стимулов. В дальнейшем происходит консолидация памяти, то есть формирование долговременной памяти.

Преимущественно при эпилепсии страдает долговременная память, однако имеются свидетельства об нарушениях кратковременной памяти [246]. При левостороннем фокусе нарушается вербальная память, возможно развитие сенсорной афазии; тогда как при правостороннем фокусе отмечается нарушение пространственной и зрительной памяти [37,40]. При ВЭ могут возникать речевые нарушения, но афазии наблюдаются очень редко, в основном преобладает бедный лексический запас, трудности с подбором слов [247].

Hermann [128] выделяет следующие кластеры КН при ВЭ:

1) группа с минимальными когнитивными нарушениями (47% от числа наблюдений), где отмечались статистически значимые по сравнению со здоровыми нарушения памяти, исполнительных функций и речевые нарушения.

2) группа средней тяжести (24 % от числа наблюдений), в которой наряду с умеренным нарушением психомоторных реакций и исполнительных функций, преобладали выраженные нарушения кратковременной и долговременной памяти.

3) группа с тяжелыми когнитивными отклонениями (29% от числа наблюдений) со статистически значимыми изменениями всех сфер когнитивных функций по сравнению с другими группами.

Автор не отмечает разницы в латерализации эпилептического фокуса и тяжести когнитивных отклонений. Однако, пациенты третьей группы имели больший возраст, большую продолжительность заболевания и принимали большее количество противосудорожных препаратов.

Новые данные дают и современные нейровизуализационные методики. При височной эпилепсии с латерализацией очага в левом полушарии атрофия гиппокампа по данным авторов сочеталась с изменением вербального обучения и памяти [138]. Атрофия правого гиппокампа сочеталась с дефицитом невербального обучения и памяти, нарушения вербальной памяти более очевидны при атрофии левого гиппокампа [97]. Кроме того, исследователи находили

изменения памяти в сочетании с атрофией таламуса, амигдалы и мамиллярных тел [140].

По данным Hermann [128] у взрослых пациентов с ВЭ и ранним началом (до 14 лет) объем головного мозга был меньше по сравнению с контрольной группой, преимущественно за счет белого вещества. У пациентов присутствовал весь спектр когнитивных изменений, в том числе снижение IQ, нарушения невербальной и вербальной памяти. В проспективном исследовании через 4 года у этих же пациентов дополнительно отмечалось достоверное снижение объема левого гиппокампа, увеличение объема цереброспинальной жидкости и снижение интеллекта.

Особенностью ВЭ по мнению ряда исследователей является факт дальнейшего прогрессирования когнитивных нарушений, что подтверждается рядом исследований с использованием нейроимиджинговых методов исследования. В частности, Briellmann с соавт. [91] при морфометрии обнаружили уменьшение объема гиппокампов по результатам наблюдений за 3,5 года у пациентов с ВЭ. Причем уменьшение объема гиппокампа коррелировало с увеличением общего количества вторично-генерализованных тонико-клонических приступов за период наблюдения.

По данным магнитно-резонансной спектроскопии снижение N-ацетил-аспартата (NAA) в левом гиппокампе ассоциировано с ухудшением вербальной памяти [Sawrie et al., 2001]. Снижение NAA в левом гиппокампе отражалось на IQ по данным Mantoan с соавт., (2009). В то же время, находилась связь снижения NAA в правом гиппокампе и ухудшением вербальной памяти [Hanoglu et al., 2004].

Достаточно часто при эпилепсии выявляются нарушения внимания. Внимание – это направленность и фокусирование сознания (психической деятельности) на объекте, имеющем для личности устойчивую или ситуативную значимость, это важнейший фактор в организации деятельности человека. Физиологические механизмы произвольного внимания связаны с работой лобных отделов коры больших полушарий, которые программируют и корректируют

поведение и деятельность человека [44]. Концентрация внимания - это способность сосредоточения на объекте, т. е. центральный факт, в котором выражается внимание. Концентрированность внимания означает, что имеется фокус, в котором собрана психическая или сознательная деятельность. Устойчивость внимания определяется длительностью, в течение которой сохраняется концентрация внимания. Экспериментальное исследование (Н.Ланге) показало, что внимание первично подвержено периодическим произвольным колебаниям. Колебания внимания вероятно связаны с утомлением и адаптацией сенсорных систем организма [56].

При эпилепсии с очагом патологического возбуждения в лобной коре, как правило, не обнаруживаются тяжелые нарушения памяти, которые наблюдаются у пациентов с височной эпилепсией [111]. Оценивая преиктальное и постиктальное состояние когнитивных функций у пациентов с лобной эпилепсией, Helmstaedter [127] не отмечал достоверных нарушений вербальной памяти. При исследовании у детей с эпилепсией [84] было выявлено, что страдают в большей степени поддержание внимания, снижено внимание на зрительные и слуховые стимулы, память на зрительные образы. Отдельные работы показывают подобные изменения у взрослых пациентов с ЛЭ [142].

Частота приступов может влиять на тяжесть когнитивных нарушений при ЛЭ [89]. У пациентов с ЛЭ обнаруживается также вязкость мышления, поведенческие проблемы, нарушения социализации [88,100]. У пациентов с лобной эпилепсией изменения краткой шкалы оценки психического статуса коррелировали с объемом левой лобной доли и левым таламусом при морфометрии, а также было обнаружено снижение функциональных связей лобных долей по данным функциональной магнитно-резонансной томографии при усугублении когнитивного дефицита [90].

Ювенильная миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ) обладает более низкой степенью когнитивных нарушений, некоторые авторы связывают КН с возможной лобной дисфункцией при данной форме заболевания. По сравнению со здоровыми добровольцами были найдены нарушения планирования и организации, снижение

скорости обработки информации [106,145,223]. Pascalicchio [195] отмечал развитие КН при ЮМЭ при нарастании продолжительности заболевания, прослеживая эту связь только в зависимости от уровня образования. Лобная дисфункция [198] может наблюдаться при ЮМЭ и лобной эпилепсии, сравнительно реже возникая при височной эпилепсии. В то же время, имеется иная точка зрения, согласно которой объем лобных долей при ЮМЭ не коррелирует с нарушением исполнительных функций, а имеет место атрофия подкорковых центров (таламус, хвостатое ядро испилатерально эпилептическому очагу) [106].

Тем не менее, многие исследователи подтверждают, что при генерализованных формах эпилепсии у пациентов более выражены проблемы с памятью, обучением и вниманием[145]. По другим данным КН статистически не отличаются от парциальных форм эпилепсии [223].

1.2.2. Значение выявляемой в электроэнцефалографии эпилептиформной активности в когнитивных нарушениях

В настоящее время продолжается изучение влияния иктальной и интериктальной эпилептиформной активности на развитие когнитивных нарушений при эпилепсии. В экспериментальных работах на основе транскраниальной магнитной стимуляции головного мозга Badawy [80] выявлено, что за 24 часа до возникновения эпилептического приступа регистрируется повышение корковой возбудимости, а после приступа в течение суток отмечается снижение корковой активности, что может иметь значение в развитии нарушений когнитивных функций. Проведенное исследование убедительно показывает, что возникновение единичного генерализованного тонико-клонического приступа может влиять на КН и имеет кумулятивный эффект при рефрактерных формах [16], а также присутствует эффект «терапевтического окна» с момента окончания приступа до развития возможных КН.

При таких формах, как электрический эпилептический статус в фазу медленного сна или синдром Ландау-Клеффнера, нарушения когнитивных

способностей могут сочетаться с появлением в электроэнцефалографии эпилептиформной активности [132]. В противоположность этому, эпилептиформная активность при идиопатической генерализованной эпилепсии с фантомными абсансами, по данным некоторых авторов, не оказывает значимого влияния на развитие когнитивного дефицита у пациентов даже с продолжительными по времени приступами [174].

Некоторые авторы связывают интериктальные эпилептиформные изменения (ИЭИ) при ЮМЭ с лобной дисфункцией [181]. По их мнению, эпилептиформная активность и когнитивные изменения имеют сложную реципрокную связь. С одной стороны, ИЭИ способны снижать когнитивные способности при ЮМЭ, с другой стороны сами когнитивные задачи, ставящиеся перед пациентом, могут провоцировать эпилептиформные изменения на ЭЭГ.

Aldenkamp [74] отмечает, что, в целом, регистрируется обширный спектр когнитивных изменений при регистрации на ЭЭГ эпилептиформной активности, но в большинстве случаев речь идет о снижении скорости обработки информации. Данные нескольких исследований [247,199,83] отмечают важность латерализации межприступных эпилептиформных изменений. При регистрации их в левом полушарии наблюдаются речевые нарушения, при регистрации в правом полушарии или в правой затылочной области - визуально-пространственные нарушения. Ebus [110] пишет, что действительно важным в развитии когнитивных изменений у детей является частота межприступных эпилептиформных изменений. При анализе 24-часовых ЭЭГ когнитивные изменения у больных выявлялись в случае общей продолжительности эпилептиформных изменений более 10% записи бодрствования - преобладали нарушения скорости обработки информации и кратковременной памяти.

Выраженные КН в сочетании со стойкими эпилептиформными изменениями на ЭЭГ были определены среди ученых как понятие «эпилептической энцефалопатии» младенческого и детского возраста [31]. Концепция эпилептических энцефалопатий основана на предположении, что агрессивная иктальная (приступная) активность является причиной когнитивных

и нейропсихологических нарушений. Также В.А. Карлов (2005) отмечает, что это состояние, при котором персистирующая эпилептиформная активность сама по себе может вызывать прогрессирующее ухудшение неврологических и психических функций в период созревания мозга. Негативное влияние эпилептиформной активности у детей подтверждает исследование, при котором у пациентов с регрессивным аутизмом и когнитивными нарушениями были обнаружены схожие паттерны эпилептиформной активности, как при синдроме Ландау-Клеффнера [86]. После начала противосудорожной терапии отмечалось улучшение, в частности в речевой сфере.

Научным обоснованием коморбидности эпилептиформных изменений и снижения когнитивных способностей при некоторых неврологических заболеваниях является, вероятно, гибель нейроцитов, синаптической реорганизации и нарушения нейрогенеза [146]. Н.П. Ермоленко [27] отмечает, что у 49,2% пациентов с эпилептическими приступами на фоне тикозных нарушений, регистрировались изменения в когнитивной сфере и снижение интериктальной эпилептиформной активности. Регресс когнитивных нарушений у таких пациентов отмечался при назначении противосудорожной терапии. Есть подтверждения коморбидности эпилепсии и синдрома дефицита внимания и гиперактивности [157]. Эти данные соответствуют концепции Л.Р. Зенкова [31], согласно которой существуют длительные бессудорожные психоневрологические расстройства, составляющие в зависимости от формы от 5 до 40% поведенческих, психических и нейропсихологических расстройств и до 3–10% всех эпилептических расстройств.

При когнитивных нарушениях особо отмечают возникновение у пациентов с эпилепсией коморбидных состояний - депрессии и тревожности [95]. Так, по мнению некоторых авторов, частота встречаемости депрессии при эпилепсии может достигать 50% [141].

1.2.3. Демографические и анамнестические факторы

Влияние пола на КН при эпилепсии до конца не выяснено. Некоторые исследователи, в частности Smith [221] отмечают возможно больший риск развития когнитивных нарушений у мужчин с эпилепсией. Четких патофизиологических объяснений не указывается, но Banks [81] приводит результаты исследования, где при выполнении тестов на вербальную память и оценку функциональной МРТ на определенных этапах кодирования и распознавании информации левое полушарие у женщин активировалось сильнее, чем у мужчин.

Достаточно много работ посвящено влиянию хронологии развития заболевания на нарушение высших нервно-психических функций при эпилепсии. Возраст возникновения эпилептических приступов может являться одним из важных факторов в дальнейшем развитии когнитивных нарушений. Наиболее опасным является период созревания головного мозга [132] у детей. O'Leary [189] отмечал значимые отклонения в психо-эмоциональной сфере у детей с дебютом заболевания до 5 лет и связывал дальнейший прогресс изменений с полиформностью приступов и появлением новых типов приступов в течение заболевания. Эти данные перекликаются с работой Matthews, исследовавший группу взрослых пациентов с эпилепсией. Он отмечал существенные различия когнитивной сферы у больных с дебютом до 5 лет и с более поздним дебютом, также говоря о важности возникновения первого генерализованного тонико-клонического приступа [165].

В то же время, проведенное исследование с возрастом дебюта заболевания ранее 11 лет, с дебютом в 14–15 лет и после 18 лет не выявили ассоциации с когнитивными нарушениями [163]. По другим данным, более раннее начало эпилепсии может детерминировать низкие интеллектуальные способности, однако это может быть связано и с более низким уровнем образования при рефрактерных эпилепсиях [139]. Связь КН с частотой приступов у пациентов с эпилепсией [158,234] доказывается крупными популяционными исследованиями.

По мнению некоторых ученых, продолжительность заболевания не является специфическим фактором нарушений, таких как память [246]. Только в части исследований при височной эпилепсии [132] была найдена связь между продолжительностью заболевания и когнитивными нарушениями. При ювенильной миоклонической эпилепсии была найдена зависимость [181] между продолжительностью заболевания и нарушениями исполнительных функций.

1.2.4. Противозепилептическая терапия

В настоящее время многими учеными отмечается, что фактор приема противозепилептической терапии оказывает влияние на КН [234,108]. Современные объяснения влияния противозепилептической терапии не являются окончательными и включают в себя несколько отдельных обоснований:

1. Непосредственное нейротоксическое воздействие препарата на головной мозг. Впервые такой эффект у бромидов описал Huette [134]. Экспериментальные данные на крысах [87] показывают нейротоксическое воздействие многих ПЭП на созревающий мозг. Возможность подобного действия на мозг взрослых пациентов так же подтверждена [78,159,185].

2. Механизм действия ПЭП затрагивает рецепторный нейромедиаторный аппарат и создает необходимые условия для формирования когнитивных нарушений. Предполагается, что отрицательный эффект может быть связан, в частности, с воздействием препаратов на ГАМК-рецепторы. Так, например, у здоровых добровольцев даже однократный прием бензодиазепинов снижал когнитивные способности, а применение агонистов ГАМК_A-рецепторов или блокаторов хлорных каналов вызывало улучшение запоминания [72]. Применяемые в ургентной медицине бензодиазепины имеют различный период полувыведения (от 6 до 250 часов), поэтому пациенты, получающие эти препараты часто для купирования генерализованных тонико-клонических приступов, гипотетически, могут иметь КН [103].

3. Длительный прием ПЭП может формировать ряд системных побочных эффектов, которые влияют на функции ВНД. Предположительно, из

определенных «кандидатов» на роль таких побочных эффектов можно выделить гипотиреоз или снижение уровня фолиевой кислоты, при которых могут развиваться КН [129,135].

При назначении ПЭП здоровым добровольцам, возникали расстройства памяти и снижение психомоторной скорости [230], которые отмечают и у пациентов с эпилепсией. Эти данные говорят в пользу дополнительного неблагоприятного влияния ПЭП. КН возникают не сразу с началом приема препаратов. По данным Hermann [132] пациенты начинают отмечать проблемы с памятью, вниманием, мышлением с 3-4 недели от начала приема первого ПЭП. Положение осложняется тем, что в большинстве случаев пациенты, сфокусированные на снижении количества приступов, в начале лечения субъективно не могут оценить наличие когнитивных расстройств, и они выявляются дополнительными методами нейропсихологической диагностики.

Проведенное многоцентровое исследование Holmfrid [75] показало, что на фоне отмены вальпроатов, карбамазепина или фенитоина наблюдалось положительное влияние на когнитивные функции, однако не повлияло на когнитивный профиль у пациентов с абсансной эпилепсией. Если же тестирование проводилось самоопросником, то по данным Aldenkamp [73] пациенты обнаруживали улучшение только по шкале утомляемости.

Отрицательное влияние на когнитивные функции может оказывать политерапия ПЭП [148,193,208]. Вероятно, что нейротоксичность препаратов является следствием взаимодействия ПЭП, а не только действия каждого препарата в отдельности [240].

В настоящее время идет обсуждение разницы в действии так называемых «старых» и «новых» противоэпилептических препаратов. Эта классификация основана на хронологии разработки и введения в практику противоэпилептических препаратов и подчеркивает, в том числе, разность действия терапии на когнитивную сферу. Однако, не все препараты нового поколения обладают сходными эффектами [108].

Побочное действие карбамазепина, как предполагается, связано с его метаболитом – карбамазепин-эпоксидом [122]. Даже у здоровых добровольцев назначение карбамазепина вызывало отрицательные когнитивные эффекты по тесту Векслера [162]. Такие же изменения наблюдались у пациентов, которым на фоне стабильной терапии карбамазепином повышали его суточную дозировку. Однако интересным фактом является регресс у части пациентов когнитивных нарушений через 3-4 недели после назначения карбамазепина при впервые выявленных случаях парциальной эпилепсии [155]. Факт дозозависимости нарушений при использовании карбамазепина частично подтверждается в работе Jokeit [136], в которой автор приходит к выводу о наличии отрицательной зависимости активации височной области (по данным фМРТ) у пациентов с височной эпилепсией и уровнем карбамазепина в сыворотке крови. В противовес этому, существуют разработанные новые поколения карбамазепинов – это окскарбазепин и эсикарбазепин. Исследования когнитивных эффектов на терапии данными препаратами показывают хорошую переносимость и меньшее, по сравнению с карбамазепином, воздействие на ВНД [101,143,217].

Препараты вальпроевой кислоты, в целом, имеют хороший когнитивный профиль [153], и не выявлено значимых отклонений памяти, скорости реакции и мышления. Однако, часть ученых полагает, что вальпроаты все же могут оказывать отрицательный эффект на функции ВНД. В частности, в работе Vinten [244] отмечалось влияние приема вальпроатов на интеллект. Прием женщинами вальпроевой кислоты и наличие приступов во время беременности отрицательно сказывалось на интеллекте их детей [94]. В экспериментальных исследованиях [218,237] было показано, что применение вальпроевой кислоты уменьшает клеточную пролиферацию в гиппокампе, вызывает дендритные изменения в зоне CA1. В то же время в долгосрочном применении у пациентов с эпилепсией препараты вальпроевой кислоты оказывают меньший отрицательный эффект на сферу ВНД, чем фенитоин, карбамазепин или фенобарбитал [121]. Бурд с соавт. [8] сообщают, что когнитивные функции у пациентов, переведенных с карбамазепина на пролонгированную форму депакина, улучшились на 32%, а у

пациентов, переведенных с терапии другими формами вальпроатов – на 10%. По убеждению авторов, улучшение когнитивных функций может быть связано с тем, что препарат оказывает положительное влияние на некоторые нейрофизиологические нарушения, уменьшая регистрируемую в ЭЭГ интериктальную эпилептическую активность.

При назначении ламотриджина здоровым добровольцам было показано, что этот препарат не оказывает влияние на внимание, реакцию, речь, память и эмоциональный фон пациента [164]. При сравнительном плацебо-контролируемом исследовании [220] ламотриджин показал хорошие результаты в отношении концентрации внимания и умственной активности у пациентов с эпилепсией. Удовлетворительная переносимость ламотриджина отмечалась и у пожилых, когда усугубление когнитивных нарушений наиболее критично [93]. При исследовании ламотриджина было показано, что он оказывает минимальное влияние на когнитивную сферу как в политерапии, так и в монотерапии [177]. Более того, по последним научным данным, ламотриджин может применяться у беременных женщин, так как относительно безопасен и, по данным регистра, не вызывает эмбриофетальные мальформации и КН рожденного ребенка при оценке в первые три года развития [178].

Сведения о когнитивных эффектах топирамата противоречивы. В частности, его применение у здоровых добровольцев вызывали дефицит внимания и снижение скорости реакции [164]. При исследовании эффектов топирамата при эпилепсии регистрировались замедление мышления, сонливость, утомляемость и снижение концентрации внимания [107]. По мнению исследователей, топирамат [231] может оказывать влияние на интеллект. С другой стороны, существуют другие данные об эффективности и переносимости топирамата, в частности, в большом популяционном исследовании А.А. Холин с соавт. [65] выявили, что встречаемость таких побочных эффектов топирамата, как регресс речевой продукции, ухудшения памяти, утрата моторных навыков, составляет не более одного процента для каждого побочного эффекта соответственно.

Препарат нового поколения зонисамид, по некоторым данным, может вызывать КН в 12% случаев [57] и может влиять на появление психических изменений. В частности, при исследовании КН у детей в некоторых случаях требовалась отмена препарата ввиду снижения балла по шкале Векслера. По данным Kim [194] нарушения памяти при применении зонизамида достигали 35%, а дефицит внимания - 27%.

Одна из последних разработок фармацевтического рынка в отношении лечения эпилепсии – лакозамид [188], который по мнению исследователей обладает хорошей антисудорожной активностью и отсутствием негативного эффекта на ВНД. Не имеется пока достаточных научных данных по препарату перампанел, из оценки побочных эффектов Steinhoff [226] в единичных случаях отмечает замедление мышления.

Разграничивая поколения противоэпилептической терапии, Meador [167], пришел к выводу, что в целом вальпроаты, карбамазепин и фенитоин имеют сходный по силе и выраженности эффект на внимание, память, простую зрительно-моторную реакцию и обладают психотропным влиянием. Такие же комплексные исследования были проведены в изучении «новых» препаратов [169], и они показали, что по сравнению с карбамазепином ламотриджин и габапентин имеют преимущество, в меньшей степени влияя на когнитивные функции.

Часть исследователей полагает, что препараты могут оказывать и положительные эффекты [30], отмечая улучшение когнитивных функций у детей дошкольного возраста относительно базового уровня после начала противоэпилептического лечения. Исследователи объясняют это улучшением показателей корковой ритмики и динамического снижения регистрируемой эпилептиформной активности, которая может обладать повреждающим действием.

Достаточно интересные данные опубликованы Arif с соавт. [76], которые исследовали как пациенты сами оценивают когнитивные функции. В ходе ретроспективного изучения жалоб оказалось, что больше всего КН пациенты

отмечали при использовании топирамата (21,5% из 130 пациентов), что повлияло на приверженность терапии, а также карбамазепина (9,9%), габапентина (7,3%), леветирацетама (10,4%), ламотриджина (8,9%), окскарбазепина (11,6%) и вальпроатов (8,3%).

В настоящее время продолжается дискуссия о роли каждого фактора в развитии когнитивных нарушений [Ellenberg et al., 1989; Holmes, 1991; Tromp et al., 2003]. Анализируя источники литературы, мы пришли к выводу, что мнения ученых о природе и патогенезе когнитивной дисфункции при эпилепсии не имеют единодушного консенсуса. Благодаря гетерогенности этиологии развития заболевания, влиянию внешней среды и активному вмешательству в процесс лечебных мероприятий, каждому фактору в зависимости от контекста может приписываться своя степень важности.

Исходя из вышеизложенного, приходится констатировать, что проблема когнитивных нарушений в современной эпилептологии отнюдь не является решенной. Несмотря на то, что современные стандарты лечения эпилепсии включают в себя почти в 100% случаев мероприятия по патопсихологическому наблюдению, до сих пор, за исключением специализированных кабинетов помощи больным по эпилепсии, эти методики не могут быть осуществлены. Повестка дня требует от нас поиска дополнительных диагностических путей выявления когнитивного дефицита, с помощью которых неврологическая служба могла бы совершенствовать помощь своим пациентам.

1.3. Нейрофизиологические исследования функций высшей нервной деятельности при эпилепсии

Нейрофизиологические методы исследования головного мозга прошли этапы своего становления с 20-х годов XX века, от бумажных чернильных записей, от первых работ пионера количественной ЭЭГ и кибернетики Грея Уолтера до современных компьютерных комплексов обработки ЭЭГ, магнитоэнцефалографии и систем взаимодействия «мозг-компьютер»,

основанных на анализе биоэлектрической активности головного мозга. Современные нейрофизиологические методики позволяют проводить оценку когнитивных функций человека, исходя из электрофизиологических показателей, регистрируемых при электроэнцефалографии.

1.3.1 Когнитивные вызванные потенциалы головного мозга (P300).

Вызванные потенциалы регистрируются при задействовании внешних сенсорных систем организма (слух, зрение, поверхностная чувствительность), а также способны отражать внутренние, эндогенные процессы, протекающие в головном мозге. Из ряда потенциалов, связанных с событием (в иностранной литературе *evoked related potential*) в оценке когнитивных изменений применяется потенциал P300, открытый Sutton в 1965 году. В настоящее время методика оценки P300 является признанным и полезным методом оценки функционирования центральной нервной системы как в экспериментальной науке, так и в клинической практике [19]. Большинство работ показывают, что показатели компонента P300 отражают характеристики оперативной памяти [201] и селективного внимания [182]. Ученые предполагают, что потенциальные генераторы компонента P300 – гиппокамп и амигдала [166]. Есть точка зрения, что P300 имеет неокортикальное происхождение, в частности височно-теменной узел (стык височной и теменной долей), или может быть задействована префронтальная кора [201]. Проводимое во время оперативного вмешательства у пациентов с эпилепсией [160] исследование с регистрацией сигналов от вживленных электродов, подтвердило, что источником P300 у данных пациентов является гиппокамп.

Теория, предложенная Polich в 1993 году, не исключает несколько источников генерации потенциала P300 и частично объясняет процесс формирования наблюдаемых компонентов вызванного потенциала, как эквивалента «ментального хронографа». Собственно, в этом и есть одно из положительных свойств нейрофизиологических методов – высокая временная разрешающая способность по сравнению с нейровизуализацией. При получении

ответа обычно регистрируется несколько последовательных во времени пиков. Выделяют компоненты, связанные с процессами обработки перцептивной информации, первоначально это физическая сенсорная часть – так называемая V волна, которая отмечается при восприятии любого стимула, затем возникает первичное опознание стимула, возникающее при латентности от 90 до 250 мс, и далее идентификация стимула (собственно P300) в промежутке от 250 до 400 мс, сравнение стимула с образцом в памяти, и принятие программы действий, в зависимости от характеристик стимула. Наиболее значимой в нейрофизиологических исследованиях признается латентность пика P300 [201]. При исследованиях у здоровых пациентов выяснилось, что латентность P300 тесно связана со временем реакции, скоростью мыслительной деятельности, памятью [109,150,205,241,242]. Кроме того, существует закономерность, названная «Polich curve», которая отражает процесс постепенного увеличения латентности P300 с возрастом.

В клинической практике изучение вызванных когнитивных потенциалов у больных эпилепсией начинается с 80-х годов XX века. Являясь биологическим маркером, P300 способен проводить диагностику субклинических нарушений высшей нервной деятельности при эпилепсии [191].

Обнаружены несколько исследований P300 при вновь выявленной эпилепсии до применения терапии. Одно из них [98] описывает исследование вызванного потенциала у пациентов с височной эпилепсией и в группе контроля. Авторы делают вывод, что разница в показателях P300 была статистически незначима. Другое исследование указывает на характерные изменения P300 при поражении височных долей [104]. Текущие научные данные не позволяют однозначно трактовать изменения когнитивных вызванных потенциалов, как результат только повреждения височной доли при эпилепсии, либо только как эффект применения противоэпилептической терапии. Роль анамнестических факторов также до конца не ясна. Naganuma, проводя исследования P300 у детей [184], не нашел связи латентности пика с типом приступов, частотой приступов и продолжительностью приступа. В противоположность этому, рядом

исследователей показано значимое влияние условий течения заболевания на показатели когнитивных потенциалов [205]. Было выяснено, что на увеличение латентности P300 влияет так же повышение дозы ПЭП и переход от монотерапии к политерапии [112,233].

Как и в случае с нейропсихологическими исследованиями, нейрофизиологические показатели когнитивных функций не могут анализироваться без учета применяемой терапии. Rodin [207] в 1989 году показал, что латентность когнитивного пика P300 у больных с эпилепсией увеличена по сравнению со здоровыми. Также было обнаружено [112] достоверное увеличение пика P300 у детей на монотерапии фенитоином, в то время как у пациентов, принимающих препараты вальпроевой кислоты изменений P300 не было. Panagoroulos, исследуя влияние вальпроатов на показатели P300, так же не отмечал негативных последствий при длительном приеме ПЭП [192]. Финлепсин повышал риск развития КН у детей и у взрослых [251] и вызывал увеличения латентности P300 при повышении дозы [183].

Применение препаратов нового поколения показало минимальное воздействие этой группы на когнитивные вызванные потенциалы. Например, латентность P300 при приеме леветирацетама [235] была ниже, чем при сравнении с препаратами вальпроевой кислоты и карбамазепина. При использовании нового препарата зонизамид не отмечалось изменений в характеристиках P300 после начала приема противосудорожной терапии [151].

По последним данным [77] чувствительность метода P300 в оценке когнитивных нарушений при эпилепсии составила 81% а специфичность -70% для латентности пика. Однако в ряде случаев для его применения требуется коррекция латентности P300 в зависимости от возраста [99,229]. Это создает трудности для оценки особенностей нейрофизиологических показателей пациента и может потребовать повторных исследований с учетом индивидуальных норм.

1.3.2. Исследование когерентных связей биоэлектрической активности головного мозга

В последнее время, в изучении нейрофизиологических механизмов когнитивной деятельности особое внимание уделяется так называемой лобно-теменной нейрональной сети, основанной на модели, предложенной Mesulam [170]. Эта теория утверждает, что в реализации целенаправленного зрительного внимания участвуют лобные и теменные отделы неокортекса, причем теменные доли задействованы в представлении тела в пространстве и ориентации, а деятельность лобных долей связана с обнаружением целей и реализацией моторной программы действия. Нейрофизиологическим обоснованием данной теории, в основании которой лежит изучение мощности спектров и когерентности электроэнцефалографии или магнитоэнцефалографии, а также вызванных потенциалов головного мозга, является обширный ряд научных изысканий [126, 190,214,215]. В частности, van der Helden [126] показал изменения в работе лобной и теменной коры при обучении. Sauseng [213] описывает изменения в когерентности тета-активности между лобной и теменной корой по данным ЭЭГ в процессах зрительного внимания. Теория лобно-теменной нейрональной сети находит свое подтверждение и в нейроимиджинговых исследованиях, в частности найдено увеличение нейрональной активности в лобной и теменной коре относительно других отделов при ожидании субъектами зрительного стимула [248] по данным фМРТ.

Лобно-теменная синхронизация, в частности тета-ритмов, задействована в реализации зрительной кратковременной памяти [96,137,227] и в формировании селективного зрительного внимания [210].

Наряду с экспериментальным подходом, в исследовании функций лобно-теменной нейрональной сети, существует наблюдательный подход, при котором исследуется состояние взаимосвязанности лобных и теменных областей у пациентов в расслабленном состоянии. Этот метод имеет преимущества, так как во время исследования не требуется непосредственного выполнения когнитивных задач. Пациент находится в условиях наиболее возможной сенсорной депривации,

с закрытыми глазами в затемненном помещении, а значит относительно минимизированы проблемы детекции глазодвигательных артефактов, а также возможные саккадические движения глазных яблок, реализованные в процессе произвольного внимания и также опосредованные влиянием работы лобно-теменной нейрональной сети [62].

При анализе литературы относительно возможных частот биоэлектрической активности, в составе которых может происходить синхронизация лобных и теменных отделов, оказалось, что, в основном, исследователи обнаруживают изменения когерентности в тета и альфа - диапазонах [92, 156]. Этому есть ряд научных обоснований, так как тета-ритм действительно вовлечен в процесс обучения и памяти у животных и людей [12]. Трудности запоминания новой информации связаны с снижением мощности тета-ритма над полушариями, а увеличение мощности тета-активности без выполнения умственных задач, в состоянии расслабленного бодрствования, может быть сопряжено с хорошими когнитивными навыками у здоровых добровольцев [252]. Поэтому данный диапазон частот биоэлектрической активности может применяться для оценки когнитивных нарушений в неврологии.

Относительно хорошо изучено состояние лобно-теменной когерентности ЭЭГ при таких состояниях как болезнь Альцгеймера [123,209], умеренные когнитивные расстройства [179], черепно-мозговая травма [152], болезнь Паркинсона [175]. В частности, при умеренных когнитивных нарушениях авторами отмечалось снижение когерентности в полушарных и межполушарных связях лобных, височных и теменных областей [79]. При болезни Альцгеймера также выявлялось снижение когерентности в лобно-теменных парах отведений в тета и альфа-диапазоне[149]. Приведенные данные показывают важную роль исследования нарушений функциональной взаимосвязанности лобной и теменной коры в процессах формирования КН при неврологических заболеваниях. Однако, вопрос состояния лобно-теменной когерентности ЭЭГ без когнитивной нагрузки в расслабленном состоянии у пациентов с эпилепсией недостаточно освещен. Имеются сведения исследования фМРТ при эпилепсии и наличии сниженной

функциональной взаимосвязанности («connectivity» в иностранной литературе) между лобными и теменными отделами у пациентов с когнитивными нарушениями, в частности нарушения внимания [252] и памяти [85]. В то же время, подобных исследований в сфере скальповой электроэнцефалографии не найдено и вопрос требует изучения.

ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Больные эпилепсией, которых мы включали в исследование, являлись либо первичными пациентами, либо уже находящимися под наблюдением сотрудников противоэпилептического кабинета г. Ярославля. Это позволило нам проводить активный поиск во время рутинного приема, а также определить ряд потенциальных кандидатов на основании базы учета пациентов. Согласно поставленным задачам был сформирован ряд критериев включения и исключения.

2.1. Общая характеристика пациентов

2.1.1. Критерии включения и исключения

В наше исследование включались пациенты по следующим критериям:

- Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 50 лет.
- Подтвержденный диагноз парциальной эпилепсии, либо генерализованной миоклонической эпилепсии Янца с продолжительностью заболевания не менее двух лет.
 - Наличие не менее одного типа приступа согласно международной классификации за двухлетний период.
 - Наличие дневника, согласно которому можно отследить количество приступов. Общее количество приступов не должно превышать 100 в месяц.
 - Применение в терапии только одного противоэпилептического препарата с длительность лечения не менее 2 лет на момент исследования.
 - За истекшие 24 часа не регистрировалось парциальных приступов, генерализованных тонико-клонических приступов, абсансов.
 - Отсутствие применения по экстренным показаниям бензодиазепинов короткого периода полувыведения – за 3 дня до тестирования, бензодиазепинов

длительного периода полувыведения – в течение 28 дней до момента тестирования.

-Отсутствие психических заболеваний и выраженной депрессии, уровень которой будет оценен по опроснику.

-Отсутствие иной терапии, которая могла бы повлиять на когнитивные способности.

- Подписанное информированное согласие на проведение исследования.

Пациенты не включались в исследования в случае, если:

- Имелись свидетельства наличия кластерных или неклассифицируемых приступов с начала заболевания и/или эпилептический статус в анамнезе.

- Имелись свидетельства, что приступы провоцировались приемом алкоголя, инфекционными, демиелинизирующими, либо дегенеративными заболеваниями центральной нервной системы.

- При нейрофизиологическом исследовании P300 регистрировался «нулевой» или недостаточно идентифицируемый ответ.

- У женщин имелась беременность.

- Диагностированы серьезные заболевания сердечно-сосудистой, мочевыделительной, дыхательной, или пищеварительной систем организма.

- Имеются иные состояния, способные по мнению исследователя, повлиять на когнитивные способности.

2.1.2. Анамнестические и клинические характеристики групп исследования

Из исследуемой популяции на основании критериев выбрано 115 пациентов, после нейропсихологического тестирования 13 пациентов было исключено ввиду выраженной депрессии по шкале Бека. При нейрофизиологическом тестировании отсеяна и не взята в анализ группа из 8 пациентов из-за неудовлетворительного качества когнитивных вызванных потенциалов (в основном это были пациенты с отсутствием ответа, либо недостаточно дифференцируемым ответом P300 на основании двух и более исследований). Таким образом, в исследование было включено 94 пациента с подтвержденным диагнозом эпилепсии. В этой группе

средний возраст составило 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 ±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.

Уровень образования на момент исследования в нашей когорте оказался следующим: среднее образование – 28,8 % (27/94), незаконченное среднее специальное образование - 11,7 % (11/94), специальное среднее образование – 40,4 % (38/94), незаконченное высшее образование - 7,4 % (7/94), высшее образование – 11,7 % (11/94). Для нужд статистического анализа мы ранжировали возрастающий уровень образования от среднего до высшего, приняв данные признаки от 1 до 5.

Социальный статус группы исследования: безработные – 19,1 % (18/94), рабочие- 25,5 % (24/94), служащие – 12,8 % (12/94), предприниматели – 4,3 % (4/94), учащиеся средних специальных учреждений 10,6 % – (10/94), учащиеся ВУЗов – 7,5 % (7/94), инвалиды всех групп – 20,2 % (19/94). Для проведения статистического анализа из представленных групп мы сформировали две группы: в группу физического труда включили рабочих; в группу умственного труда включили служащих, предпринимателей, учащихся. Безработных мы относили к той или иной группе в зависимости от предыдущего характера работы.

В группе с фокальной формой эпилепсии насчитывалось 75,5% (71/94) пациентов. Средний возраст – 31 год, межквартильный размах [от 25 до 40 лет]. Средний возраст начала заболевания – 17 ±6,3 года, средняя длительность заболевания на момент осмотра – 11±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).

Латерализация очага при фокальной эпилепсии оценивалась на основании клинических данных описательной кинематики приступов, анамнестических данных и заключений других консультантов, методов дополнительного исследования, в том числе нейровизуализации и электроэнцефалографии, при височной эпилепсии в соответствии с рекомендациями Marks [163]. В тех случаях, когда это было необходимо для анализа, 67 пациентов с однозначно определенной латерализацией эпилептиформного очага разделялись на имеющие левосторонний очаг – 58,2 % (39/67) и имеющие правосторонний очаг – 41,8 % (28/67).

Также в исследование было включено 23 пациента с миоклонической эпилепсией Янца, 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 группе с ЮМЭ у 34,7% (8/23) пациентов присутствовали 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.

Наряду с пациентами, мы отобрали группу сравнения. Это было 20 добровольцев с диагнозом «практически здоров» в возрасте от 18 до 50 лет, среди которых было 11 женщин и 9 мужчин. Средний возраст добровольцев составил 28 лет, интерквартильная широта [от 26 до 37 лет].

Пациенты были оценены по частоте возникающих эпилептических приступов. В ряде случаев пациент не мог предъявить дневник возникновения приступов за последние месяцы, и это не учтено в наших критериях включения. Поэтому мы ранжировали случающиеся с пациентами приступами в порядке, учитывающем частоту возникновения хотя бы одного приступа в определенный

период времени. Таким образом мы получили несколько групп: 1) 1 раз в неделю – 8,1 % (8/94), 2) 1 раз в месяц – 6,3 % (6/94), 3) 1 раз в квартал- 18,6 % (17/94) 4) 1 раз в полгода-23,4% (22/94), 5) 1 раз в год- 28,8 (27/94), 6) менее 1 раза в год – 14,8 % (14/94). Предпринятая нами кластеризация является все же неполной, так как в ней учитываются все типы эпилептиформных приступов без оценки тяжести, но это позволило выделить группы с частыми приступами и редкими приступами. В итоге группа с частыми приступами составила 32,8 % случаев, группа с редкими приступами 67,2 % приступов, то есть в нашей выборке преобладали пациенты с редкими приступами. В определенных случаях у пациентов с парциальной эпилепсией мы анализировали наличие за истекший период вторично-генерализованных приступов.

Все пациенты в качестве лечения получали монотерапию противэпилептическими препаратами. Анализ общей длительности терапии и количество использованных ранее противэпилептических препаратов не оценивались, однако все пациенты использовали препарат 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.

2.2. Методы обследования

2.2.1. Клинико-неврологический осмотр

В начале исследования пациенты и здоровые испытуемые подписывали информированное согласие, предварительно одобренное Локальным Этическим Комитетом ГБОУ ВПО «Ярославской Государственной Медицинской академии». Осмотр включал в себя подробный сбор анамнестических и клинических сведений – возраст начала; причина заболевания и разделение на основании

классификации ILAE,2001 на симптоматическую, идиопатическую и криптогенные формы; частота приступов; факторы, провоцирующие приступы; кинематика приступов и состояние сознания; выяснение типов приступа согласно международной классификации ILAE,2001; время начала противоэпилептической терапии; сбор лекарственного анамнеза по последний месяц; изучение амбулаторной карты для фиксации сопутствующих заболеваний; анализ дневника приступов; физикальный осмотр включал соматический осмотр и оценку неврологического статуса. После сбора этих сведений начинался этап нейропсихологического и инструментального обследования (рисунок 1).

Дизайн исследования.

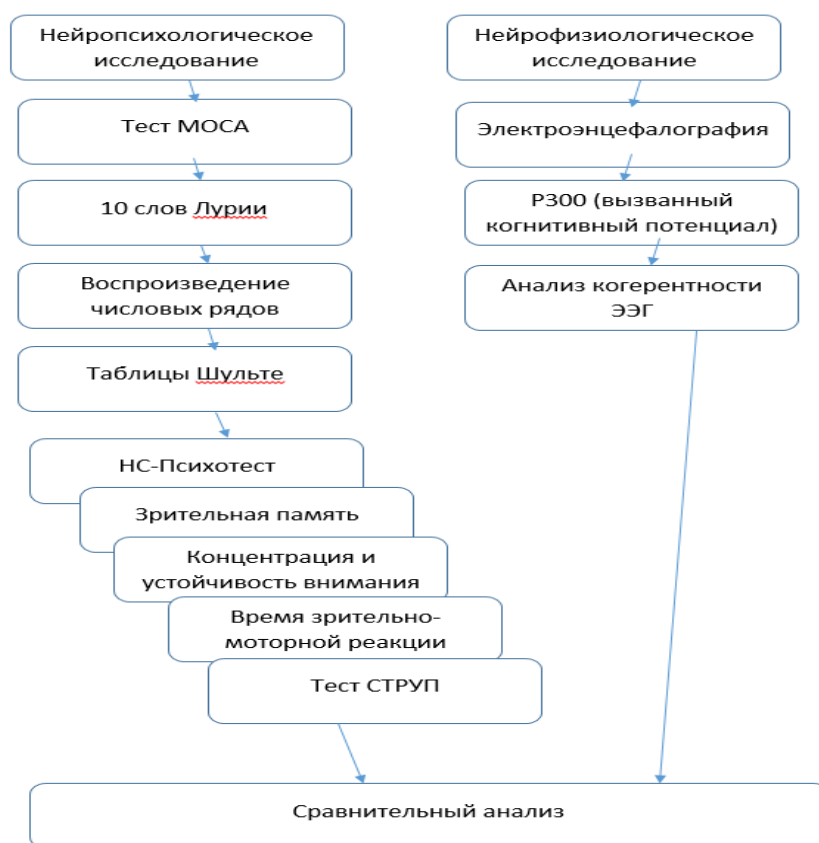


Рисунок 1. Дизайн нейропсихологического и инструментального обследования пациентов

2.2.2. Нейропсихологическое тестирование

Подготовка к тестированию включала в себя подробное инструктирование пациента или здорового субъекта исследования о сути и задачах

нейропсихологического обследования. Дизайн для тестирования памяти и внимания подразумевал проведение двух серий: вначале проводилось обучающее тестирование, затем оценивающее тестирование. В анализ мы брали показатели только второй попытки, после обучения. Мы просили пациентов исключить кофе и чай за 2 часа до исследования и проводили все нейропсихологические манипуляции в первой половине дня в отдельной комнате.

Тестирование проводилось по бумажным шкалам, а также с помощью персонального компьютера с установленным лицензионным программным обеспечением «НС-Психотест», версия программного обеспечения 2.1.13. (рисунок 2).

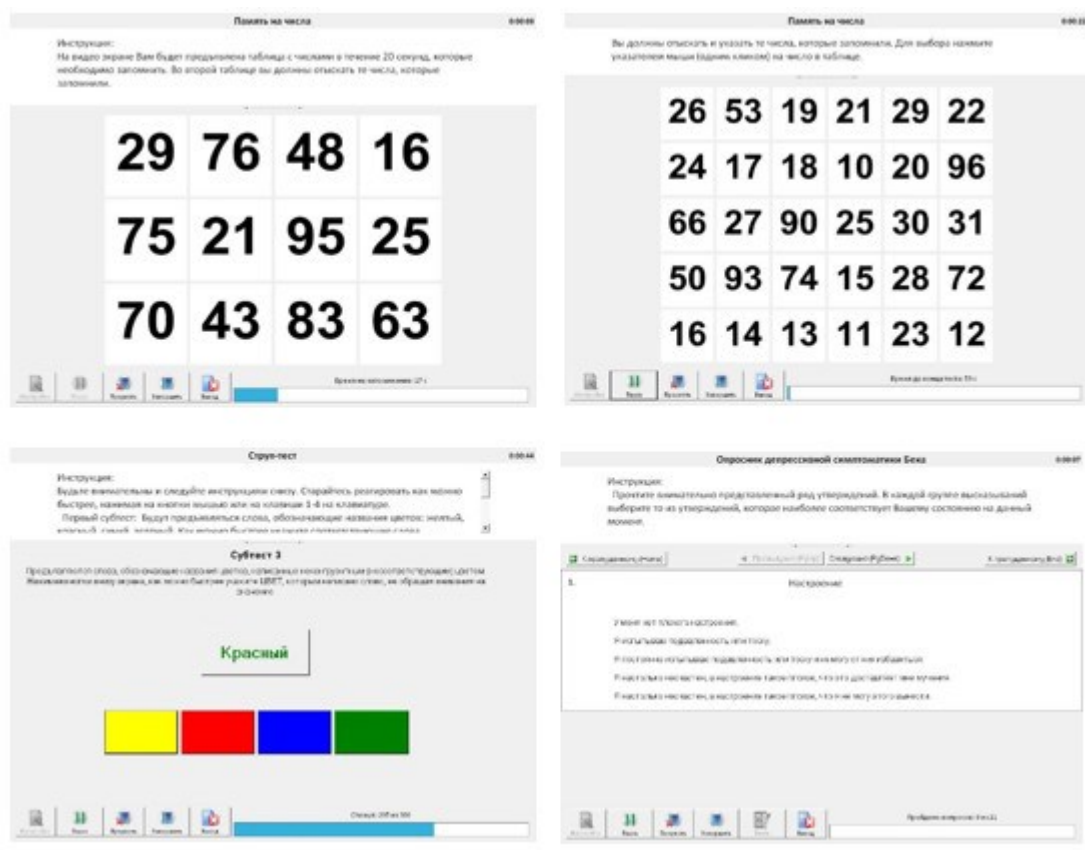


Рисунок 2. Копии экрана компьютерного тестирования с помощью программного обеспечения «НС-Психотест»

Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA).

Тест MoCA был разработан как средство быстрой оценки при умеренной когнитивной дисфункции. В данный тест входят следующие субшкалы: внимание и называние, исполнительные функции, память, речь и беглость речи, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентацию. Максимально возможное количество баллов - 30; 26 баллов и более считается нормальным.

Исследование кратковременной памяти.

Мы использовали несколько методик тестирования кратковременной памяти: 1) исследование слухоречевой памяти с помощью заучивания 10 слов (А.Р.Лурия) с отсроченным воспроизведением, 2) исследование слухоречевой памяти при воспроизведении числовых рядов в прямом и обратном порядке (из теста Векслера) 3) исследование кратковременной зрительной памяти с помощью компьютерного теста «НС-ПсихоТест», в течение 20 секунд пациенту на экране предъявлялась таблица из 12 двузначных чисел, после чего в течение минуты предлагалось воспроизвести цифры, которые пациент запомнил. Показатели ниже 5 чисел расценивались как нарушения кратковременной зрительной памяти [140]. Применявшиеся тесты хорошо зарекомендовали себя в клинической практике и широко используются в оценке когнитивных функций при неврологических заболеваниях.

Тесты на внимание.

Для оценки внимания в исследовании применялись черные таблицы Шульте, в которых пациентам предлагалось как можно быстрее найти числа от 1 до 25, расположенные в таблицах, оценивалось время выполнения теста.

Также пациентам проводилось обследование с помощью программного обеспечения «НС-ПсихоТест», где оценивалось зрительное произвольное внимание. Испытуемому предлагалось как можно быстрее реагировать нажатием на клавишу манипулятора при появлении на экране монитора определенного

объекта («красный круг») в течение заданного временного интервала. По окончании исследования программное обеспечение создавало отчет о выходных данных, в том числе показатели скорости реакции на стимул (в миллисекундах), количества преждевременных нажатий (ошибок), а также концентрацию и устойчивость внимания, как усредненных соотношений скорости реакции в начале и конце пробы с учетом коэффициента точности, рассчитанного на основе количества ошибок.

Показатель концентрации внимания отражает степень (силу) сосредоточения внимания обследуемого на выполнении задания до наступления утомления. Если показатель концентрации внимания равен или меньше 0,8, то концентрация внимания интерпретировалась как высокая, т.е. концентрация внимания до наступления утомления находилась на существенно более высоком уровне, чем в среднем в течение всего обследования. Если данный показатель находился в диапазоне от 0,8 до 1, то концентрация внимания обследуемого является средней, т.е. концентрация внимания до наступления утомления находилась на незначительно более высоком либо таком же уровне, что и в среднем в течение всего обследования. Если показатель концентрации внимания более 1, то концентрация внимания респондента являлась низкой, т.е. концентрация внимания до наступления утомления находилась на более низком уровне, чем в среднем в течение всего обследования.

Показатель устойчивости внимания отражает степень удержания обследуемым концентрации внимания к концу обследования на том же уровне, что и в среднем в течение всего обследования. Если показатель устойчивости внимания равен или меньше 1, то устойчивость внимания обследуемого является высокой, т.е. концентрация внимания к моменту завершения обследования сохранилась на том же уровне, что и в среднем в течение всего обследования. Если данный показатель находится в диапазоне от 1 до 1,2, то устойчивость внимания, обследуемого является средней, т.е. концентрация внимания респондента к окончанию обследования снизилась незначительно. Если показатель устойчивости внимания более 1,2, то устойчивость внимания

респондента является низкой, т.е. к моменту завершения обследования произошло существенное снижение концентрации внимания.

Струп –тест.

Словесно-цветовой тест Струпа известен уже на протяжении почти шестидесяти пяти лет и ранее использовался в большом количестве исследований [109]. Эффекта Струпа или интерференция - это индивидуальные различия зрительного и логического восприятия цвета. Выраженность эффекта интерференции является следствием степени автоматизации вербальных и сенсорно-перцептивных функций, обеспечивающим возможность их независимого проявления и определяющим гибкость познавательного контроля [66,154]. Время выполнения теста и интерференция имеют индивидуальные особенности, в частности, женщины обычно быстрее справляются с тестом, чем мужчины. В исследованиях, посвященных вопросу влияния различных препаратов на ВНД, эффект Струпа проявляет себя следующим образом: при использовании стимуляторов ЦНС улучшается деятельность по всем субтестам задания и повышается помехоустойчивость, тогда как средства, угнетающие ЦНС оказывают противоположное воздействие. Таким образом, показатели теста отражают и функционирование внимания, как автоматизированного протекания нейропсихологических процессов и степени контроля над этими процессами.

В нашем исследовании мы использовали компьютеризированный вариант классической задачи Струпа, основанной на трех отдельных субтестах.

В первом субтесте («слова») предъявляется таблица из слов, обозначающих названия цветов: желтый, красный, синий, зеленый. Задача испытуемого – как можно быстрее указывать соответствующие слова, расположенные на кнопках внизу экрана. Во втором субтесте («цвета») предъявляется таблица, состоящая из цветных прямоугольников тех же цветов. Задача испытуемого аналогична задаче первого субтеста. В третьем субтесте («слова-цвета») предъявляется таблица, состоящая из слов, обозначающих названия цветов, написанных

несоответствующим цветом. Задача испытуемого как можно быстрее указывать цвета, которыми написаны слова, не обращая внимания на значения слов. Время выполнения каждого субтеста и количество ошибок не регламентировано и не имеет нормативных показателей.

Интегральный показатель интерференции («Кинт») рассчитывается как соотношение продуктивности первого и третьего субтестов. После вычисления количественных коэффициентов, программное обеспечение теста выполняло качественный анализ полученных данных, относя пациента к одной из трех градаций. Если «Кинт» был от 0,0 до 0,3, то данному субъекту приписывалась низкая интерференция, если «Кинт» составлял от 0,4 до 0,7, то субъекту приписывалась средняя интерференция, если «Кинт» был от 0,8 до 1,0, то этот диапазон трактовался как высокая интерференция.

В фактор интерференции входят особенности концентрации и распределения внимания вместе с общей помехоустойчивостью как характеристикой эмоционально-волевой сферы. Пациенты с низкой интерференцией устойчивы к окружающим помехам. Они без труда концентрируются на важных аспектах объекта, но зато хуже переключают и распределяют внимание. Средняя интерференция характеризуется уравновешенностью по параметрам концентрации и распределения внимания. Пациенты с высокой интерференцией чувствительны к окружающим помехам, испытывают трудности в дифференцировке, переключении внимания и адаптации. Они обладают более продуктивным произвольным запоминанием. Высокая интерференция коррелирует с тревожностью и полезависимостью (подверженность пациента внешним факторам окружающей среды).

Оценивались следующие результаты: время выполнения теста в секундах, количественные коэффициенты «Кинт» и качественные показатели «Кинт» - низкая, средняя и высокая интерференция.

2.2.3. Нейрофизиологические исследования

Электроэнцефалография. Визуальный и количественный анализ:

Электроэнцефалография пациентам в день проведения всех диагностических мероприятий осуществлялась на 21-канальном компьютерном электроэнцефалографе «Нейрон-Спектр 4ВППМ», с версией программного обеспечения 1.2 (Нейрософт, Иваново). Использовалась система отведений 10-20% [Jasper Н, 1957], рекомендованная Международной федерацией электроэнцефалографии и клинической нейрофизиологии (2001) и отведения: Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, C3, C4, T3, T4, T5, T6, P3, P4, O1, O2.

Импеданс исследования устанавливался в пределах не более 10 кОм. Проводилась 20 минутная запись ЭЭГ, включающая в себя 1) фоновую запись, в течение которой пациенту предлагалось сидеть спокойно с закрытыми глазами, 2) пробы открытия и закрытия глаз, 3) фотостимуляция с помощью светодиодной лампы частотами 3, 5, 7, 10, 12, 15 и 20 Гц.

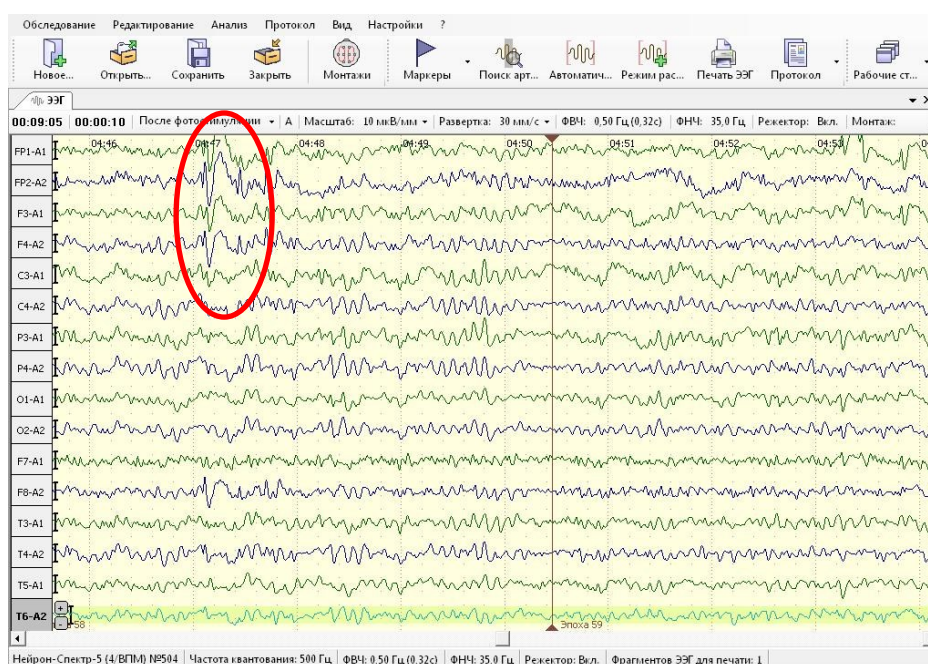
3) Гипервентиляция в течение 3 минут, когда от пациента требовалось постоянное глубокое дыхание 4) период наблюдения после гипервентиляции. Таким образом, выполнялось исследование, сопоставимое с рекомендуемым в обычной клинической практике. При этом, особенностью данного исследования стало использование дополнительного анализа: визуальная оценка наличия эпилептиформной активности во всей записи и математический анализ фоновой активности. Визуальная оценка эпилептиформной активности включала в себя определение факта наличия в записи, характер активности (локальный либо генерализованный), и реактивности изменений (были ли эпилептиформные изменения вызваны функциональными пробами).

При визуальном анализе ЭЭГ в фоновой записи у пациентов нашей группы исследования не выявлялась эпилептиформная активность. Она регистрировалась при нагрузочных пробах (при фотостимуляции, гипервентиляции и в периоде после гипервентиляции) (рисунок 3). При функциональных нагрузках также регистрировалась дезорганизация доминирующей биоэлектрической активности,

диффузная тета-активность без четкой локализации в 26 % случаев и отдельные региональные пробеги тета-волн в 10 % случаев.

По результатам анализа электроэнцефалографии эпилептиформные изменения были найдены у 41 пациента, из них : у 11 пациентов с ЮМЭ в виде генерализованных комплексов пик-волна, либо острых волн с амплитудным преобладанием в лобных отделах , у 9 пациентов с лобной локализацией (в виде спайков и комплексов спайк, из которых 4- с правосторонней локализацией в отведениях и 5 – с левосторонней локализацией), у 1 пациента с затылочной локализацией в виде комплексов пик-волна в правом затылочной отведении, у 4 пациентов с теменной локализацией в виде комплексов острыми волна-медленная волна, либо комплексами пик-волна (3 пациента с правосторонней теменной локализацией, 1 с левосторонней локализацией), у 16 пациентов с височной локализацией (10 пациентов с левосторонней локализацией эпилептиформного очага, 6 пациентов с правосторонней локализацией, эпилептиформная активность представлена комплексами пик и полипик –волна). При оценке частоты встречаемости интериктальных эпилептиформных изменений в зависимости от частоты приступов выяснилось, что частота встречаемости ИЭИ в группе с частыми приступами достоверно выше, чем в группе с редкими приступами ($\chi^2=12,45$, $p= 0,004$).

1.



2.



Рисунок 3. Примеры электроэнцефалографических исследований пациентов с 1) лобной эпилепсией (комплексы спайк-волна с передне-лобной локализацией права) и 2) височной эпилепсией (острая волна в левой височной области)

Помимо стандартного монополярного монтажа с применением ушных электродов, был использован дополнительный монтаж для оценки когерентности с заданными парами: 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) для оценки межэлектродной когерентности. В качестве анализируемых частот были выбраны характеристики тета-ритма, от 4 до 8 Гц включительно [179,123].

Математический анализ фоновой активности в расслабленном состоянии включал в себя 1) визуальный анализ и выделение маркерами участка записи ЭЭГ; 2) ручное выделение и удаление артефактов; 3) проверка длительности

участка записи после удаления артефактов и коррекция длительности до 20 секунд; 4) программный анализ «Нейрон-Спектр» выделенного участка с формированием таблицы средней когерентности для оценки степени внутри и межполушарной взаимосвязи по заданным электродным парам (рисунок 4).

Когерентность электрических сигналов мозга является количественным показателем синхронности вовлечения различных корковых зон при их функциональном взаимодействии, обеспечивающем интегративную деятельность мозговых структур [86]. Когерентность вычисляется по следующей формуле:

$$C_{xy}(\omega) := \frac{P_{xy}(\omega)}{\sqrt{P_{xx}(\omega)P_{yy}(\omega)}},$$

где P_{xx} и P_{yy} – это спектры мощности (или периодограммы) биологических сигналов x и y , P_{xy} – это кросс-спектр, ω – частота ритма электроэнцефалографии.

Значения коэффициентов когерентности (КК) варьируют от 0 до 1: чем выше значение когерентности, тем выше согласованность биоэлектрической активности в спектральных характеристиках двух выбранных зон проекции коры головного мозга, данное соотношение показывает степень совместной работы заданных регионов интереса [219]. При описании степени когерентности использовались медианы показателей и интерквартильный размах.

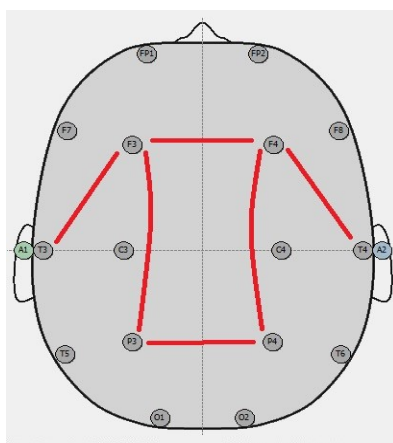
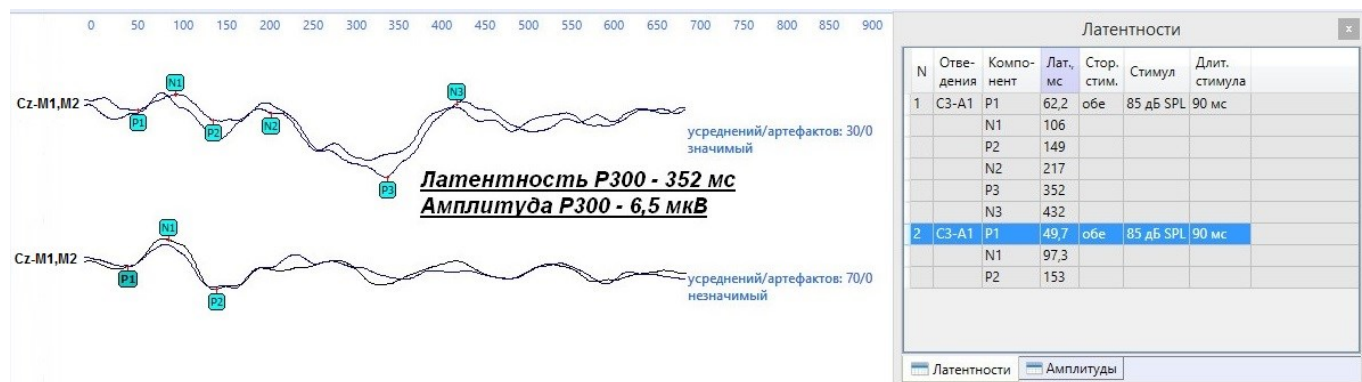


Рисунок 4. Пары отведений используемые в анализе когерентности электроэнцефалограммы у пациентов с эпилепсией

Когнитивный вызванный потенциал Р300:

Для нейрофизиологической оценки когнитивных способностей исследовался эндогенный вызванный когнитивный потенциал Р300 (рисунок 5). Процедура проводилась на электроэнцефалографе «Нейрон-Спектр -4ВПМ» с применением аналогово-цифрового усреднителя и программного обеспечения «Нейро-МВП» («Нейрософт», Иваново). Для регистрации сигнала от скальпа использовались чашечковые электроды с применением электропроводной адгезивной пасты. Импеданс исследования не превышал 5 кОм [19]. В ходе исследования применялась стандартная «odd-ball» парадигма - случайное возникновение акустических значимых (2000 Гц) и незначимых сигналов (1000 Гц), с подачей стимулов через откалиброванные наушники. Стимулы подавались в наушники бинаурально в соотношении 3/7 (значимый/незначимый). Эпоха анализа составила 750 мс.



Исследование проводилось как минимум дважды, полученные кривые суперпозировались, пики ответов помечались маркером. Производился расчет латентности (время от начала подачи стимула) и амплитуды пика Р300 (при измерении от пика до пика), как основного компонента в анализе данной работы.

Оценка по шкале депрессии.

Депрессия как социальная и биологическая проблема является постоянным спутником широкого ряда соматической и неврологической патологии. Важность диагностики этого состояния трудно переоценить, так как симптомы депрессии могут значимо влиять на эмоциональный фон пациента и когнитивные способности. Существует несколько опросников для определения тяжести депрессивной симптоматики. Хорошо зарекомендовал себя опросник депрессии Бека [38,82], применяемый в том числе в ряде отечественных трудов по эпилепсии [29]. Разработанный Беком с соавт. опросник, состоит из 21 вопроса, ответы на которые предлагается давать по 4-балльной шкале. Сравнительно со шкалой самооценки депрессии Цунга, опросником Гамильтона, показана высокая валидность опросника Бека. Опросник Бека удовлетворительно дифференцирует психически больных людей от здоровых [9]. По результатам исследования выставлялся суммарный балл, который в дальнейшем определял степень выраженности депрессии: 0-9 баллов - отсутствие депрессивных симптомов; 10-15 баллов — легкая депрессия; 16-19 баллов - умеренная депрессия; 20-29 баллов - выраженная депрессия; 30-63 баллов - тяжёлая депрессия.

2.2.4. Нейровизуализационная диагностика

С целью включения в исследование анализировались МРТ- исследования. В основном, это были МРТ, выполненные в радиологических отделениях города Ярославля, имели необходимые T1 и T2 режимы, напряжение магнитного поля составляло не менее 1.5 Т. В результате у 45 пациентов не установлено никаких патологических изменений. Расширения боковых желудочков отмечались у 11 пациентов, у 24 пациентов отмечались признаки наружной заместительной гипертензии, артериовенозные мальформации у 2 пациентов, кистозно-глиозные мальформации разной локализации у 7 пациентов, арахноидальные кисты у 5 пациентов. Локальные изменения на МРТ сочетались с симптоматической формой эпилепсии. Прогрессирующих заболеваний ЦНС не было обнаружено.

2.2.5. Статистическая обработка полученного материала

На каждого пациента заполнялась стандартизированная карта учета, в которую вносились анамнез заболевания, характеристика противозепилептического лечения, уровень обучения и социальное положение, результаты клинического осмотра, данные электроэнцефалографии, показатели когнитивного потенциала P300, данные нейропсихологического тестирования. Полученные сведения заносились в базу данных Excel. Статистическая обработка материала проводилась в программе Statistica 6.0, SPSS 13.0, Medcalc 14.0. При создании базы для статистического анализа применялись методы описательной статистики (среднее, стандартное отклонение; медиана и интерквартильный размах). Для проверки совпадения распределения исследуемых количественных показателей с нормальным в группах пользовались критерием согласия Колмогорова-Смирнова. Для сравнения до двух групп использовался критерий Манн-Уитни, для сравнения медиан в группах, количество которых было больше двух, 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 высококоррелированных признаков использовался факторный анализ с ортогональным вращением Varimax.

Для определения диагностической ценности нейрофизиологических показателей (латентность P300 в миллисекундах и значение коэффициента когерентности) мы использовали метод ROC- кривых или «кривых ошибок» [115], основанный на анализе функции распределения вероятностей. Для каждой когнитивной функции будет определен бинарный классификатор «нормы» и «патологии». Построенная ROC- кривая будет представлять из себя зависимость отношений истинно-положительного множества от ложно-отрицательного множества *при варьировании порога, или точки отсечения (cut-off value)* (рисунок 6). ROC-кривая проходит из точки (0,0-0,0), соответствующей максимальному значению порога (все пациенты классифицируются как здоровые, и ошибки

возникают на всех положительных результатах), в точку (1,0-1,0), соответствующую минимальному значению порога (все объекты классифицируются как положительные), случайное распознавание будет соответствовать прямой линии. Прогностическая ценность теста будет зависеть от того, насколько высоко от прямой линии лежит характерологическая ROC-кривая.

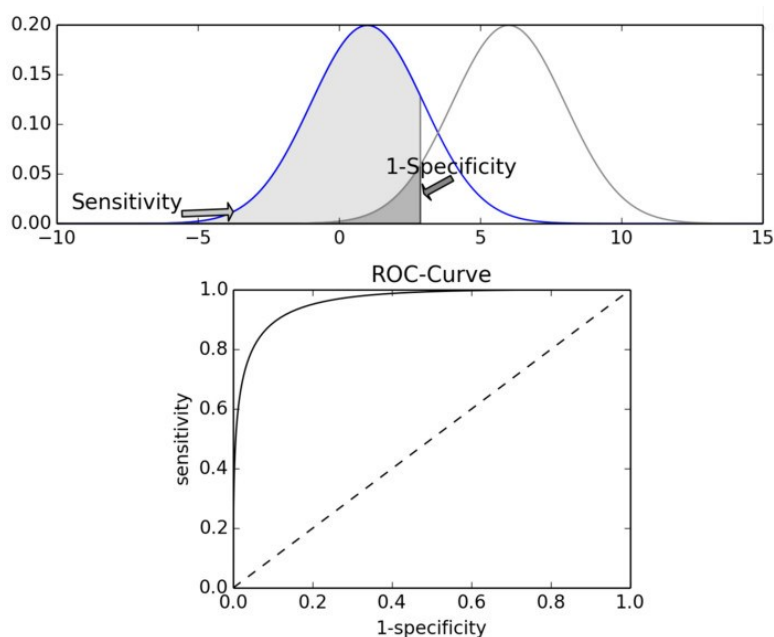


Рисунок 6. Построение ROC-кривой (адаптировано из Haslwanter T. Introduction to Statistics 6.4 [125])

Площадь под ROC-кривой AUC (Area Under Curve) является комплексной характеристикой качества классификации, которая не зависит от соотношения ошибок. При более высоком значении AUC принимаемая модель становится более ценной в диагностике. Мы использовали экспертную классификацию [115], согласно которой показатели площади от 0,9 до 1,0 включительно являются отличными для диагностики, от 0,8 до 0,9 включительно - хорошими, от 0,701 до 0,8 включительно - удовлетворительными, от 0,6 до 0,7 включительно - слабыми и показатели от 0,5 до 0,6 не являются удовлетворительными, и этот метод не может использоваться в диагностике.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Также, как и в клинической практике мы поступательно проводили анализ скрининговой шкалы и дополнительных методов нейропсихологического тестирования, эти сведения были проанализированы по отношению к известным факторам риска. В дальнейшем проводилось сопоставление нейрофизиологических и нейропсихологических данных и оценка диагностической ценности методов электроэнцефалографии и вызванных потенциалов. Факторный анализ был проведен по отношению к анамнестическим, нейропсихологическим и нейрофизиологическим данным.

3.1. Нейропсихологическое исследование

Исследование по шкале MoCA позволило нам обработать не только общие баллы теста, на которые ориентируются в клинической практике, но и определить степень нарушений когнитивных функций у пациентов с эпилепсией по отдельным субшкалам теста. Наиболее низкий средний балл $24,2 \pm 0,7$ - был получен при тестировании пациентов с височной эпилепсией, у пациентов с лобной эпилепсией средний балл краткой шкалы нейропсихологического тестирования составил $24,8 \pm 0,9$. Наилучшие результаты были у пациентов с ювенильной миоклонической эпилепсией, средний балл ($27,3 \pm 1,2$) когнитивных нарушений выявлено не было. Следовательно, скрининг когнитивных функций показал наличие нарушений у пациентов с фокальными формами эпилепсии без возможности определить степень выраженности, что является особенностью MoCA.

Доля пациентов с КН по шкале MoCA при парциальной эпилепсии составила 59,15 % (42/71), без когнитивных нарушений - 40,85% (29/71). Доля пациентов с КН по шкале MoCA при ЮМЭ составила 8,7% (2/23), без когнитивных нарушений - 91,3% (21/23). При височной эпилепсии когнитивные нарушения наблюдались в 78,95% (30/38) случаев, в 21,05% (8/38) случаев КН по

шкале МоСА не выявлено. При лобной эпилепсии когнитивные нарушения наблюдались в 41,18%(7/17) случаев, 58,82%(10/17) не имели КН.

Также был произведен анализ субшкал теста (таблица 1) и выявлены следующие факты: пациенты с фокальными формами эпилепсии отличались по выполнению зрительно-конструктивных и исполнительных навыков от пациентов с ЮМЭ и здоровых добровольцев, эти различия достигали статистической значимости ($p=0,02$). С заданием называния животных наши пациенты справились успешно, тем не менее по данным субшкалы на внимание отмечались характерные различия – более низкие результаты показали пациенты с височной эпилепсией, более высокие были у пациентов с ювенильной миоклонической эпилепсией. Показатели речи, абстракции у пациентов с фокальными формами эпилепсии отличались в худшую сторону по сравнению с пациентами с ювенильной миоклонической эпилепсией, но данное различие не было статистически значимым в изучаемой выборке. Показатели отсроченного воспроизведения в субшкале на память отличались наибольшей вариабельностью, пациенты с височной эпилепсией обладали наихудшими результатами при воспроизведении слов.

Таким образом, использование скрининговой шкалы МоСА позволило нам определить основные направления изменений когнитивных функций, которые имелись у выбранных нами пациентов.

Таблица 1. Показатели медиан субшкал теста МоСА у пациентов с височной, лобной эпилепсией и ювенильной миоклонической эпилепсией

	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)

Разница баллов МоСА у пациентов с разной противоэпилептической терапией не достигала уровня статистической значимости, анализ субшкал теста МоСА (рисунок 7) указывал в основном на различия зрительно-конструктивных/исполнительных навыков, памяти, внимания и речи.

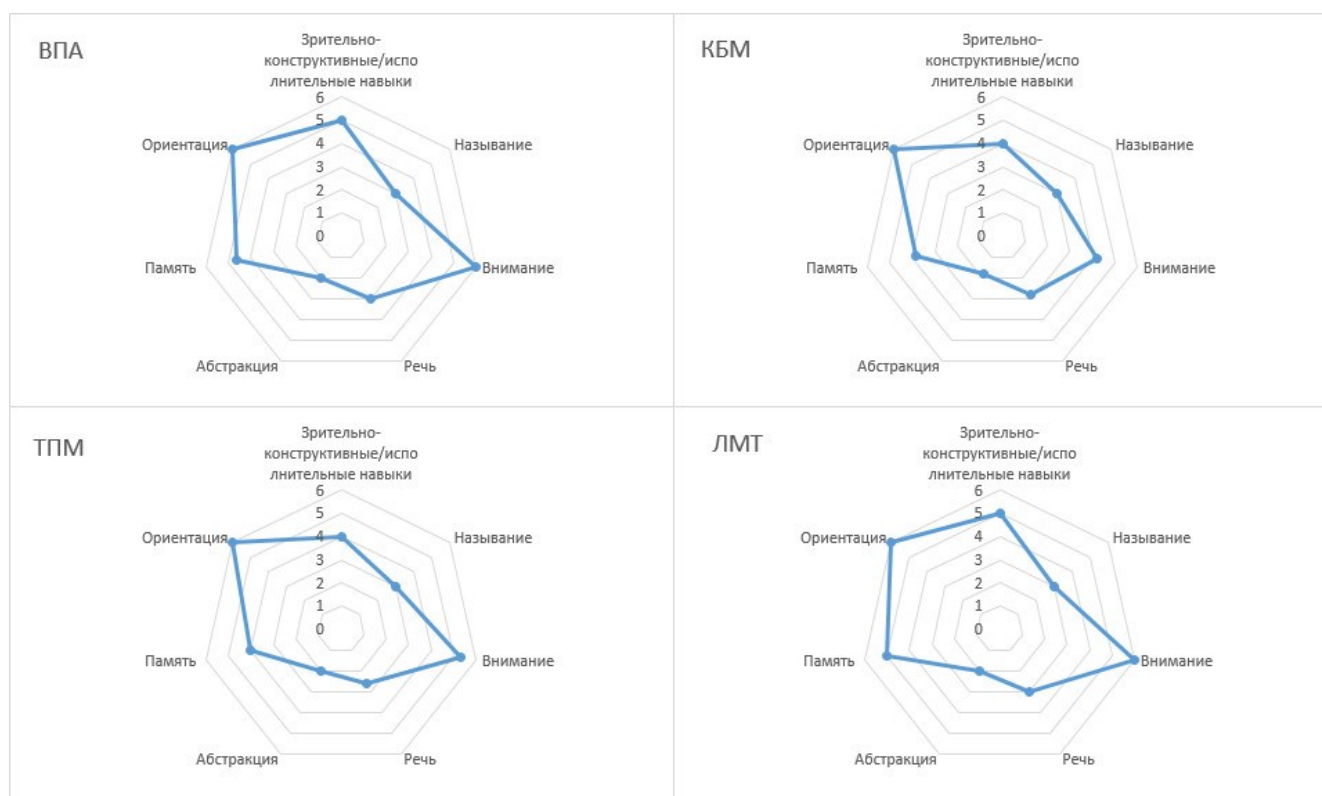


Рисунок 7. Профили отдельных шкал теста МоСА для отдельных групп пациентов с различной противоэпилептической терапией

Исследование слухоречевой памяти по методике запоминания 10 слов Лурии (таблица 2) у пациентов с височной эпилепсией также подтвердило нарушения отсроченного воспроизведения и выявили большую по сравнению с остальными формами и группой контроля истощаемость мнестических функций (46%), при лобной эпилепсии данные нарушения отмечались в 23% случаев.

Всего же в группе с эпилепсией истощаемость мнестических функций встречалась в 38% случаев. При миоклонической эпилепсии Янца истощаемость мнестических функций встречалось лишь в 12 % случаев. Анализ результатов теста у пациентов с разной противоэпилептической терапией не выявил достоверных различий в истощаемости мнестических функций и отсроченном воспроизведении.

Таблица 2. Результаты тестирования пациентов с помощью теста «10 слов» Лурии

	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

Воспроизведение числовых рядов в группе контроля было лучше по сравнению с пациентами с эпилепсией (таблица 3), 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. Выявленные изменения у пациентов с разными группами эпилепсии не имели статистически достоверной разницы.

Таблица 3. Результаты тестирования пациентов по воспроизведение числовых рядов в прямом и обратном порядке

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

Проведя анализ оценки устойчивости внимания и работоспособности по методике Шульте (таблица 4), мы обнаружили достаточно большую вариабельность данных. Исследованные группы пациентов с эпилепсией достоверно отличались по эффективности работы с группой контроля ($p=0,001$). Разброс времени прохождения таблиц Шульте у пациентов с фокальными формами эпилепсии нарастал по мере увеличения сложности задания.

Таблица 4. Результаты тестирования по методике Шульте

Таблица Шульте	Группа контроля	Лобная эпилепсия	Височная эпилепсия	Ювенильная миоклоническая эпилепсия
1	42±5,7	67±11,8	63±8,7	41,6±9,0
2	45±2,4	66±8,5	71±9,0	40,0±6,4
3	47±3,5	68±10,3	76±9,3	48±10
4	52±2,8	73±12,5	75±16,4	55±5,7
5	50±2,2	70±7,9	79±10,8	48±4,5

Истощаемость внимания по методике таблиц Шульте (рисунок 8) у пациентов с ювенильной миоклонической эпилепсией и у здоровых колебалась в одинаковых диапазонах, в то время как при фокальных формах у пациентов с височной эпилепсией наблюдался зависимость, при котором 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.

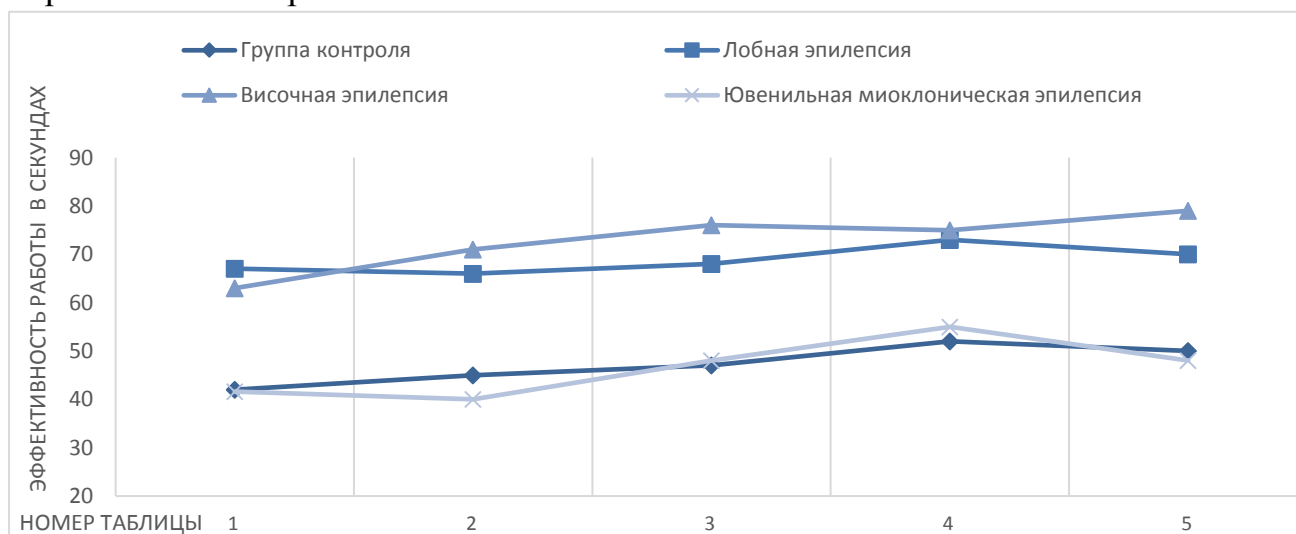


Рисунок 8. «Кривая истощаемости» по результатам проведения теста таблиц Шульте

Низкая эффективность работы при ЮМЭ составила 26,09% (6/23), при парциальной эпилепсии - 28,17 % (20/71), при височной эпилепсии - 23,68% (9/38), при лобной эпилепсии - 35,29% (6/17).

3.2 Исследование с помощью компьютерного комплекса НС- Психотест

3.2.1 Оценка кратковременной зрительной памяти

Анализ полученных результатов теста продемонстрировал различия в группах здоровых и больных. Пациенты с эпилепсией в среднем запоминали 6 чисел (95% ДИ от 3,8 до 6,7 чисел) в отличие от добровольцев группы сравнения, средний показатель которых составил 8 чисел (95% ДИ от 7,3 до 9,5 чисел), что было статистически достоверно ($U=1069$, $p=0,002$) по критерию Манн-Уитни. Не выявлено достоверных различий в объеме кратковременной памяти по половой принадлежности отдельно как в группе здоровых ($U=654$, $p=0,6$), так и в группе пациентов с эпилепсией ($U=1060$, $p=0,08$). Не наблюдалось корреляционной линейной связи объема оперативной памяти с средним возрастом здоровых испытуемых ($r=0,4$, $p=0,6$) и пациентов с эпилепсией ($r=0,08$, $p=0,2$). Из этого следует, что пол и возраст в набранных группах пациентов и здоровых добровольцев не оказывал существенного влияния на объем кратковременной памяти.

У пациентов с парциальной эпилепсией факт возникновения в двухгодичном анамнезе приступов с вторичной генерализацией отрицательно повлиял на результаты тестирования ($U=343$, $p=0,001$). Пациенты с генерализованными приступами обладали худшими показателями (медиана 5 чисел, 95% ДИ от 4,5 до 5,9 чисел) зрительной кратковременной памяти, чем пациенты без подобных приступов (медиана 6,8 чисел, 95% ДИ от 6,0 до 7,0 чисел). Мы отмечаем также тенденцию к снижению объема оперативной памяти при нарастании частоты приступов ($r=-0,34$, $p=0,008$) у пациентов с парциальной формой эпилепсии. Пациенты с частыми приступами имели достоверное меньший

объем зрительной кратковременной памяти, чем пациенты с редкими приступами ($U=353$, $p=0,006$).

При сравнительном анализе результатов теста в группе с парциальными эпилепсиями (медиана 6 чисел, 95% ДИ от 5,5 до 6,5 чисел) и с генерализованными эпилепсиями (медиана 6,5, 95% ДИ от 5,8 до 7,1 чисел) лучшие результаты в тесте на кратковременную числовую зрительную память показали пациенты с ЮМЭ, но статистически значимой разницы не отмечалось ($U= 893$, $p=0,2$). Также по объему кратковременной памяти различались пациенты с височной эпилепсией (среднее 5,1 чисел, 95% ДИ от 3,87 до 6,2 чисел) и лобной эпилепсией (среднее 6,2 чисел, 95% ДИ от 5,4 до 6,8 чисел), и эта разница была статистически достоверна ($U=785$, $p=0,001$).

При анализе отдельных групп выяснилось, что существуют достоверные различия ($U=48,50$ $p= 0,0003$) при височной эпилепсии между левополушарной формой (среднее 4,8 чисел, 95% ДИ от 3,8 до 5,2 чисел) и правополушарной формой (среднее 5,5 чисел, 95% ДИ от 4,8 до 6,2 чисел). В то же время подобных различий не наблюдалось в оценке латерализации эпилептиформного фокуса при лобной эпилепсии.

Интериктальные эпилептиформные изменения в проведенной электроэнцефалографии не имели значимого сочетания с результатами теста. Хотя пациенты с интериктальными эпилептиформными изменениями имели более низкие результаты (среднее 5,1; 95% ДИ от 4,6 до 5,8 чисел) в отличие от пациентов без ИЭИ (среднее 7,0; 95% ДИ от 6,5 до 7,6 чисел), в статистическом анализе достоверных различий обнаружено не было ($U=581$, $p=0,09$).

Разделив пациентов на группы, имеющих мнестические нарушения, то есть набравшие менее 5 цифр, и набравших более 5 цифр в тесте, мы обнаружили, что в нашем исследовании 28,7 % (27/94) пациентов имеют нарушения кратковременной зрительной памяти. Большинство подобных нарушений отмечалось при парциальной эпилепсии – 35,2% (25/71), в группе с ЮМЭ их было намного меньше – 8,6% (2/23). В группе здоровых все испытуемые набрали более 6 цифр в тесте. В группе с мнестическими нарушениями относительно группы

пациентов без нарушений кратковременной памяти не наблюдалось достоверных различий относительно пола пациента ($U=1073$, $p=0,8$), возраста пациента ($U=1015$, $p=0,62$), возраста дебюта заболевания ($U=566$, $p=0,1$) и длительности заболевания ($U=632$, $p=0,3$). При анализе частоты мнестических нарушений в зависимости от формы парциальной эпилепсии по локализации было показано, что преобладает височная эпилепсия – 59,2% (16/27), затем лобная эпилепсия – 22,2 % (6/27), далее теменная эпилепсия – 7,4% (2/27), а при затылочной эпилепсии мнестических нарушений не отмечалось. Что касается ювенильной миоклонической эпилепсии, то доля встречаемости нарушений кратковременной памяти в нашем анализе составила 11,1% (3/27).

И хотя не было найдено взаимосвязи интериктальной эпилептиформной активности и количественных результатов теста на зрительную память, при сравнении по качественному признаку и разделенных по наличию либо отсутствию ИЭИ в проведенной электроэнцефалографии (рисунок 9), определялись различия встречаемости мнестических нарушений ($\chi^2=34,56$, $p=0,0003$), с преобладанием в группе пациентов с ИЭИ (58,5 %, 17/24) относительно группы не имеющих ИЭИ (5,6 %, 3/50).

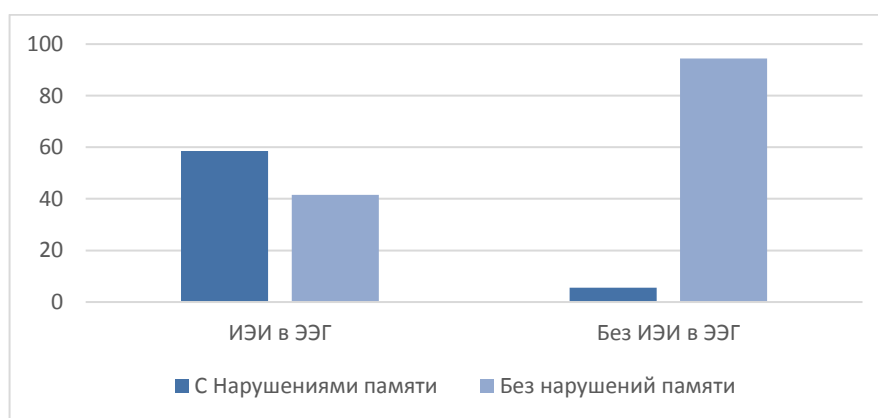


Рисунок 9. Соотношение представленности нарушений памяти в группах, разделенных по наличию интериктальных изменений в ЭЭГ

Пациенты с различной противоэпилептической терапией имели также и разные показатели объема кратковременной памяти (рисунок 10). Так, для пациентов, принимающих ламотриджин, среднее значение - 7,2 (95% ДИ от 7,1 до

10,4); для пациентов, принимающих препараты вальпроевой кислоты среднее значение воспроизводимых чисел составило 6,7 (95% ДИ от 6,3 до 7,3); для пациентов, принимающих топирамат, среднее значение - 5,6 (95% ДИ от 4,1 до 6,5), для пациентов, принимающих препараты карбамазепина, среднее значение - 5,3 (95% ДИ от 4,8 до 5,8).

Используя ранговый критерий Крускала-Уоллиса для оценки разностей медиан, мы получили достоверную внутригрупповую разницу между количеством предъявленных цифр в зависимости от текущей терапии ($H=23,72$, степени свободы = 3, $p = 0,0003$). В частности, отмечалась достоверная разница по объему оперативной памяти у пациентов, принимающих ВПА и КБМ ($p=0,001$), принимающих КБМ и ТПМ ($p=0,0002$), между ЛМТ и КБМ ($p=0,0002$), между ЛМТ и ТПМ ($p=0,01$). Уровни объема кратковременной памяти при различной терапии ПЭП приведены на рисунке 10.

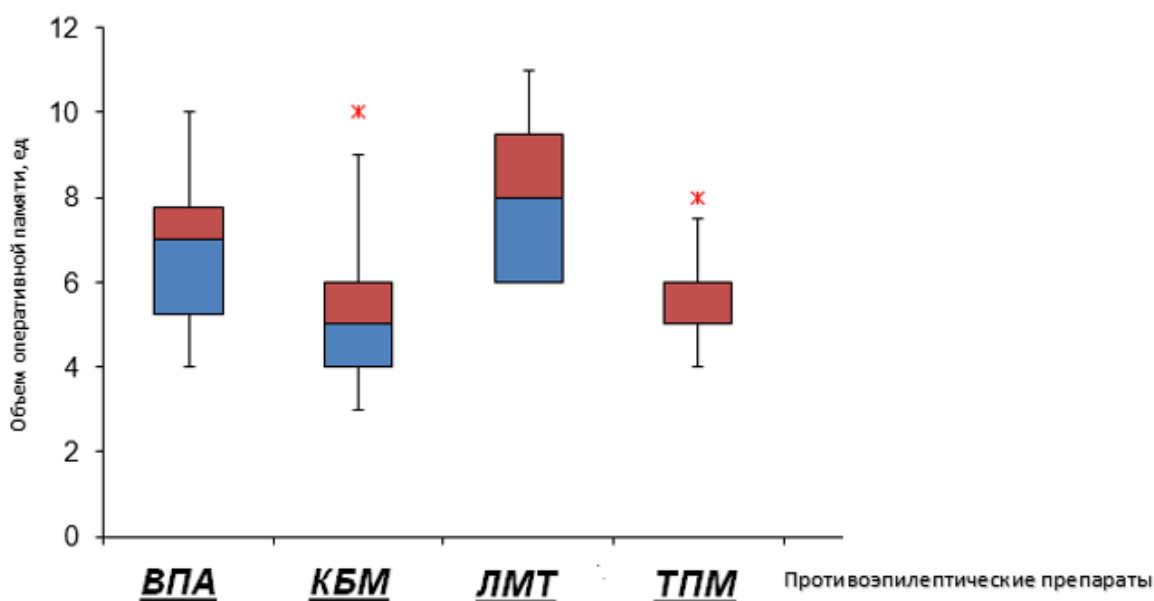


Рисунок 10. Средний объем и стандартное отклонение зрительной кратковременной памяти (в дискретных единицах) у пациентов, принимающих различную противоэпилептическую терапию

Таким образом, пациенты с эпилепсией по сравнению со здоровыми добровольцами имели мнестические нарушения, в виде снижения объема кратковременной зрительной памяти. На данные нарушения у пациентов мало влияло большинство анамнестических и социальных факторов заболевания.

Однако, отмечалось преобладание нарушений памяти при височной эпилепсии в отличие от других форм эпилепсии. Также на объем кратковременной памяти достоверно влияла принимаемая противоэпилептическая терапия.

3.2.2. Оценка теста времени простой зрительно-моторной реакции (ПЗМР), устойчивость и концентрацию внимания

По результатам тестирования время выполнения ПЗМР у пациентов с эпилепсией (среднее 348,0 мс, 95% ДИ от 340,5 до 355,1) и у группы сравнения (среднее 309,4 мс, 95% ДИ от 298 до 329 мс) достоверно различалось ($p=0,037$). Изменения времени выполнения ПЗМР в нашей когорте не зависели от возраста дебюта заболевания ($r=-0,03$, $p=0,7$) и длительности заболевания ($r=-0,1$, $p=0,1$), не было зависимости от возраста пациента ($r=0,2$, $p=0,06$), не отмечалось статистически значимых различий между группами различного образования ($N=30,87$, $p=0,07$). Регистрируется меньшее время выполнения ПЗМР ($U=395$, $p=0,001$) у пациентов с наличием в двухгодичном анамнезе вторично-генерализованных приступов (365,1 мс при 95% ДИ от 358,9 до 384,4 мс) по сравнению с пациентами, не имевших подобных приступов (354,0 мс при 95% ДИ от 347,6 до 355,1 мс). У пациентов с парциальной формой эпилепсии отмечалось увеличение времени выполнения ПЗМР при нарастании частоты приступов ($r=0,32$, $p=0,01$), при анализе ювенильной миоклонической эпилепсии подобных корреляций не отмечалось.

Определены особенности времени ПЗМР в зависимости от формы заболевания. Так, пациенты с парциальной эпилепсией имели среднее время выполнения 346,9 мс (95% ДИ от 337,1 до 356,8 мс), в группе пациентов с ЮМЭ среднее время выполнения составило 355,1 мс. (95% ДИ от 337,4 - 362,8 мс). Однако, достоверного различия в времени выполнения у пациентов с парциальной эпилепсией и ювенильной миоклонической эпилепсией ($U=1011$, $p=0,8$) не отмечалось. Выявлены статистически значимые различия при сравнении здоровых людей с больными парциальной эпилепсией ($U=752,1$, $p=0,04$) и с

больными ЮМЭ ($U=980,1$, $p=0,024$). Не выявлялось достоверно значимых различий в времени выполнения ПЗМР при ЛЭ и ВЭ ($U=237$, $p=0,06$).

Было определено время ПЗМР у пациентов в сочетании с интериктальной эпилептиформной активностью в проведенных ЭЭГ-исследованиях: в группе с ИЭИ время выполнения простой зрительно-моторной реакции составила 336,0 мс (95% ДИ от 327,4 до 345,6 мс), что значительно превышало данный показатель в группе без эпилептиформных изменений (363,9 мс при 95% ДИ от 352,5 до 375,1 мс), эти изменения были статистически значимыми ($U=680,0$ $p=0,0002$).

Латерализация очага при парциальных формах эпилепсии достоверно не повлияла на время выполнения простой зрительно-моторной реакции, мы не получили статистически значимых отличий при ВЭ ($U=100$; $p=0,44$) и ЛЭ ($U=380$; $p=0,15$) при сравнении результатов пациентов с левосторонним и правосторонним очагом.

Рассчитав средние показатели времени ПЗМР для каждой группы противоэпилептической терапии, мы выявили различные сочетания ПЗМР с противоэпилептическими препаратами (таблица 5).

Таблица 5. Среднее время ПЗМР у пациентов с разной противоэпилептической терапией

ПЭП	Время ПЗМР, среднее (мс)	95% ДИ
ВПА(n=31)	340,6	327,8 - 353,4
ЛМТ(n=11)	343,9	314,4 - 373,3
КБМ(n=37)	355,2	341,6 - 363,5
ТПМ(n=12)	378,5	356,4 - 400,7

Наилучшим временем ПЗМР обладали пациенты, принимающие вальпроаты, а наибольшее время реакции было зарегистрировано в группе ТПМ.

При анализе медиан ранговым критерием Крускала-Уоллиса группы с различной противоэпилептической терапией достоверно различались ($H=9,49$,

$p=0,03$). Анализ показал следующие различия в группах пациентов: показатели ПЗМР пациентов, принимающих ВПА, достоверно лучше пациентов, принимающих КБ ($p=0,041$); показатели пациентов, принимающих ВПА, достоверно лучше пациентов, принимающих ТПМ ($p=0,002$), показатели пациентов, принимающих ЛМТ, достоверно лучше пациентов, принимающих КБМ ($p=0,02$).

При сопоставлении мнестических нарушений и скорости ПЗМР при эпилепсии, группа с мнестическими нарушениями имела достоверно более продолжительное время выполнения простой зрительно-моторной реакции (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 тенденция ($r= - 0,4$, $p=0,0001$), при которой время выполнения ПЗМР снижалось с увеличением объема кратковременной памяти пациентов (рисунок 11).

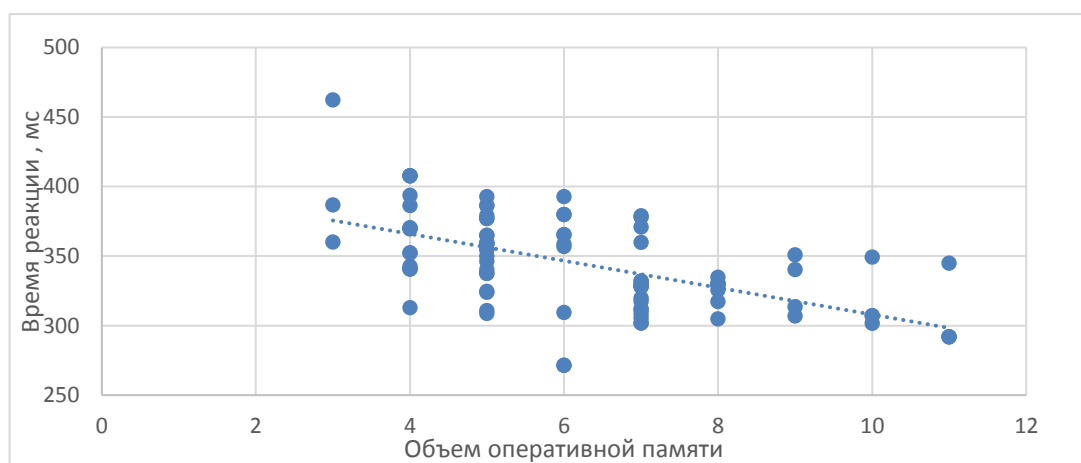
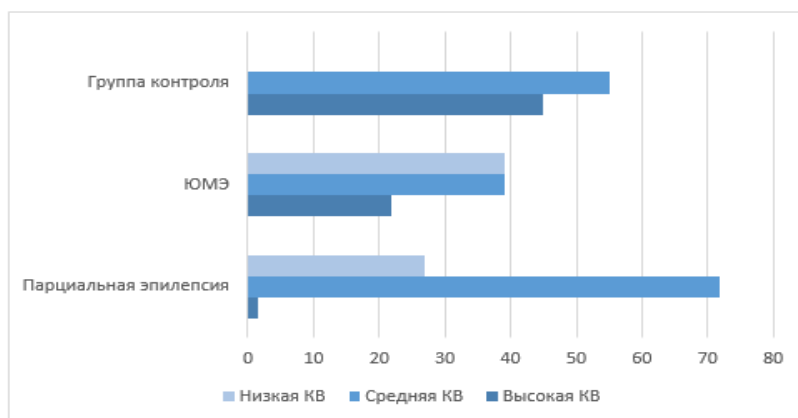


Рисунок 11. Соотношение времени ПЗМР и количества воспроизведенных цифр в тесте на кратковременную зрительную память у пациентов с эпилепсией (N = 94)

Кроме времени простой зрительно-моторной реакции, с помощью компьютерного тестирования мы оценивали устойчивость и концентрацию внимания. При исследованиях в группе здоровых добровольцев отмечалось преобладание высокой и средней концентрации внимания, а устойчивость внимания у здоровых также были средней или высокой, с наличием низкой

устойчивости внимания менее 10 %. Частота встречаемости высокой концентрации внимания была достоверно больше в группе здоровых относительно больных с эпилепсией ($\chi^2=21,52$, $p= 0,0000$), так же, как и высокой устойчивости внимания ($\chi^2=10,29$, $p= 0,0013$). В группе пациентов с эпилепсией отмечалось повышение доли пациентов с низкой концентрацией и устойчивостью внимания. Низкая концентрация внимания в нашей группе эпилепсии отмечалась в 29,7 % случаев, а низкая устойчивость внимания в 39,3% случаев (рисунок 12).

А.



Б.

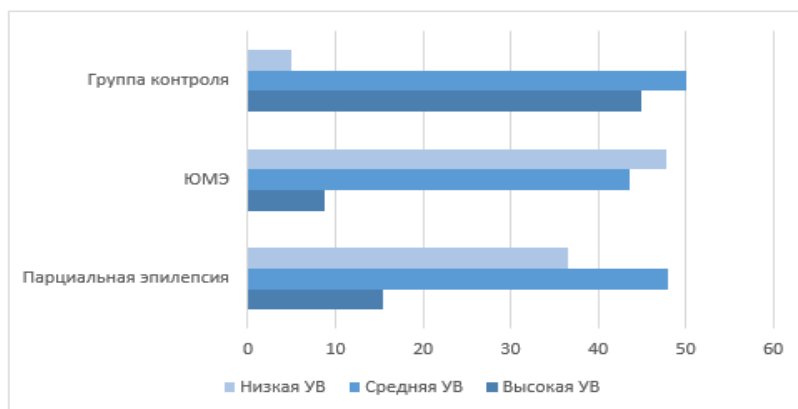


Рисунок 12. Распределение концентрации внимания (А) и устойчивости внимания (Б) в процентном отношении в каждой группе

Низкая концентрация внимания у пациентов с ЮМЭ преобладала и составила 39,1% по сравнению с парциальной эпилепсией - 26,8%. Низкая устойчивость внимания в нашей когорте преобладала при ЮМЭ в 47,9%, в то время как при парциальной эпилепсии регистрировалось только в 36,6% случаев (таблица 6).

Таблица 6. Особенности функций внимания в исследуемой выборке в описательных показателях компьютеризированного теста «Оценка внимания»

	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)
Наличие эпилептиформной активности в ЭЭГ						
С ИЭИ (n=41)	39%(16)	53,6%(22)	7,3%(3)	29,3%(12)	51,2%(21)	19,5%(8)
Без ИЭИ (n=53)	32%(17)	58,5%(31)	9,5%(9)	28,4%(15)	49%(26)	22,6%(12)
Форма парциальной эпилепсии						
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)
Противоэпилептическая терапия						
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)

Несмотря на явную разную степень представленности нарушений концентрации и устойчивости внимания между ЮМЭ и парциальной эпилепсией, мы не обнаружили различий в частоте встречаемости низкой КВ ($\chi^2=1,00$, $p= 0,31$) и низкой УВ ($\chi^2=0,91$, $p= 0,33$). Однако, частота встречаемости низкой КВ при ЛЭ была достоверно больше, чем при ВЭ ($\chi^2=5,59$, $p= 0,01$), эта связь обнаружена и в

случае с устойчивостью внимания ($\chi^2=10,21$, $p= 0,001$). И действительно, низкая КВ при лобной эпилепсии имела в 52,9 % случаев, в то время как при височной эпилепсии она составляла 21%. Примерно таким же было соотношение низкой концентрации внимания, так при лобной эпилепсии она наблюдалась в 64,7% случаев, а при височной отмечалась лишь в 18,4% случаев. Таким образом, по сравнению с медианой времени выполнения простой зрительно-моторной реакции, динамические комплексные характеристики концентрации и устойчивости внимания более достоверно отражают особенности пациентов с разными фокусами эпилептической активности. Больше всего пациентов с низкой концентрацией и устойчивостью внимания принимало вальпроаты и карбамазепин, минимальные нарушения КВ и УВ наблюдались у пациентов, принимающих ламотриджин.

Нами определено характерное отличие количественных коэффициентов тестирования (таблица 7) здоровых добровольцев и пациентов с эпилепсией, эти группы достоверно отличались при сравнении по уровню концентрации внимания ($U=1495$, $p=0,001$) и устойчивости внимания ($U=1205$, $p=0,02$). Исследуя данные пациентов, мы обнаружили, что концентрация внимания при оценке всей группы с эпилепсией не имела линейной зависимости от возраста ($r= -0,23$, $p= 0,07$), достоверно не отличалась в зависимости от пола ($U= 373,5$, $p= 0,6$), при анализе групп, выделенных по уровню образования, достоверные различия имелись ($r= -0,29$, $p= 0,02$). Количественные коэффициенты устойчивости внимания также не имели зависимости от возраста ($r= 0,019$, $p= 0,88$), пола ($U= 407$, $p= 0,99$) и изменения уровня образования ($r=0,01$, $p= 0,91$). Оценка анамнестических факторов риска отдельно в группе с парциальной эпилепсией показала сохранение закономерности зависимости концентрации внимания от уровня образования, однако подобных корреляций в группе с миоклонической эпилепсией Янца не отмечалось.

Таблица 7. Особенности функций внимания в исследуемой выборке в количественных показателях компьютеризированного теста «Оценка внимания» комплекса НС-Психотест

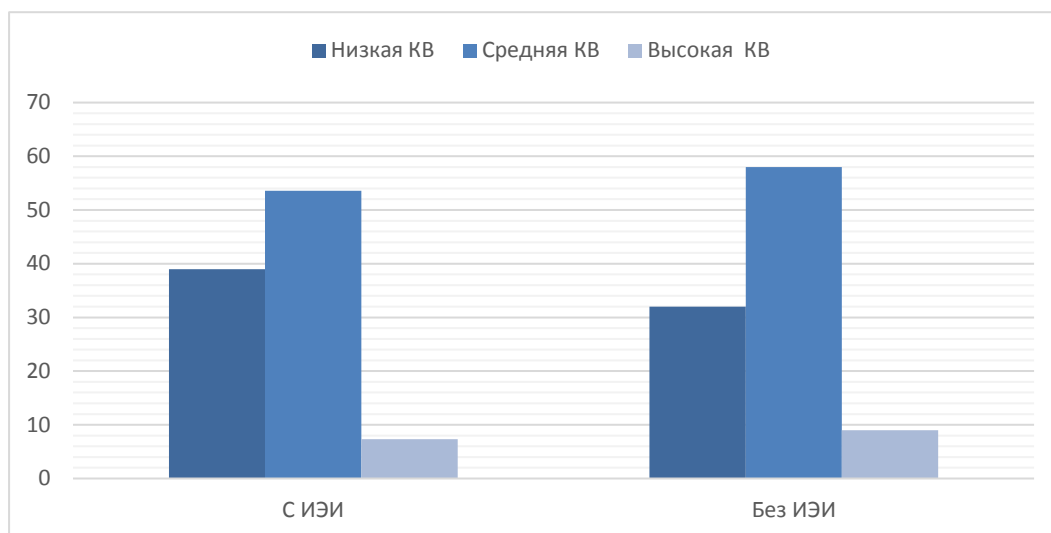
	Концентрация внимания		Устойчивость внимания		Р- уровень (* - если значимый)
	Медиана	НК-ВК	Медиана	НК-ВК	
Здоровые	0,83	0,78- 0,90	0,91	0,82-0,98	*
ПЭ	0,94	0,91- 1,02	0,945	0,9- 1,03	
ЮМЭ	0,98	0,93- 1,07	0,94	0,91- 1,04	*
Наличие эпилептиформной активности					
С ИЭИ (n=41)	0,985	0,93- 1,05	0,93	0,89- 0,99	
Без ИЭИ	0,93	0,9- 0,98	0,98	0,91- 1,06	
Особенности результатов тестирования кратковременной памяти					
С нарушениями памяти	0,94	0,82- 0,97	0,89	0,82- 1,02	* Только в случае УВ
Без нарушений памяти	0,95	0,91- 1,02	0,96	0,92- 1,04	
Форма эпилепсии					
ВЭ	0,94	0,91- 1,00	0,94	0,89- 0,98	*
ЛЭ	0,95	0,92- 1,02	0,99	0,92- 1,08	
Противоэпилептическая терапия					
ВПА	0,945	0,91- 1,02	0,94	0,92- 1,08	
КБМ	0,95	0,92- 1,05	0,94	0,90- 1,24	
ЛМГ	0,92	0,89- 0,98	0,94	0,90- 1,03	
ТПМ	0,97	0,82- 0,98	0,89	0,85- 1,05	

Также подтверждает качественный анализ теста на внимание исследование количественных коэффициентов среди пациентов с парциальной эпилепсией и ЮМЭ, при котором обнаруживается отсутствие достоверных различий в степени устойчивости ($U=1240$, $p=0,07$) и концентрации внимания ($U=978,5$, $p=0,06$). Как и в случае с качественными характеристиками теста, височная и лобная эпилепсии достоверно различались по устойчивости ($U=798$, $p=0,02$) и концентрации внимания ($U=846$, $p=0,05$), что говорит о смещении группы пациентов с лобной эпилепсией в зону более низких динамических показателей теста. Латерализация очага при парциальной эпилепсии не повлияла на уровень концентрации ($U=112,5$, $p=0,13$) и устойчивости внимания ($U=143$, $p=0,58$).

Достаточно интересно было оценить состояние функций внимания по отношению к функции памяти. При проведенном анализе мы обнаружили, что пациенты, имеющие мнестические нарушения, также имели более низкую устойчивость внимания ($U=940,5$, $p=0,03$), по сравнению с пациентами, предъявляющими средними показателями теста на зрительную память. Подобной связи с концентрацией внимания не отмечалось ($U=739,5$, $p=0,9$).

При анализе функций внимания в группах в зависимости от наличия интериктальных эпилептиформных изменений (рисунок 13) оказалось, что при относительном равенстве выборок не обнаружено различий в устойчивости и концентрации внимания в количественном (процентном) отношении. В обеих выборках преобладала средняя устойчивость внимания и средняя концентрация внимания, но несколько больший процент низкой КВ отмечается у пациентов с интериктальными эпилептиформными изменениями на ЭЭГ. Та же закономерность прослеживалась при оценке количественных коэффициентов теста. Приведенные расчёты указывают на отсутствие влияния текущей выявленной эпилептиформной активности на показатели внимания.

А.



Б.

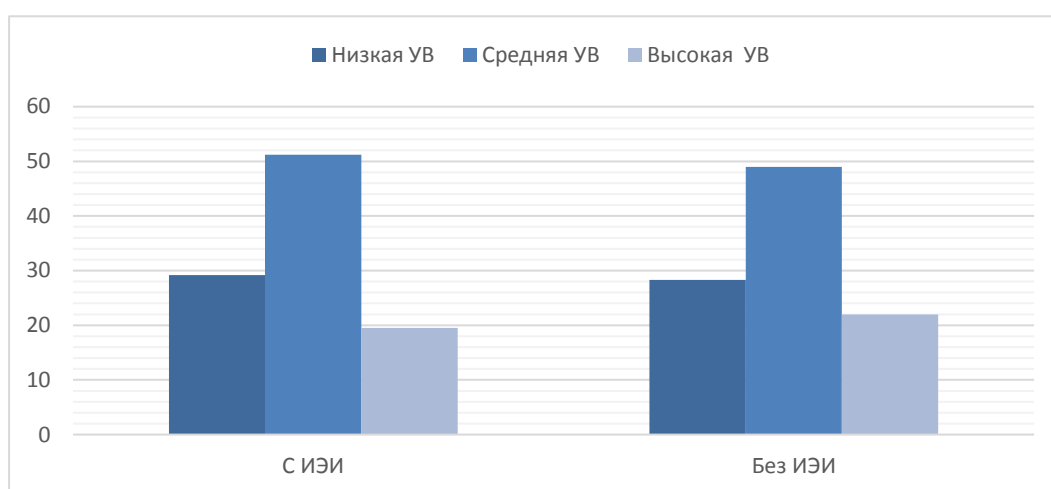


Рисунок 13. Распределение концентрации (А) и устойчивости (Б) внимания в зависимости от наличия ИЭИ в ЭЭГ

Дополнительно была проведена оценка функций внимания в зависимости от частоты приступов при парциальных формах эпилепсии (таблица 8). Следует отметить что, как и во всех остальных случаях, числовые коэффициенты тестов на концентрацию и устойчивость внимания отражают лучшие показатели по тесту при *уменьшении* числового коэффициента. В результате представленный анализ отражает достоверное снижение концентрации внимания и времени выполнения простой зрительно-моторной реакции у пациентов с частыми приступами по сравнению с результатами в группе пациентов с редкими приступами. Вместе с тем, у пациентов с парциальной формой эпилепсии отмечается снижение количественных коэффициентов концентрации внимания при учащении

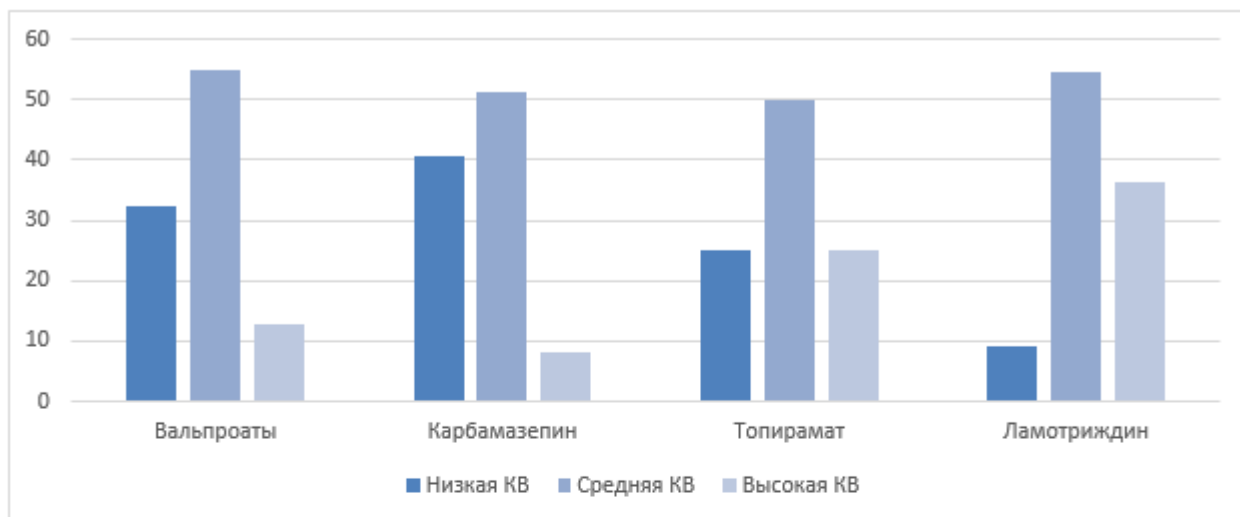
приступов по данным двухгодичного анамнеза ($r=-0,29$, $p=0,04$), чего не прослеживается при миоклонической эпилепсии Янца.

Таблица 8. Показатели теста на внимание в группе с парциальной эпилепсией в зависимости от частоты приступов

	Медиана время выполнения ПЗМР	ДИ медианы времени выполнения ПЗМР	Медиана числового коэффициент концентрации внимания	ДИ медианы числового коэффициента концентрации внимания	Медиана числового коэффициент устойчивости внимания	ДИ медианы числового коэффициента устойчивости внимания
Пациенты с редкими приступами	346,3	338,1- 354,4	0,81	0,74-0,85	0,94	0,90-0,98
Пациенты с частыми приступами	370,9	352,8- 388,9	0,93	0,87-0,99	0,96	0,80-0,97
р-уровень (Манн- Уитни)	0,006		0,001		0,6	

Распределение функций внимания в зависимости от противоэпилептической терапии также имело свои отличия (рисунок 14). Не менее 50% пациентов имели средние показатели концентрации внимания в каждой группе исследуемого лечения. Важной находкой стало изменение соотношения низкой и высокой концентрации внимания. В группе вальпроатов и карбамазепинов преобладала низкая концентрация внимания. В группе ламотриджина отмечалось сохранение высокой концентрации внимания при небольшом количестве случаев низкой концентрации внимания, а в группе топирамата низкая и высокая концентрация внимания имели равное количество случаев.

А.



Б.

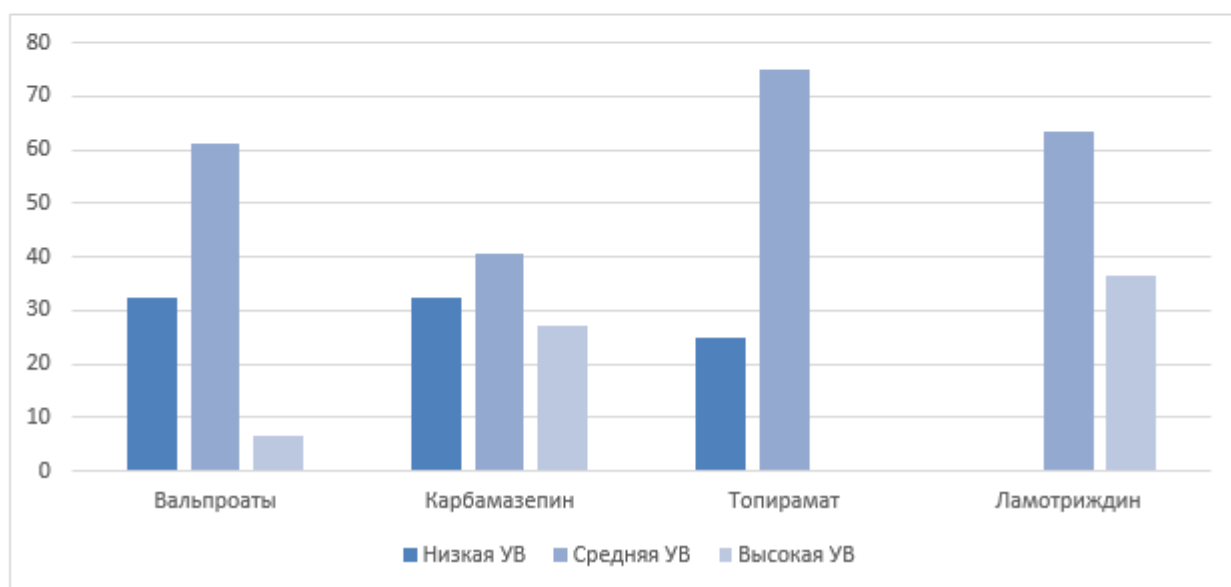


Рисунок 14. Распределение концентрации (А) и устойчивости внимания (Б) в зависимости от принимаемой терапии

Средняя устойчивость внимания у наших пациентов была наиболее высокой в процентном содержании у групп лечения топираматом и ламотриджином, меньше всего она отмечалась в группе лечения карбамазепином. Низкая устойчивость внимания преобладала при использовании вальпроатов, карбамазепина и топирамата. Высокая устойчивость внимания преобладала у пациентов, принимающих ламотриджин, пациентов с высокой устойчивостью внимания в группе топирамата не наблюдалось.

Различия в количественных показателях теста в каждой группе противоэпилептического лечения позволили нам провести анализ с помощью рангового критерия Крускала-Уоллиса. Внутригрупповые различия были найдены в отношении концентрации внимания ($H=4,373$ $p=0,62$), однако подобных связей в оценке устойчивости внимания получено не было ($H=1,9113$, $p=0,59$).

Достоверно значимо была снижена концентрации внимания у пациентов, применяющих карбамазепин по сравнению с ламотриджином ($p=0,0002$), и у пациентов в группе карбамазепина по сравнению с пациентами, принимающим топирамат ($p=0,001$).

Таким образом, можно отметить, что большинство факторов (пол, возраст, анамнез и латерализация эпилептиформного очага) существенно не повлияли на нарушения функций внимания в нашей выборке. Наиболее интересными кажутся взаимосвязи при парциальных формах эпилепсии: зависимость концентрации внимания от уровня образования, зависимость времени простой зрительно-моторной реакции от количества приступов по данным анамнеза и влияние на развитие нарушений в анамнезе вторично-генерализованных приступов. Более драматичными для развития когнитивных нарушений стали форма заболевания в группе парциальных эпилепсий, проводимая противоэпилептическая терапия и наличие интериктальных эпилептиформных изменений в электроэнцефалографии. Заслуживают интереса также тесная взаимосвязь показателей теста на зрительную память, показателей простой зрительно-моторной реакции и устойчивости внимания.

3.2.3. Результаты словесно-цветового теста Струпа

По данным теста Струпа у здоровых добровольцев и у пациентов с эпилепсией выявляются достоверные различия (таблица 9). В частности, пациентам в среднем требовалось больше времени для прохождения теста ($U=$

353, $p=0,02$). Сравнение числовых показателей теста Струпа также показало достоверные различия в группе здоровых и больных ($U=481$, $p=0,005$).

При сравнении исследуемых групп по показателям степени интерференции были выявлены следующие особенности: в группе здоровых преобладали испытуемые с низкой интерференцией, в то время как пациенты с эпилепсией в большей степени имели среднюю и высокую интерференцию.

В группе с ЮМЭ преобладала высокая интерференция (39,1%) по сравнению с парциальной эпилепсией (32,3%). Статистический анализ количественных коэффициентов теста подтвердил достоверность различий степени интерференции между ЮМЭ и парциальной эпилепсией ($U=206,4$, $p=0,04$). Время выполнения, затраченное пациентами с височной эпилепсией, отличалось от времени выполнения задания пациентами с лобной эпилепсией ($U=542$, $p=0,003$). Несмотря на данные особенности, не было выявлено достоверных отличий между лобной и височной области в степени интерференции ($U=329$, $p=0,83$), также на данный показатель не оказала влияния сторона очага ($U=447$, $p=0,22$).

Степень интерференции у пациентов с эпилепсией не зависела от возраста ($r=0,18$, $p=0,14$), длительности заболевания ($r=0,07$, $p=0,55$), возраста начала заболевания ($r=0,20$, $p=0,09$), при анализе отдельно эта тенденция сохранялась у пациентов с парциальной эпилепсией и с миоклонической эпилепсией Янца.

Преобладание высокой интерференции по тесту Струпа отмечалось в группе пациентов с мнестическими нарушениями, но различие не было достоверно значимо ($U=292,5$, $p=0,35$). Тенденция худших результатов по тесту Струпа присутствовала и у пациентов в группе интериктальных эпилептиформных изменений на ЭЭГ, однако также не было показано достоверных статистических различий ($U=368,5$, $p=0,10$).

Таблица 9. Результаты словесно-речевого теста Струп

	Время выполнения теста, среднее в секундах	95 % ДИ, секунды	Низкая Инт. %(n)	Средняя Инт. %(n)	Высокая Инт. %(n)
В группе здоровых	294	287-312	55%(11)	25%(5)	20%(4)
По форме эпилепсии					
В группе с эпилепсией	381	360-446	25,5%(24)	35,2%(33)	39,3%(37)
ПЭ (n=71)	385	364-451	28,1%(20)	39,4%(28)	32,5%(23)
ВЭ (n=38)	365	355-384	18,4%(7)	29%(11)	52,6%(20)
ЛЭ (n=17)	403	392-430	17,6%(3)	41,2%(7)	41,2%(7)
ЮМЭ (n=23)	376	352-402	17,3%(4)	43,5%(10)	39,2%(9)
Особенности результатов кратковременной зрительной памяти					
С мнестическими нарушениями (n=27)	370	364-390	11,2%(3)	18,5%(5)	70,3%(19)
Без мнестических нарушений (n=67)	385	372-424	29,8%(20)	38,8%(26)	31,3%(21)
Наличие эпилептиформной активности в ЭЭГ					
С наличием ИЭИ (n=41)	374	344-397	14,6%(6)	29,4%(12)	56,0%(23)
Без ИЭИ (n=53)	368	355-389	32,5%(17)	37,3%(20)	30,2%(16)
Противоэпилептическая терапия					
ВПА(n=31)	348	320-360	22,6%(7)	48,4%(15)	29%(9)
КБМ(n=37)	385	372-440	21,6%(8)	27,0%(10)	53,4%(19)
ЛМТ(n=11)	350	337-371	54,5%(6)	18,1%(2)	27,4%(3)
ТПМ (n=12)	355	340-384	41,6%(5)	25,0%(3)	33,4%(4)

Наиболее близкими по отношению к здоровым людям по распределению долей высокой, средней и низкой степени интерференции стали пациенты, принимающие ламотриджин (рисунок 15). По сравнению с пациентами, принимающими ламотриджин, у пациентов на топирамате отмечалось

преобладание высокой интерференции (33,3%); у пациентов, принимающих ВПА, доля высокой интерференции была сопоставима с пациентами, принимающими ламотриджин.

Пациенты, принимающие карбамазепин показали наибольшую по сравнению с другими группами высокую интерференцию, что сочеталось с сниженной помехоустойчивостью к выполнению заданий (51,3%).

Однако достоверно подтвердить различия в распределении степеней высокой, средней и низкой интерференции для каждой группы пациентов с различным противоэпилептическим лечением не удалось ($N=459,4$, $p=0,09$).

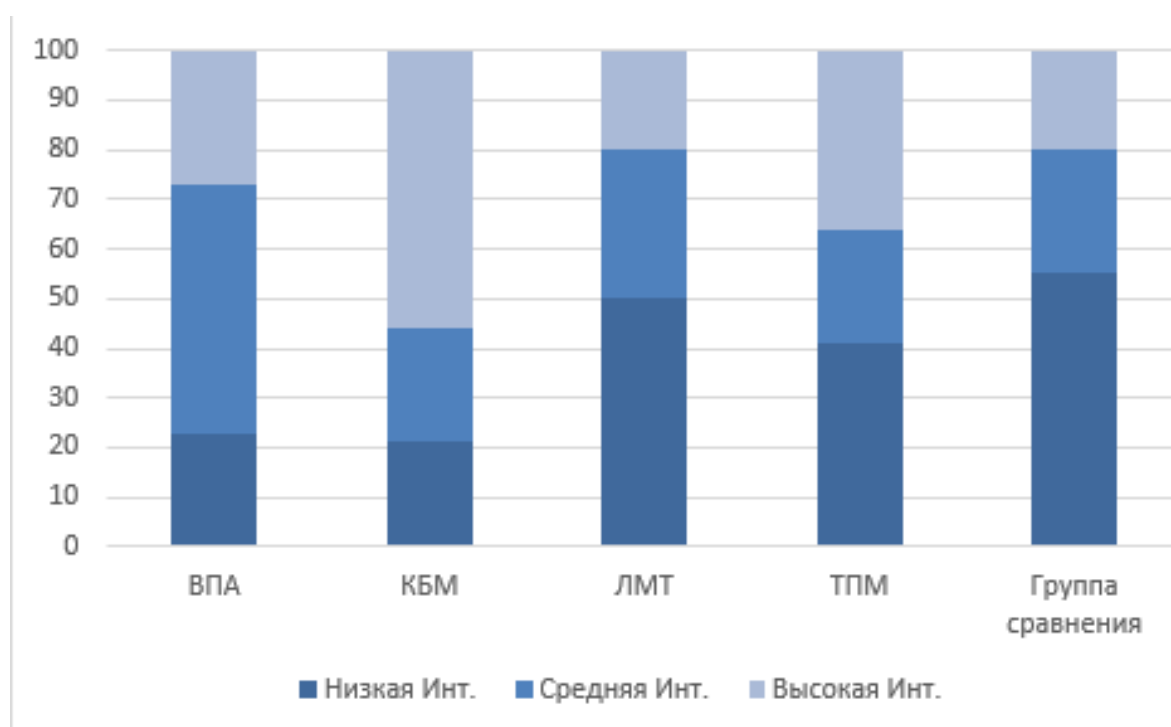


Рисунок 15. Распределение степени интерференции (высокая, средняя и низкая интерференция) в тесте Струпа в зависимости от терапии

Таким образом, у пациентов с эпилепсией по сравнению с здоровыми людьми отмечается преобладание низкой помехоустойчивости при выполнении теста Струпа, что согласуется с затруднениями в дифференцировке, переключении внимания и адаптации. Также найдены особенности в выполнении теста Струпа у пациентов с ЮМЭ, пациенты имели меньшую помехоустойчивость при выполнении теста по сравнению с пациентами,

имеющими парциальные формы эпилепсии. Изученные анамнестические факторы не оказали влияния на результаты теста Струпа, равно как и выбор противоэпилептической терапии в нашем исследовании.

3.3. Оценка выраженности депрессии по шкале Бека.

Одним из критериев отбора пациентов в исследование было отсутствие выраженной депрессии, для чего пациентам проводилось исследование по шкале депрессии Бека. Пациенты не имели выраженной или тяжелой депрессии. В изучаемой выборке половина пациентов (48,9%) не имели депрессии. У остальных пациентов депрессия была легкой (28,7%) или умеренной (22,4%) (таблица 10). Встречаемость легкой депрессии была несколько выше у пациентов с парциальной эпилепсией (32%) по сравнению с пациентами с генерализованной миоклонической эпилепсией Янца (21,7%).

Таблица 10. 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)

При сравнительном анализе сумм набранных баллов в шкале Бека между парциальной эпилепсией (среднее 10,9; 95% ДИ 8,1-13,7 балла) и ЮМЭ (среднее 9,1; 95% ДИ 4,2-14,0 балла) достоверных отличий найдено не было ($U=285$, $p=0,1$). Также не выявлено достоверных различий ($U=367$, $p=0,9$) между группой с выявленными интериктальными эпилептиформными изменениями (среднее 9,3; 95% ДИ 6,8-11,7 балла) и без ИЭИ (среднее 12,1; 95% ДИ 6,6-17,5 балла). Уровень жалоб также не различался ($U=220$, $p=0,3$) в зависимости от наличия мнестических нарушений. На количество баллов по шкале Бека не влияло количество предъявленных цифр в тесте на зрительную память ($r= -0,08$, $p=0,5$), время простой зрительно-моторной реакции ($r=0,03$; $p=0,7$), возраст ($r=0,1$, $p=0,3$) и длительность заболевания ($r=-0,05$, $p=0,06$). Обращает внимание преобладание легкой и умеренной депрессии у пациентов с височной эпилепсией.

Выявленные изменения требовали дополнительной проверки и следующим этапом была задача определить возможные различия в группах без депрессии и умеренной депрессией. Не было различий в скорости ПЗМР ($U=336$, $p=0,9$), не отмечалось разницы в концентрации внимания ($U=227$, $p=0,067$), в устойчивости внимания ($U=100,5$, $p=0,98$), в количестве предъявленных цифр в тесте на зрительную память ($U=297$, $p= 0,51$), в показателях интерференции в Струп-тесте ($U=83,5$ $p=0,48$). При внутригрупповом сравнении, достоверной разницы в уровне депрессивной симптоматики между пациентами, принимающими различные ПЭП, получено не было ($H=5,58$, $p =0,133$). Таким образом, мы предполагаем, что наличие умеренной депрессии по шкале Бека скорее всего не могло повлиять на выполнение нейропсихологических тестов.

3.4. Результаты нейрофизиологического исследования

3.4.1. Когнитивные вызванные потенциалы (P300)

При оценке нейрофизиологических данных мы оценивали амплитуду и латентность ответа P300. Нами обнаружены достоверные различия в латентности P300 между пациентами с парциальной эпилепсией ($U= 1080$, $p=0,03$) и

здоровыми людьми. Обнаружены достоверные различия в латентности пика P300 между лобной и височной эпилепсией ($U=769$, $p=0,013$). Тем не менее, латентность P300 в группе здоровых по сравнению с группой больных миоклонической эпилепсией Янца достоверно не отличалась ($U=540$, $p=0,1$).

Амплитуда пика P300 различалась в группах пациентов с эпилепсией (среднее 6,3 мВ, 95 % ДИ 5,4 – 6,7мВ) и группе сравнения (среднее 8,0 мВ, 95% ДИ 6,5-9,5 мВ), однако 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. Нейрофизиологические показатели латентности и амплитуды когнитивного вызванного потенциала P300 представлены в таблице 11.

Таблица 11. Основные показатели когнитивного вызванного потенциала P300

	Латентность P300, медиана в мс.	95% ДИ	Амплитуда P300, медиана, мВ.	95% ДИ
Здоровые	305,5	288,7 330,1	8,0	6,5-9,5
Форма эпилепсии				
ПЭ (n=71)	335,0	328,6 341,4	5,2	4,0-6,4
ЮМЭ (n=23)	331,3	324,8 337,8	7,3	5,9-8,6
ВЭ (n=38)	319,7	291,7 357,7	4,5	3,6-5,3
ЛЭ (n=17)	295,7	259,9 331,5	5,0	3,9-6,2
Противоэпилептическая терапия				
ВПА(n=31)	310,3	298,1 332,4	5,1	3,6-8,2
КБМ(n=37)	325,6	302,9 338,6	4,8	2,4-5,9
ЛМТ(n=11)	298,4	284,3 349,0	5,6	3,8-8,4
ТПМ (n=12)	355,8	348,5 373,1	6,1	4,4-7,8
В зависимости от концентрации внимания				
С высокой концентрацией внимания	365,7	346,3 384,7	5,0	4,2-6,8

С низкой концентрацией внимания	340,9	298,3 350,4	3,3	1,9 -4,0
С высокой устойчивостью внимания	323,4	295,5 351,3	4,6	3,1-5,5
В зависимости от устойчивости внимания				
С низкой устойчивостью внимания	328,3	308,5 348,1	5,1	4,8-6,4
С высокой интерференцией	313,9	288,0 339,8	4,3	3,5-5,0
С низкой интерференцией	297,2	280,4 324,1	6,4	5,4-7,8

При исследовании латентности пика P300 в группе пациентов с эпилепсией было выявлена статистически значимая связь ($r = -0,6$, $p = 0,002$) по которой латентность снижалась при увеличении объема оперативной памяти (рисунок 16). Не получено прямой корреляционной зависимости между возрастом и латентностью P300 у пациентов с эпилепсией.

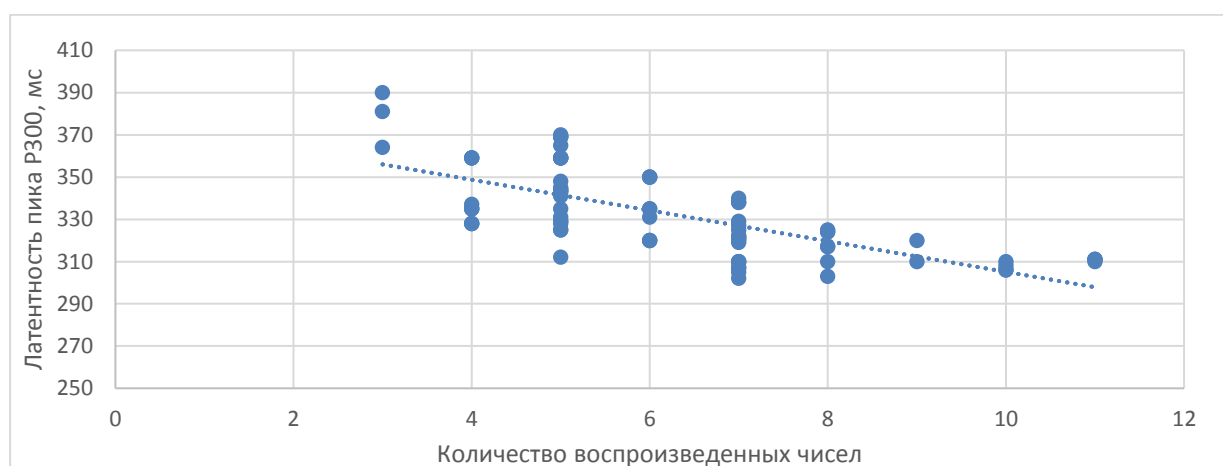


Рисунок 16. Соотношение латентности P300 и состояния кратковременной памяти при эпилепсии (N=94), $P300 = 362,3495 - 8,1448 * x$.

Латентность вызванного когнитивного потенциала не зависела от возраста дебюта заболевания ($r = 0,065$, $p = 0,94$), но зато имела зависимость от длительности заболевания ($r = 0,32$, $p = 0,001$), при которой с повышением длительности заболевания у пациентов с эпилепсией увеличивалась латентность пика P300.

Не найдено зависимости между латентностью P300 и устойчивостью внимания ($r=-0,088$, $p=0,5$), концентрацией внимания ($r=-0,2$, $p=0,1$), степенью интерференции Струп-теста ($r=0,10$, $p=0,41$). Выявлена зависимость между увеличением латентности пика P300 и снижением скорости реакции пациента ($r=0,4$, $p=0,009$), то есть чем ниже реакция пациента на стимул, тем выше латентность P300 (рисунок 17).

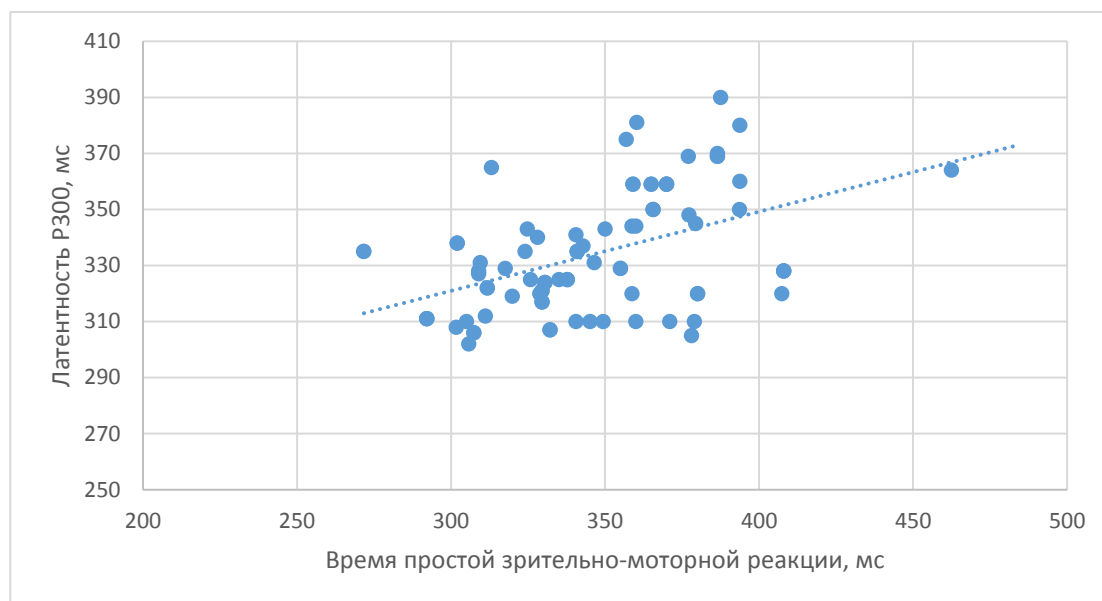


Рисунок 17. Соотношение латентности P300 и времени простой зрительно-моторной реакции при эпилепсии

Отмечалась достоверная разница ($U=801,5$, $p=0,03$) в латентности вызванного потенциала P300 в группе с выявленной интериктальной эпилептиформной активностью (среднее 314,3 мс, 95% ДИ от 298,9 до 329,6 мс.) по сравнению с группой без наличия ИЭИ (среднее 308,0 мс, 95% ДИ от 279,8 до 336,2 мс).

Мы проанализировали показатели латентности пика P300 в группах с различными нейропсихологическими показателями. Несмотря на то, что предполагаемой линейной зависимости между возрастом и латентностью когнитивного вызванного потенциала не прослеживалось, мы все же решили минимизировать фактор влияния возраста на увеличение латентности P300, сравнивая группы с полярными (высокий или низкий уровень)

нейропсихологическими показателями. Не получив достоверных различий в возрасте между группами с полярными показателями устойчивости внимания ($p=0,43$), концентрации внимания ($p=0,44$) и интерференции по тесту Струпа ($p=0,05$), мы выявили следующие особенности: у пациентов с высокой и низкой концентрацией внимания обнаружены статистически значимые различия в уровнях латентности пика P300 ($p=0,0002$), в то же время не отмечалось подобного эффекта в группах высокой и низкой устойчивости внимания ($p=0,9$).

При исследовании уровня латентности P300 в зависимости от противоэпилептической терапии (рисунок 18) найдены статистические различия критерием Крускала-Уоллиса ($H= 19,48320$ $p =0,0002$).

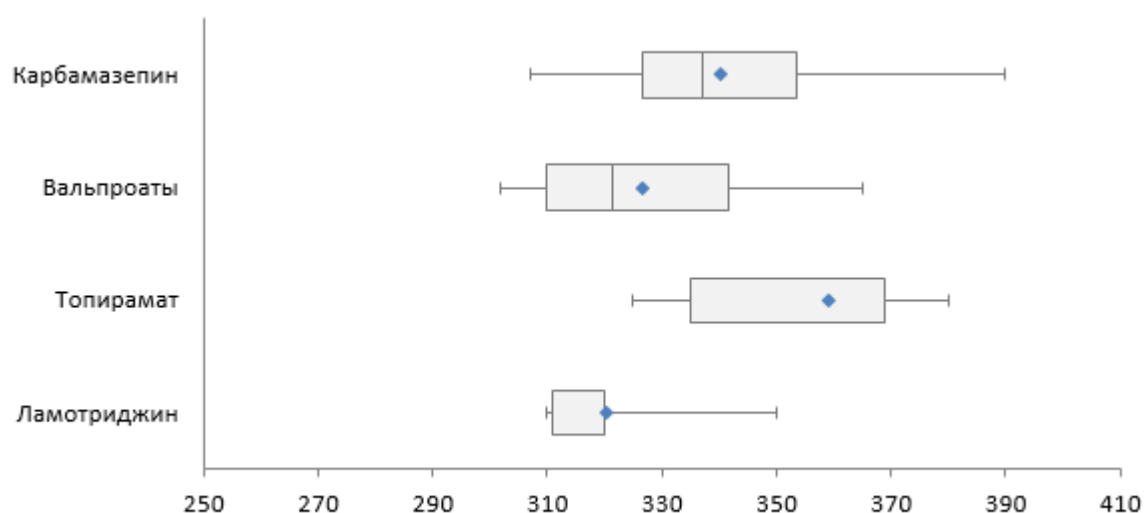


Рисунок 18. Показатели P300 в зависимости от группы противоэпилептической терапии

При попарном сравнении групп пациентов с использованием поправки Бонферрони выявлены следующие особенности: пациенты, принимающие ВПА имели более низкую среднюю латентность P300 по сравнению с карбамазепином ($p=0,004$); пациенты, принимающие ВПА имели более низкую латентность P300 по сравнению с пациентами, принимающими топирамат ($p=0,004$); пациенты, принимающие ламотриджин, имели более низкую латентность пика P300 по сравнению с пациентами, получающие карбамазепин ($p=0,0001$).

Таким образом на основании приведенного выше анализа, показатель латентности пика P300 показал значимые отклонения в отношении объема зрительной кратковременной памяти, скорости простой зрительно-моторной реакции, отличался у пациентов с низкой концентрацией внимания. Низкая латентность P300 сочеталась с благоприятными показателями нейропсихологических тестов у пациентов с эпилепсией. Интериктальная эпилептиформная активность повлияла на уровень латентности P300, также, как и проводимая противоэпилептическая терапия.

3.4.2. Результаты проведенного анализа когерентности в электроэнцефалографии

Когерентная электроэнцефалография в состоянии покоя у пациентов с эпилепсией по сравнению со здоровыми людьми достоверно различались. 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 19). По большинству параметров когерентности мужчины и женщины с эпилепсией не различались, кроме когерентности в лобно-височном отведении в левом полушарии ($U=686$, $p=0,002$), а также отмечалась межполушарная разница показателя когерентности в лобных отведениях ($U=709$, $p=0,004$). Показатели когерентности у женщин в этих случаях были достоверно выше.

Не наблюдалось линейных изменений в зависимости от возраста пациента и дебюта заболевания. Однако, выявлена зависимость от продолжительности заболевания в паре F3-P3 ($r=-0,2$, $p=0,02$) и F3-F4 ($r=-0,22$, $p=0,03$).

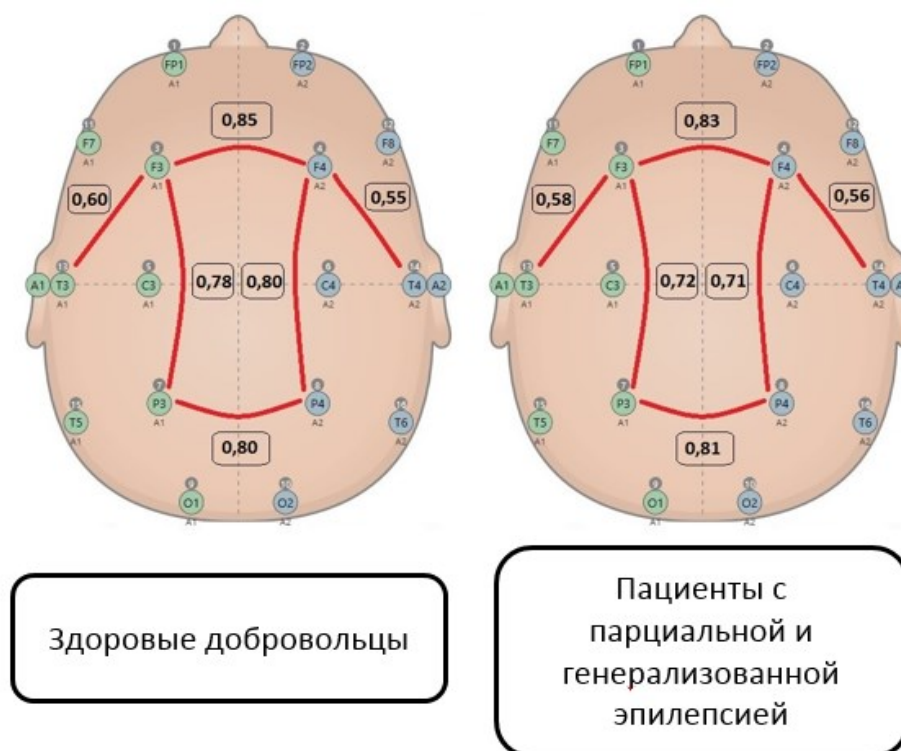


Рисунок 19. Коэффициент средней мощности когерентности (мкВ^2) тета-ритма в изучаемых парах отведений у здоровых и пациентов с эпилепсией (медианы показателей)

Используя ранговый критерий Крускала-Уоллиса, мы обнаружили, что пациенты с разным уровнем образования отличаются по показателям когерентности в лобно-теменных отведениях левого ($N=16,11$ $p=,0011$) и правого ($N=15,68$ $p=,0013$) полушария. Пациенты с наличием вторично-генерализованных судорог в двухгодичном анамнезе статистически достоверно ($U=403$, $p=0,01$) имели в среднем меньший коэффициент когерентности (медиана 0,63, 95% ДИ 0,59 – 0,64) по сравнению с пациентами, не имевших вторично-генерализованные судороги в анализируемом анамнезе (медиана 0,71, 95% ДИ 0,65 – 0,74).

Исследуя степень когерентности в зависимости от результатов в тесте на кратковременную зрительную 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 ($r=0,21$, $p=0,004$), и не выявили достоверные взаимосвязи в межполушарных отведениях. 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 ($r=0,72$, $p=0,006$).

При сравнительном анализе групп с и без мнестических нарушений так же имелись статистически значимые различия уровня когерентности в F3-P3 ($U=413$, $p=0,00001$), F4-P4 ($U=564$, $p=0,0003$), F3-T3 ($U=612$, $p=0,00007$), F4-T4 ($U=486$, $p=0,01$). Когерентность в исследованных парах отведений была ниже при наличии мнестических нарушений (таблица 12) в отличие от группы пациентов без нарушений памяти.

При оценке возможных взаимосвязей времени простой зрительно-моторной реакции и уровня когерентности у пациентов с эпилепсией наблюдалась зависимость в F3-P3 ($r=-0,34$, $p=0,0007$) и F4-P4 ($r=-0,39$, $p=0,00009$).

Таблица 12. Показатели уровня коэффициента средней мощности когерентности (μV^2) тета-ритма в исследуемых парах отведений электроэнцефалографии в зависимости от мнестических нарушений

Пара отведений	Без мнестических нарушений		С мнестическими нарушениями	
	Медиана	НК-ВК	Медиана	НК-ВК
F3-P3	0,73	0,67- 0,77	0,63	0,59- 0,65
F4-P4	0,73	0,67 – 0,78	0,63	0,61- 0,69
F3-T3	0,6	0,51 – 0,67	0,42	0,38 – 0,54
F4-T4	0,58	0,49 – 0,66	0,51	0,45 – 0,55
F3-F4	0,84	0,75 – 0,9	0,81	0,77 – 0,83
P3-P4	0,84	0,69 – 0,87	0,8	0,73 – 0,84

Исследуя возможные взаимосвязи между концентрацией внимания и когерентностью тета-ритма в выбранных парах отведений (таблица 13), мы

обнаружили, что пациенты с низкой концентрацией внимания имеют статистически значимые различия от группы с высокой концентрацией внимания в отведениях F3-P3 ($U=260$, $p=0,04$) и F3-T3 ($U=104$, $p=0,008$), то есть показания когерентности были выше при высокой концентрации внимания. Однако, достоверных различий в уровнях когерентности при различной устойчивости внимания в исследуемой выборке не наблюдалось.

Таблица 13. Показатели уровня коэффициента средней мощности когерентности (мкВ^2) тета-ритма в исследуемых парах отведений электроэнцефалографии при высокой и низкой концентрации внимания

Пара отведений	Низкая концентрация внимания		Высокая концентрация внимания	
	Медиана	НК-ВК	Медиана	НК-ВК
F3-P3	0,66	0,56 - 0,73	0,72	0,65 - 0,75
F4-P4	0,66	0,56 - 0,78	0,71	0,62 - 0,77
F3-T3	0,51	0,44 - 0,52	0,6	0,54 - 0,67
F4-T4	0,58	0,5 - 0,64	0,54	0,5 - 0,61
F3-F4	0,79	0,63 - 0,88	0,82	0,75 - 0,88
P3-P4	0,78	0,4 - 0,86	0,83	0,73 - 0,87

Достоверных различий в уровнях когерентности пар отведений, выбранных для анализа, между группами с высокой и низкой интерференцией по результатам Струп-теста не выявлено.

При изучении особенностей когерентности тета-ритма в зависимости от форм эпилепсии (таблица 14), не обнаружено достоверной разницы в изменении биоэлектрической активности при сравнении парциальной и ЮМЭ.

Таблица 14. Сравнительный анализ критерием Манн-Уитни когерентности при парциальной эпилепсии и ЮМЭ

	U (статистика Манна - Уитни)	Z (скорректиро- ванная нормальная аппроксимация статистики Манна -	p-уровень (вероятность принятия гипотезы H_0)

		Уитни)	
Анализ когерентности при парциальной эпилепсии и ЮМЭ			
F3-P3	973	-0,54	0,58
F4-P4	1039	0,03	0,97
F3-T3	973	-0,54	0,58
F4-T4	980	0,49	0,62
F3-F4	1025	-0,14	0,88
P3-P4	1009,5	-0,26	0,79
Анализ когерентности при лобной и височной эпилепсии.			
F3-P3*	153	-3,38	0,0007
F4-P4*	222,5	-2,13	0,03
F3-T3*	131	-3,78	0,0001
F4-T4*	172,5	-3,03	0,002
F3-F4*	210	-2,3	0,018
P3-P4*	200	-2,53	0,011

При парциальной эпилепсии, форма заболевания достоверно влияла на показатели когерентности по всем парам отведений – зарегистрировано значимо больший уровень когерентности у пациентов с лобной эпилепсией относительно височной эпилепсии (рисунок 20).

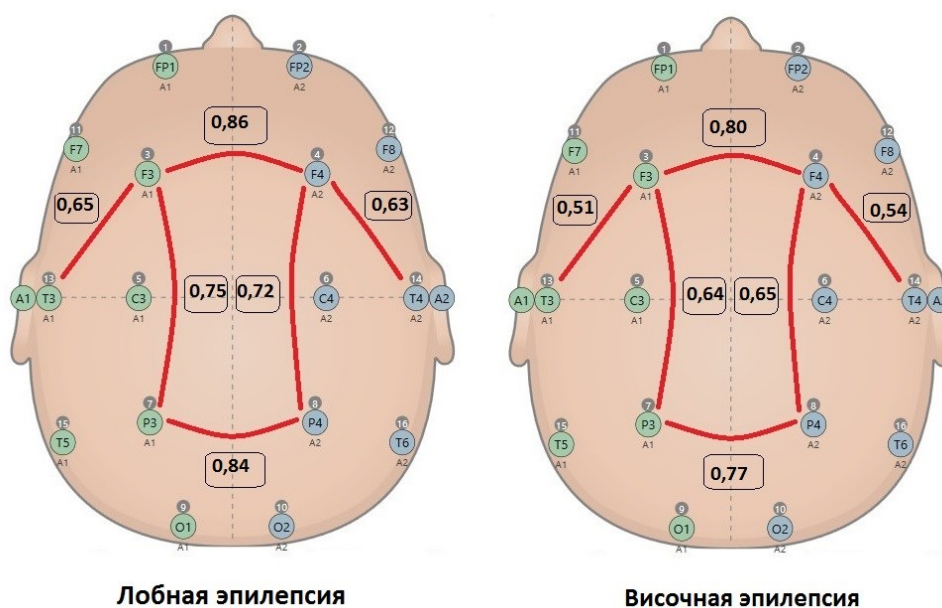


Рисунок 20. Показатель коэффициента средней мощности когерентности (медиана в мкВ²) тета-ритма в изучаемых парах отведений у пациентов с лобной и височной эпилепсией

Выявленные интериктальные эпилептиформные изменения оказывали влияние на степень когерентности при эпилепсии. В основном это относилось к лобно-теменным отведениям правого и левого полушария. При оценке когерентности в левом полушарии в группе с ИЭИ отмечались более низкие показатели ($U=685$, $p=0,002$) в лобно-теменных отведениях (медиана=0,66, интерквартильный размах 0,63-0,72) по сравнению с группой без эпилептиформной активности (медиана=0,75, интерквартильный размах 0,65-0,77). Когерентность в правом полушарии в аналогичном отведении так же была достоверно ниже ($U=808$, $p=0,003$) при выявленных ИЭИ (медиана=0,64, интерквартильный размах 0,59-0,68) по сравнению с группой без эпилептиформных изменений (медиана=0,75, интерквартильный размах 0,64-0,78).

При исследовании влияния депрессии на нейрофизиологические показатели не выявлено значимых отклонений трендов (рисунок 21) Более того, имелись общие тенденции в когерентности в группах без депрессии и с легкой и умеренной депрессией. На основании этого ожидаемо, что депрессивная

симптоматика и когерентность выбранных нами пар отведений не имеет взаимосвязей.

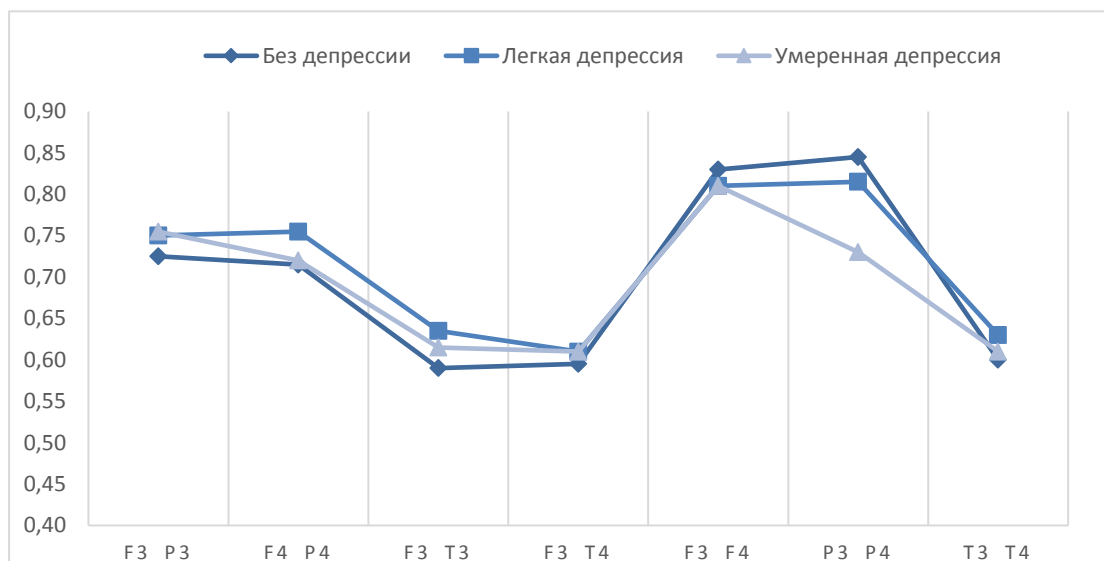


Рисунок 21. Сравнительная характеристика когерентности у пациентов в зависимости от уровня депрессии

Это подтверждает статистический анализ ранговым критерием Крускала-Уоллиса, при котором не было выявлено достоверных различий (таблица 15).

Таблица 15. Основные статистические показатели анализа отличий уровня когерентности в группах с отсутствием депрессии, легкой и умеренной депрессией

Пара отведений	H-критерий	P-уровень
F3-P3	4,26	0,1187
F4-P4	2,78	0,2490
F3-T3	6,78	0,336
F4-T4	3,33	0,18
F3-F4	1,44	0,48
P3-P4	0,97	0,61

Как видно из представленного графика (рисунок 22), тренды показателей когерентности были сопоставимы для всех препаратов в изучаемых парах отведений, однако в правой и левой лобно-теменных парах, левой височно-

теменной паре и межполушарной височной паре несовпадение трендов наиболее различимо.

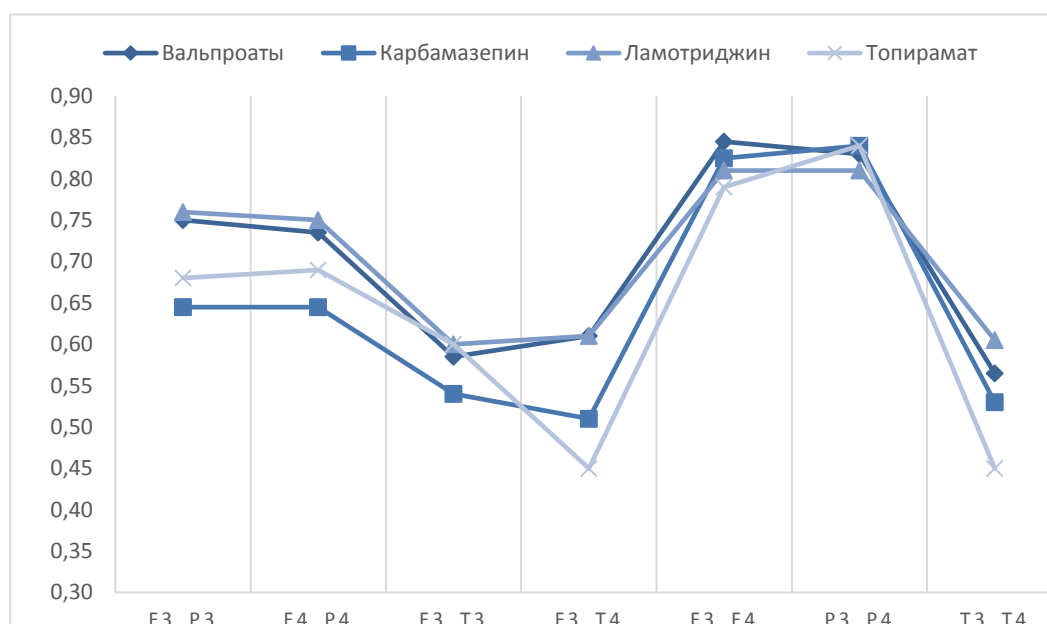


Рисунок 22. Различия когерентности электроэнцефалографии в группах противоэпилептического лечения

В левой лобно-теменной (F3-P3) паре были найдены статистически значимые различия ($N = 16,02$ $p = 0,0011$): когерентность была выше у пациентов с ЛМТ по сравнению с пациентами, применяющими КБМ ($p = 0,026$), когерентность была выше у пациентов, применяющих ВПА по сравнению с пациентами, применяющими КБМ ($p = 0,011$). В правой лобно-теменной паре (F4-P4) найдены достоверные различия между группами 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 группах лечения ПЭП 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 ($p = 0,4$).

Таким образом, у пациентов с эпилепсией отмечалось снижение когерентности тета-ритма относительно здоровых испытуемых в лобно-теменных

отведениях и межполушарных фронтальных отведениях. Противозэпилептическая терапия влияла на полушарные лобно-теменные пары, лучшие показатели когерентности имелись у пациентов, принимавших ламотриджина и вальпроатов, а более худшие по сравнению у пациентов, принимавших карбамазепин и топирамат.

3.5. Анализ клинических проявлений (частота приступов) и интериктальных эпилептиформных изменений

При рассмотрении клинического благополучия пациента, в первую очередь оценивается способность противозэпилептической терапии обеспечить ремиссию или снижение частоты приступов. С нейрофизиологической точки зрения вариантом успешности лечения является отсутствие эпилептиформных изменений в текущей записи электроэнцефалографии. С учетом полученных ранее данных, 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 16).

Таблица 16. Нейропсихологические функции (числовые показатели и коэффициенты) 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	0,001
Устойчивость внимания, коэффициент	0,97	0,94	0,017
Концентрация внимания, коэффициент	0,95	0,87	0,01

Отмечая данные особенности, мы предприняли следующую стратификацию: оценили когнитивные функции пациентов в зависимости от интериктальной активности в двух группах – с редкими и частыми приступами. В результате выявились особенности нарушений когнитивных функций в исследуемых группах (Таблица 17).

Таблица 17. Р-уровни значимости различий когнитивных функций у пациентов в зависимости от частоты приступов и 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)	0,95	0,96	0,933	0,95	0,94	0,053
Концентрация внимания (коэффициент)	0,95	0,96	0,942	0,95	0,91	0,014

Таким образом, мы видим, что в группе с редкими приступами наличие интериктальной эпилептиформной активности детерминировало только различия в объеме кратковременной зрительной памяти, в то время как у пациентов с частыми приступами страдала память, концентрация внимания, время выполнения простой зрительно-моторной реакции, а также приближался к уровню статистической значимости показатель устойчивости внимания. Другими словами, степень вовлечения нейропсихологических нарушений у пациентов с частыми приступами намного больше, чем у пациентов с редкими приступами.

3.8. Результаты проведенного факторного анализа

Особенности нейропсихологического статуса и нейрофизиологических показателей, а также зависимость их возникновения от ряда социобиологических и клинических факторов побудили нас провести дополнительный факторный анализ переменных. Этот вид анализа может быть использован для обобщения признаков и описания совокупности изменений через новые, более глубокие характеристики. В начале был проведен анализ совместно в выборке парциальной ЮМЭ. После первичного выделения факторов, было проведено наиболее предпочтительное для факторного анализа ортогональное вращение Varimax, с учетом того, что полученные факторы описывают не менее 80% дисперсии. Результаты представлены в таблице 18, жирным шрифтом выделены наиболее значимые факторные нагрузки.

Таблица 18. Результаты факторного анализа для всей группы пациентов с эпилепсией.

	Фактор1	Фактор2
Образование	0,00311	0,87741
Социальный статус	-0,01560	0,88151
Возраст начала заболевания	0,01341	0,10384
Длительность заболевания	-0,23956	-0,22553
Объем кратковременной памяти	-0,07027	0,48855
Время реакции	0,05479	-0,35520
Устойчивость внимания	-0,07943	0,08255
Концентрация внимания	0,04207	-0,02725
Баллы по шкале Бека	-0,10577	0,07315
Латентность р300	-0,12536	-0,19162
Когерентность F3_P3	0,99592	0,03674
Когерентность F4_P4	0,99593	0,03655
Когерентность FP1_T3	0,99592	0,03605
Когерентность FP2_T4	0,99594	0,03660
Когерентность F3_F4	0,99600	0,03606
Когерентность P3_P4	0,99599	0,03572
Когерентность T3_T4	0,99591	0,03655

Фактор 1 мы обозначили как «*фактор нейрофизиологических нарушений*». Он объединяет значимые факторные нагрузки (а фактически, все исследованные межэлектродные пары) для показателей полушарной и межполушарной когерентности. По мнению Uhlhaas, дезинтеграция корковой активности и нарушение синхронизации между отдельными областями коры больших полушарий может приводить к разнообразным нарушениям когнитивных функций, таких как восприятие стимулов; выделение стимулов, основанное на внимании; передача импульсов в корковых нейрональных сетях; сенсорно-моторная интеграция, рабочая память и сознание [236]. По данным корреляционного анализа дезинтеграция корковой активности, выраженная в коэффициентах когерентности спектров мощности тета-диапазона, может существенно влиять на степень КН при эпилепсии. При сравнениях групп по наличию нарушений функций ВНД (зрительная память, внимание), наблюдалось снижение взаимосвязанности (когерентности) мощностных спектров тета-активности у пациентов. Однако, в условиях факторного анализа были получены более объемные данные, нежели чем при корреляционном анализе. Факторный анализ показывает широкую вовлеченность нарушений полушарных и межполушарных связей в процессы формирования когнитивной дисфункции при эпилепсии.

Фактор 2, или «*фактор образования и социального статуса*». В этом факторе была найдена взаимосвязь образования и социального статуса, чем специализированней было образование, тем выше был социальный статус пациента.

Следующим этапом анализа стало выяснение высококоррелированных факторных нагрузок в группах пациентов с разной формой заболевания – при височной (таблица 19), лобной эпилепсии (таблица 20) и миоклонической эпилепсии Янца (таблица 21).

У пациентов с *височной эпилепсией* мы выявили 2 фактора:

Таблица 19. Факторный анализ в группе пациентов с височной эпилепсией

	Фактор1	Фактор2
Возраст	0,349629	0,186507
Образование	0,423703	0,223674
Социальный статус	0,088594	0,169307
Возраст дебюта	0,026347	0,238608
Длительность заболевания	0,531937	0,720573
Интерференция	0,483546	0,728705
Время реакции	0,070376	0,561962
Устойчивость внимания	0,132636	0,916313
Концентрация внимания	0,264820	0,934918
Латентность P300	0,029388	0,013299
Сумма баллов шкалы Бека	0,441047	0,242033
Когерентность F3_P3	0,996245	0,030604
Когерентность F4_P4	0,996240	0,028925
Когерентность FP1_T3	0,996302	0,028924
Когерентность FP2_T4	0,996281	0,027440
Когерентность F3_F4	0,995860	0,031582
Когерентность P3_P4	0,996059	0,030890
Когерентность T3_T4	0,996050	0,030245
Объем памяти	0,789048	0,244235

1) 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.

2) Вторым фактором представлял сопряжение показателей внимания - концентрации и устойчивости, а также степенью интерференции по тесту Струпа и длительностью заболевания. Эта взаимосвязь кажется достаточно интересной, так как одномерный статистический анализ не обнаружил столь тесных корреляций. На наш взгляд, 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 ухудшать состояние функций внимания.

В группе с *лобной эпилепсией* мы выявили два фактора:

Таблица 20. Факторный анализ в группе пациентов с лобной эпилепсией

	Фактор1	Фактор2
Возраст	0,155983	0,272076
Образование	0,081073	0,440685
Социальный статус	0,251929	0,199001
Возраст дебюта	0,158003	0,893980
Длительность заболевания	0,046530	0,323560
Интерференция	0,761885	0,176856
Время реакции	-0,761490	0,299821
Устойчивость внимания	0,074815	0,870118
Концентрация внимания	0,126946	0,194738
Латентность P300	0,660617	0,242692
Сумма баллов шкалы Бека	0,295531	0,333057
Когерентность F3_P3	0,987040	0,056687
Когерентность F4_P4	0,987109	0,056948
Когерентность FP1_T3	0,987299	0,055485
Когерентность FP2_T4	0,986992	0,054611
Когерентность F3_F4	0,986750	0,058766
Когерентность P3_P4	0,986865	0,056308
Когерентность T3_T4	0,986926	0,057009
Объем памяти	0,178459	0,259440

1) Первый фактор объединял показатели интерференции 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.

2) Второй фактор устанавливал взаимосвязь одной из когнитивных функций - устойчивости внимания и времени дебюта заболевания.

В группе с *миоклонической эпилепсией Янца* обнаружены следующие факторы:

Таблица 21. Факторный анализ в группе пациентов с ЮМЭ

	Фактор1	Фактор2
Возраст	0,000433	0,026630
Образование	0,433445	0,096103
Социальный статус	0,075877	0,564751
Возраст дебюта	0,018861	0,283313
Длительность заболевания	0,028494	0,179464
Интерференция	0,093602	0,037457
Время реакции	0,208829	0,865349
Устойчивость внимания	0,201609	-0,344168
Концентрация внимания	0,224359	-0,175622
Латентность P300	0,777856	0,521316
Сумма баллов шкалы Бек	0,316539	0,750997
Когерентность F3_P3	0,308583	0,091568
Когерентность F4_P4	0,423703	0,028818
Когерентность FP1_T3	0,469925	0,041508
Когерентность FP2_T4	0,683360	0,466401
Когерентность F3_F4	0,367330	0,006810
Когерентность P3_P4	0,089651	0,211066
Когерентность T3_T4	0,505677	0,205866
Объем памяти	0,811178	0,427672

1) Первый фактор обнаруживал связь между латентностью P300 и объемом кратковременной памяти, что также подтверждалось и ранее одномерным анализом – чем выше объем оперативной памяти, тем лучше показатель когнитивных вызванных потенциалов.

2) Вторым фактором устанавливается связь между баллом по шкале Бека и временем простой зрительно-моторной реакции, хотя в проведенном ранее статистическом анализе у пациентов с ЮМЭ не отмечалось подобной взаимосвязи, это может указывать на то, что при более сохранном нейропсихологическом статусе пациента с ЮМЭ наличие депрессивной симптоматики способно оказывать влияние на функцию внимания.

Таким образом, на основании полученных результатов факторного анализа сделаны следующие предварительные выводы: при парциальной эпилепсии

общим анамнестическим фактором, влияющим на степень специфических когнитивных нарушений, является возраст дебюта заболевания. При височной эпилепсии прослеживалась зависимость нарушений внимания от длительности заболевания. Кроме того, обнаружено выраженное влияние маркерных нейропсихологических нарушений, связанных с фокусом для каждой формы парциальной эпилепсии на комплексные когерентные взаимоотношения: при височной эпилепсии это связано с изменением функции памяти, а при лобной эпилепсии – функциями внимания. При миоклонической эпилепсии регистрировалась лишь связь между вызванными потенциалами и мнестической функцией и не обнаружено влияния нейропсихологических нарушений на когерентные взаимоотношения биоэлектрической активности головного мозга. Связь времени реакции и выраженности депрессивной симптоматики при миоклонической эпилепсии в рамках данной работы не может быть объяснена однозначно и требуется дополнительного изучения. В целом, отсутствие связи данных нейропсихологических тестов и когерентных взаимоотношений при миоклонической эпилепсии говорит в пользу более благоприятного прогноза когнитивных функций, в то время как при парциальной эпилепсии фокус активности имеет влияние на межполушарные и внутриполушарные взаимоотношения.

3.9. Анализ диагностической ценности нейрофизиологических методов в оценке когнитивных нарушений

В проведенном исследовании применялось два нейрофизиологических теста – метод вызванных потенциалов и когерентный анализ электроэнцефалографии. Тест вызванных потенциалов давно и достаточно широко применяется в диагностике когнитивных нарушений. Нас интересовало, насколько сопоставим метод оценки когерентности? Для этого все нейропсихологические показатели были вынесены в сводную таблицу и сравнены их диагностические возможности (Таблица 22).

В оценке мы использовали систему классификации связей по их силе [33]. Согласно авторам, существует две классификации- общая и частная (приложение 2). В данной работе использована частная классификация, причем приняли следующие графические обозначения: «-» - в случае незначимой корреляции, не достигающем уровня статистической значимости; «+» - в случае тенденции уровня статистической значимости $p < 0,10$; «++» - соответствует уровню статистической значимости $p < 0,05$; «+++» - соответствуют уровню статистической значимости $p < 0,01$.

Таблица 22. Сравнительная характеристика диагностических возможностей нейрофизиологического тестирования (по Ивантеру)

Когнитивные функции	Латентность P300	Когерентная ЭЭГ
Объем кратковременной Памяти	+++	++
Время ПЗМР	+++	++
Концентрация внимания	++	++
Устойчивость внимания	+	+
Уровень интерференции (СТРУП)	-	-

В дальнейшем мы рассчитали показатели точек отсечения с наиболее удовлетворяющими показателями чувствительности и специфичности для каждой исследованной когнитивной функции. Для этого использовался анализ ROC-кривых, или «кривые ошибок», подробное описание использования которых представлено в главе 2. Нейропсихологические показатели были разделены на нормальные и патологические. В группе с патологическими характеристиками мы учитывали случаи с мнестическими нарушениями, низкой концентрацией и устойчивостью внимания, с большим временем реакции и высокой интерференцией. Все нейропсихологические характеристики, были получены из заключения программного обеспечения «НС-Психотест». Проводился анализ для каждого значения отдельного нейропсихологического теста с построением ROC-

кривой применительно к показателю латентности P300 и в парах когерентности, причем анализировались только те пары, корреляционные связи которых с нейропсихологическими методами были достаточно сильны, то есть правая и левая лобно-теменные пары, левая лобно-височная пара и межполушарная височная пара.

При построении ROC-кривой для диагностики мнестической функции методом определения латентности P300 были получены следующий результат (рисунок 23).

Площадь под кривой AUC составила 0,806 (95% ДИ от 0,700 до 0,888), что отражает хорошую точность данного теста. Максимальная чувствительность P300 составила 100% и специфичность 68% при точке отсечения латентности 350 мс. При построении ROC – кривой для скорости ПЗМР площадь под кривой AUC составила 0,830, что является также хорошим результатом; чувствительность 90% при специфичности 65% принималась при точке отсечения латентности 350 мс.

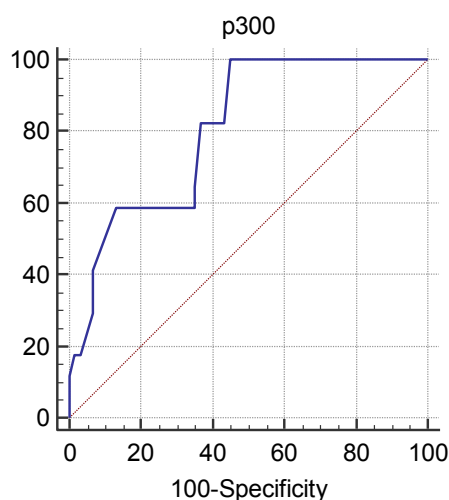


Рисунок 23. Оценка диагностической ценности P300 в диагностике нарушений кратковременной памяти

Для анализа диагностической значимости P300 в диагностике устойчивости и концентрации внимания, мы приняли за состояние патологии низкую устойчивость и низкую концентрацию внимания. Выяснилось, что для устойчивости внимания в этом случае площадь под кривой AUC составила 0,520

(95% ДИ от 0,381 до 0,659) и данный показатель расценивается как неудовлетворительная точность теста. При максимальной чувствительности 33%, специфичность составила 88%, что также является неудовлетворительным показателем.

При рассмотрении точности определения концентрации внимания методом P300, площадь под кривой AUC = 0,675 (95% ДИ от 0,559 до 0,792), что отражает низкую точность теста при максимальной чувствительности 76% и специфичности 65% и точкой отсечения 350 мс. Таким образом, показатель латентности P300 хорошо определяет мнестические нарушения, в меньшей степени концентрацию внимания и малочувствителен к показателю нарушений устойчивости внимания.

При диагностике мнестических нарушений (рисунок 24) с помощью когерентности левой лобно-теменной пары площадь над кривой AUC = 0,853 (95% ДИ от 0,749 до 0,913), максимальная чувствительность 100% и специфичность 55% при точке отсечения коэффициента когерентности $<0,66$. Это хорошие показатели точности метода. При анализе соответствующих характеристик для правой лобно-теменной пары площадь над кривой AUC = 0,727 (95% ДИ от 0,620 до 0,818), чувствительность 100% при специфичности 52% и показателе когерентности $<0,71$. Этот данные можно трактовать как удовлетворительные для диагностического теста.

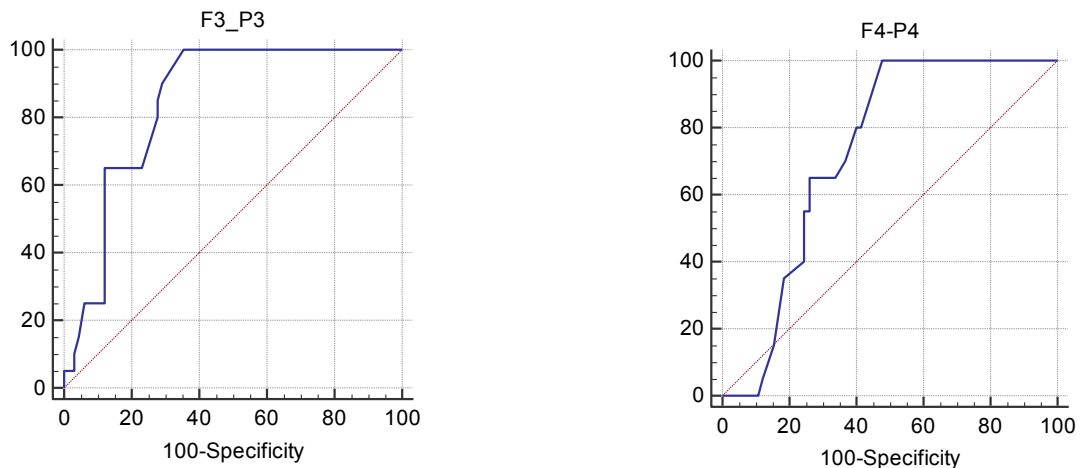
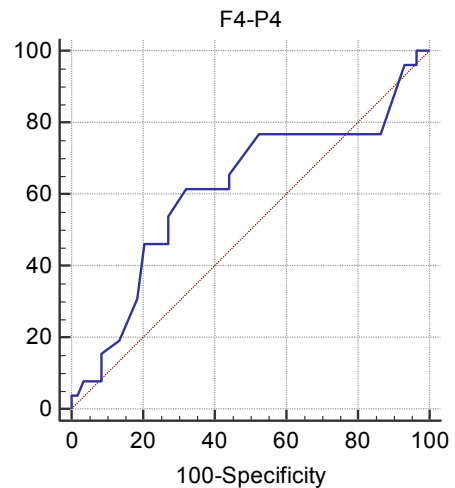
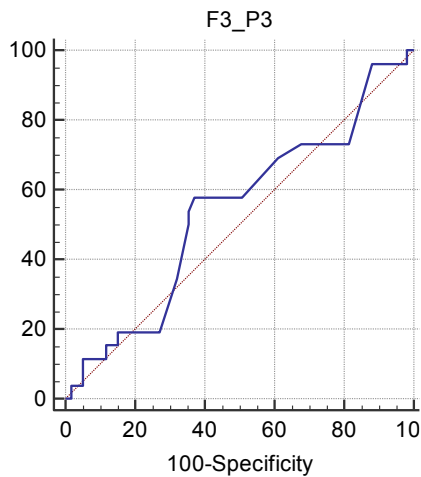


Рисунок 24. Мнестические нарушения и оценка чувствительности и специфичности при лобно-теменной когерентности (F3P3 – левая лобно-теменная пара, F4P4- правая лобно-теменная пара)

Анализ диагностической ценности лобно-теменной когерентности для устойчивости внимания (рисунок 25) показал, что при оценке левой когерентности левой лобно-теменной пары площадь над кривой AUC = 0,537 (95% ДИ от 0,402 до 0,671) и для правой лобно-теменной пары площадь AUC была несколько выше и составила 0,613 (95% ДИ от 0,475 до 0,752). Таким образом, для оценки устойчивости внимания лобно-теменная когерентность имеет низкую точность. При построении ROC-кривой для диагностики концентрации внимания, в случае использования левой лобно-теменной пары площадь над кривой AUC = 0,681 (95% ДИ от 0,526 до 0,755), чувствительность метода составила 75% и специфичность 66%, при точке отсечения коэффициента когерентности =0,66. В случае использования правой лобно-теменной пары AUC = 0,565 (95% ДИ от 0,438 до 0,693), что согласуется с неудовлетворительной точностью диагностического теста, в этом случае чувствительность метода составила 56% и специфичность 60%.

А.



Б.

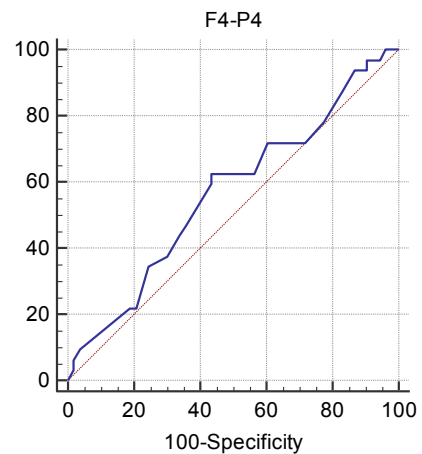
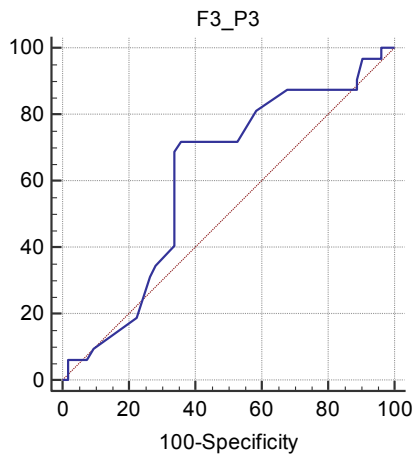


Рисунок 25. Нарушения устойчивости(А) и концентрации (Б) внимания в оценке чувствительности и специфичности при диагностике с помощью правой и левой лобно-теменных пар ЭЭГ (F3P3 – левая лобно-теменная пара, F4P4- правая лобно-теменная пара)

При построении ROC-кривой для диагностики концентрации внимания, в случае использования левой лобно-теменной пары площадь над кривой $AUC = 0,681$ (95% ДИ от 0,526 до 0,755), чувствительность метода составила 75% и специфичность 66%, при точке отсечения коэффициента когерентности =0,66. В случае использования правой лобно-теменной пары $AUC = 0,565$ (95% ДИ от 0,438 до 0,693), что согласуется с неудовлетворительной точностью

диагностического теста, в этом случае чувствительность метода составила 56% и специфичность 60%.

При построении ROC-кривой для диагностики времени простой зрительно-моторной реакции (рисунок 26), в случае использования левой лобно-теменной пары площадь над кривой $AUC = 0,724$ (95% ДИ от 0,638 до 0,755), чувствительность метода составила 100% и специфичность 60%, при точке отсечения коэффициента когерентности $=0,66$. В случае использования правой лобно-теменной пары $AUC = 0,703$ (95% ДИ от 0,588 до 0,745), что согласуется с удовлетворительной точностью диагностического теста, в этом случае чувствительность метода составила 79% и специфичность 55%.

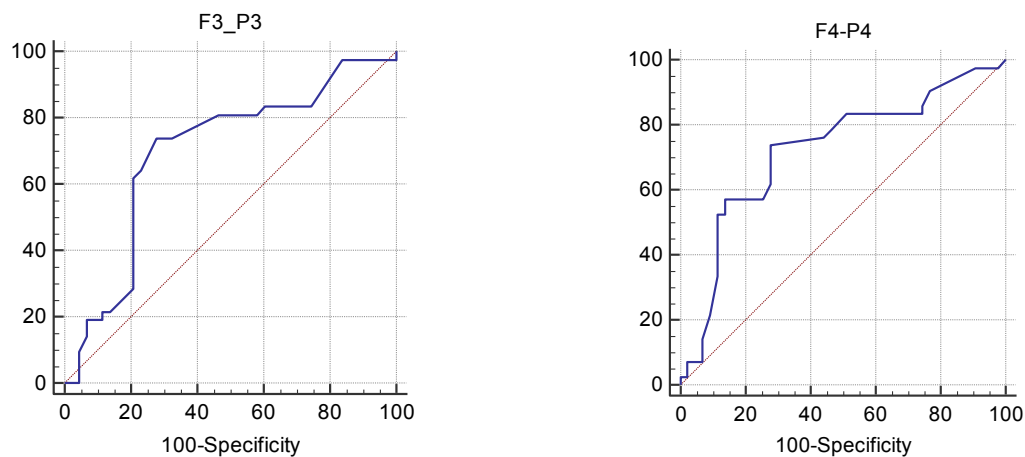


Рисунок 26. Время ПЗМР в оценке чувствительности и специфичности при диагностике с помощью правой и левой лобно-теменных пар ЭЭГ (F3P3 – левая лобно-теменная пара, F4P4- правая лобно-теменная пара)

Статистическое сравнение ROC-кривых для анализа когнитивных функций показало, что есть достоверная разница в площади AUC, а соответственно и в чувствительности и специфичности методик при анализе латентности р300 и правой лобно-теменной пары ($p=0,002$), а также правой и левой лобно-теменных пар ($p=0,004$). Более полный анализ представлен в таблице (Таблица 23).

Таким образом, даже при выборе наиболее оптимальных точек отсечения, обнаруживается достаточно выраженный разброс данных чувствительности и

специфичности, говорящих о различной вовлеченности нейрофизиологических показателей.

Таблица 23. Показатели чувствительности и специфичности при точках отсечения латентности P300 = 350 мс. и коэффициента когерентности = 0,66 мкВ²

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

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

В инновационном развитии общества все большую значимость приобретает умственный труд [46]. Повышение курабельности эпилепсии и достижение ремиссии или снижение частоты приступов является важным аспектом «качества жизни» пациентов. Эпилепсия, затрагивающая социальные и биологические аспекты состояния здоровья человека, оказывает влияние на индивидуальную познавательную деятельность. Научным обществом признается необходимость комплексной и многоуровневой помощи пациентам, в том числе и раннее распознавание нарушений функций высшей нервной деятельности при эпилепсии. Необходимо учитывать, что на когнитивный профиль пациентов с эпилепсией безусловно влияет целый комплекс социально-биологических факторов. Совершенствование диагностической базы нейропсихологических и нейрофизиологических тестов при ведении больных с эпилепсией позволяет определять когнитивные нарушения на ранних этапах развития, и корректировать их или проводить дополнительное симптоматическое лечение таких расстройств [255].

В нашем исследовании участвовало 94 пациента с парциальной и ювенильной миоклонической эпилепсией Янца, а также 20 здоровых добровольцев. В выборке преобладали женщины, средний возраст составил 32 года. Длительность заболевания составлял в среднем около 10 лет, все пациенты получали постоянную противоэпилептическую терапию в течение как минимум последних двух лет одним ПЭП.

В исследовании в качестве скрининга мы применили тест МоСА, который позволил определить факт наличия когнитивных нарушений у пациентов с эпилепсией. Наши пациенты, как и в исследовании других авторов [204] имели средние баллы теста МоСА не ниже 23. Однако, в силу особенностей выборки в нашем исследовании меньшим баллом обладали пациенты с височной

эпилепсией. Использование теста МоСА позволило заподозрить когнитивные нарушения у пациентов с эпилепсией и дальнейший анализ субшкал теста потребовал применение дополнительных методов нейропсихологического исследования, для определения комплексной характеристики отдельных когнитивных функций.

В оценке мнестических функций у наших пациентов мы использовали тесты на слухоречевую и зрительную память. Было выявлено, что встречаемость нарушений зрительной памяти на цифры у пациентов исследованной группы (с парциальной эпилепсией и ЮМЭ) составила 28,7 %, а истощаемость мнестической функции при оценке слухоречевой памяти составила 39% - это согласуется с данными других авторов [239], которые отмечают распространенность нарушений памяти в 30-50% случаев. Выявленные небольшие расхождения с ранее представленными данными могут быть объяснены тем, что в наше исследование включены пациенты с миоклонической эпилепсией Янца, при которой по разным данным [180] частота мнестических нарушений относительно мала. В то же время, частота нарушений зрительной памяти в группе с парциальной эпилепсией в нашем исследовании составила 35,2%, а при височной эпилепсии нарушения слухоречевой памяти отмечались уже в 46 % случаев.

Нарушения функций внимания также были присущи для пациентов с эпилепсией по сравнению со здоровыми людьми, для них характерным было увеличение времени простой зрительно-моторной реакции. ПЗМР, как показатель функционального состояния головного мозга, имеет большое значение в оценке психофизиологических нарушений [3]. Пациенты с парциальной эпилепсией и ЮМЭ имели достоверно большее время реакции по сравнению с здоровыми людьми, что отражало нарушение изменения в процессах обработки информации. Многими исследователями подчеркивалась также связь времени реакции с объемом оперативной памяти у здоровых людей [116,138], при старении и некоторых неврологических заболеваниях [225]. В нашем исследовании мы также обнаружили эту связь между временем реакции на визуальный стимул и

зрительной памятью в группах эпилепсии и сравнения, при увеличении времени реакции отмечались лучшие показатели объема оперативной памяти. Низкая концентрация внимания в нашей группе эпилепсии отмечалась в 29,7 % случаев, а низкая устойчивость внимания в 39,3% случаев. Отмечались также особенности при выполнении теста Струпа. Пациентам требовалось достоверно большее время для прохождения теста по сравнению с здоровыми, среди пациентов преобладали люди с низкой помехоустойчивостью у них наблюдались нарушения процессов автоматизации произвольного внимания. Выявленные нами отклонения согласуются с многими уже проведенными ранее работами [154,199,252], использовавшими задачу Струпа в оценке когнитивных функций при эпилепсии.

При сравнительном анализе стандартных нейропсихологических тестов и компьютерного тестирования был сделан вывод, что тесты на слухоречевую память являлись более чувствительными у пациентов с эпилепсией, чем на зрительную память. В то же время оценка функций внимания в компьютерном тесте позволила выявить больше динамических нарушений по сравнению с стандартными нейропсихологическими тестами. Отдельные научные изыскания показывают [187,253], что применение компьютеризированных систем оценки когнитивных функций является предпочтительным и помогает точнее определить состояние здоровья и патологии, исключить субъективные факторы в оценке состояния. Однако на основании полученных нами данных для выявления нарушений когнитивных функций нам представляется возможным только комплексное исследование с использованием компьютерных и обычных шкал.

При исследовании когнитивных функций пациентов с разной локализацией эпилептиформного очага при парциальных эпилепсиях наблюдались достоверные различия. Так, у пациентов с височной эпилепсией объем оперативной памяти был достоверно ниже, чем у пациентов с лобной эпилепсией. Левосторонняя латерализация очага [239] связана с нарушениями вербальной памяти. Этот факт регистрировался в нашей работе у пациентов с височной эпилепсией и распространенность мнестических нарушений преобладала при левополушарном очаге эпилептиформной активности. Напротив, у пациентов с лобной эпилепсией

по сравнению с ВЭ чаще встречалась низкая концентрация и устойчивость внимания. Им также требовалось достоверно больше времени для прохождения теста Струпа. Это согласуется с исследованием Richer [206], которое подтверждает снижение скорости выполнения теста и большее количество ошибок у пациентов с лобной дисфункцией. При лобной эпилепсии большинство исследователей признают роль нарушения исполнительных функций [84]. Отмечается, что в данном случае может быть нарушена стратегия запоминания, или, как детерминируется это понятие в психологии, метапамять – теоретическая способность человека познать то, как функционирует его память и применять это в обучении и запоминании [127]. Нарушения памяти в структуре когнитивного профиля лобной эпилепсии в исследуемой выборке встречались лишь в 22,2 % случаев от всего числа выявленных нарушений. Полученные данные у пациентов с разной локализацией очага подтверждают мнение большинства ученых [176,252,154,90] о гетерогенности КН в зависимости от формы заболевания. Вероятно, эти специфические нарушения мало зависят от многих других факторов, способных оказать влияние на функции ВНД [128].

Сравнение идиопатической миоклонической эпилепсии Янца с парциальными эпилепсиями также выявило ряд особенностей [262]. В научной литературе преобладает мнение, что при ЮМЭ нарушения функций высшей нервной деятельности сравнительно редки [181]. В нашей выборке, при сравнении объема кратковременной памяти у пациентов с миоклонус-эпилепсией и здоровых людей не было найдено достоверных различий. Однако, в структуре мнестических нарушений 11% пациентов все же имелись значимые снижения объема оперативной памяти. Время простой зрительно-моторной реакции при эпилепсии Янца не имело достоверных различий с парциальной эпилепсией, но было достоверно ниже по сравнению с группой здоровых. Статистические различия в функциях внимания были справедливы в отношении показателей концентрации внимания при сравнении ЮМЭ с парциальной и ЮМЭ с группой контроля. Таким образом, наши данные согласуются с рядом работ [224], которые отмечают нарушения памяти, речи, внимания и познавательного

контроля при миоклонической эпилепсии Янца. В тоже время, мы отмечаем большие нарушения во времени реакции пациентов при этой форме и нарушение концентрации внимания по сравнению с группой контроля.

Исследование факторов риска у пациентов в условиях однократного замера данных по результатам факторного анализа подтвердил значение *длительности заболевания и возраста дебюта* заболевания на когнитивные способности при разных формах парциальной эпилепсии. В частности, при височной эпилепсии обнаруживалась связь между длительностью заболевания и нарушениями функций внимания. Эти изменения были обнаружены ранее многими исследователями [176,189]. Есть работы, где на основании длительного пятилетнего исследования, подтверждается постепенное сравнительное ухудшение функций внимания у пациентов с височной эпилепсией [197]. В исследованной группе при лобной эпилепсии отмечалось связь возраста дебюта заболевания и состояния показателя устойчивости внимания - чем раньше возникал дебют заболевания, тем ниже была устойчивость внимания. Часть исследователей поддерживают эту ассоциацию [238], другие не находят данной связи [89]. В отличие от парциальных форм эпилепсии, ранний возраст дебюта заболевания и длительность заболевания не оказали значимого воздействия на когнитивные способности пациентов с ювенильной миоклонической эпилепсией. У пациентов с парциальной эпилепсией и ЮМЭ прослеживалось отрицательное влияние на КН наличие вторично-генерализованных приступов в анамнезе. В этом случае отмечался более низкий уровень зрительной памяти, высокое время простой зрительно-моторной реакции и худшие результаты по тесту Струпа.

Роль *эпилептиформной активности* и степень ее влияния на когнитивные функции достаточно важны и указываются многими исследователями [216]. Наличие интериктальных эпилептиформных изменений, зарегистрированных у наших пациентов в рутинной электроэнцефалографии, сочеталось с худшими показателями по нейропсихологическому тестированию, в частности наблюдалось снижение количества названных цифр в тесте на зрительную память и скорости простой зрительно-моторной реакции [263]. В самом деле, по мнению

ученых, частые и продолжительные ИЭИ вызывают нарушения памяти при эпилепсии [97,161]. Эпилептиформные изменения нарушают процессы консолидации памяти во время сна, а мультифокальная эпилептиформная активность обладает отрицательным влиянием на когнитивные функции [133]. Время простой зрительно-моторной реакции при эпилепсии является важным функциональным показателем и по мнению большинства исследователей также увеличивается при наличии эпилептиформных интериктальных изменений [176,74]. По данным нашего исследования показатели концентрации и устойчивости внимания у пациентов в зависимости от наличия ИЭИ достоверно не различались. Нарушения функций внимания, связанные с ИЭИ, были найдены только у детей. Исследователи указывают на значительное влияние самих методик измерения и гетерогенности нарушений разных функций внимания на результаты исследования [211]. Струп-тест в исследуемых нами группах с интериктальными изменениями также оказался малочувствительным, что подтверждается и другими исследователями [157].

Так как выявление интериктальной активности в рутинной электроэнцефалографии в меньшей степени применяется в оценке нативной тяжести заболевания, а более высока чувствительность в отношении проводимой противоэпилептической терапии, мы можем предположить, что когнитивные изменения в данном контексте, вероятно, могут носить кумулирующий генез. Рутинная электроэнцефалография и выявленная в ней эпилептиформная активность может быть предметом особого внимания врача-невролога. В нашей работе частота приступов была выше у пациентов с выявленной эпилептиформной активностью, что с одной стороны свидетельствует о резистентности к проводимому лечению, а с другой стороны может обуславливать нарушения в когнитивной сфере. Высокая и низкая частота приступов обуславливает различия в нейропсихологическом статусе при совокупном анализе с интериктальной эпилептиформной активностью. Следует обращать внимание на наличие стойких интериктальных нейрофизиологических отклонений, как на фактор риска текущих КН у пациентов с эпилепсией.

В своей работе мы оценили *влияние выбранной противоэпилептической терапии* на нарушение функций ВНД. При первичном назначении ПЭП, в ряде случаев, может возникать феномен габитуации, то есть восстановление сниженных когнитивных способностей через определенное время от начала приема препарата. Поэтому Aldenkamp [72] справедливо отмечает, что, вероятно, эффект от противоэпилептической терапии проявляется в течение длительного применения. Мы рекрутировали пациентов с длительным приемом противоэпилептической терапии одним препаратом, нивелировав феномен габитуации и неизбежный отрицательный эффект от комплексного приема нескольких препаратов. Однако, в режиме длительного приема, противоэпилептическая терапия влияла на нейропсихологические характеристики пациентов [258]. Так, в частности, в группе пациентов, принимающих вальпроаты и ламотриджин, отмечались хорошие показатели по тестам кратковременной памяти и простой зрительно-моторной реакции. Однако по сравнению с ламотриджином, пациенты, использующие вальпроаты в нашем исследовании, имели преобладание низкой концентрации и устойчивости внимания. В то же время, вальпроаты и ламотриджин показывали более близкое соответствие со здоровыми по результатам интерференции в Струп-тесте. Полученные нами результаты совпадают с большинством проведенных ранее исследований, подтверждающих хороший когнитивный профиль безопасности ламотриджина и вальпроатов в лечении эпилепсии [121,167,177,235].

Пациенты, принимающие карбамазепин, имели низкие показатели в тестах на кратковременную зрительную память и простой зрительно-моторной реакции и концентрации внимания, что подтверждает данные других исследователей [118,136,168] о влиянии карбамазепина на когнитивные показатели. Топирамат по сравнению с карбамазепином имеет лучший профиль безопасности в отношении КН, кроме скорости простой зрительно-моторной реакции. Наши данные сопоставимы с исследованием Aldenkamp с соавт. [71], негативный эффект на когнитивные функции при длительном применении топирамата были обнаружены в исследовании Kim [144].

Таким образом, на основании изученных свойств, есть основание предполагать формирование когнитивных нарушений при эпилепсии с учетом длительной (не менее двух лет) базисной монотерапии противоэпилептическим препаратом.

Ряд исследований показывают, что на субъективную оценку повседневных нарушений памяти и выполнение отдельных нейропсихологических тестов оказывает влияние выраженная *депрессия* [171,69]. Депрессия и тревожность также влияют на результаты большинства разработанных самоопросников для пациентов в отношении наличия когнитивных расстройств [124]. По данным Piazzini с соавт. (2001) уровень расхождений жалоб и интерпретаций тестов может достигать 58%. В своем исследовании мы исключали пациентов с выраженной депрессией на этапе скрининга. Только 25 % пациентов в проводимом исследовании имело умеренную депрессию. Частота встречаемости умеренной депрессии в нашей выборке преобладала у пациентов с височной эпилепсией, подобную особенность находят и другие авторы [69]. Проведя более углубленный анализ, мы не выявили достоверной разницы в используемых тестах и нейрофизиологических показателях в группе с умеренной депрессией относительно интактной группы пациентов, что позволяет говорить о минимизации фактора депрессии на когнитивные функции у пациентов с эпилепсией в проведенной работе. Однако, данная стратификация разумеется была допущена нами искусственно и в клинической практике всегда необходимо учитывать широкую распространенность выраженной депрессии при эпилепсии, что может повлиять на результаты нейропсихологического тестирования.

Анализ нейрофизиологических показателей и сравнение когнитивных вызванных потенциалов и когерентной компьютерной ЭЭГ показал ряд характерных закономерностей для эпилепсии. Амплитуда P300 достаточно слабо коррелировала с показателями нейропсихологических тестов, однако наблюдались более высокие показатели P300 в группе с высокой концентрацией внимания, по сравнению с низкой. Действительно, этот факт отражает результаты многочисленных наблюдений в различных условиях, при которых при более

высоком уровне внимания отмечалась высокая амплитуда P300 [150]. Мы обнаружили, что и латентность пика P300 действительно имеет высокую чувствительность к когнитивным нарушениям. В нашем исследовании не прослеживалось достоверной зависимости латентности P300 от возраста, хотя и имелась статистическая тенденция. Следует отметить, что в норме отмечается постепенное увеличение латентности пика P300 с увеличением возраста [18]. Вероятно, что при эпилепсии эта естественная зависимость нарушена в силу появления когнитивных нарушений у пациентов всех возрастов. Наши данные согласуются с работой Гребнюк и др. [22], которые пришли к таким же результатам, проводя комплексную оценку когнитивных функций при эпилепсии по шкале MMSE с вызванным когнитивным потенциалом.

Вместе с тем, при анализе всей выборки, латентность пика P300 хорошо коррелировала с объемом кратковременной памяти, чем выше был объем оперативной памяти, тем меньше была латентность P300 [256]. Исследования на здоровых добровольцах отмечают сходную зависимость [200]. Наши данные подтверждают исследования профессора В.В. Гнездицкого, где показана подобная зависимость P300 у пациентов с разными неврологическими заболеваниями [21].

Также в нашем исследовании показана характерная зависимость латентности пика P300 от времени простой зрительно-моторной реакции. Исследования на здоровых добровольцах отмечают сходную зависимость [131]. Частично подобные исследования проводил Polich и показал подобные результаты у пациентов при ряде неврологических заболеваний [201].

Таким образом, с учетом нейропсихологических изменений у пациентов в нашем исследовании, имеется тесная взаимосвязь между объемом оперативной памяти, временем простой зрительно-моторной реакции и латентностью пика P300 [259]. Остается до конца не изученным, отражает ли зависимость изменений памяти и скорости реакции от латентности P300 именно нарушение нейрофизиологических механизмов только при эпилепсии, или является универсальным паттерном для когнитивных нарушений различного генеза. Однако, работы других авторов позволяют предполагать, что изменение P300

является схожим для состояния здоровья и патологии и может служить показателем состояния памяти и некоторых функций внимания при эпилепсии.

Чем больше была длительность заболевания, тем больше была латентность пика вызванного когнитивного потенциала в нашем исследовании. Анализ литературы показал, что мнения ученых в отношении этой находки противоречивы, часть из них доказывает отсутствие корреляционной связи [77], другие же подтверждают наши выводы [245]. По нашему мнению, связь латентности P300 с длительностью заболевания эпилепсией возможна, если принять во внимание, что генератор потенциала гиппокамп часто страдает при эпилепсии [91]. Но делать однозначные вывод о значимости этих изменений без дополнительного анализа нейровизуализации головного мозга не представляется возможным.

Вызванный когнитивный потенциал имел особенности в зависимости от группы терапии и формы заболевания [254]. Височная и лобная эпилепсия различались по среднему уровню латентности пика P300, причем при эпилепсии височного происхождения латентность была выше [260]. Эти данные могут отражать сравнительно более тяжелые когнитивные нарушения при височной эпилепсии, что согласуется с мнением многих авторов [202,130]. Таким образом, латентность пика P300 является высокочувствительной характеристикой функций памяти и внимания у пациентов с эпилепсией и имеет связь с клиническими и нейропсихологическими данными.

Анализ функциональной взаимосвязанности по результатам оценки коэффициентов когерентности в ЭЭГ у пациентов с эпилепсией показал, что правая и левая лобно-теменной пары (F3-P3 и F4-P4 при использовании международной схемы 10-20%) оказались наиболее информативными при оценке когнитивных способностей у пациентов с эпилепсией [257].

В частности, коэффициент когерентности достоверно отличался у здоровых по сравнению с пациентами нашего исследования. Снижение когерентных взаимоотношений коррелировали с ухудшением когнитивных функций не только

в нашем исследовании пациентов с эпилепсией, но и у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами или болезнью Альцгеймера [179].

В нашей работе показатели лобно-теменной когерентности хорошо коррелировали с объемом оперативной памяти и статистически достоверно различались при определении у пациентов с мнестическими нарушениями [261]. Также достоверно отличались группы пациентов с низкой и высокой концентрацией внимания. В этих случаях сохранялась зависимость, при которой более низкая когерентность в тета-диапазоне соответствовала худшим когнитивным способностям. Достоверно не отличались показатели когерентности в зависимости от отсутствия депрессии, легкой или умеренной депрессии. Функциональную взаимосвязанность лобно-теменных отношений снижали и анамнестические показатели, в частности наличие у пациентов в исследуемом двухгодичном анамнезе вторично-генерализованных эпилептиформных приступов.

Проведенный многомерный статистический анализ позволил выявить влияние топических КН на общую взаимосвязанность биоэлектрической деятельности коры головного мозга при височной и лобной эпилепсии. При взаимном сравнении лобной и височной эпилепсии оказалось, что меньшая когерентность по всем изученным парам была при височной эпилепсии, что сочеталось и с худшими показателями нейропсихологических тестов.

Интересной является находка, согласно которой уровень когерентности в парах F3-P3 и F4-P4 достоверно зависел от продолжительности заболевания. По последним научным свидетельствам, показатели лобно-теменной когерентности имеют диагностическую ценность в оценке прогрессирования болезни Альцгеймера [119]. Однако, дизайн нашего исследования не подразумевал оценку прогрессирования когнитивных нарушений при эпилепсии, и длительность заболевания достоверно не коррелировала с нейропсихологическими тестами, поэтому решение данного вопроса требует длительного наблюдения с оценкой нейрофизиологических показателей.

В настоящее время при исследовании когерентности в электроэнцефалографии превалирует множественная сравнительная оценка всех пар отведений электродов [186], однако в клинической практике такие исследования могут быть сложны для понимания врачей-неврологов и нейрофизиологов. Анализ отдельных парных сравнений в когерентном анализе [212] в нашем исследовании показал значимость нарушения лобно-теменных взаимоотношений в оценке когнитивных нарушений у пациентов с эпилепсией.

В целом, повышение латентности когнитивных вызванных потенциалов и снижение показателей когерентной ЭЭГ отражают худшие когнитивные способности наших пациентов. Подобные особенности при развитии нарушений функций высшей нервной деятельности подтверждены и для других заболеваний центральной нервной системы [79,123, 179,209].

Оценив состояние показателей P300 и компьютерной ЭЭГ, мы постарались ответить на вопрос уровня диагностической ценности использованных нейрофизиологических методик. Раннее распознавание когнитивных нарушений является важным этапом помощи пациентам с эпилепсией. По данным авторов, при хроническом течении эпилепсии своевременность диагностики и коррекция когнитивных нарушений благотворно влияет на качество жизни пациентов [37]. Проводя анализ ROC-кривых с разграничением нормы и патологии большинства проверенных нами когнитивных функций, была обнаружена хорошая диагностическая ценность нейрофизиологических методов. Проведя поисковый анализ, мы обнаружили, что чувствительность и специфичность методик наиболее приближена к максимальной при пороговом показателе латентности P300- 350 мс. при использовании вызванных когнитивных потенциалов. При исследовании лобно-теменной когерентности, в условиях оценки 20-секундной фоновой записи при удаленных артефактах, диагностические пороговые характеристики коэффициента средней мощности когерентности составили 0,66 мкВ². В целом даже в таких условиях, когнитивные функции пациентов с эпилепсией выявляются с достаточно большим разбросом показателей чувствительности и специфичности, что отражает разную степень вовлеченности

нейрофизиологических показателей, а следовательно и разную ценность выбранных методов для диагностики нарушений когнитивных функций. По данным литературы вызванные когнитивные потенциалы способны выявлять когнитивные нарушения при болезни Альцгеймера, умеренных когнитивных нарушений [201] и эпилепсии [77], однако оценка диагностической ценности коэффициентов когерентности для пациентов с эпилепсией ранее не проводилась. Ввиду недостаточной изученности невозможно рекомендовать метод оценки когерентных связей ЭЭГ для рутинной диагностики КН, однако полученные данные нашей работы позволяют говорить об патофизиологическом значении снижения внутри- и межполушарных связей у пациентов с эпилепсией при наличии когнитивных расстройств. Наиболее оптимальным для нейрофизиологической оценки нарушений когнитивных функций может являться вызванный когнитивный потенциал P300.

Суммируя полученные результаты, мы действительно отмечаем, что нарушения когнитивных функций при эпилепсии у взрослых пациентов могут отражать сложные взаимосвязи этиологических факторов и лекарственного воздействия, биологических и социальных факторов. Фокус эпилептиформной активности при парциальной эпилепсии может определять особый профиль преобладания соответствующих топике очага когнитивных нарушений, а тяжесть нарушений, вероятно, зависит от активности заболевания. Противосудорожная терапия оказывает широкое модулирующее воздействие не только на нейропсихологические, но и на нейрофизиологические нарушения, от ее рационального применения также может зависеть степень тяжести когнитивных нарушений.

В проведенной работе произведена комплексная оценка состояния нейропсихологических и нейрофизиологических показателей когнитивных нарушений при разных формах парциальной эпилепсии и ЮМЭ по сравнению со здоровыми добровольцами и на основании полученных результатов мы сформулировали ряд теоретических и практических выводов.

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 и вовлечение подкорковых структур.

Нейропсихологические нарушения нарастают по мере ухудшения нейрофизиологических показателей. Вызванные потенциалы P300 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 P300 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 противоэпилептического лечения и для терапевтической коррекции КН.

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
- МоСА – Монреальская шкала когнитивной оценки

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авакян Г.Н. Основные вехи развития международной и российской противоэпилептической лиги / Г.Н. Авакян // Эпилепсия. –2010. –N1. – с.13-24.
2. Авакян Г.Н., Бадалян О.Л., Бурд С.Г., Вальдман Е.А., Воронина Т.А., Неробкова Л.Н., Крикова Е.В., Авакян Г.Г., Чуканова А.С., Стойко М.И., Савенков А.А. «Экспериментальная и клиническая эпилептология. «Эпилепсия». –2010 г. –С-Петербург. – с.215-242.
3. Байгужин П.А. Оптимизация оценки показателей сенсомоторной реакции – предикторов функционального состояния центральной нервной системы [Электронный ресурс] / П.А. Байгужин // Современные проблемы науки и образования. –2011. –№ 6. –URL: <http://www.science-education.ru/pdf/2011/6/baiguzhin.pdf> (Дата обращения: 28.06.2013).
4. Блейхер В.М. Клиника приобретенного слабоумия. / В.М.Блейхер// –Киев, – 1976. –151с.
5. Блейхер В.М., Крук И.В. Толковый словарь психиатрических терминов. – Воронеж. МОДЭК. – 1995.
6. Болдырева Г.Н., Жаворонкова Л.А., Шарова Е.В., Добронравова И.С. «Межцентральные отношения ЭЭГ как отражение системной организации мозга человека в норме и патологии» //Журн. высш. нерв. деят. –2003. –Т. 53. № 4. –С.391-401.
7. Бугрова, С. Г. Когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии: нейропсихологическое тестирование / С.Г. Бугрова, А.Е. Новиков // Клиническая геронтология : научно-практический журнал. - 2006. – Том12. N11. – С. 11-15
8. Бурд С.Г. Опыт применения пролонгированного вальпроата в виде гранул у взрослых пациентов с фокальными формами эпилепсии / С.Г.Бурд,

- А.В.Лебедева, И.Ю.Артемова, О.Л.Бадалян // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. –2012. –№2. – с.56-66.
9. Бурлачук Л. Словарь-справочник по психодиагностике/ Бурлачук Л.// –3-е изд. 2008. –СПб. – 688 с.
 - 10.Вайнтруб М.Я. Эпилепсия как хронические дизритмии головного мозга / Вайнтруб М.Я. // –М. – 2000.
 - 11.Вассерман, Л.И. Нейропсихологическая диагностика при эпилепсии / Л.И. Вассерман, С.А. Дорофеева, Я.А. Меерсон. // СПб.: НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2010. – С. 185–215.
 - 12.Виноградова О.С. Гиппокамп и память /О.С. Виноградова // М. Наука. – 388 с.
 - 13.Власов В.В. Введение в доказательную медицину. М. Медиасфера, 2008. – 460 с.
 - 14.Воронкова К.В. Изменения высших психических функций у больных эпилепсией. / К.В.Воронкова, О.А.Пылаева, М.А. Проваторова // Вестник эпилептологии 2005; –Т.1, №04. –С. 3-5.
 - 15.Выготский Л.С. Основы дефектологии / Л.С. Выготский // СПб.: Лань, 2003. –С.654.
 - 16.Гехт А.Б. Эпилепсия: текущая ситуации и будущее. Международный Деловой Медико-Фармацевтический Форум/А.Б.Гехт// Неврология и нейрохирургия. –М. –2009.
 - 17.Гланц С. Медико-биологическая статистика. / Пер. С англ. – М. Практика. – 1998. –459 с.
 - 18.Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. – Таганрог. –1997.
 - 19.Гнездицкий В.В. Особенности ЭЭГ и Р300 в оценке когнитивных нарушений / Гнездицкий В.В., Куликова С.Н., Кошурникова Е.Е. // Функциональная диагностика. Неврология. –2009. –В.3. – С.43–49.
 - 20.Гнездицкий В.В., Корепина О.С. Атлас по вызванным потенциалам мозга / В.В. Гнездицкий, О.С. Корепина // –ПресСто: Иваново. –2011. – 532 с.

21. Гнездицкий, В. В. Оценка объема оперативной памяти по данным эндогенных вызванных потенциалов (метод Р300) без психологического тестирования / В. В. Гнездицкий, А. В. Чацкая, О. С. Корепина // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2016. – №1. – С.27-34.
22. Гребенюк О.В. Когнитивные нарушения при фокальной эпилепсии у взрослых / О.В.Гребенюк, Е.Ю.Лапина, В.М. Алифирова, Т.В.Казенных // *Бюллетень сибирской медицины*. – 2008. – №1. – С. 212-217
23. Гусев Е.И., Бурд Г.С. Эпилепсия / Е.И.Гусев, Г.С.Бурд – М. – 1994.
24. Гусев Е.И., Никифоров А.С. Неврологические симптомы, синдромы и болезни. - М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2013. - С. 668-699.
25. Давиденков С.Н. Значение трудов В.М. Бехтерева в истории учения об эпилепсии / С.Н.Давиденков // *Бехтерев и современная психоневрология*. – Л. – 1957. – С. 38-40.
26. Дайникова Е.И. Когнитивный резерв и когнитивные нарушения: лекарственные и нелекарственные методы коррекции / Е.И.Дайникова, Н.В.Пизова // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2014. – № 2. – С.62-68.
27. Ермоленко Н.А. Тики у детей и подростков, коморбидность с эпилепсией [Электронный ресурс] / Ермоленко Н.А., Ермаков А.Ю., Воронкова К.В. // *Эпилепсия*. – 2012. – №8. – URL: http://medi.ru/epilepsy/1208_art3.htm (Дата обращения : 14.08.2013).
28. Жаворонкова Л.А., Рыжов Б.Н., Бармакова А.Б., Холодова Н.Б. “Особенности нарушения ЭЭГ и когнитивных функций после воздействия радиации” // *Журнал ДАН*. – 2002. – Т. 386. № 3. – С. 418-422.
29. Железнова Е.В. Факторы риска депрессии у женщин с эпилепсией / Е.В.Железнова, И.Л.Медведев // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2010. – №4. – С.21-25.
30. Завалко Ю.М. Діагностика інтелектуально-мнестичних розладів у дітей з епілепсією / Ю.М.Завалко, Н.Г.Вишневська, Л.Б.Чудакова // *Український вісник психоневрології*. – 2011. – Том 19, вип. 4 (69). – С.45-18.

- 31.Зенков Л.Р. Депакин хроно в лечении психических и поведенческих расстройств, обусловленных бессудорожной эпилептической дисфункцией / Л.Р.Зенков // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2004. –Том 6. – №3. С.134-138.
- 32.Зенков Л.Р. Нейропатофизиология эпилептических энцефалопатий и непароксизмальных эпилептических расстройств и принципы их лечения // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. –2010. –№2 – с.26-32.
- 33.Ивантер Э.В, Коросов А.В. Основы биометрии: Введение в статистический анализ биологических явлений и процессов.Учебное пособие./ Ивантер Э.В, Коросов А.В. // Петрозаводск, Изд-во ПетрГУ. – 1992. – 168 с.
- 34.Кадыков А.С. Тесты и шкалы в неврологии: руководство для врачей /А.В. Кадыков, А.С. Кадыков, М.С. Манвелов, Н.В. Шахпаронова //М.: МЕДпресс-информ. –2015. – 224 с.
- 35.Казаковцев Б.А. Психические расстройства при эпилепсии. - М.: Амипресс. –1999. – С. 416.
- 36.Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов / под ред. Ланг Т.А., Сесик М. // – М.: Практическая Медицина. – 2011. –480 с.
- 37.Калинин В.В. Когнитивные нарушения при эпилепсии / В.В.Калинин, Е.В.Железнова, А.А.Земляная // Журн. неврол. психиат. – 2006. –Т. 106, прилож. 1. Эпилепсия. — С. 64-70.
- 38.Калинин В.В. Коррекция аффективных и когнитивных нарушений у больных эпилепсией и значение ламотриджина / В.В.Калинин // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика . – 2013. – №2. – С.78-83.
- 39.Карлов В. А. Эпилептическая энцефалопатия /В. А. Карлов // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова, 2006,N № 2.-С.4-12.
40. Карлов В.А. Эпилепсия / В.А. Карлов // – М.: Медицина. –1990. – 336 с.
- 41.Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. М. : Медицина, 2010. — 720 с.

42. Касумов В. Р. Исследование высших психических функций у больных фармакорезистентной эпилепсией в процессе их хирургического лечения / В. Р. Касумов, Е. А. Теренкаль // Казанский медицинский журнал. –2011. – Т.92(3). –С.344-347.
43. Козырева А.Ю. Методика «Таблицы Шульте» / А.Ю. Козырева // Альманах психологических тестов. – М., 1995. – С. 112-116.
44. Комарова Т.К. Психология внимания / Учеб.-метод. пособие. – Гродно: ГрГУ, 2002 - 124 с.
45. Корепина О.С. Вызванные потенциалы в оценке сенсорных, активирующих и когнитивных функций мозга человека в норме и при сосудистой деменции коркового и подкоркового типа / О.С.Корепина, В.В.Гнездицкий, Е. В.Ревенок // Журн. высшей нервной деятельности. –1998. –48. –С.707–718.
46. Лебединцева Л.А. Понятие и сущность интеллектуального труда в современных экономико-социологических исследованиях /Лебединцева Л.А // Общество. Среда. Развитие (Terra Humana). –№1. –2012.
47. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга. / А.Р. Лурия // М. Изд-во Московского Университета. –1962. – 432 с.
48. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии / – М.: Изд. МГУ. –1973.
49. Махров М. В. Влияние магнитотерапии на когнитивные функции пациентов с эпилепсией / М. В.Махров // Актуальные вопросы диагностики, терапии и реабилитации психических и поведенческих расстройств. –Гродно, 2012.- С.198-201.
50. Мухордова О.Е. Прогрессивные матрицы Равена: методические рекомендации [Электронный ресурс]/ О.Е.Мухордова, Т.В.Шрейбер //Ижевск: Изд-во «Удмуртский университет». –2011. – 71 с. –URL: <http://elibrary.udsu.ru/xmlui/bitstream/handle/123456789/6542/201120.pdf?sequence=1> (Дата обращения: 02.05.2012).

51. Незнанов Н.Г. В.М. Бехтерев – основоположник системного подхода в изучении эпилепсии / Н.Г.Незнанов, М.А Акименко, В.А Михайлов // Эпилепсия. –2010. –№1. – С.6-9
- 52.Одинак М.М. Клиническая семиология приступов при височной эпилепсии [Электронный ресурс]/ М.М Одинак, Д.В.Свистов, М.Ю.Прокудин, Б.В.Мартынов, Я.Б.Скиба, С.Н.Базилевич, М.А.Эльхасан.// Эпилепсия и пароксизмальные состояния . 2012. №2. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskaya-semiologiya-pristupov-pri-visochnoy-epilepsii> (дата обращения: 11.01.2013).
53. Павлов И.П. Избранные труды по физиологии высшей нервной деятельности / И.П. Павлов // Государственное учебно-педагогическое издательство Министерства Просвещения РСФСР. –1950. – С.65-69.
- 54.Петрухин А.С. Эпилептология детского возраста: Руководство для врачей. М: Медицина. – 2000
- 55.Петрухин А.С. Нейропсихиатрические проблемы эпилепсии / А. С. Петрухин // Неврологический журн. 1999. – № 6. – С. 4-9.
- 56.Психология внимания / под ред. Гиппенрейтер Ю. Б., Романова В. Я. // – Москва: АСТ. – 2008. – 704 с.
- 57.Пылаева О.А. Применение нового антиэпилептического препарата - зонегран (зонисамид) - в лечении эпилепсии (обзор литературы) / О.А.Пылаева, К.Ю.Мухин // Русский журнал детской неврологии. –2012. – том VII, выпуск 2. – С. 13-34.
- 58.Реброва О.Ю Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю.Реброва// – М. – 312 с.
- 59.Рогачева, Т. А. Закономерности становления и течения ремиссии при эпилепсии / Т.А.Рогачева // Психиатрия. - 2006. – № 1. – С.32-38.
- 60.Россолимо Г. И. Краткий метод исследования умственной отсталости / Г.И.Россолимо// Труды второго Всероссийского съезда по экспериментальной педагогике 26—31 декабря 1913 г. – 1913. –Петроград. С. 198—203.

61. Савенков А. А. Применение ноотропов и антиоксидантов в комплексной терапии симптоматической посттравматической эпилепсии. А. А. Савенков, О. Л. Бадалян, Г. Н. Авакян. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. –2013. –113(6). С. 26-34.
62. Славуцкая М.В. Влияние процессов внимания на программирование саккадических движений глаз у человека / М.В.Славуцкая, В.В.Моисеева, В.В.Шульговский // Психология. Журнал Высшей школы экономики. –2011. –Т. 8, № 1. –С. 78–88.
63. Соколов Е.Н. Нейронные механизмы памяти и обучения. / Е.Н. Соколов // – М.: Наука. – 1981. – 140 с.
64. Хазова И.В., Шошмин А.В., Девятова О.Ф. Полифункциональное психофизиологическое тестирование в оценке функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья / Хазова И.В., Шошмин А.В., Девятова О.Ф. // Методические указания. ФГУ «СПб НЦЭПР им. Г. А. Альбрехта ФМБА России». – М. –2011.
65. Холин А.А. Возраст-зависимая эффективность и безопасность применения топирамата у пациентов с различными формами эпилепсии [Электронный ресурс]/ А.А. Холин, Н.Н. Заваденко, Е.С. Ильина, И.Д. Федонюк, Л.М. Колпакчи, В.С. Халилов, Е.С. Косякова // Эпилепсия. – 2013. – №3(11). – URL: http://medi.ru/epilepsy/1311_art3.htm (Дата обращения: 28.06.2013).
66. Холодная М.А. Когнитивные стили и интеллектуальные способности / М.А. Холодная // Психологический журнал. – 1992. – Т. 13. № 3. – С. 84-93.
67. Хомская Е.Д. Нейропсихология/ Е.Д. Хомская. – М. –2005.
68. Хрестоматия по нейропсихологии. / под ред. Хомская Е.Д. М.: Институт общегуманитарных исследований, Московский психолого-социальный институт, 2004. — 896 с.
69. Шмелева Л.М. Особенности тревожных и депрессивных нарушений у пациентов с височной эпилепсией. Современный взгляд на проблемы психоневрологии XXI века/ Материалы науч.-практ. конференции молодых учёных// – СПб.: НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2012. – С. 26.

70. Якунина О.Н. Об особенностях изменений личности и психотерапии больных эпилепсией / О.Н.Якунина, С.А.Громов // Ж. невропатол. и психиатр. –1978. –вып. 4. –с. 583-586.
71. Aldenkamp A.P. A multicenter, randomized clinical study to evaluate the effect on cognitive function of topiramate compared with valproate as add-on therapy to carbamazepine in patients with partial-onset seizures / A.P.Aldenkamp, G.Baker, O.G.Mulder, D.Chadwick, P.Cooper, J.Doelman, R.Duncan, C.Gassmann-Mayer, G.J.de Haan, C.Hughson, J.Hulsman, J.Overweg, G.Pledger, T.W.Rentmeester, H.Riaz, S.Wroe // *Epilepsia*. –2000. –Vol. 41(9). –pp.1167-78.
72. Aldenkamp A.P. Antiepileptic drug treatment and epileptic seizures: effects on cognitive function / In editor Trimble MR, Schmitz B. *The neuropsychiatry of epilepsy* // Cambridge: Cambridge University Press, 2002: pp. 256-65
73. Aldenkamp A.P. Antiepileptic drug-related cognitive complaints in seizure-free children with epilepsy before and after drug discontinuation / A.P.Aldenkamp, W.C.Alpherts, P.Sandstedt, G.Blennow, D.Elmqvist, J.Heijbel, H.L.Nilsson, B.Tonnby, L.Wähländer, E.Wosse // *Epilepsia*. –1998. –Vol.39(10). – pp.1070-14.
74. Aldenkamp A.P. Effect of seizures and epileptiform discharges on cognitive function // A.P. Aldenkamp / *Epilepsia*. –1997. –Vol.38 –Suppl 1 – pp.52-55.
75. Aldenkamp A.P. Withdrawal of antiepileptic medication in children - effects on cognitive function: The Multicenter Holmfrid Study / A.P.Aldenkamp, W.C.Alpherts, G.Blennow, D.Elmqvist, J.Heijbel, H.L.Nilsson, P.Sandstedt, B.Tonnby, W L.ähländer, E.Wosse // *Neurology*. –1993. –Vol.43(1). –pp.41-50.
76. Arif H. Patient-reported cognitive side effects of antiepileptic drugs: predictors and comparison of all commonly used antiepileptic drugs / H.Arif, R.Buchsbaum, D.Weintraub // *Epilepsy Behav*. –2009 –Vol.14(1) –pp.202-9.
77. Artemiadis A.K. Auditory event-related potentials (P300) and mesial temporal sclerosis in temporal lobe epilepsy patients / A.K.Artemiadis, M.Fili, G.Papadopoulos, F.Christidi, S.Gatzonis, I.Zaloni, G. Nikolaou, N.Triantafyllou // *Epileptic Disord*. –2014. –Vol. 16(1). –pp.67-73

78. Awada A. Residual cerebellar ataxia following acute phenytoin intoxication / A. Awada, P. Amene, M. al Jumah, K. al Beladi // *Rev Neurol.* –1999. –Vol. 155(4). –pp. 306-8.
79. Babiloni C. Fronto-parietal coupling of brain rhythms in mild cognitive impairment: a multicentric EEG study / C. Babiloni, R. Ferri, G. Binetti, A. Cassarino, G. Dal Forno, M. Ercolani, F. Ferreri, G. B. Frisoni, B. Lanuzza, C. Miniussi, F. Nobili, G. Rodriguez, F. Rundo, C. J. Stam, T. Musha, F. Vecchio, P. M. Rossini // *Brain Res Bull.* –2006. –Vol. 69(1). –pp. 63-73.
80. Badawy R.A. Why do seizures in generalized epilepsy often occur in the morning? / R. A. Badawy, R. A. Macdonell, Jackson G. D., Berkovic S. F. // *Neurology.* –2009. –Vol. 73(3). –pp. 218-22.
81. Banks S. J. Sex differences in the medial temporal lobe during encoding and recognition of pseudowords and abstract designs / S. J. Banks, M. Jones-Gotman, D. Ladowski, V. Sziklas // *Neuroimage.* –2012. –Vol. 59(2). –pp. 1888-95.
82. Beck A. T. An Inventory for Measuring Depression / A. T. Beck, C. H. Ward, M. Mendelson, J. Mock, J. Erbaugh // *Archives of General Psychiatry.* –1961. –Vol. 4. – pp. 561-571.
83. Bedoin N. Hemispheric lateralization of cognitive functions in children with centrotemporal spikes / N. Bedoin, V. Herbillon, I. Lamoury, P. Arthaud-Garde, K. Ostrowsky, J. De Bellecize, P. Kéo Kosal, G. Damon, Ch. Rousselle // *Epilepsy Behav.* 2006. Vol. 9(2). 268-274.
84. Benjamin L. Usefulness of verbal selective reminding in distinguishing frontal lobe memory disorders in epilepsy / B. L. Johnson-Markve, G. P. Lee, D. W. Loring, K. M. Viner // *Epilepsy Behav.* –2011. –Vol. 22(2). –pp. 313-7.
85. Bettus G. Decreased basal fMRI functional connectivity in epileptogenic networks and contralateral compensatory mechanisms / G. Bettus, E. Guedj, F. Joyeux, S. Confort-Gouny, E. Soulier, V. Laguitton, P. J. Cozzone, P. Chauvel, J. P. Ranjeva, F. Bartolomei, M. Guye. // *Hum Brain Mapp* –2009. –Vol. 30. – pp. 1580–91.

86. Billeci L. On the application of quantitative EEG for characterizing autistic brain: a systematic review / L. Billeci, F. Sicca, K. Maharatna, F. Apicella, A. Narzisi, G. Campatelli, S. Calderoni, G. Pioggia, F. Muratori // *Front Hum Neurosci.* –2013. –Vol. 5. –p.442.
87. Bittigau P. Antiepileptic drugs and apoptotic neurodegeneration in the developing brain / P. Bittigau, M. Sifringer, K. Genz, E. Reith, D. Pospischil, S. Govindarajalu, M. Dzierko, S. Pesditschek, I. Mai, K. Dikranian, J.W. Olney, C. Ikonomidou // *Proc Natl Acad Sci U S A.* –2002. –Vol. 99(23) –pp.15089-94.
88. Botez M.I. Le syndrome du lobe frontal. / M.I. Botez // *Neuropsychologie clinique et neurologie du comportement.* –Les Presses de Université de Montreal: Masson. –1987. –p. 169–95.
89. Braakman H.M. Cognitive and behavioural findings in children with frontal lobe epilepsy / H.M. Braakman, D.M. Ijff, M.J. Vaessen // *Eur J Paediatr Neurol.* –2012. –Vol.16(6). –pp.707-15.
90. Braakman H.M. Frontal lobe connectivity and cognitive impairment in pediatric frontal lobe epilepsy / H.M. Braakman, M.J. Vaessen, J.F. Jansen, M.H. Debeijvan Hall, A. de Louw, P.A. Hofman, J.S. Vles, A.P. Aldenkamp, W.H. Backes // *Epilepsia.* –2013. –Vol. 54(3). –pp.446-454.
91. Briellmann R.S. Seizure-associated hippocampal volume loss: a longitudinal magnetic resonance study of temporal lobe epilepsy / R.S. Briellmann, S.F. Berkovic, A. Syngeniotis, M.A. King, G.D. Jackson // *Ann Neurol.* –2002. –Vol.51. –pp.641–644.
92. Brigitta T. EEG synchronization characteristics of functional connectivity and complex network properties of memory maintenance in the delta and theta frequency bands / B. Tóth, R. Boha, M. Pósfai, Z.A. Gaál, A. Kónya, C.J. Stam, M. Molnár // *Int J Psychophysiol.* –2012. –Vol. 83(3). –pp.399-402.
93. Brodie M.J. Multicentre, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy / Brodie M.J., Overstall P.W., Giorgi L. // *Epilepsy Res.* –1999. –Vol.37. –pp.81–87.

94. Bromley R. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child / R. Bromley, J. Weston, N. Adab, J. Greenhalgh, A. Sanniti, A. J. McKay, C. Tudur Smith, A. Marson // – Cochrane Database Syst Rev. –2014. –Vol. 10.
95. Brooks-Kayal A. Molecular mechanisms of cognitive and behavioral comorbidities of epilepsy in children / A. Brooks-Kayal // *Epilepsia*. –2011. –Vol. 52(Suppl. 1). –pp. 13–20.
96. Champod A.S. Dissociation within the frontoparietal network in verbal working memory: a parametric functional magnetic resonance imaging study / A.S. Champod, M. Petrides // *J Neurosci*. –2010. –Vol. 30(10). –pp. 3849-56.
97. Chaudhary U.J. Imaging the interaction: epileptic discharges, working memory, and behavior / U.J. Chaudhary, M. Centeno, D.W. Carmichael, C. Vollmar, R. Rodionov, S. Bonelli, J. Stretton, R. Pressler, S.H. Eriksson, S. Sisodiya, K. Friston, J.S. Duncan, L. Lemieux, M. Koepp // *Hum Brain Mapp*. –2013. –Vol. 34(11): – pp. 2910-7.
98. Chayasirisobhon W.V. Scalp-recorded auditory P300 event-related potentials in new-onset untreated temporal lobe epilepsy / W.V. Chayasirisobhon, S. Chayasirisobhon, S.N. Tin, N. Leu, K. Tehrani, J.S. McGuckin // *Clin EEG Neurosci*. –2007. –Vol. 38(3). –pp. 168-71.
99. Chen R.C. Seizure frequency affects event-related potentials (P300) in epilepsy / R.C. Chen, S.Y. Tsai, Y.C. Chang, H.H. Liou // *J Clin Neurosci*. –2001. –Vol. 8(5). –pp. 442-6.
100. *Clinical neuropsychology* / In editor K.M. Heilman. – New York: Oxford Univ. Press. –1993. –p. 409–60.
101. Correia F.D. Two-year follow-up with eslicarbazepine acetate: a consecutive, retrospective, observational study / F.D. Correia, J. Freitas, R. Magalhães // *Epilepsy Res*. –2014. –Vol. 108(8). – pp. 1399-405.
102. Critchley E. John Hughlings Jackson: Father of English Neurology / Critchley E., Eileen A. // Oxford University Press. –1998. – pp. 7–8.

- 103.Czubak A. Cognitive effects of GABAergic antiepileptic drugs / A.Czubak, E.Nowakowska, K.Burda, K.Kus, J.Metelska // *Arzneimittelforschung*. –2010. – Vol.60(1). –pp.1-11
- 104.Daruna J.H. Unilateral temporal lobe lesions alter P300 scalp topography / J.H.Daruna, A.V.Nelson, J.B.Green // *Int J Neurosci*. –1989. –Vol. 46(3-4). – pp.243-7.
- 105.De Reuck J. Cognitive impairment and seizures in patients with lacunar strokes/ J.De Reuck , G.Van Maele // *Eur Neurol*. –2009. –Vol 61(3). –pp.159-63.
106. Devinsky O. Frontal functions in juvenile myoclonic epilepsy / O.Devinsky, J.Gershengorn, E.Brown // *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. –1997. –Vol.10. –pp.243-246.
- 107.Dichter M.A. New antiepileptic drugs / M.A.Dichter // *N Engl J Med*. –1996. – Vol.334. –pp.1583–90.
- 108.Drane D.L. Epilepsy, anticonvulsant drugs and cognition / Editor in M.J. Brodie. *Modern management of epilepsy* // London: Bailliere-Tindall, 1996. pp 877–885.
- 109.Duncan-Johnson C.C. The Stroop effect: brain potentials localize the source of interference / C.C.Duncan-Johnson, B.S.Kopell // *Science*. –1981. –Vol. 20. – pp.938–40.
- 110.Ebus S. Cognitive effects of interictal epileptiform discharges in children // S.Ebus , J.Arends, J.Hendriksen, van der E.Horst, N.de la Parra, R.Hendriksen, E.Santegoeds, P.Boon, B.Aldenkamp / *Eur J Paediatr Neurol*. –2012. –Vol.16(6). –pp. 697-706.
111. Elger C.E. Neuropsychological consequences of epilepsy surgery in frontal lobe epilepsy/C.E.Elger,C.Helmstaedter,U.Gleibner,J.Zentner// *Neuropsychologia* – 1998. – Vol.36. – pp. 333-41.
- 112.Enoki H.Effects of high-dose antiepileptic drugs on event-related potentials in epileptic children / H. Enoki, S. Sanada, E. Oka, S. Ohtahara // *Epilepsy Res*. – 1996. – Vol. 25(1). –pp. 59-64.

113. Ericsson K.A. Uncovering the structure of a memorist's superior "basic" memory capacity / K.A. Ericsson, P.F. Delaney, G. Weaver, R. Mahadevan // *Cognitive Psychology*. –2004. –Vol.49. –pp.191-237
114. Esquirol E. *Des Maladies Mentales* / E. Esquirol // – Paris. –1938. – p.676.
115. Fawcett T. An introduction to ROC analysis // *Pattern Recognition Letters*. – 2006. –Vol.27 –pp.861–874.
116. Fernandez-Ruiz J. Relation between reaction time and reach errors during visuomotor adaptation / J. Fernandez-Ruiz, W. Wong, I.T. Armstrong, J.R. Flanagan // *Behav Brain Res*. –2011. –Vol. 219(1). –pp.8-14.
117. Foyaca-Sibat H. *Novel Aspects on Epilepsy* / Foyaca-Sibat H. SanMartin R. Churrua F. et al. InTech. – 2011 – URL: <http://www.intechopen.com/books/novel-treatment-of-epilepsy> (14.08.2013).
118. Gallassi R. Withdrawal of phenobarbital and carbamazepine in epileptic patients: a preliminary neuropsychological report / R. Gallassi, S. Lorusso, A. Stracciari, A. Morreale, G. Procaccianti, A. Baruzzi // *Acta Neurol Scand*. – 1986. –Vol. 74(1). –pp.59-62.
119. Garn H., Waser M., Deistler M. et al. Quantitative EEG in Alzheimer's disease: cognitive state, resting state and association with disease severity // *Int J Psychophysiol*. –2014. –Vol.93(3). – pp.390-7.
120. Genova H.M. The relationship between executive functioning, processing speed, and white matter integrity in multiple sclerosis / H.M. Genova, J. DeLuca, N. Chiaravalloti, G. Wylie // *J Clin Exp Neuropsychol*. –2013. –Vol.35(6). –pp. 631-41.
121. Gillham R.A. Cognitive function in adult epileptic patients on long-term sodium valproate / R.A. Gillham, C.L. Read, P.J.W. McKee // *J Epilepsy* –1991. –Vol.4. – pp.205–10.
122. Gillham R.A. Concentration-effect relationships with carbamazepine and its epoxide on psychomotor and cognitive function in epileptic patients / R.A. Gillham, N. Williams, K. Wiedmann, E. Butler, J.G. Larkin, M.J. Brodie // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. –1988. –Vol.51(7) –pp.929-33.

123. Güntekin B. Decrease of evoked delta, theta and alpha coherences in Alzheimer patients during a visual oddball paradigm / B.Güntekin, E.Saatçi, G.Yener // *Brain Res.* –2008. –Vol. 1235 –pp.109-16.
124. Hall K.E. Memory complaints in epilepsy: an accurate reflection of memory impairment or an indicator of poor adjustment? A review of the literature / K.E.Hall, C.L.Isaac, P.Harris // *Clin Psychol Rev.* –2009. –Vol.29(4). –pp.354-67.
125. Haslwanter T. Introduction to Statistics 6.4 documentation: [Электронный ресурс] 2015-2016. URL:<http://work.thaslwanter.at/Stats/html/statsAnalysis.html> (Дата обращения: 16.07.2015).
126. Helden J. Observational learning of new movement sequences is reflected in fronto-parietal coherence/ J.Helden, H.T.van Schie, C. Rombouts // *PLoS One.* – 2010. –Vol. 5(12) –pp.14482.
127. Helmstaedter C. Behavioral Aspects of Frontal Lobe Epilepsy / C.Helmstaedter // *Epilepsy Behav.* –2001. –Vol.2(5). –pp.384-395.
128. Hermann B. Cognitive phenotypes in temporal lobe epilepsy / B.Hermann, M.Seidenberg, E.J.Lee // *J Int Neuropsychol Soc.* –2007. –Vol.13(1) –pp.12-20.
129. Hernández R. Decrease of folic acid and cognitive alterations in patients with epilepsy treated with phenytoin or carbamazepine, pilot study / R.Hernández, L.Fernández, G.Miranda, R.Suástegui // *Rev Invest Clin.* –2005. –Vol.57(4). – pp.522-31.
130. Hirayasu Y. Transient P300 abnormality of event-related potentials following unilateral temporal lobectomy / Y. Hirayasu, H. Ohta, K. Fukao, C. Ogura, // *Psychiatry Clin Neurosci.* –1995. –Vol.49. –pp.223-226.
131. Holm A. Relationship of P300 single-trial responses with reaction time and preceding stimulus sequence / A.Holm, P.O.Ranta-aho, M.Sallinen, P.A.Karjalainen, K.Müller // *Int J Psychophysiol.* –2006. –Vol. 61(2). –pp.244-52.

132. Holmes G. Epilepsy in the Developing Brain: Lessons from the Laboratory and Clinic // *Epilepsia*. – 1997. – Vol. 38(1). – pp.12-30.
133. Holmes G.L. Role of interictal epileptiform abnormalities in cognitive impairment / G.L.Holmes, P.P.Lenck-Santini // *Epilepsy Behav.* –2006. –Vol. 8(3). –pp.504-15
134. Huette C. Recherches sur les propriétés physiologiques et thérapeutiques du bromure de potassium / C. Huette // –Paris. –1850. –44 c.
135. Jenšovský J., Spacková N., Hejduková B. Effect of normalization of an isolated increase in TSH on the neuropsychological profile of patients / J.Jenšovský, N.Spacková, B.Hejduková // *Cas Lek Cesk.* –2000. –Vol.139(10). –pp.313-6.
136. Jokeit H. Carbamazepine reduces memory induced activation of mesial temporal lobe structures: a pharmacological fMRI-study [Электронный ресурс] / H.Jokeit, M.Okujava // *BMC Neurology*. – 2001. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC59836/> (Дата обращения: 28.06.2013).
137. Jonides J. The role of parietal cortex in verbal working memory / J.Jonides, E.H.Schumacher, E.E.Smith, R.A.Koeppel, E.Awh, P.A.Reuter-Lorenz, C.Marshuetz, C.R.Willis // *J Neurosci*. –1998. –Vol.18(13) – pp.5026-34.
138. Joy S. Speed and memory in the WAIS-III Digit Symbol—Coding subtest across the adult lifespan / S.Joy, E.Kaplan, D.Feinc // *Arch Clin Neuropsychol*. – 2004. –Vol.19 (6). –pp.759-767.
139. Kaaden S. Age at onset of epilepsy as a determinant of intellectual impairment in temporal lobe epilepsy / S.Kaaden, C.Helmstaedter // *Epilepsy Behav.* –2009. –Vol. 15(2). – pp. 213-217.
140. Kane M. J. The generality of working-memory capacity: A latent-variable approach to verbal and visuo-spatial memory span and reasoning / M.J.Kane, D.Z.Hambrick, S.W.Tuholski, O.Wilhelm, T.W.Payne, R.W. Engle // *Journal of Experimental Psychology: General*, –2004. –Vol.133. –pp.189-217

141. Kanner A.M. Depression in epilepsy: prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms, and treatment / A.M.Kanner // *Biol Psychiatry*. –2003. –Vol.54(3). –pp.388-98.
142. Kemper B. Kognitive Profile von prächirurgischen Patienten mit Frontal- und Temporallappenepilepsie / B.Kemper, C.Helmstaedter, B.Holinka // *Epilepsie*. – 1992. –Vol. 92. – pp. 345–50.
143. Kim D. Cognitive and psychosocial effects of oxcarbazepine monotherapy in newly diagnosed partial epilepsy. / D.Kim, J.H.Seo, E.Y.Joo, H.W.Lee, W.C.Shin, S.B.Hong // *Clin Neuropharmacol*. –2014. –Vol.37(4). –pp.100-7.
144. Kim S.Y. Cognitive Effects of Low-dose Topiramate Compared with Oxcarbazepine in Epilepsy Patients / S.Y.Kim, H.W.Lee, D.K.Jung, C.K.Suh, S.P.Park // *Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea)*. –2006. –Vol.2(2). – pp.126-133.
145. Kim S.Y. Cognitive impairment in juvenile myoclonic epilepsy / S.Y.Kim, Y.H.Hwang, H.W.Lee // *J Clin Neurol*. –2007. –Vol.3(2). –pp.86-92.
146. Kleen J. K. Cognitive and Behavioral Co-Morbidities of Epilepsy./ Kleen J. K, Scott R. C., Lenck-Santini P.-P. // *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies*. –4 edition, 2012. – P.1264.
147. Klimesch W. Brain oscillations and human memory: EEG correlates in the upper alpha and theta band/ W. Klimesch, M.Doppelmayr, T.Pachinger, B.Ripper // *Neurosci Lett*. –1997. – Vol.28. –p.9-12.
148. Kockelmann E. Cognitive profile of topiramate as compared with lamotrigine in epilepsy patients on antiepileptic drug polytherapy: relationships to blood serum levels and comedication / E.Kockelmann, C.E.Elger, C.Helmstaedter // *Epilepsy Behav*. –2004. –Vol. 5(5) –pp.716-21.
149. Koenig T. Decreased EEG synchronization in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment / T.Koenig, L.Prichep, T.Dierks, D.Hubl, L.O.Wahlund, E.R.John, V.Jelic // *Neurobiology of Aging*. –2005. –Vol. 26. –pp.165–171.
150. Kok A. On the utility of P3 amplitude as a measure of processing capacity / A. Kok // *Psychophysiology*. –2001. –Vol. 38. –pp.557–77.

- 151.Kubota F. Effects of zonisamide on BAEP, SSEP and P300 / F.Kubota, N.Ohnishi, M.Nakajima // Clin Electroencephalogr. –1995. –Vol. 26(2). –pp.120-3.
- 152.Kumar S. Reduction of functional brain connectivity in mild traumatic brain injury during working memory / S. Kumar, S.L.Rao, B.A.Chandramouli, S.V.Pillai // J Neurotrauma. 2009. –Vol.26(5). –pp.665-75.
- 153.Kwan P. Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs / P.Kwan, M.Brodie // Lancet 2001. –Vol.357. –pp.216–22.
- 154.Lamers M. Selective Attention And Response Set In The Stroop Task / M.Lamers, A.Roelofs, I.Rabeling-Keus // Memory & Cognition. –2010. –Vol.38 (7). –pp. 893–904.
- 155.Larkin J.G. Rapid tolerance to acute psychomotor impairment with carbamazepine in epileptic patients / J.G.Larkin, P.J.McKee, M.J.Brodie // Br J Clin Pharmacol. –1992. –Vol.33. –pp.111–14.
- 156.Laura L. Mechanisms and Functions of Theta Rhythms / L.Laura // Annu. Rev. Neurosci. –2013. –Vol. 36 – pp.295-312.
- 157.Lee, G. Neuropsychology of Epilepsy and Epilepsy Surgery/ G. Lee // –Oxford University Press 2010. –P.376
- 158.Loiseau P. Evaluation of memory function in a population of epileptic patients and matched controls / P. Loiseau, E. Strube, D. Broustet, S. Battellochi, C. Gomeni, C. Morselli // Acta Neurol Scand Suppl. –1980. –Vol.80 –pp.58-61.
- 159.Löscher W. Valproate: a reappraisal of its pharmacodynamic properties and mechanisms of action / W.Löscher // Prog Neurobiol. –1999. –Vol.58(1). –pp.31-59.
- 160.Ludowig E. Two P300 generators in the hippocampal formation / E.Ludowig, C.G.Bien, C.E.Elger, T.Rosburg // Hippocampus. –2010. –Vol.20(1). –pp.186-95.
- 161.Lv Y. Cognitive correlates of interictal epileptiform discharges in adult patients with epilepsy in China / Y.Lv, Z.Wang, L.Cui, D.Ma, H.Meng // Epilepsy Behav. –2013. –Vol.29(1). –pp.205-10.

162. Macphee G.J.A. Effect of carbamazepine on psychomotor performance in naïve subjects / G.J. MacPhee, C. Goldie, D. Roulston, L. Potter, E. Agnew, J. Laidlaw, M.J. Brodie // *Eur J Clin Pharmacol.* –1986. –Vol.30. –pp.37–42.
163. Marks W.J. Semiology of temporal lobe seizures: value in lateralizing the seizure focus / W.J. Marks, K.D. Laxer // *Epilepsia.* –1998. –Vol. 39(7) –pp.721-6.
164. Martin R. Cognitive effects of topiramate, gabapentin, and lamotrigine in healthy young adults / R. Martin, R. Kuzniecky, S. Ho, H. Hetherington, J. Pan, K. Sinclair, F. Gilliam, E. Faught // *Neurology.* –1999. –Vol.52. – pp.321–27.
165. Matthews C.G. Age of onset and psychometric correlates of MMPI profiles in major motor epilepsy / C.G. Matthews, S. Dikmen, J.P. Harley // *Dis Nerv Syst.* –1977. –Vol. 38(3). –pp.173-6.
166. McCarthy G. Intracranial recordings of endogenous ERPs in humans / G. McCarthy, C.C. Wood // *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl.* –1987. –Vol.39. –pp.331-7.
167. Meador K.J. Differential cognitive effects of carbamazepine and lamotrigine / K.J. Meador, D.W. Loring, P.G. Ray, A.M. Murro, D.W. King, K.R. Perrine, B.R. Vazquez, T. Kiolbasa // *Neurology.* –2001. –Vol.56. – pp.1177–82.
168. Meador K.J. Comparative cognitive effects of carbamazepine and phenytoin in healthy adults/ K.J. Meador, D.W. Loring, M.E. Allen, E.Y. Zamrini, E.E. Moore, O.L. Abney, D.W. King // *Neurology.* –1991. –Vol. 41(10). –pp.1537-40.
169. Meador K.J. Differential cognitive effects of carbamazepine and gabapentin / K.J. Meador, D.W. Loring, P.G. Ray, A.M. Murro, D.W. King, M.E. Nichols, E.M. Deer, W.T. Goff // *Epilepsia.* –1999. –Vol.40. – pp.1279–85.
170. Mesulam M.M. An anatomical basis for the functional specialization of the parietal lobe in directed attention / M.M. Mesulam // *Behavioral and Brain Sciences.* –1980. –Vol.3 (4). – pp.510-511.
171. Metternich B. The Effects of Nonpharmacological Interventions on Subjective Memory Complaints: A Systematic Review and Meta-Analysis / B. Metternich, D. Kosch, L. Kriston, M. Härter, M. Hüll // *Psychother Psychosom.* –2010. –Vol. 79. –pp.6–19.

172. Miller G. The Magical Number Seven, Plus or Minus Two: Some Limits on Our Capacity for Processing Information / G. Miller // *Psychological Review*. –1956. –Vol.63. –pp. 81–97.
173. Mirsky A.F. A comparison of the psychological test performance of patients with focal and nonfocal epilepsy / A.F. Mirsky, D.W. Primac, C.A. Marsan, H.E. Rosvold, J.R. Stevens // *Exp Neurol*. –1960. –Vol.2. –pp.75-89.
174. Mirsky A.F. Assessment of the attention impairment in absence epilepsy: comparison of visual and auditory P300 / A.F.Mirsky, C.T.Lovelace, W.H.Theodore // *Int J Psychophysiol*. –2009. –Vol. 73(2). – pp.118-22.
175. Moazami-Goudarzi M. Enhanced frontal low and high frequency power and synchronization in the resting EEG of parkinsonian patients / M.Moazami-Goudarzi, J.Sarnthein, L.Michels // *Neuroimage*. –2008. –Vol.41(3) –pp.985-97.
176. Mohan V. Relationship of cognitive functions of epileptics with clinical variables / V. Mohan, V.K. Varma, B.B. Sawhney, D.K. Menon // *Neurol India*. – 1976. – Vol. 24(3). pp.134-140.
177. Mojs E. Neuropsychological aspects of cognitive functioning in epileptic children and adolescents treated with lamotrigine / E. Mojs, B. Galas-Zgorzalewicz, B. Steinborn // *Neurol Neurochir Pol*. –2000. –Vol. 34 –pp.153-64.
178. Moore J.L. Lamotrigine use in pregnancy / J.L.Moore, P.Aggarwal // *Expert Opin Pharmacother*. –2012. –Vol. 13(8). –pp. 1213-6.
179. Moretti D.V. Cerebrovascular disease and hippocampal atrophy are differently linked to functional coupling of brain areas: an EEG coherence study in MCI subjects / D.V.Moretti, G.B.Frisoni, M.Pievani, S.Rosini, C. Geroldi, G.Binetti, P.M.Rossini // *J Alzheimers Dis*. –2008. –Vol.14(3). –pp.285-99.
180. Moschetta S.P. Impulsivity and seizure frequency, but not cognitive deficits, impact social adjustment in patients with juvenile myoclonic epilepsy /S.P. Moschetta, K.D. Valente// *Epilepsia*. 2013 May;54(5):866-70.
181. Moschetta S.P. Juvenile myoclonic epilepsy: the impact of clinical variables and psychiatric disorders on executive profile assessed with a comprehensive

- neuropsychological battery / S.P.Moschetta, K.D.Valente // *Epilepsy Behav.* – 2012. –Vol.25(4). – pp. 682-686.
- 182.Näätänen R. Selective attention and evoked potentials in humans-a critical review / R. Näätänen // *Biol Psychol.* –1975. –Vol.2(4). –pp.237-307.
- 183.Naganuma Y. Auditory event-related potentials in benign childhood epilepsy with centrotemporal spike: the effects of carbamazepine / Y.Naganuma, T.Konishi, K.Hongou, M.Murakami, M.Yamatani, S.Yagi, T.Okada // *Clin Electroencephalogr.* –1994. –Vol.25(1). – pp.8-12.
- 184.Naganuma Y. Epileptic seizures and event-related potentials (P300) in childhood partial epilepsies / Y.Naganuma, T.Konishi, K.Hongou, J.Tohyama, M.Uchiyama // *Clin Electroencephalogr.* –1997. –Vol. 28(2). –pp.106-11.
- 185.Negro A. Dose-dependent relationship of chronic use of phenytoin and cerebellar atrophy in patients with epilepsy / A.Del Negro, C.D.Dantas, V.Zanardi, M.A.Montenegro, F.Cendes // *Arq Neuropsiquiatr.* –2000. –Vol. 58(2A). –pp.76-81.
- 186.Niedermeyer E., Lopes da Silva F. H. *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields.* / E. Niedermeyer , F.H. Lopes da Silva // –Lippincott Williams & Wilkins, 2005 –pp. 1309.
- 187.Noyes J.M. Computer- vs. paper-based tasks: are they equivalent? / J.M.Noyes, K.J.Garland // *Ergonomics.* –2008. –Vol. 51(9). –p.1352-75.
- 188.Nunes V.D. Profile of lacosamide and its role in the long-term treatment of epilepsy: a perspective from the updated NICE guideline / V.D.Nunes, L.Sawyer, J.Neilson, G.Sarri, J.H.Cross // *Neuropsychiatr Dis Treat.* –2013. –Vol.9 –pp.467-76.
- 189.O'Leary D.S. Effects of age of onset of partial and generalized seizures on neuropsychological performance in children / D.S.O'Leary, M.R.Lovell, J.C. Sackellares, S. Berent, B. Giordani, M. Seidenberg, T.J. Boll // *J Nerv Ment Dis.* –1983. –Vol.171(10). – pp.624-9.
- 190.Ortigue S. Spatio-temporal dynamics of human intention understanding in temporo-parietal cortex: a combined EEG/fMRI repetition suppression paradigm

- / S.Ortigue, J.C.Thompson, R.Parasuraman, S.T.Grafton// PLoS One. –2009. – Vol.4(9). –pp.6962.
- 191.Ozmenek O.A. The role of event related potentials in evaluation of subclinical cognitive dysfunction in epileptic patients / O.A.Ozmenek, B.Nazliel, A. Leventoğlu // Acta Neurol Belg. –2008. –Vol.108(2). –pp.58-63.
- 192.Panagopoulos G.R. Auditory event related potentials in patients with epilepsy on sodium valproate monotherapy / G.R.Panagopoulos, T.Thomaidis, G.Tagaris, C.L.Karageorgiou // Acta Neurol Scand. –1997. –Vol. 96(1). –pp.62-4.
- 193.Park S.P. Cognitive effects of antiepileptic drugs / S.P.Park, S.H.Kwon // J Clin Neurol. –2008. –Vol.4(3). –pp.99-106.
- 194.Park S.P. Long-term efficacy and safety of zonisamide monotherapy in epilepsy patients / S.P.Park, S.Y.Kim, Y.H.Hwang, H.W.Lee, C.K.Suh, S.H.Kwon // J Clin Neurol. –2007. –Vol.3(4). –pp. 175-80.
- 195.Pascalichio T.F. Neuropsychological profile of patients with juvenile myoclonic epilepsy: a controlled study of 50 patients / T.F.Pascalichio, G.M. de Araujo Filho, M.H. da Silva Noffs, K.Lin, L.O.иCaboclo, M.Vidal-Dourado, L.M.Ferreira Guilhoto, E.M.Yacubian // Epilepsy Behav. –2007. –Vol.10(2). –pp. 263-7.
- 196.Phabphal K.Montreal Cognitive Assessment in cryptogenic epilepsy patients with normal Mini-Mental State Examination scores. Epileptic Disord. / K.Phabphal , J. Kanjanasatien //–2011. –Vol1 3(4). –pp.375-81
- 197.Piazzini A. Attention and psychomotor speed decline in patients with temporal lobe epilepsy: a longitudinal study / A.Piazzini, K.Turner, R.Chifari, A.Morabito, R.Canger, M.P.Canevini // Epilepsy Res. –2006. –Vol.72(2-3): –pp.89-96
198. Piazzini A. Frontal cognitive dysfunction in juvenile myoclonic epilepsy / A.Piazzini, K.Turner, A.Vignoli// Epilepsia. –2008. –Vol. 49(4). –pp.657-62
199. Piccirilli M. Attention problems in epilepsy: possible significance of the epileptogenic focus / M.Piccirilli, P.D'Alessandro, T.Sciarma, C.Cantoni, M.S.Dioguardi, M.Giuglietti, A.Ibba, C.Tiacci // Epilepsia. –1994. –Vol.35(5). – pp.1091-1096.

200. Polich J. Normal variation of P300 in children: age, memory span, and head size / J. Polich, C. Ladish, T. Burns // *Int J Psychophysiol.* –1990. –Vol.9(3). –pp. 237-48.
201. Polich J. Cognitive and biological determinants of P300: an integrative review / J. Polich, A. Kok // *Biol Psychol.* –1995. –Vol.41. –pp.103–46.
202. Psatta D.M. Investigation of P300 in various forms of epilepsy / D.M. Psatta, M. Matei // *Rom J Neurol Psychiatry.* –1995. –Vol. 33(3-4). –pp. 183-202.
203. Quadfasel A.F. Cognitive deficit in patients with psychomotor epilepsy / A.F. Quadfasel, P.W. Pruyser // *Epilepsia.* –1955. –Vol.4. – pp.80-90.
204. Reballi R. Incidence of epilepsy and cognitive impairment following traumatic brain injury: a hospital based cross-sectional study/ R. Reballi, SP. Kasimahanti// *AP J Psychol Med.* –2014. –Vol 15(2). –pp.240-4.
205. Reinvang I. Cognitive event-related potentials in neuropsychological assessment / I.Reinvang // *Neuropsychol Rev.* –1999. –Vol.9. –pp.231–48.
206. Richer F. Target detection deficits in frontal lobectomy / F.Richer, A.Décary, M.F.Lapierre // *Brain Cogn.* –1993. –Vol.21(2). – pp.203-11.
207. Rodin E. The cognitive evoked potential in epilepsy patients / E. Rodin, Z. Khabbaze, G. Twitty, S. Schmaltz // *Clin Electroencephalogr.* –1989. –Vol.20. – pp.176-82.
208. Rösche J. The impact of antiepileptic polytherapy on mood and cognitive function / J.Rösche, G.Kundt, R.Weber, W.Fröscher, C.Uhlmann // *Acta Neurol Belg.* –2011. –Vol.111(1). –pp.29-32.
209. Rossini P.M. Conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease is predicted by sources and coherence of brain electroencephalography rhythms / P.M.Rossini, C. Del Percio, P.Pasqualetti, E.Cassetta, G.Binetti, G.Dal Forno, F.Ferreri, G.Frisoni, P.Chiovenda, C.Miniussi, L.Parisi, M.Tombini, F.Vecchio, C.Babiloni // *Neuroscience.* –2006. –Vol.143(3). –pp.793-803.
210. Salazar R.F. Content Specific Fronto-Parietal Synchronization during Visual Working Memory / R.F.Salazar // *Science.* –2012. –Vol.338(6110). –pp.1097–1100.

- 211.Sánchez-Carpintero R., Neville B.G. Attentional ability in children with epilepsy / R.Sánchez-Carpintero, B.G.Neville // *Epilepsia*. –2003. –Vol.44(10). –pp.1340-9.
- 212.Sankari Z. Intrahemispheric, interhemispheric, and distal EEG coherence in Alzheimer's1 disease / Z.Sankari, H.Adeli, A.Adeli // *Clin Neurophysiol*. –2011. –Vol.122(5). –pp.897-906.
- 213.Sauseng P. A shift of visual spatial attention is selectively associated with human EEG alpha activity/ P.Sauseng, W.Klimesch, W. Stadler // *Eur J Neurosci*. –2005. –Vol. 22(11). –pp.2917-26.
- 214.Sauseng P. Fronto-parietal EEG coherence in theta and upper alpha reflect central executive functions of working memory / P.Sauseng, W.Klimesch, M.Schabus, M.Doppelmayr // *Int J Psychophysiol*. –2005. –Vol.57(2). –pp.97-103.
- 215.Schack B. Instantaneous EEG coherence analysis during the Stroop task / B.Schack, A.C. Chen, S.Mescha // *Clin Neurophysiol*. –1999. –Vol. 110(8). –pp.1410-26.
- 216.Scott D.F. The effect of epileptic discharges on learning and memory in patients / D.F. Scott, A. Moffett, A. Mathews, G. Ettlinger // *Epilepsia*. –1967. –Vol.8(3). –pp.188-94.
- 217.Serrano-Castro P.J. Eslicarbazepine acetate in clinical practice. Efficacy and safety results / P.J.Serrano-Castro, Payán- M.Ortiz, J.M.Cimadevilla, P.Quiroga-Subirana, J.Fernández-Pérez // *Rev Neurol*. –2013. –Vol. 16(6): –pp.309-14.
- 218.Sgobio C. Hippocampal synaptic plasticity, memory, and epilepsy: effects of long-term valproic acid treatment / C. Sgobio, V. Ghiglieri, C. Costa, V.Bagetta, S.Silicini, I.Barone, M. Di Filippo, F. Gardoni, E.D. Gundelfinger, M. Di Luca, B. Picconi, P. Calabresi // *Biol Psychiatry*. – 2010. – Vol. 67(6). – pp. 567-574.
- 219.Shaw JC. An introduction to the coherence function and its use in EEG signal analysis / JC.Shaw // *J Med Eng Technol*. –1981. –Vol.5(6). –pp. 279-88.

220. Smith D. Outcomes of add-on treatment with lamotrigine in partial epilepsy / D.Smith, G.Baker, G.Davies, M.Dewey, D.W. Chadwick // *Epilepsia* –1993. – Vol.34. –pp.312–22.
221. Smith M.L. Sex differences in episodic memory among children with intractable epilepsy / M.L.Smith, I.Elliott, A. Naguiat // *Epilepsy Behav.* –2009. – Vol.14(1). –pp. 247-249.
222. Sommer W. Erkrankung des Ammon's horn als aetiologisches moment der epilepsien // W.Sommer / *Arch Psychiatr Nurs.* Vol.10: pp. 631-675.
223. Sonmez F. Cognitive function in juvenile myoclonic epilepsy / F.Sonmez, D.Atakli, H.Sari // *Epilepsy Behav.* –2004. –Vol.5. –pp.329-336.
224. Sonmez F.M. Blood levels of cytokines in children with idiopathic partial and generalized epilepsy / F.M.Sonmez, H.M.Serin , A.Alver , R.Aliyazicioglu, A.Cansu , G.Can , D.Zaman // *Seizure.* –2013. Vol. 22. – pp.517-21.
225. Starkstein S. Cerebral aging: neuropsychological, neuroradiological, and neurometabolic correlates / S. Starkstein // *Dialogues Clin Neurosci.* –2001. – Vol.3(3). –pp.217–228.
226. Steinhoff B.J. First clinical experiences with perampanel -the Kork experience in 74 patients / B.J.Steinhoff, M.Bacher, T.Bast // *Epilepsia.* – 2014. Vol.55, Suppl 1. – pp. 16-8.
227. Summerfield C. Functional coupling between frontal and parietal lobes during recognition memory / C.Summerfield, J.A.Mangels // *Neuroreport.* –2005. – Vol.16(2). –pp.117-22.
228. Sun W. Antiepileptic drugs and the significance of event-related potentials / W.Sun , W.Wang , X.Wu , Y.Wang // *J Clin Neurophysiol.* –2007. –Vol. 24(3). – pp.271-6
229. Sunaga Y. P300 event-related potentials in epileptic children / Y.Sunaga, A.Hikima, T.Otsuka, K.Nagashima, T.Kuroume // *Clin Electroencephalogr.* – 1994. –Vol. 25(1). –pp.13-7.
230. Taylor J. Patients with epilepsy: cognitively compromised before the start of antiepileptic drug treatment? / J.Taylor, R.Kolamunnage-Dona, A.G.Marson,

- P.E.Smith, A.P.Aldenkamp, G.A.Baker // *Epilepsia*. –2010. –Vol.51(1). –pp.48-56.
- 231.Thompson P.J. Effects of topiramate on cognitive function / P.J. Thompson, S.A. Baxendale, J.S. Duncan, J.W. Sander // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. –2000. –Vol.69(5). –pp.636-41.
- 232.Thompson P.J. Sodium valproate and cognitive functioning in normal volunteers/ P.J. Thompson, M.R. Trimble // *Br J Clin Pharmacol*. –1981. –Vol.12(6). –pp.819-24.
- 233.Triantafyllou N.I. Cognition in epilepsy: a multichannel event related potential (P300) study / N.I. Triantafyllou, I. Zalonis, P. Kokotis, M. Anthracopoulos, A. Siafacas, S. Malliara, H.L.Hamburger, C.Papageorgiou // *Acta Neurol Scand*. –1992. –Vol. 86. –pp. 462-465.
- 234.Trimble M.R. Memory, anticonvulsant drugs and seizures / M.R. Trimble, P.J. Thompson // *Acta Neurol Scand*. –1981. –Suppl.89. –pp.31-41.
- 235.Tumay Y. The effects of levetiracetam, carbamazepine, and sodium valproate on P100 and P300 in epileptic patients. / Y.Tumay, Y.Altun, K.Ekmekci, Y. Ozkul // *Clin Neuropharmacol*. –2013. –Vol. 36(2). –pp.55-8.
- 236.Uhlhaas P.J., Singer W. Neural synchrony in brain disorders: relevance for cognitive dysfunctions and pathophysiology / P.J.Uhlhaas, W. Singer // *Neuron*. –2006 –Vol.52(1). –pp.155-68.
- 237.Umka J. Valproic acid reduces spatial working memory and cell proliferation in the hippocampus / J. Umka, S. Mustafa, M. ElBeltagy, A. Thorpe, L. Latif , G. Bennett, P.M Wigmore // *Neuroscience*. –2010. –Vol. 10. – pp.15-22.
- 238.Upton D. Age at onset and neuropsychological function in frontal lobe epilepsy / D.Upton, P.J.Thompson // *Epilepsia*. –1997. –Vol. 38(10). –pp.1103-13.
- 239.Vannucci M. Visual memory deficits in temporal lobe epilepsy: toward a multifactorial approach / M .Vannucci // *Clin EEG Neurosci*. –2007. –Vol.38(1). –pp.18-24.

240. Vázquez M. Concentration-dependent mechanisms of adverse drug reactions in epilepsy / M. Vázquez, P. Fagiolino, E. L. Mariño // *Curr Pharm Des.* –2013. –Vol. 19(38). –pp. 6802-8.
241. Verleger R. Jas'kowskis P., Wascher E. Evidence for an integrative role of P3b in linking reaction to perception / R. Verleger, P. Jas'kowskis, E. Wascher // *J Psychophysiol.* –2005. –Vol. 19 –pp. 150-4.
242. Verleger R. On the utility of P3 latency as an index of mental chronometry / R. Verleger // *Psychophysiology.* –1997. –Vol. 34. –pp. 131–56.
243. Vermeulen J. Cognitive side-effects of chronic antiepileptic drug treatment: a review of 25 years of research/ J. Vermeulen, A.P. Aldenkamp // *Epilepsy Res.* – 1995. –Vol. 22(2). –pp. 65-95.
244. Vinten J. Neuropsychological effects of exposure to anticonvulsant medication in utero / J. Vinten, N. Adab, U. Kini // *Neurology.* – 2005. – Vol. 64(6). – pp. 949-54.
245. Wang Z. Quantitative EEG and event-related potentials (P300) in partial epilepsy / Z. Wang, S. Wang, M. Ding // *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2013. –Vol. 42(3). –pp. 297-302.
246. Winston GP. Structural correlates of impaired working memory in hippocampal sclerosis / G.P. Winston, J. Stretton, M.K. Sidhu, M.R. Symms, P.J. Thompson, J.S. Duncan // *Epilepsia.* 2013 Jul;54(7):1143-53.
247. Wolff M. Benign partial epilepsy in childhood: selective cognitive deficits are related to the location of focal spikes determined by combined EEG/MEG / M. Wolff, N. Weiskopf, E. Serra, H. Preissl, N. Birbaumer, I. Kraegeloh-Mann // *Epilepsia.* –2005. –Vol. 46(10). – pp. 1661-1667.
248. Woolgar A. Global increase in task-related fronto-parietal activity after focal frontal lobe lesion / A. Woolgar, D. Bor, J. Duncan // *J Cogn Neurosci.* –2013. – Vol. 25(9). –pp. 1542-52.
249. Wu X. Event-related potential and intelligence test performance of 50 patients with epilepsy // *Clin. Electroencephalogr.* – 1997. – Vol 28(1). – pp. 32-50.

- 250.Yao X. Executive dysfunction in patients with temporal lobe epilepsy and its correlation with P300 / X.Yao , Q .Yu , E.Yang , H.Ouyang , Y.Chen , W.Yang , Z.Chen , Z .Wang // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. –2014. –Vol.94 –pp.521-4.
- 251.Zgorzalewicz M. Long latency auditory evoked potentials in schoolchildren and adolescents with epilepsy / M. Zgorzalewicz // Przegl Lek. –2006. –Vol 63, Suppl 18. –pp.13-17.
- 252.Zhang Z. Impaired attention network in temporal lobe epilepsy: a resting FMRI study / Z.Zhang, G.Lu, Y.Zhong, Q.Tan, Z.Yang, W.Liao, Z.Chen, J.Shi, Y.Liu // Neurosci Lett. –2009. –Vol.458. –pp.97–101.
- 253.Žitný P. Validity of cognitive ability tests-comparison of computerized adaptive testing with paper and pencil and computer-based forms of administrations / P.Žitný // Studia psychological. –2012. –Vol.54. –p.3.

Список работ, опубликованных по теме диссертации.

- 254.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.
- 255.Костылев А.А, Пизова Н.В. Пизов Н.А. Когнитивные нарушения при эпилепсии // **Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика.** –2013. – №4. –с. 66-70.
- 256.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.
- 257.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.
- 258.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

259. Kostylev A, Pizova N. Cognitive impairment and cognitive evoked potentials in patient with partial symptomatic epilepsy/ – *Epilepsia* (2013). – 53 (Suppl. 5). – pp. 211-12
260. 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.
261. 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.
262. Kostylev A., Pizova N. Prevalence of intellectual impairment in idiopathic and symptomatic epilepsy/ – 2014. – *European Journal of Neurology*. – Supplement 1. – p. 580.
263. Kostylev A. Pizova N. Interictal epileptiformic discharges (IED) and memory function in temporal lobe epilepsy. /– 2014. – *Epilepsia*. – Vol. 55(Suppl. 2). – p. 88.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1.

Параметры регистрации P300, рекомендованные Международной ассоциацией клинических нейрофизиологов (с сокращениями) [14].

Параметр	Рекомендованные значения
Параметры стимула	2000 Гц с 20% (значимый)
Частота тона	1000 Гц с 80% (незначимый)
Подъем/спад	10 мс
Длительность	50 мс
Интенсивность	60 дБ SPL
Межстимульный интервал	2 с
Параметры регистрации и усреднения	Fz, Cz, Pz, ЭОГ
Электроды	A1/A2 или M1/M2
Референт	Fpz
Заземление	От 0,01–0,5 до 30 Гц
Полоса частот	750 мс
Эпоха анализа	>100 мкВ
Подавление артефактов	≥20 для значимого стимула
Число усреднений	Суперпозиция двух отдельно выделенных серий по 20 усреднений

Приложение 2.

Классификация корреляционных связей по Ивантер Э.В., Коросову А.В., (1992) [33].

Общая классификация корреляционных связей

- | | |
|------------------------|--|
| 1) сильная, или тесная | при коэффициенте корреляции $r > 0,70$; |
| 2) средняя | при $0,50 < r < 0,69$; |
| 3) умеренная | при $0,30 < r < 0,49$; |
| 4) слабая | при $0,20 < r < 0,29$; |
| 5) очень слабая | при $r < 0,19$. |

Частная классификация корреляционных связей:

- 1) высокая значимая корреляция при r , соответствующем уровню статистической значимости $p < 0,01$;
- 2) значимая корреляция при r , соответствующем уровню статистической значимости $p < 0,05$;
- 3) тенденция достоверной связи при r , соответствующем уровню статистической значимости $p < 0,10$;
- 4) незначимая корреляция при r , не достигающем уровня статистической значимости.

Клинические примеры

Клинический пример 1.

16 января 2014 года. Пациент Л., 41 год, мужчина, пришел на визит в противоэпилептический кабинет. Направлен поликлиникой г. Ярославля для коррекции имеющейся терапии. Оценен по критериям включения и исключения, предварительно соответствует всем критериям участия в исследовании. Выдано на руки информированное согласие для участия в диссертационной исследовательской работе. У пациента было достаточно времени для прочтения информированного согласия, на все вопросы были даны исчерпывающие ответы, в результате пациент согласился на участие в исследовании и подписал информированное согласие.

На момент осмотра предъявляет жалобы на эпилептические приступы, частотой 1 раз в месяц. Перенес закрытую черепно-мозговую травму (автомобильная) в 2003 году, с 2004 года появились приступы с потерей сознания и судорогами. Диагноз: височная симптоматическая посттравматическая эпилепсия с наличием вторично-генерализованных приступов. Сопутствующие заболевания - хронический гастрит. В настоящее время пациент не работает, имеет среднее специальное образование – токарь, отнесен в группу рабочего труда. В неврологическом статусе – микроорганическая симптоматика. Пациент в течение последних 2,5 лет получает Финлепсин 1200 мг в сутки. На МРТ от 2010 года – обширные рубцово-атрофические изменения в левой височной доле. Асимметричная внутренняя гидроцефалия.

Пациенту проведено нейропсихологическое тестирование:

Балл по шкале MoCA – 23.

Результаты тестирования по шкале «10 слов Лурии» - 1 попытка -3 слова, 2 попытка -4 слова, 3 попытка- 5 слов, 4 попытка- 4 слова, 5 попытка- 5 слов, отсроченное воспроизведение 3 слова.

Воспроизведение числовых рядов в прямом порядке – 5 чисел, воспроизведение числовых рядов в обратном порядке – 5 чисел. Эффективность работы по таблицам Шульте – 68,6 с.

Тест на кратковременную зрительную память.

№		Значение
1	Количество правильных ответов	3
2	Количество ошибок	0
3	Время поиска чисел	0:00:51

Струп-тест.

Время выполнения первого задания (t1)	157,9	с	
Время выполнения второго задания (t2)	104,0	с	
Время выполнения третьего задания (t3)	187,7	с	
Количество ошибок в первом задании (R1)	2		
Количество ошибок во втором задании (R2)	1		
Количество ошибок в третьем задании (R3)	7		
Общее время работы	449,6	с	
Интегральный показатель (Кинт)	0,85		Высокая интерференция

Оценка внимания.

№	Название шкалы	Значение	Ед.изм.	Интерпретация
1	Среднее значение времени реакции	333,2	мс	промежуточный тип
2	Устойчивость внимания	1,02		Устойчивость внимания обследуемого является средней
3	Концентрация внимания	1,00		Концентрация внимания респондента является низкой
Анализ ошибок				
12	Число ошибок опережения	1		
13	Число ошибок запаздывания	2		
14	Коэффициент точности Уиппла	0,96		Высокая точность

Опросник депрессивной симптоматики Бека

Общая продолжительность тестирования: 0:07:04

№	Название шкалы	Значение	Интерпретация
1	Когнитивно-аффективная субшкала	6	Умеренная выраженность симптомов
2	Субшкала соматизации	4	Умеренная выраженность симптомов

Суммарный балл: 10

Заключение: Наличие умеренно выраженных симптомов депрессии

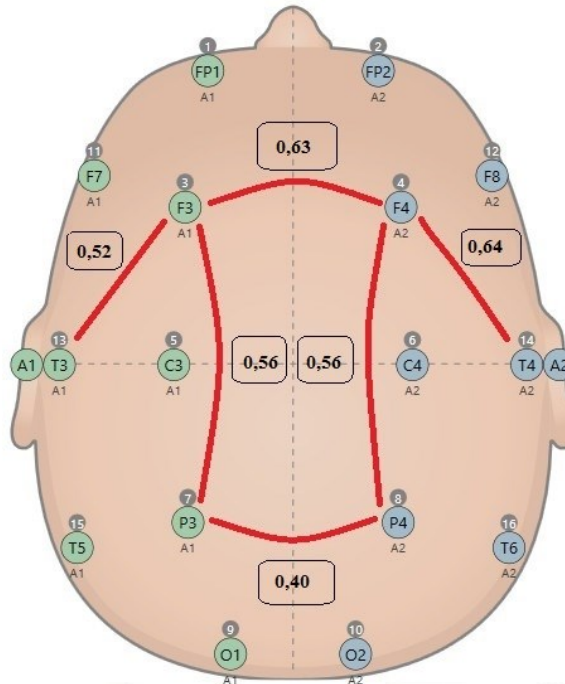
Вызванные потенциалы p300.

По оценке 2 трасс – амплитуда пика P300 3,2 мкВ, латентность пика P300 – 356 мс.

Оценка ЭЭГ.

Заключение: На ЭЭГ– эпилептиформные изменения в виде региональной активности пик-волна в левой височной области, регистрируемые при гипервентиляции.

Коэффициенты когерентности ЭЭГ.



Заключение нейропсихолога : пациент имеет нарушения зрительной памяти, снижение концентрации внимания, простой зрительно-моторной реакции и ошибки при выполнении задания, продолжительное время выполнение Струп-теста и низкую помехоустойчивость. Кроме того, обращают внимание наличие умеренной депрессии.

Нейрофизиологические изменения когнитивного вызванного потенциала проявляются: увеличением латентности пика P300 по сравнению с средним показателем в группе парциальных эпилепсий и пороговым значением 350 мс, коэффициент когерентности в лобно-теменных отведениях ниже порогового значения 0,66 мкВ².

Данный пример иллюстрирует, что на фоне, продолжительной длительности заболевания и монотерапии карбамазепином, у пациента имеются выраженные когнитивные нарушения и снижения уровня интеллектуального развития. Частые приступы ассоциированы с выявляемой интериктальной

эпилептиформной активностью. Нейрофизиологические показатели также находятся в зоне риска по формированию когнитивных нарушений.

Клинический пример 2.

Пациентка В. 22 года, пришла на плановый визит наблюдения в противоэпилептический кабинет. Наблюдается с диагнозом Миоклоническая эпилепсия Янца в течение 3 лет.

Оценена по критериям включения и исключения, предварительно соответствует все критериям участия в исследовании. Выдано на руки информированное согласие для участия в диссертационной исследовательской работе. У пациентки было достаточно времени для прочтения информированного согласия, на все вопросы были даны исчерпывающие ответы, в результате чего пациентка согласилась на участие в исследовании и подписала информированное согласие.

Предъявляет жалобы на вздрагивания рук в утренние часы, данные приступы возникают до 1 раза в неделю. В анамнезе за последний год – один генерализованный тонико-клонический приступ. Диагноз: Миоклоническая эпилепсия Янца. Длительность заболевания – 7 лет. МРТ – без патологии. Учащаяся ВУЗа, отнесена в группу умственного труда. Сопутствующих заболеваний не имеет. В лечении – Конвульсофин 1300 мг. сутки. Ниже приводятся результаты нейропсихологического тестирования.

Балл по шкале МоСА – 28.

Результаты тестирования по шкале «10 слов Лурии» - 1 попытка -6 слова, 2 попытка -7 слова, 3 попытка- 8 слов, 4 попытка- 8 слова, 5 попытка- 9 слов, отсроченное воспроизведение 7 слова.

Воспроизведение числовых рядов в прямом порядке – 7 чисел, воспроизведение числовых рядов в обратном порядке – 6 чисел. Эффективность работы по таблицам Шульце – 43,2 с.

1. Тест на кратковременную зрительную память.

№	Название шкалы	Значение
1	Количество правильных ответов	8
2	Количество ошибок	0
3	Время поиска чисел	0:00:54

2. Струп-тест.

№	Название шкалы	Значение	Ед. изм.	Градация
	Время выполнения первого задания (t1)	149,0	с	
	Время выполнения второго задания (t2)	107,2	с	
	Время выполнения третьего задания (t3)	139,3	с	
	Количество ошибок в первом задании (R1)	1		
	Количество ошибок во втором задании (R2)	0		
	Количество ошибок в третьем задании (R3)	0		
	Общее время работы	395,6	с	
	Интегральный показатель (Кинт)	0,09		низкая интерференция

3. Оценка внимания.

№	Название шкалы	Значение	Ед. изм.	Интерпретация
1	Среднее значение времени реакции	313,6	мс	промежуточный тип
2	Устойчивость внимания	1,06		Устойчивость внимания обследуемого является средней
3	Концентрация внимания	1,10		Концентрация внимания респондента является низкой, т.е. концентрация внимания до наступления утомления находилась на более низком уровне, чем в среднем в течение всего обследования.
Анализ ошибок				
12	Число ошибок опережения	0		
13	Число ошибок запаздывания	2		
14	Коэффициент точности Уиппла	0,97		Высокая точность

4. Опросник депрессивной симптоматики Бека

№	Название шкалы	Значение	Интерпретация
1	Когнитивно-аффективная субшкала	1	Отсутствие симптомов
2	Субшкала соматизации	1	Отсутствие симптомов

Суммарный балл: 2 - Отсутствие депрессивных симптомов

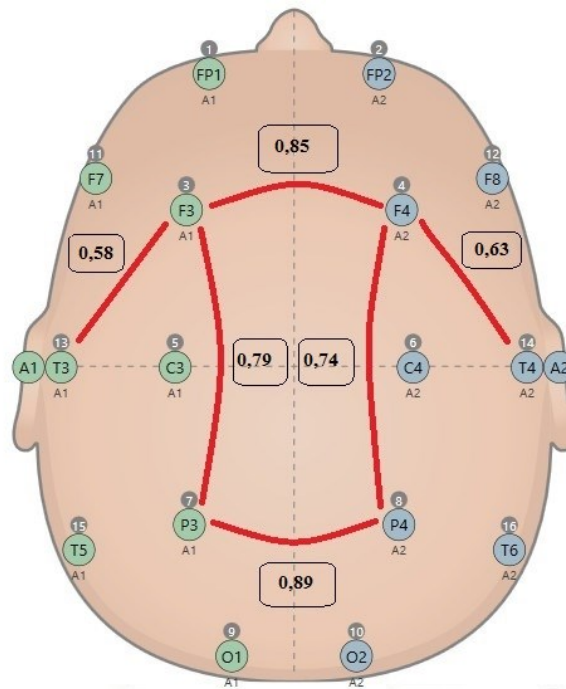
1. Вызванные потенциалы р300.

2. По оценке 2 трасс – амплитуда пика Р300 5,8 мкВ, латентность пика Р300 – 305 мс.

3. Оценка ЭЭГ.

Заключение: в текущей электроэнцефалографии патологических отклонений не отмечается.

Коэффициенты когерентности ЭЭГ.



Заключение нейропсихолога: У пациента наблюдается отсутствие нарушений зрительной памяти, но Помехоустойчивость по данным теста Струпа высокая, но имеет место увеличение времени работы с тестом выше среднего показателя. Устойчивость внимания средняя, концентрация внимания снижена. Депрессия отсутствует. Значение коэффициента когерентности в лобно-теменных отведениях не превышают пороговые значения. Значение латентности пика P300 не превышает пороговое значение.

Данный пример иллюстрирует иной когнитивный профиль, у пациента с миоклонической эпилепсией Янца. Общий когнитивный профиль благоприятный, в условиях лечения препаратами вальпроевой кислоты. В то же время есть изменений отдельных функций – увеличение времени выполнения теста Струпа и низкая концентрация внимания.