

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

На правах рукописи

УДК:616.853.001:615.45

ГАФФАРОВ ИЛХОМЖОН АБДУГАНИ УГЛИ

**«Медикаментозная терапия когнитивных нарушений
у больных с посттравматической эпилепсией»**

Специальность 5А510109 неврология

**Магистерская диссертация
на соискание академической степени магистра**

Научный руководитель:

д.м.н. С.З.Хакимова

Самарканд - 2014

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|--|--------------|
| ВВЕДЕНИЕ | 5-7 |
| Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ | 8-24 |
| 1.1 Вопросы патогенеза, диагностики и лечения посттравматической эпилепсии | 10-20 |
| 1.2. Нейропротективная коррекция когнитивных расстройств | 19-25 |
| Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ | 26-38 |
| 2.1. Общая характеристика обследованных больных | 26-29 |
| 2.2. Методы исследования: | 29-38 |
| 2.2.1. Клинико-неврологическое обследование обследованных больных | 29-30 |
| 2.2.2. Методы оценки когнитивных функций | 30-36 |
| 2.2.3. Электроэнцефалография | 36-37 |
| 2.2.4. Методы статистической обработки | 37-38 |
| Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ | 39-72 |
| 3.1. Клинико-неврологическая симптоматика | 39-43 |
| 3.2. Состояние общего психического статуса у обследованных | 43-60 |
| 3.3. Особенности сенсомоторных реакций и внимания | 60-64 |
| 3.4. Особенности когнитивных расстройств больных посттравматической эпилепсией в зависимости от принимаемого антиэпилептического препарата | 64-67 |
| 3.5. Функциональное состояние головного мозга по данным электроэнцефалографии | 67-72 |
| Глава 4. ДИНАМИКА КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ НА ФОНЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ | 73-79 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 80-89 |

| | |
|----------------------------------|---------------|
| ВЫВОДЫ | 90 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ | 91 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | 92-106 |

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

| | | |
|-------------|---|---|
| АЭП | - | антиэпилептический препарат |
| ВЧГ | - | внутричерепная гипертензия |
| ЗМА | - | задняя мозговая артерия |
| КР | - | когнитивные расстройства |
| КТ | - | компьютерная томография |
| ЛСК | - | линейная скорость кровотока |
| МКБ | - | международная классификация болезней |
| ОА | - | основная артерия |
| ОНМК | - | острое нарушение мозгового кровообращения |
| ПИ | - | пульсационный индекс |
| ПМА | - | передняя мозговая артерия |
| ПТЭ | - | посттравматическая эпилепсия |
| ПЭ | - | посттравматическая энцефалопатия |
| ПЭП | - | противоэпилептический препарат |
| СМА | - | средняя мозговая артерия |
| СМЖ | - | спинномозговая жидкость |
| СПО | - | состояние после операции |
| УКР | - | умеренные когнитивные расстройства |
| ЦНС | - | центральная нервная система |
| ЧМТ | - | черепно-мозговая травма |
| ЭЭГ | - | электроэнцефалография |
| FAB- | - | frontal assessment battery |
| ILAE | - | International League Against Epilepsy |
| IQ | - | Intellectual Quality |
| MMSE | - | Mini Mental State Examination |

ВВЕДЕНИЕ

Клиническое и социальное значение черепно-мозговой травмы (ЧМТ) определяется как частотой, составляя 30-40% всех травм мирного времени, так и многообразием ее последствий различной тяжести [66, 83, 89, 117, 139]. В настоящее время различные аспекты отдаленных последствий травмы головного мозга остаются актуальными как для неврологов, нейрохирургов, психиатров, так и для врачей многих других специальностей. Это обусловлено тем, что одним из наиболее частых последствий черепно-мозговой травмы является посттравматическая эпилепсия (ПТЭ) [54, 62, 64, 133, 135,].

ПТЭ можно характеризовать как один из вариантов последствий ЧМТ с ведущим эпилептическим синдромом, что проявляется, соответственно, систематически повторяющимися эпилептическими приступами, чаще всего судорожного характера. Говоря об особенностях клинических проявлений и течения ПТЭ, следует отметить, что в первую очередь их определяет место эпилептического синдрома в структуре последствий ЧМТ: является он единственным, ведущим или всего лишь одним из слагаемых сложного комплекса неврологических нарушений - последствий перенесенной ЧМТ. Существенную роль при этом играет выраженность сопутствующих эмоционально-волевых и интеллектуально-мнестических расстройств [20, 23, 28, 138].

В последние годы увеличивается количество публикаций, посвященных исследованию когнитивных функций при различных неврологических заболеваниях [6, 62, 134]. Проблема нарастания когнитивного дефицита рассматривается в тесной связи с прогрессированием патологического процесса, в том числе и при симптоматических формах эпилепсии у взрослых [70, 72, 55, 140].

Сегодня когнитивные нарушения уже не являются абсолютно некурабельным состоянием. В большинстве случаев современные методы симптоматической и патогенетической терапии позволяют добиться клинического улучшения или временной стабилизации состояния и повысить качество

жизни пациента и его родственников [1, 3, 43, 80, 89]. При этом чрезвычайно важной является своевременная диагностика и как можно более раннее начало терапии когнитивных расстройств. В настоящее время, к сожалению, существует серьезная проблема запоздалой диагностики когнитивных нарушений, нередко только на этапе тяжелой деменции, когда терапевтическая возможность уже невелика.

Раннее выявление лиц, у которых в последующем может развиваться деменция, является одним из наиболее актуальных направлений исследований в эпилептологии. Важность исследования когнитивных расстройств очевидна и обусловлена тем, что своевременное выявление этих нарушений, несомненно, повышает качество жизни больных и расширяет возможности терапевтического воздействия, которое в идеале может отсрочить или даже предотвратить наступление социальной дезадаптации.

Анализ литературы показало, что в последние десятилетия изучались вопросы, связанные с клинической симптоматикой, патогенезом, предикторами развития и факторами риска, диагностикой посттравматической эпилепсии [12, 13, 62, 87, 124, 135]. Работы, описывающие патологию высшей нервной деятельности при эпилепсии, прежде всего касаются грубых личностных и интеллектуально - мнестических нарушений [7, 81, 120]. Вместе с тем, вопросы оценки когнитивных функций, их своевременной медикаментозной коррекции при посттравматической эпилепсии в литературе освещены недостаточно и имеют противоречивый характер.

Цель исследования:

Изучение особенностей когнитивных и клиничко-нейрофизиологических нарушений у больных с посттравматической эпилепсией, принципы их терапии.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности когнитивных нарушений у больных посттравматической эпилепсией в зависимости от длительности заболевания и характера противосудорожной терапии.

2. Изучить особенности эмоциональных расстройств у больных посттравматической эпилепсией и их взаимосвязь со степенью когнитивного дефицита.
3. Изучить динамику когнитивных, эмоциональных и нейрофизиологических изменений на фоне комплексной медикаментозной терапии.

Научная новизна:

Впервые исследованы когнитивные нарушения при посттравматической эпилепсии в зависимости от тяжести черепно-мозговой травмы, частоты и типов припадков, длительности заболевания и характера принимаемого противосудорожного препарата. Впервые изучена взаимосвязь когнитивных и эмоциональных (тревожных) расстройств, а также доказаны тендерные (половые) различия эмоциональной сферы у больных посттравматической эпилепсией. Впервые изучены особенности церебральной гемодинамики у больных посттравматической эпилепсией. Показана зависимость степени когнитивного дефицита от состояния биоэлектрической активности коры головного мозга. Разработаны рекомендации к тактике лечения когнитивных нарушений у больных посттравматической эпилепсией.

Апробация работы.

Материалы диссертационной работы доложены в учебно-практической конференции на тему: «Медикаментозная терапия когнитивных нарушений у больных с посттравматической эпилепсией» (19 февраля 2013г).

Утверждение темы 15.03.2013 на кафедральном совещании и на факультетском совещании лечебного, стоматологического и ВМД факультетов 15.03.2013. Апробация магистерской диссертации на кафедральном заседании (21.10.2013), на межкафедральном заседании (02.11.2013) на кафедре Неврологии и курсом ФУВ с участием кафедры психиатрии, каф. Пропедевтики внутренних болезней СамГос МИ.

Публикации: по теме работы опубликовано 3 статьи.

Объем и структура диссертации. Магистерская диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результа-

тов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций и списка литературы.

Объем работы состоит из 106 страниц компьютерного текста, иллюстрированной 28 таблицами и 2 рисунками. Указатель литературы включает 142 источников, в том числе 90 русскоязычных и 52 иностранных авторов.

Глава 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. Вопросы патогенеза, диагностики и лечения посттравматической эпилепсии

Отдаленные последствия черепно-мозговых травм (ЧМТ) занимают значительное место в структуре неврологической заболеваемости. Проблема последствий нейротравмы в ее социальном и медицинском аспектах останется актуальной во все последующие эпохи жизни человечества [12, 33, 44, 60, 71, 85, 86, 126, 130, 131]

Отдаленный период ЧМТ определяется как этап клинического выздоровления либо максимума восстановления нарушенных функций или же, как период возникновения и прогрессирования «запущенных» травмой патологических процессов [17, 66, 75, 98, 100, 109, 126, 141]. Пластическая и энергетическая перестройка после ЧМТ требует долгих лет, исходом которых является сосуществование двух противоположных направлений процесса: дегенеративно-деструктивного и регенеративно-репаративного.

Согласно современным представлениям последствия ЧМТ - состояние полифакторное. Клинические проявления отдаленных последствий ЧМТ возникают в результате сложных патоморфологических, патофизиологических механизмов. Среди многочисленных эндогенных и экзогенных факторов, определяющие формирование и клиническое течение последствий ЧМТ, а также социально-трудовой прогноз заболевания, доминирующее место занимают такие факторы как: сосудистый фактор, нарушение ликвородинамики, изменение продукции спинномозговой жидкости (СМЖ) и ее резорбции, пролиферативные изменения мозговых оболочек и другие [14, 75, 98, 108, 124, 126].

Общепризнанной классификации последствий ЧМТ в настоящее время не существует. Сложность создания подобной классификации, отражающей соотношение между характером патологического процесса и его клиническими проявлениями, заключается в том, что различные патоморфологиче-

ские процессы могут проявляться сходными клиническими синдромами и симптомами. По мнению ряда авторов причиной отсутствия единой классификации служит то обстоятельство, что в ряде случаев одинаковые патоморфологические и патофизиологические изменения, возникающие в отдаленном периоде ЧМТ, могут проявляться различными клиническими синдромами, а сходные клинические синдромы в свою очередь могут быть обусловлены различными патологоанатомическими и патофизиологическими процессами [28, 69, 73, 98, 141].

В связи с этим неудивительно, что основы современной классификации острого периода ЧМТ были заложены более 200 лет назад, а классификация ее последствий еще только разрабатывается. Она не представлена в МКБ-10 и зарубежных руководствах по ЧМТ [84]. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) состояния, возникающие после ЧМТ, обозначены термином «посткоммоционный (или постконтузионный) синдром», что указывает на наличие когнитивных, эмоциональных и поведенческих нарушений. Для обозначения этого состояния некоторые авторы предлагают использовать термин «травматическая болезнь головного мозга» (ТБГМ) или «травматическая энцефалопатия». По их мнению, это понятие указывает на новое функциональное состояние центральной нервной системы, развившееся вследствие ЧМТ [55, 103, 127]. Л. Б. Лихтерман [71] выделил 3 периода в течение ТБГМ: острый (от 2 недель до 10 недель); промежуточный (от 2 месяцев до 6 месяцев); отдаленный период - при клиническом выздоровлении до двух лет, при прогрессивном течении ЧМТ не ограниченно. Кроме того, были выделены базисные посттравматические, неврологические синдромы, отражающие как системный, так и клинико-функциональный характер процесса. Широкий применяемый синдромальный подход к классификации в определенной мере себя оправдывает, однако не отражает патогенетические особенности формирования последствий ЧМТ и их динамику [37, 93, 113, 123]. Предложено также вернуться к понятию «травмати-

ческая энцефалопатия» с указанием степени ее тяжести и максимальной расфигуровкой клинических проявлений [12, 60, 99].

В настоящее время различные аспекты отдаленных последствий травмы головного мозга остаются актуальными как для неврологов нейрохирургов, психиатров, так и для врачей многих других специальностей. Это обусловлено тем, что одним из наиболее частых последствий черепно-мозговой травмы (ЧМТ) является посттравматическая эпилепсия (ПТЭ), как правило, развивающаяся в сроки от 3 до 18 месяцев от момента травмы, полученной впервые или повторно. Во всем мире черепно-мозговая травма является основной идентифицированной причиной симптоматической эпилепсии в молодом возрасте [18, 76, 111, 112, 132, 142].

Однако термин «посттравматическая эпилепсия» не раскрывает всего многообразия эпилептических состояний, связанных с перенесенной ЧМТ, принципиально различных по механизмам развития и прогнозу. До настоящего времени они не имеют точного общепринятого терминологического определения, а закономерности их формирования во многом остаются неясными. Диагноз ПТЭ, основанный только на установлении временной связи между перенесенной ЧМТ и возникшим вслед за ней эпилептическими приступами, нередко вызывает обоснованные сомнения. Уже сам по себе этот факт создает почву для разногласий в определении распространенности и интерпретации посттравматических эпилептических припадков. Среди специалистов имеются значительные расхождения и во взглядах на оптимальные пути лечения и профилактики посттравматических эпилептических припадков [82, 89, 90, 130, 140].

Безусловно, развитие ПТЭ серьезно осложняет жизнь пострадавших и имеет как медицинские, так и социально-психологические последствия. В то же время длительный прием антиэпилептических препаратов сопряжен с риском побочных эффектов, финансовыми затратами и сам по себе может стать причиной затяжной психологической дезадаптации пострадавших. Еще недавно целесообразность длительного приема антиэпилептических препара-

тов после перенесенной ЧМТ с целью профилактики ПТЭ не вызывала сомнений, однако сейчас обоснованность и эффективность таких рекомендаций требует детального рассмотрения с позиций доказательной медицины [11, 15, 29, 50].

Пусковым моментом развития ПТЭ чаще являются очаги первичного повреждения, возникающие преимущественно в лобно-височных отделах мозга. Морфологические изменения в зоне эпилептического очага варьируют от ультраструктурных до грубых спаечно-рубцовых зон. Однако наличие такого очага травматического повреждения головного мозга нельзя считать достаточным для эпилептического синдрома. В значительной мере трансформация первичных повреждений в эпилептический очаг с его специфическими клиническими проявлениями определяется результирующими комплексом факторов ЧМТ, приводящими к подавлению активирующих и усилению деятельности синхронизирующих систем мозга. Об этом, в частности, свидетельствует тот факт, что формирование посттравматической эпилепсии сопровождается у больных специфичным изменением структуры сна, выражающимся в значительном увеличении продолжительности медленных фаз, а также в нарушении их распределения по циклам [77, 85, 110].

Посттравматическая эпилепсия составляет 5% от всех случаев эпилепсии и более 20% случаев симптоматической эпилепсии [125]. Следует различать посттравматическую эпилепсию и посттравматические приступы. Приступы, возникающие в первые 24 часа после травмы головы, называют немедленными, в течении первой недели - ранними, возникшие через неделю - поздними [136, 141]. По данным Pagni S.A. et al. (228) частота ранних посттравматических приступов составляет 3-5%, поздних - 8-9%. Поздние посттравматические приступы характеризуются высокой повторяемостью пароксизмов. Приблизительно от 12 до 23 людей с посттравматической эпилепсией испытывают первый приступ в течение первых 12 месяцев после травмы головного мозга и более чем 75% - в конце второго года после ЧМТ. Риск развития ПТЭ повышается в случае наличия в анамнезе ранних посттравма-

тических приступов [137]. Поскольку многие из факторов риска для ПТЭ и ранних посттравматических приступов одни и те же, неизвестно, является ли возникновение ранних посттравматических приступов фактором риска для развития ПТЭ. Однако, даже независимо от других общих факторов риска, при наличии ранних посттравматических приступах было обнаружено увеличение риска развития ПТЭ более чем на 25% [101, 121, 128].

ПТЭ можно характеризовать как один из вариантов последствий ЧМТ с ведущим эпилептическим синдромом (поздними посттравматическими эпилептическими припадками), что проявляется, соответственно, систематически повторяющимися эпилептическими приступами, чаще всего судорожного характера. Критическим сроком для появления поздних посттравматических приступов и формирования ПТЭ считают первые 18 месяцев после травмы. В 80% случаев ПТЭ проявляется в первые два года после травмы [3, 33, 116, 122]. В течение последующих пяти лет риск возникновения припадков постепенно снижается и приближается к популяционным значениям. Довольно уязвим в диагностике ПТЭ один из главных аргументов - появление первого эпилептического припадка спустя некоторое время после перенесенной травмы. Далеко не всегда диагноз посттравматической симптоматической эпилепсии имеет однозначное и убедительное клинко-патогенетическое и топическое обоснование. Полное соответствие очагового неврологического дефицита, локализации структурных изменений мозговой ткани и оболочек вследствие перенесенной ЧМТ (КТ - или МРТ - данные), очага эпилептической активности на ЭЭГ и соответствующих данной локализации поражения парциальных или вторично-генерализованных приступов наблюдается далеко не у всех пациентов.

Проведены многочисленные исследования для выявления факторов риска посттравматической эпилепсии (ПТЭ). К факторам риска относится возраст. ПТЭ встречается у 10% детей и 16-20% взрослых после тяжелой ЧМТ. Лица старше 65 лет имеют больший риск развития эпилепсии после

ЧМТ. Ранние посттравматические приступы наблюдаются чаще в детском возрасте до 5 лет. Заболеваемость ПТЭ выше среди мужчин [109, 114, 119].

Заболеваемость ПТЭ зависит от тяжести ЧМТ: чем тяжелее ЧМТ, тем выше вероятность развития ПТЭ. Риск развития эпилепсии у лиц, перенесших легкую ЧМТ, в 1,5 раза выше, чем у здоровых лиц. По некоторым оценкам, по меньшей мере, половина людей, страдающих от тяжелых ЧМТ, имеют ПТЭ. По другим данным, риск развития ПТЭ составляет всего 15-20% после тяжелых ЧМТ. Развитие ПТЭ спустя 30 лет после ЧМТ возможно у 2,1% после легких ЧМТ, у 4,2% после умеренных и у 16,7% после тяжелых ЧМТ [2, 9, 96, 137, 140, 131, 132].

У 30% пациентов, перенесших удаление костных отломков, ранние посттравматические приступы, внутримозговые и субдуральные гематомы в связи с ЧМТ развивается ПТЭ. Высокий риск для развития ПТЭ имеют повторные хирургические вмешательства, церебральный отек, внутричерепные гематомы, интракраниальное кровоизлияние, ушиб головного мозга, тяжелые повреждения, вдавление костных фрагментов. Субдуральные гематомы придают более высокий риск ПТЭ, чем эпидуральные гематомы, из-за большего повреждения тканей мозга [135, 137, 138, 139].

Кроме того, риск развития ПТЭ определяется локализацией травматического повреждения головного мозга: при ушибе мозга в одной из лобных долей риск развития ПТЭ составляет 20%, в одной из теменных долей - 19%, в височной доле - 16%, при ушибах в обоих полушариях риск развития ПТЭ - 26% для лобных долей, 66% - теменных и 31% - для височных [134, 142].

Более высокую вероятность развития эпилепсии в отдаленном периоде травмы определяют следующие факторы: длительное коматозное состояние больного (более 24 часов); повреждение моторной области полушария мозга, медиобазальных отделов лобной и височной долей мозга; развитие внутричерепной гематомы; наличие вдавленных переломов черепа, проникающих огнестрельных ранений; наличие приступов в течение 2-3 недель острого периода травмы; перинатальная патология и злоупотребление алко-

голем в анамнезе. Таким образом, опасность представляют все варианты грубого очагового травматического поражения мозга в сочетании со специфическим анамнезом. Информативность данных ЭЭГ - обследования в определении прогноза развития ПТЭ невелика [35, 115, 118, 120].

Генетическая предрасположенность может играть определенную роль в развитии ПТЭ, субъекты с APOE-ε4 аллелем могут быть подвержены более высокому риску ПТЭ, NP2-2 аллель гаптоглобина может быть другим генетическим фактором риска [121].

В литературе описаны несколько гипотез развития посттравматических приступов. В период между черепно-мозговой травмой и наступлением эпилепсии поврежденные клетки головного мозга могут формировать новые синапсы и аксоны, претерпевать апоптоз или некроз. Кроме того, особо уязвимое положение областей коры, гиппокампа может привести к ПТЭ. Кровь, скопившаяся в мозге после травмы, может привести к повреждению тканей мозга и тем самым быть причиной эпилепсии. Продукты, которые образуются в результате распада гемоглобина крови, могут быть токсичными для тканей мозга [135, 140]. Согласно "железной гипотезе" ПТЭ возникает в результате повреждения кислородом свободных радикалов, образований, которые катализируются из железа в крови [132]. В экспериментах на крысах показано, что эпилептические приступы могут быть произведены путем инъекции железа в мозг. Железо катализируется, образуя гидроксильные радикалы [135], которые повреждают клетки мозга при перекисном окислении липидов в мембранах. ЧМТ может привести к чрезмерному освобождению глутамата и других нейротрансмиттеров [100]. Это чрезмерное освобождение глутамата может привести к эксайтотоксичности - повреждение клеток мозга через активацию биохимических рецепторов, которые связывают и реагируют на раздражение нейромедиаторов. Сверхактивация глутаминовых рецепторов приводит к повреждению нейронов, образованию свободных радикалов. Эксайтотоксичность является возможным фактором в развитии ПТЭ и может привести к формированию хронического эпилептогенного фокуса [105, 107].

Приступы, которые происходят вскоре после ЧМТ, могут реорганизовать нейронные сети и вызвать приступы, позднее происходящие постоянно и спонтанно. Гипотеза «разжигания» предполагает, что новые нервные связи образуются в головном мозге и вызывают повышение возбудимости, и эта реорганизация нейронной сети может сделать их более возбудимыми. Нейроны, которые находятся в состоянии чрезмерного возбуждения вследствие травм, могут создать эпилептический очаг в головном мозге, что приводит к судорогам. Кроме того, увеличение возбудимости нейронов может сопровождаться потерей тормозных нейронов, приводящее к развитию ПТЭ [94, 127, 128].

Ранние приступы, вероятнее всего, отличаются от поздних по патогенезу. Поздние посттравматические приступы являются неспровоцированными, тогда как ранние посттравматические приступы являются результатом прямого воздействия на головной мозг, острой реакцией кортикального поражения головного мозга [97, 106]. Степень гидроцефалии и гипоперфузии в теменной доле является значительным риском для развития поздних посттравматических приступов. Локальная тканевая деструкция является важным фактором в предсказании развития поздних посттравматических приступов [91, 137].

Для диагноза ПТЭ должно быть два и более неспровоцированных приступа. Необходимо подчеркнуть, что возникновение одного или нескольких поздних посттравматических эпилептических приступов само по себе еще не означает формирования ПТЭ. Дело в том, что примерно у 20% пациентов с поздними посттравматическими эпилептическими припадками наблюдается один единственный приступ, что не позволяет отнести подобные случаи к ПТЭ. У половины пострадавших с поздними посттравматическими эпилептическими приступами их бывает три или меньше, после чего наступает спонтанная ремиссия.

Как и при других формах эпилепсии, приступы в ПТЭ могут быть парциальными или генерализованными, которые часто сочетаются. Каждый

третий пациент с ПТЭ имеет парциальные приступы, которые могут быть простыми и комплексными. При простых парциальных приступах уровень сознания без изменений, тогда как при комплексных парциальных приступах уровень сознания ослаблен. При генерализованных приступах они имеют начало как парциальные, и потом распространяются и становятся генерализованными [92]. Большинство ранних посттравматических приступов парциальные, тогда как большинство поздних посттравматических приступов - первично или вторично-генерализованные [95].

Электроэнцефалографические данные не имеют несомненной связи с ранними или поздними посттравматическими приступами. Электроэнцефалография (ЭЭГ) является инструментом, используемым для диагностики приступов, но большая часть пациентов с ПТЭ могут не иметь абнормальных "эпилептиформных" ЭЭГ, свидетельствующих об эпилепсии. В одном из исследований, примерно у пятой части людей, которые имели нормальные ЭЭГ, через три месяца после ЧМТ развилась ПТЭ. Однако, несмотря на то, что ЭЭГ не является достаточно информативной для прогнозирования развития ПТЭ, она может быть полезна для определения локализации эпилептического очага, использования в случае решения отмены противоэпилептических препаратов [4, 10, 18, 135]. Данные МРТ и КТ необходимы для выявления анатомических структурных поражений после травмы головы. Однако они часто не дают возможности определения эпилептического очага [21, 101, 135].

Для постановки диагноза посттравматической эпилепсии должна быть связь приступов с ЧМТ и необходимо исключить приступы, обусловленные другими факторами, в том числе дисбалансом жидкости и электролитов, гипоксией, ишемией, отменой алкоголя. Таким образом, эти факторы должны быть исключены в качестве причины приступов у людей с ЧМТ до диагностики ПТЭ [140].

ПТЭ обычно трудно поддается лечению лекарственной терапией и противоэпилептические препараты (ПЭП) полностью предотвращают при-

ступы только у 35% больных с ПТЭ [90, 104]. Для лечения ПТЭ часто используются: карбамазепин и вальпроаты, также фенитоин, клоназепам, фенобарбитал, примидон, этосуксимед. При рандомизированном контролируемом исследовании была выявлена одинаковая эффективность фенитоина, вальпроата натрия, карбамазепина, фенобарбитала при лечении больных с ПТЭ [135]. Пациенты с ПТЭ, резистентные к лечению ПЭП, могут пройти операцию по удалению эпилептогенного фокуса [102]. При наличии нескольких эпилептогенных очагов, при невозможности их локализовать, при неэффективности лекарственной терапии еще одним вариантом для лечения ПТЭ является стимуляция блуждающего нерва. Противосудорожные препараты, такие как топирамат, прегабалин, ламотриджин, показали перспективы в лечении ПТЭ. Существует также заинтересованность в поиске более прогрессивных ПЭП, потенциально влияющих на эпилептогенез и обладающих нейропротективным действием [135].

Пациенты после ЧМТ могут оставаться с более высоким риском развития приступов, чем в общей популяции, даже спустя десятилетия после ЧМТ [91, 133, 141]. Неизвестно, как предсказать, у кого разовьется эпилепсия после ЧМТ. Предупреждение ПТЭ предусматривает предотвращение ЧМТ в целом [90, 135]. Еще недавно длительный прием антиэпилептических препаратов после перенесенной ЧМТ с целью профилактики ПТЭ являлся стандартной распространенной рекомендацией. В исследованиях последних лет показано, что длительное профилактическое применение антиэпилептических средств в остром периоде ЧМТ не снижает вероятность развития в дальнейшем ПТЭ и с этих позиций, без учета дополнительных факторов и особенностей травмы, является нецелесообразным. В то же время их назначение в остром периоде травмы (особенно в первые 7 дней) достоверно уменьшает опасность развития ранних эпилептических приступов и может быть рекомендовано на протяжении 1-2 недель для лиц с высоким эпилептическим риском (при развитии внутричерепных гематом, при проникающих и огнестрельных черепно-мозговых ранениях, очаговых геморрагических уши-

бах, вдавленных переломах черепа, злоупотреблении алкоголем и эпилептических припадках в анамнезе). Очевидно и то, что антиэпилептические препараты эффективны и необходимы при возникновении ранних эпилептических приступов. И хотя исходы ЧМТ (летальность, ограничение дееспособности) при этом существенно не меняются [79], такую рекомендацию можно считать оправданной. При этом развитие первого и единственного эпилептического припадка, возможно посттравматического генеза, является поводом для соответствующего обследования и наблюдения, но еще не для назначения антиэпилептической терапии. Профилактическое использование кортикостероидов также не препятствует развитию ПТЭ. Для профилактики ПТЭ рекомендуют и d-токоферол. Прогноз при эпилепсии в связи с травмой хуже, чем при криптогенной эпилепсии.

Говоря об особенностях клинических проявлений и течения ПТЭ, следует отметить, что в первую очередь их определяет место эпилептического синдрома в структуре последствий ЧМТ: является он единственным, ведущим или всего лишь одним из слагаемых сложного комплекса неврологических нарушений - последствий перенесенной ЧМТ. Существенную роль при этом играет выраженность сопутствующих эмоционально-волевых и интеллектуально-мнестических расстройств.

1.2. Нейропротективная коррекция когнитивных расстройств

При оценке эффективности лечения эпилепсии врач должен учитывать не только клинические изменения проявлений заболевания, но и их влияние на социальную и психологическую адаптацию пациента в обществе. У больных эпилепсией неудовлетворенность качеством жизни наблюдается значительно чаще, чем у здоровых лиц, поэтому повышение его уровня относится к основным целям лечения. Более того, в настоящее время при наличии достаточно большого арсенала лекарственных средств, позволяющих контролировать заболевание у большинства больных, обеспечение высокого

уровня качества жизни выходит на лидирующие позиции среди целей терапии. Одной из серьезных проблем, связанных с дезадаптацией больных эпилепсией, является наличие когнитивных нарушений даже при значительном урежении частоты приступов.

Наряду с методами специфической терапии с 80-годов XX века в неврологической практике при когнитивных нарушениях самой различной этиологии и выраженности широко применяются так называемые ноотропные препараты [6, 9, 17, 27, 30, 128].

Ворониной Т.А. и Середениным С.Б. [22] было предложено разделить все препараты с ноотропным действием на две большие группы: с доминирующим мнестическим эффектом и смешанного действия с широким спектром эффектов ("нейропротекторы"). Первая группа включает рацетамы (пирацетам, анирацетам, фенотропил и др.), препараты, усиливающие синтез ацетилхолина и его выброс (лецитин, производные аминопиридина и др.), агонисты холинэргических рецепторов (оксотреморин), ингибиторы ацетилхолинэстеразы (физостигмин, ипидакрин, галантамин, ривастигмин и др.), препараты со смешанным механизмом действия (Инстенон) и т.д. Группа нейропротекторов объединяет активаторы метаболизма (Актовегин и др.), вазодилататоры (винпоцетин, ницерголин и др.), антагонисты кальция (циннаризин и др.), антиоксиданты (мексидол и др.) и вещества, влияющие на систему гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) - Пантогам и др.

Одной из наиболее перспективных в плане терапевтических возможностей разработок ноотропных препаратов последних десятилетий является Фенотропил (N-карбамоил-метил-4-фенил-2-пирролидон). Фенотропил был синтезирован отечественными учеными в конце 70-х годов XX века и в течение длительного времени использовался исключительно в космической медицине в качестве препарата, позволяющего космонавтам преодолевать высокие нагрузки космического полета. В последние два года препарат стал широко применяться в клинической практике, в том числе для терапии когнитивных нарушений различной этиологии [6, 10].

Проведено множество исследований (как на животных, так и клинических) по изучению фармакокинетики и фармакодинамики Фенотропила, его активности, безопасности, выявлению и оценке дополнительных эффектов. Помимо выраженного антиамнестического действия, Фенотропил оказывает психостимулирующее, антигипоксическое, анксиолитическое, противосудорожное, анальгетическое, антидепрессивное, вегетостабилизирующее, вазоактивное действия. Препарат малотоксичен, легко проникает через гематоэнцефалический барьер, его эффекты развиваются с однократного приема. Фенотропил не обладает эмбриотоксичностью, мутагенными и канцерогенными свойствами. В экспериментах на животных снижает рост спонтанных злокачественных опухолей. Фенотропил не вызывает привыкания, зависимости и синдрома отмены [4, 5, 67, 116].

Таким образом, широкий спектр фармакологической активности и механизм действия Фенотропила послужили основой для его успешного клинического применения. Фенотропил показан для использования как у здоровых лиц, так и у людей с различными заболеваниями ЦНС.

У здоровых людей Фенотропил применяется для повышения умственной и физической активности, а также устойчивости организма к экстремальным воздействиям [21, 79, 104].

К настоящему времени накоплен положительный опыт использования Фенотропила у лиц с сосудистыми заболеваниями ЦНС. На фоне приема Фенотропила отмечена достоверная положительная динамика неврологических проявлений: уменьшение парезов, нарушения чувствительности, координации и когнитивных нарушений в остром и восстановительных периодах инсульта. Применение Фенотропила открывает новые перспективы социально-трудовой реабилитации больных с дисциркуляторной энцефалопатией [11, 14, 26, 110, 115].

Фенотропил занимает очень важное место в составе комплексного лечения черепно-мозговых травм. По результатам ряда работ показано, что под действием препарата наблюдались лучшие показатели памяти, внимания и

интеллектуальных возможностей, произошло значительное снижение аффективных расстройств и выраженности патологических сомато-вегетативных проявлений, полностью регрессировал тревожный компонент, повысился фон настроения, исчезли суточные колебания настроения и суицидальные тенденции, восстанавливались утраченные социальные связи [97, 123].

Кроме того, получены положительные результаты при применении фенотропила у больных с астеническим синдромом и при синдроме хронической усталости [5, 62].

Характерной особенностью Фенотропила, отличающей его от других ноотропов, является наличие противосудорожного действия, что подтверждено экспериментальными исследованиями на животных. Уточнение всех механизмов противосудорожного действия, подбор доз для лечения больных с эпилепсией и определение места Фенотропила в ряду антиконвульсантов - задачи последующих клинических исследований. Но уже сейчас данная особенность позволяет применять его у пациентов с симптоматической эпилепсией, ЧМТ, начиная с острого периода [4, 6, 97, 116] .

Таким образом, Фенотропил обладает рядом преимуществ перед другими ноотропами в связи с уникальным спектром его нейрпсихотропных эффектов и механизмов действия, с более выраженной активностью и скоростью наступления положительного результата лечения при сравнительно низких терапевтических дозах. Все это дает возможность повысить качество жизни здоровых людей и пациентов с патологией ЦНС.

Уже многие годы в медицинской практике достаточно широко применяется оригинальный отечественный препарат Пантокальцин - кальциевая соль гопантеновой кислоты, одного из природных гомологов пантотеновой кислоты, в которой b-аланин замещен на g-аминомасляную кислоту (ГАМК). В отличие от ГАМК гопантеновая кислота благодаря присутствию в ее молекуле пантоильного радикала хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер и оказывает выраженное воздействие на функциональную активность ЦНС [57, 61].

Уникальность Пантокальцина, выделяющая его среди других ноотропов, состоит в том, что наряду с нейрометаболическим эффектом этот препарат оказывает антигипоксическое (снижение потребности нейронов в кислороде в условиях гипоксии), нейропротективное (повышение устойчивости нервных клеток к воздействию неблагоприятных факторов различного генеза) и противоэпилептическое действия [7, 34, 120].

С учетом разнообразия оказываемых им фармакологических действий, Пантокальцин" обладает широким спектром клинического применения при лечении неврологических и психических заболеваний как изолировано, так и в комбинации с другими препаратами. При этом, учитывая продолжительность лечения, а также возраст пациентов, препарат должен быть низкотоксичным и иметь малое число побочных эффектов. Пантокальцин" обладает всеми этими свойствами и рекомендован к применению у данной категории детей и подростков.

В неврологии Пантокальцин активно используется при цереброваскулярной патологии, занимающей второе место в ряде главных причин смертности в мире (после ишемической болезни сердца) и являющейся ведущей причиной инвалидизации в экономически развитых странах. Кроме того, Пантокальцин широко используется на начальных стадиях деменции сосудистого происхождения (постинсультная деменция, мультиинфарктная деменция, синдром Бинсвангера, лакунарное состояние) и дегенеративного происхождения (болезнь Альцгеймера, деменция с тельцами Леви, фронтотемпоральная деменция), также в составе комплексной терапии [56, 120].

На сегодняшний день накоплен достаточно большой опыт клинического применения Пантокальцина в детской практике. Причем был проведен ряд исследований продемонстрировавших его эффективность при задержке психического, моторного и речевого развития, умственной отсталости различной этиологии, нейроциркуляторной дисфункции на резидуально-органическом фоне, ночном энурезе, последствиях перинатальной энцефалопатии и различных по генезу энцефалопатии (постгипоксической, посттравматиче-

ской, соматогенной), детском церебральном параличе, трудностях в обучении у детей с минимальной мозговой дисфункцией (рассеянность, умственная утомляемость, синдром гиперактивности с дефицитом внимания, дислексия) [41, 82, 91, 118].

Другой "нишей" применения ноотропов, в частности Пантокальцина, является ЧМТ, которая ежегодно регистрируется у 2-4 человек на 1000 жителей. Особенно важны в социальном и медицинском отношении последствия ЧМТ, зачастую приобретающие хронический характер и приводящие к стойкой инвалидизации. В связи с этим лечение больных с последствиями ЧМТ должно быть комплексным, влияющим на все ведущие синдромы посттравматической энцефалопатии. Характерная особенность Пантокальцина, отличающая его от других ноотропов, это наличие доказанного противоэпилептического действия, позволяющее широко применять его у пациентов с ЧМТ, не опасаясь развития эпилептических приступов [57, 114].

Препарат Пантокальцин широко применяется в нейрометаболической коррекции когнитивных нарушений у больных с эпилептическим синдромом. При наблюдении за группой детей 6-8 лет с доброкачественной височной эпилепсией с центрo-височными спайками (роландическая эпилепсия) в сочетании с когнитивным снижением установлено, что применение Пантокальцина по 30 мг/кг/сут на протяжении 2 месяцев сопровождалось достоверным улучшением темпа двигательных реакций и точности зрительно-моторной координации, повышением уровня внимания и объема кратковременной зрительной памяти [8]. Близкие результаты получены при наблюдении за группой детей 3-4 лет с эпилепсией в сочетании с когнитивными нарушениями и синдромом гиперактивности - дефицита внимания [32]. В обоих исследованиях улучшение состояния когнитивных функций детей наблюдалось на фоне продолжающегося приема антиконвульсантов.

Действие Пантокальцина изучено и в психиатрической практике. Врачи психиатры назначают препарат для коррекции побочного действия нейролептиков и профилактики (как «терапия прикрытия») хронического экстра-

пирамидного нейрорептического синдрома (гиперкинетического и акинетического). Кроме того, Пантокальцин используют в комбинации с нейрорептиками и антидепрессантами при шизофрении с органической церебральной недостаточностью [65, 118].

В целом имеющийся на сегодняшний день многолетний опыт применения Пантокальцина при различных заболеваниях позволяет рассматривать данный препарат как весьма перспективный для дальнейшего использования в медицинской практике. Представляется также актуальным проведение дальнейших исследований Пантокальцина с учетом требований доказательной медицины, что и в будущем обеспечит препарату достойное место в арсенале врачей разных специальностей.

Глава II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика обследованных больных

В условиях отделения неврологии клиники СамМИ нами было обследовано 62 больных: больных с посттравматической эпилепсией 39,4%, пациенты с посттравматической энцефалопатией 36,6% и больных идиопатическими эпилепсиями 24%. Все больные были разделены на 3 группы: основную группу и 2 группы сравнения.

Основную группу составили больные посттравматической эпилепсией: женщин 33,9% и мужчин 66,1% в возрасте от 16 до 47 лет, средний возраст которых составил $31,6 \pm 1,1$ года. В первую группу сравнения вошли больные, которых мы объединили в группу больных с посттравматической энцефалопатией (ПЭ): женщин 40,4% и мужчин 59,6% в возрасте от 16 до 48 лет, средний возраст которых составил $31,2 \pm 1,2$ года. Во второй группе сравнения насчитывалось больные с идиопатической эпилепсией: женщин 64,7% и мужчин 35,3%, средний возраст которых составил $27,9 \pm 0,8$ года.

Таблица 2.1

Распределение больных основной группы и групп сравнения по полу и возрасту

| Возрастная группа, муж/жен | Группы обследованных больных | | |
|----------------------------|------------------------------|---------------------|--------------------------|
| | ПТЭ | ПЭ | Идиопатическая эпилепсия |
| Возраст | $31,6 \pm 1,1$ года | $31,2 \pm 1,2$ года | $27,9 \pm 0,8$ года |
| Женщин | 33,9% | 40,4% | 64,7% |
| Мужчин | 66,1% | 59,6% | 35,3% |

Разделение пациентов по типам припадков осуществлялось в соответствии с Международной классификацией эпилептических припадков (1981).

У больных основной группы наиболее часто встречалась генерализованная форма эпилептических припадков (87,5%), из которых 8 больных были после эпилептического статуса. У 7 больных была диагностирована парциальная форма эпилептических припадков (12,5%).

В группе больных идиопатической эпилепсией в 94,1% случаев встречалась генерализованная форма эпилептических припадков, лишь у одного больного были зарегистрированы сложные парциальные припадки (5,9%). Из них 9 пациентов поступили в клинику в эпилептическом статусе.

Таблица 2.2

Структура эпилептических припадков у обследованных больных

| Типы эпилептических припадков | Группы больных | |
|----------------------------------|------------------------------|--------------------------|
| | Посттравматическая эпилепсия | Идиопатическая эпилепсия |
| Генерализованные формы припадков | 87,5% | 94,1% |
| Парциальные формы припадков | 12,5% | 5,9% |

Распределение больных трех групп по давности представлено в таблице 2.3.

Таблица 2.3

Показатели давности заболевания больных посттравматической эпилепсией

| Давность заболевания | ПТЭ (%) | ПЭ (%) | Идиопатическая эпилепсия (%) |
|----------------------|-----------|-----------|------------------------------|
| До 5 лет | 30,3±6,14 | 63,5±6,67 | 44,1±8,51 |
| 6-10 лет | 32,1±6,23 | 15,3±4,99 | 11,7±5,51 |
| 11-15 лет | 19,7±5,31 | 13,5±4,73 | 17,6±6,53 |
| >15 лет | 17,9±5,12 | 7,7±3,69 | 26,4±7,55 |

Как видно из таблицы давность заболевания у больных ПЭ показал преобладание больных с давностью заболевания до 10 лет, реже наблюдались больные с давностью заболевания более 15 лет. В группе больных с посттравматической энцефалопатией показатели давности заболевания характеризовались преобладанием пациентов с давностью заболевания до 5 лет - 63,5%. Несколько реже больные с давностью более 15 лет (7,7%). В группе больных идиопатической эпилепсией преобладали больные с давностью заболевания до 5 лет (44,1%) и более 15 лет (26,4%).

Учитывая влияние АЭП на когнитивную сферу больных эпилепсией, был проведен структурный анализ принимаемых АЭП как больными посттравматической эпилепсией, так и идиопатической.

Таблица 2.4

Структура принимаемых антиконвульсантов у обследованных больных

| АЭП | Посттравматическая эпилепсия (%) | Идиопатическая эпилепсия (%) |
|---|----------------------------------|------------------------------|
| Бензонал | 42,8 | 23,5 |
| Карбамазепин | 21,4 | 17,7 |
| Вальпроаты | 10,8 | 23,5 |
| Ламотриджин | 10,8 | 14,8 |
| Комбинированная терапия (бензонал+карбамазепин) | 14,2 | 20,5 |

Как показано в таблице 2.4, подавляющее большинство (42,8%) основной группы принимали в качестве АЭП таблетки бензонала в дозе 100мг 2-3 раза в сутки. В 21,4% в качестве АЭП принимали карбамазепин в дозе 200 мг 2-3 раза в сутки. Лишь 6 пациентов (10,8%) с посттравматической эпилепсией в качестве АЭП принимали производные вальпроевой кислоты (депакин, конвулекс) и 6 больных принимали ламотриджин.

В 8 случаях больные получали комбинированную терапию бензонала с карбамазепином, что также могло оказать неблагоприятное воздействие на когнитивную сферу в связи с усилением побочных эффектов. Антиэпилептическая терапия у больных с идиопатической эпилепсией характеризовалась одинаковой частотой применения бензонала и вальпроатов - по 23,5%. 6 больных принимали в качестве АЭП карбамазепин (17,7%). Сочетание двух и более препаратов принимали 20,5% больных.

Сбор больных проводился путём заполнения первичного материала, в который включались жалобы больных, данные анамнеза заболевания с учётом тяжести и кратности ЧМТ, своевременности и адекватности консервативного и (или) оперативного лечения, наследственной отягощённости, динамики симптомов. Всем больным было проведено исследование неврологического статуса, исследование биоэлектрической активности головного мозга (ЭЭГ), исследование церебральной гемодинамики (ТКДГ) и нейровизуализационные методы исследования: КТ или МРТ головного мозга. Когнитивные функции были исследованы с помощью нейропсихологических тестов. Обследование проводилось в начале исследования и в динамике лечения через 2 месяца.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Клинико-неврологическое обследование

Все группы больных были подвергнуты объективному неврологическому обследованию по общепринятой схеме, которая проводилась в первые трое суток поступления больных в стационар.

Клинико-неврологические обследования проводились с детальным изучением неврологического статуса. Они включали определение состояния черепно-мозговых нервов, двигательной сферы (активные и пассивные движения, мышечный тонус, наличие парезов и параличей), рефлекторной сферы (характеристика физиологических и патологических рефлексов), чувств-

вительной сферы (поверхностная, глубокая и сложная чувствительность), наличие координаторных нарушений.

2.2.2. Методы оценки когнитивных функций Краткое исследование психического состояния (MMSE - Mini-mental state examination)

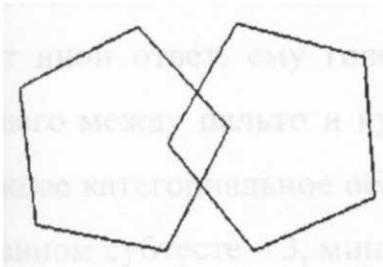
1. Ориентировка во времени. Максимальный балл (5) дается, если больной самостоятельно и правильно называет число, день недели, месяц, год и время года. Каждая ошибка или отсутствие ответа снижает оценку на 1 балл.
2. Ориентировка в месте. Задается вопрос: «Где мы находимся?» Если больной отвечает не полностью, задаются дополнительные вопросы. Больной должен назвать страну, область, город, учреждение, в котором происходит обследование, этаж. Каждая ошибка или отсутствие ответа снижает оценку на 1 балл.
3. Восприятие. Дается инструкция: «Повторите и постарайтесь запомнить три слова: яблоко, стол, монета». Слова должны произноситься максимально разборчиво со скоростью одно слово в секунду. За каждое правильно воспроизведенное слово начисляется 1 балл. Следует предъявлять слова столько, сколько это необходимо, чтобы испытуемый правильно их повторил, однако оценивается в баллах лишь первое повторение.
4. Концентрация внимания. Просят последовательно вычитать из 100 по 7. Достаточно пяти вычитаний. Каждая ошибка снижает оценку на 1 балл. Если пациент не способен выполнить это задание, его просят произнести слово «земля» наоборот. Каждая ошибка снижает оценку на 1 балл.
5. Память. Просят больного вспомнить слова, которые заучивались в п. 3. Каждое правильно названное слово оценивается в 1 балл.
6. Речевые функции. Показывают ручку и спрашивают: «Что это такое?», аналогично - часы. Каждый правильный ответ оценивается в 1 балл.

Просят больного повторить фразу «Никаких если, никаких но». Правильное повторение оценивается в 1 балл.

Устно дается команда, которая предусматривает последовательное выполнение трех вышеуказанных действий. Каждое действие оценивается в 1 балл.

Дается письменная инструкция (например, «Закройте глаза»), больного просят прочитать ее и выполнить. Инструкция должна быть написана достаточно крупными печатными буквами на чистом листе бумаги.

Больной должен самостоятельно написать осмысленное и грамматически законченное предложение.



Больному дается образец (два перекрещенных прямоугольника с равными углами), который он должен перерисовать на чистой нелинованной бумаге. Если при перерисовке возникают пространственные искажения или несоединение линий, выполнение команды считается неправильным. При этом не учитываются искажения фигур, обусловленные тремором.

Интерпретация результатов: Результат теста получается путем суммиции результатов по каждому из пунктов. Максимально в этом тесте можно набрать 30 баллов, что соответствует наиболее высоким когнитивным способностям. Чем меньше результат теста, тем более выражен когнитивный дефицит.

- 28-30 баллов - нет нарушений когнитивных функций
- 24 - 27 баллов - недементные когнитивные нарушения
- 20-23 балла - легкие когнитивные нарушения
- 11-19 баллов - деменция умеренной степени выраженности
- 0-10 баллов - тяжелая деменция

Батарея лобной дисфункции (FAB - frontal assessment battery)

Методика была предложена для скрининга деменции с преимущественным поражением лобных долей или подкорковых церебральных структур, то есть когда чувствительность MMSE может быть недостаточной.

1. Концептуализация. Пациента спрашивают: «Что общего между яблоком и грушей?». Правильным считают ответ, который содержит категориальное обобщение («Это фрукты»). Если больной затрудняется или дает иной ответ, ему говорят правильный ответ. Потом спрашивают: «Что общего между пальто и курткой?»... «Что общего между столом и стулом?». Каждое категориальное обобщение оценивается в 1 балл. Максимальный балл в данном субтесте - 3, минимальный - 0.
2. Беглость речи. Просят закрыть глаза и в течение минуты называть слова на букву «с». При этом имена собственные не засчитываются. Результат: более 9 слов за минуту - 3 балла, от 7 до 9 - 2 балла, от 4 до 6 - 1 балл, менее 4 - 0 баллов.
3. Динамический праксис. Больному предлагается повторить за врачом одной рукой серию из трех движений: кулак (ставится горизонтально, параллельно поверхности стола) - ребро (кисть ставится вертикально на медиальный край) - ладонь (кисть ставится горизонтально, ладонью вниз). При первом предъявлении серии больной только следит за врачом, при втором предъявлении - повторяет движения врача, наконец, последующие две серии делает самостоятельно. При самостоятельном выполнении подсказки больному недопустимы. Результат: правильное выполнение трех серий движений - 3 балла, двух серий - 2 балла, одной серии (совместно с врачом) - 1 балл.
4. Простая реакция выбора. Дается инструкция: «Сейчас я проверю Ваше внимание. Мы будем выстукивать ритм. Если я ударю один раз. Вы должны ударить два раза подряд. Если я ударю два раза подряд, Вы должны ударить только один раз». Выстукивается следующий ритм: 1-1-2-1-2-2-2-

1-1-2. Оценка результата: правильное выполнение - 3 балла, не более 2 ошибок - 2 балла, много ошибок - 1 балл, полное копирование ритма врача - 0 баллов.

5. Усложненная реакция выбора. Дается инструкция: «Теперь если я ударю один раз, то Вы ничего не должны делать. Если я ударю два раза подряд, Вы должны ударить только один раз». Выстукивается ритм: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2. Оценка результата аналогично п. 4.
6. Исследование хватательных рефлексов. Больной сидит, его просят положить руки на колени ладонями вверх и проверяют хватательный рефлекс. Отсутствие хватательного рефлекса оценивается в 3 балла. Если больной спрашивает, должен ли он схватить, ставится оценка 2. Если больной хватает, ему дается инструкция не делать этого и хватательный рефлекс проверяется повторно. Если при повторном исследовании рефлекс отсутствует, ставится 1, в противном случае - 0 баллов.

Таким образом, результат теста может варьировать от 0 до 18; при этом 18 баллов соответствуют наиболее высоким когнитивным способностям.

Оценка внимания по таблицам Шульте

Исследование проводят с помощью специальных таблиц, где хаотично расположены числа от 1 до 25. Испытуемый указкой показывает числа по порядку, называя их вслух, при этом фиксируется время выполнения задания.

Таблицы Шульте представляют собой набор цифр (от 1 до 25), неположенных в случайном порядке в клетках. Испытуемому предлагается подряд четыре-пять неидентичных таблиц Шульте, в которых цифры расположены в различном порядке. Психолог регистрирует время, затраченное испытуемым на показывание и называние всего ряда цифр в каждой таблице в отдельности. Отмечаются следующие показатели:

- 1) превышение нормативного (40-50 секунд) времени, затраченного на указывание и называние ряда цифр в таблицах;

2) динамика временных показателей в процессе обследования по всем пяти таблицам.

По результатам данного теста возможны следующие заключения о характеристиках внимания испытуемого:

- Внимание концентрируется достаточно - в случае, если на каждую из таблиц Шульте испытуемый затрачивает время, соответствующее нормативному.
- Внимание концентрируется недостаточно - в случае, если на каждую из таблиц Шульте испытуемый затрачивает время, превышающее нормативное.
- Внимание устойчивое - в случае, если не отмечается значительных временных отличий при подсчете цифр в каждой из четырех-пяти таблиц.
- Внимание неустойчивое - в случае, если отмечаются значительные колебания результатов по данным таблиц без тенденции к увеличению времени, затраченного на каждую следующую таблицу.
- Внимание истощаемое - в случае, если отмечается тенденция к увеличению времени, затрачиваемого испытуемым на каждую следующую таблицу.

Для исследования переключения внимания, инертности психических процессов, истощаемости нами использована модифицированная таблица Шульте (Ф.Д.Горбов, 1959, 1964 гг.). Это красно-черная таблица содержит 49 чисел, из них 25 черных (1-25) и 24 красных (1-24). Испытуемый попеременно должен показывать черные и красные цифры. Причем черные в порядке возрастания, а красные в порядке убывания. Методика используется в первую очередь для исследования динамики мышления, способности переключать внимание.

"Тест на запоминание 10 слов".

Методика используется для изучения непосредственного кратковременного, долговременного, произвольного и непроизвольного запоминания.

Обследуемому зачитывают десять слов, подобранных так, чтобы между ними было трудно установить какие-либо смысловые отношения (гора, игла, роза, кошка, часы, вино, пальто, книга, окно, пила). После зачитывания предлагается воспроизвести слова в любом порядке. Затем слова зачитываются повторно. Нормальным считается воспроизведение 10 слов после 4-5 повторений, при тренированной памяти после 2 повторений. Через 20-30 мин. испытуемому предлагается воспроизвести эти слова в любом порядке.

Отмечаются следующие показатели: 1) количество воспроизведенных слов; 2) количественную динамику воспроизведенных слов (кривая произвольного запоминания).

По результатам данного теста возможны следующие заключения о характеристиках памяти испытуемого:

- Непосредственное запоминание не нарушено - в случаях, когда испытуемый непосредственно после зачитывания ему десяти слов воспроизводит в четырех-пяти попытках не менее 7 слов.
- Непосредственное запоминание нарушено - в случаях, когда испытуемый непосредственно после зачитывания ему десяти слов воспроизводит менее 7 слов. Чем меньше количество слов удается испытуемому воспроизвести, тем более выраженными признаются нарушения непосредственного запоминания.

Шкала оценки реактивной и личностной тревожности Спилбергера-Ханина

Данная шкала содержит 40 вопросов (20 - реактивная; 20-личностная) и 4 градации ответов. Ответы отмечают сам испытуемый на бланках и по сумме баллов судят о выраженности тревожности в эмоциональной сфере (192).

Инструкция. 1. «Прочитайте внимательно каждое из приведенных ниже предложений и обведите кружочком соответствующие цифры справа в

зависимости от того, как Вы чувствуете себя в данный момент. Над вопросами долго не задумывайтесь, поскольку правильных или неправильных ответов нет».

2. «Теперь точно таким же образом прочитайте внимательно каждое из приведенных ниже предложений и обведите кружочком соответствующую цифру справа в зависимости от того, как Вы чувствуете себя обычно. Как и в прошлый раз, не задумывайтесь долго над ответами».

Обработка данных реактивной тревожности: подсчитать сначала сумму подчеркнутых цифр по пунктам (предложениям) 3, 4, 6, 7, 9, 12, 13, 14, 17, 18. Затем получить сумму подчеркнутых цифр по пунктам 1, 2, 5, 8, 10, 15, 16, 19, 20. Из первой суммы вычесть вторую и к результату прибавить 35.

Обработка результатов личностной тревожности: прежде всего следует суммировать подчеркнутые цифры в ответах: 2, 3, 4, 5, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20; затем вычесть из полученного результата сумму подчеркнутых цифр ответов: 1, 6, 7, 10, 13, 16, 19; к полученной разнице прибавить 35.

Интерпретация данных (одинаковая для реактивной и личностной тревожности):

- до 30 баллов - низкая тревожность;
- 31 -45 баллов - умеренная тревожность;
- 46 баллов и более - высокая тревожность.

2.2.3. Электроэнцефалография (ЭЭГ)

Исследования проводились на электроэнцефалографе EEG-16S"МЕДИКОР". Регистрация ЭЭГ производилась после 10 минутной адаптации исследуемого к условиям исследования. Снятие ЭЭГ осуществлялось по общепринятой методике с использованием при наложении электродов схемы J. Jung (1953): 4х симметричных монополярных отведений (лобного, центрального, теменного и затылочного), 4х симметричных биполярных отведений

(передневисочного - затылочного, передневисочно - теменного, задневисочно - лобного, задневисочно - центрального) - всего 16 каналов.

Регистрировалась фоновая ЭЭГ в состоянии расслабленного бодрствования. Проводились функциональные пробы с открыванием глаз, фотостимуляцию, проба на 3х минутную гипервентиляцию с регистрацией ЭЭГ каждую минуту гипервентиляции и с последующим снятием фоновой ЭЭГ непосредственно после пробы с гипервентиляцией. Полученные электроэнцефалограммы подвергались визуальному анализу с определением основных качественных характеристик доминирующей активности, ее регулярности, правильного зонального распределения, выраженности отдельных ритмов ЭЭГ, наличие и выраженность билатерально - синхронных колебаний, наличия очагов патологической активности и патологических феноменов, межполушарной асимметрии.

Оценивались качественные параметры реакции активации - степень десинхронизации и угасания основной активности. Определялась выраженность реакции ЭЭГ на гипервентиляцию, а также изменение качественных характеристик ЭЭГ при гипервентиляции и после нее. Помимо визуального проводился и количественный анализ ЭЭГ при котором на участке ЭЭГ регистрируемом в течении 10 сек. определялись следующие параметры: 1) индекс основного ритма, 2) средняя амплитуда основного ритма, 3) индекс медленной активности, 4) индекс пароксизмальной активности, 5) амплитудные и частотные характеристики БСК, 6) степень выраженности амплитудно - частотной асимметрии ЭЭГ (Б.Г.Гафуров, 2005; Л.Р.Зенков, М.А.Ронкин, 1991). При оценке типа ЭЭГ мы пользовались классификацией предложенной Е.А. Жирмунской и В.А.Лосева (1984).

2.2.4. Методы статистической обработки

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на компьютере Toshiba при помощи программы «Microsoft Excel» с учётом

средней арифметической величины (M), ошибки средней арифметической величины (т), коэффициента линейной корреляции (г), t-критерия Стьюдента-Фишера в программной среде StatSoft, Inc. (2007) при проверке нормальности распределения STATISTICA (data analysis software system), version 6. Достоверным считали различие сравниваемых величин при значении $p < 0,05$.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО - ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клинико-неврологическая симптоматика

Объективному клинико-неврологическому и нейропсихологическому исследованию были подвергнуты 62 больных: больных посттравматической эпилепсией 39,4%, пациенты с посттравматической энцефалопатией 36,6% и больные идиопатическими эпилепсиями 24%.

У больных основной группы наиболее часто встречалась генерализованная форма эпилептических припадков (87,5%), из которых 8 больных были после эпилептического статуса. У 7 больных была диагностирована парциальная форма эпилептических припадков (12,5%).

В группе больных с идиопатическими эпилепсиями в 96,7% случаев встречалась генерализованная форма эпилептических припадков, лишь у одного больного были зарегистрированы сложные парциальные припадки (3,3%). Из них 9 пациентов поступили в клинику в эпилептическом статусе.

В исследуемых группах - у больных посттравматической эпилепсией и посттравматической энцефалопатией был выявлен небольшой удельный вес больных, перенесших тяжелую ЧМТ: 25% в основной группе и пациентов в группе сравнения 21,1%.

При этом сроки развития посттравматической эпилепсии варьировали от 2 месяцев до 5 лет с одинаковой частотой (в 33,3% - через 2 месяца, в 33,3% - через 5 лет и в 33,3% через 4-8 месяцев). В структуре ЧМТ, послужившей развитию в последующем посттравматической эпилепсии преобладает легкая ЧМТ, среди которой в 60,3% случаев имела место повторная ЧМТ, а в 20,7% больные своевременно не обращались за медицинской помощью. В группе сравнения незначительно превалировала ЧМТ лёгкой и средней тяжести.

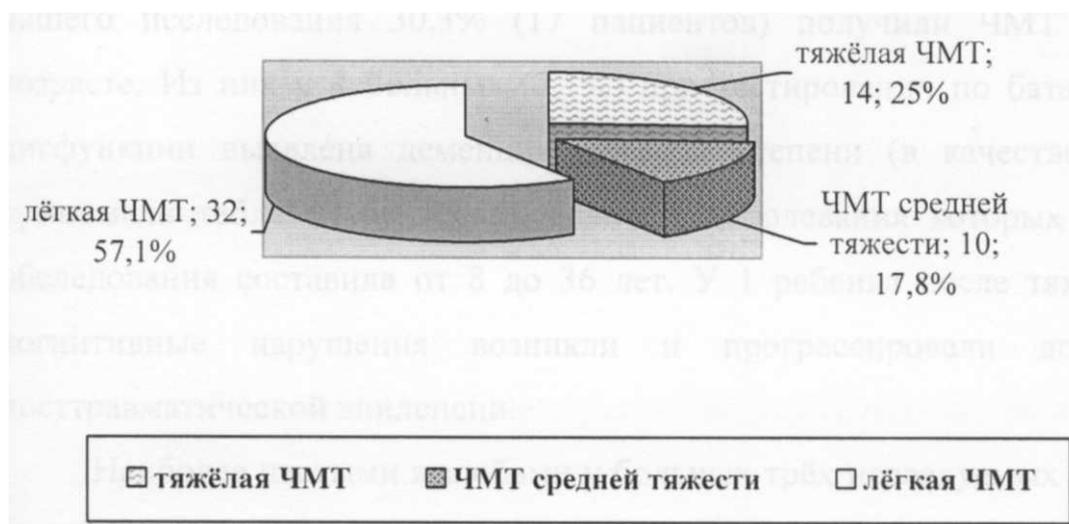


Рис. 1. Структура ЧМТ у больных посттравматической эпилепсией

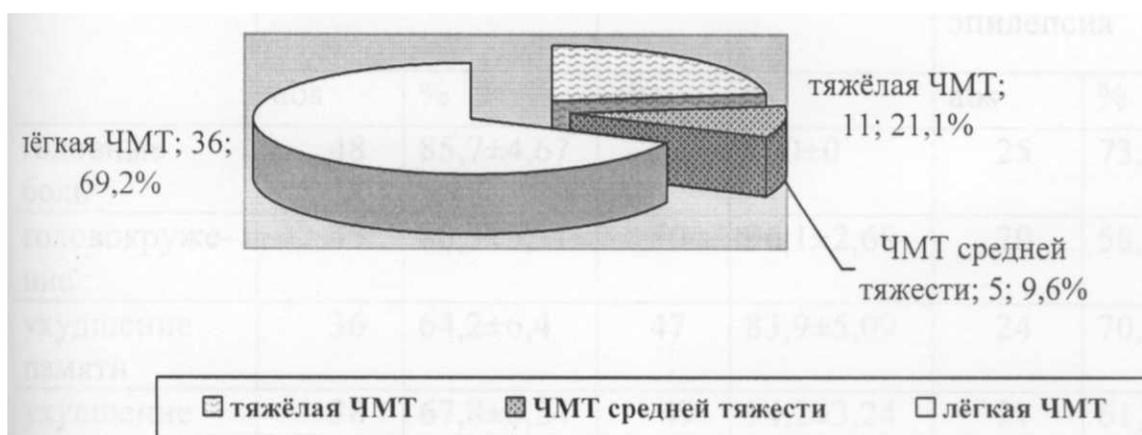


Рис.2. Структура ЧМТ у больных посттравматической энцефалопатией

Среди больных посттравматической эпилепсией, отобранных для нашего исследования 30,3% получили ЧМТ в детском возрасте. Из них у 4 больных (7,1%) при тестировании по батарее лобной дисфункции выявлена деменция тяжелой степени (в качестве АЭП все принимали таблетки бензонал), давность заболевания которых на момент обследования составила от 8 до 36 лет. У 1 ребенка после тяжелой ЧМТ когнитивные нарушения возникли и прогрессировали до развития посттравматической эпилепсии.

Наиболее частыми жалобами у больных трёх исследуемых групп были жалобы на эмоциональную лабильность, головные боли, раздражитель-

ность. При этом все эти жалобы были более выраженными у больных посттравматической энцефалопатией.

Таблица 3.1

Структура субъективных жалоб больных трёх обследованных групп.

| Жалобы больных | Группы обследованных больных | | |
|---------------------------|------------------------------|-----------|------------------------------|
| | ПТЭ (%) | ПЭ (%) | Идиопатическая эпилепсия (%) |
| Головные боли | 85,7±4,67 | 100±0 | 73,5±7,5 |
| Головокружение | 80,3±5,31 | 96,1±2,68 | 58,8±8,44 |
| Ухудшение памяти | 64,2±6,4 | 83,9±5,09 | 70,5±7,82 |
| Ухудшение сна | 67,8±6,24 | 94,2±3,24 | 61,7±8,33 |
| Быстрая утомляемость | 62,5±6,46 | 96,1±2,68 | 58,8±8,44 |
| Раздражительность | 83,9±4,91 | 92,3±3,69 | 88,2±5,53 |
| Эмоциональная лабильность | 91±3,82 | 100±0 | 91,1±4,88 |

При сравнительном анализе неврологического статуса у больных трёх исследуемых групп выявлено значительное преобладание очаговой симптоматики у больных посттравматической эпилепсией по сравнению с больными посттравматической энцефалопатией и идиопатическими эпилепсиями (табл. 3.2.).

Как видно из таблицы 3.2, наиболее распространенной симптоматикой у больных посттравматической эпилепсией был мозжечково- дискоординаторный синдром, проявлявшийся в виде неустойчивости в позе Ромберга (91%), на втором месте по частоте встречаемости в 85,7% отмечалась болезненность точек Балле, в 76,7% отмечался центральный парез VII и XII пары, реже отмечался установочный нистагм одностороннего и двухстороннего характера (28,5% и 23,2% соответственно).

Таблица 3.2

**Структура неврологической симптоматики у больных трёх
исследуемых групп**

| Симптомы | Группы обследованных больных | | |
|----------------------------------|------------------------------|-----------|---------------------------------|
| | ПТЭ (%) | ПЭ (%) | Идиопатическая эпилепсия (%) |
| Болезненность черепа | 85,7±4,67 | 83,9±5,09 | 79,4±6,93 |
| Нистагм | 91±3,82 | 96,1±2,68 | 82,3±6,54 |
| Косоглазие | 3,5±2,45 | 1,92±1,9 | 0 |
| Слабость конвергенции | 5,32±2,99 | 0 | 0 |
| Болезненность точек Валле | 85,7±4,67 | 92,3±3,69 | 79,4±6,93 |
| Центральный парез VII и XII пары | 76,7±5,64 | 73±6,15 | 70±7,85 |
| Центральный парез VII и XII пары | 96,4±2,48 | 96,1±2,68 | 76,4±7,28 |
| Дизартрия | 3,5±2,45 | 5,7±3,21 | 0 |
| Гемипарез | 3,5±2,45 | 5,76±3,23 | 0 |
| Гемигипестезия | 1,78±1,76 | 1,92±1,9 | 0 |
| Анизорефлексия | 87,5±4,67 | 83,9±5,09 | 79,4±6,93 |
| Гиперрефлексия D=S | 12,5±4,41 | 11,5±4,42 | 10±5,14 |
| Патологические рефлексy | 3,5±2,45 | 5,76±3,23 | 0 |
| Рефлексy орального автоматизма | 55,3±6,64 | 50±6,93 | 41,1±8,43 |
| Неустойчивость в позе Ромберга | 91±3,82 | 96,1±2,68 | 91,1±4,88 |
| Интенционный тремор | 75±5,78 | 69,2±6,4 | 41,1±8,43 |

У больных посттравматической энцефалопатией эти симптомы также являлись наиболее частыми, однако уступали по частоте больным основной

группы. У больных идиопатической эпилепсией частота очаговой неврологической симптоматики была наименее выраженной.

Кроме того, у больных основной группы чаще отмечалась картина гемипареза (у 5 больных), по сравнению с больными посттравматической энцефалопатией (3 больных, перенесших тяжёлую ЧМТ с последующей операцией трепанации черепа). В группе больных с идиопатическими эпилепсиями не было отмечено очаговой неврологической симптоматики, наиболее часто встречающимся синдромом был также мозжечково-дискоординаторный, однако он имел место в 46,6% случаев, что почти в 2 раза реже, чем у больных посттравматической эпилепсией.

3.2. Состояние общего психического статуса у обследованных

При тестировании больных по тесту MMSE выявлено значительное преобладание деменции лёгкой степени у больных посттравматической эпилепсией (37,5%) и идиопатической эпилепсией (36,7%) и недементных когнитивных расстройств у больных посттравматической энцефалопатией (53,8%).

Таблица 3.3

Показатели психического статуса обследованных больных

| | MMSE | Батарея лобных тестов |
|-------------------------------------|-----------|-----------------------|
| 1. Посттравматическая эпилепсия | 22,2±0,58 | 12,7±0,38 |
| P | >0,05 | <0,05 |
| 2. Идиопатическая эпилепсия | 23,1±0,99 | 14,4±0,69 |
| P | >0,05 | <0,05 |
| 3. Посттравматическая энцефалопатия | 24,4±0,61 | 15,8±0,33 |
| p между 1 и 3 группами | <0,05 | <0,001 |

Как видно из таблицы 3.3, средние значения теста MMSE у больных посттравматической эпилепсией соответствовали лёгким когнитивным нарушениям (22,2 балла), а средние показатели по батарее лобной дисфункции соответствовали деменции умеренной степени.

Самые лучшие показатели когнитивной сферы были выявлены у больных посттравматической энцефалопатией: по тесту MMSE 24,4 балла и по батарее лобной дисфункции 15,8 баллов, что в обоих случаях соответствует недементным когнитивным нарушениям.

Средние значения когнитивной сферы больных с идиопатическими эпилепсиями соответствовали пограничным нормативам между недементными и лёгкими когнитивными расстройствами и были значительно лучше показателей больных посттравматической эпилепсией.

У 6 больных посттравматической эпилепсией (10,7%) не было выявлено никаких когнитивных нарушений по тесту MMSE, что почти в 2 раза хуже показателей группы больных идиопатическими эпилепсиями. Также у больных основной группы чаще отмечались случаи умеренной деменции по тесту MMSE.

Однако, учитывая нечувствительность теста MMSE к нарушениям функционирования лобных долей, дополнительно было проведено тестирование по батарее лобной дисфункции, позволившее более достоверно выявить тяжёлую деменцию (табл. 3.4.).

Среди больных посттравматической эпилепсией с парциальной формой (7 человек) не было отмечено случаев тяжелой деменции: в 20% не было выявлено никаких когнитивных нарушений, в 20% были выявлены признаки недементных расстройств, в 40% отмечались лёгкие когнитивные нарушения, в 20% была обнаружена деменция умеренной степени при давности заболевания 10 лет с частыми приступами, при которых в качестве АЭП применялся бензонал.

Таблица 3.4

**Структура когнитивных нарушений по тесту MMSE у больных
трех исследуемых групп**

| Степень когнитивного дефицита | Частота встречаемости когнитивных нарушений | | |
|-------------------------------|---|-----------|------------------------------|
| | ПТЭ (%) | ПЭ (%) | Идиопатическая эпилепсия (%) |
| Без когнитивных нарушений | 10,7±4,13 | 17,3±5,24 | 17,6±6,5 |
| С недементными нарушениями | 30,4±6,1 | 53,9±6,91 | 29,4±7,8 |
| С лёгкими КН | 39,3±6,5 | 19,2±5,46 | 38,2±8,3 |
| С умеренными КН | 17,9±5,12 | 7,7±3,69 | 11,8±5,5 |
| С тяжелыми КН | 1,8±1,77 | 2,0±1,94 | 2,9±2,9 |

Все остальные случаи умеренной и тяжелой деменции имели место у больных с генерализованной формой посттравматической эпилепсии.

Таблица 3.5

Показатели слухоречевой памяти

| | Средние показатели теста на запоминание 10 слов (количество слов) | | |
|-----|---|----------------|----------------|
| | Сразу после заучивания | Через 10 минут | Через 20 минут |
| ПТЭ | 5,6±0,2 | 3,8±0,24 | 2,9±0,3 |
| | p<0,001 | p<0,001 | p<0,001 |
| ПЭ | 6,8±0,19 | 5,2±0,2 | 4,7±0,26 |
| | p<0,01 | p<0,01 | p<0,05 |
| ИЭ | 5,8±0,3 | 4,2±0,31 | 3,8±0,3 |

Детальный анализ когнитивных нарушений у больных двух исследуемых групп выявил преобладание нарушений произвольной памяти в её слухоречевой модальности чаще у больных посттравматической эпилепсией (88,6%) по сравнению с больными посттравматической энцефалопатией (58,4%). При этом они имели место как у больных с тяжёлой и умеренной деменцией, так и у больных с недементными нарушениями.

По тесту на запоминание 10 слов в основной группе больные, не имевшие когнитивных нарушений, через 20 минут после заучивания воспроизводили от 5 до 8 слов. Больные с недементными когнитивными нарушениями воспроизводили от 4 до 8 слов. Больные посттравматической эпилепсией с лёгкими когнитивными расстройствами через 20 минут воспроизводили от 4 до 6 слов (называние не существовавших или близких по смыслу слов). Больные с деменцией умеренной степени - от 0 до 2 слов (называние не существовавших или близких по смыслу слов). Больные с деменцией тяжёлой степени не могли воспроизвести ни одного слова с самого начала заучивания.

Больные посттравматической энцефалопатией, не имевшие когнитивных нарушений через 20 минут после заучивания воспроизводили от 5 до 9 слов; больные с недементными когнитивными нарушениями - от 3 до 7 слов; больные с лёгкими когнитивными нарушениями - от 5 до 7 слов; больные с деменцией умеренной степени воспроизводили от 3 до 5 слов.

На втором месте по частоте встречаемости были нарушения концентрации внимания при выполнении задания прочитать слово наоборот (тест MMSE), а также при счёте в уме, которые в 3,5 раза чаще встречались у больных основной группы.

Таблица 3.6

Показатели слухоречевой памяти у больных с различной степенью когнитивных нарушений

| Методы исследования | Средние показатели теста на запоминание 10 слов (количество слов) | | |
|---|---|----------------|----------------|
| Группы больных | Сразу после заучивания | Через 10 минут | Через 20 минут |
| Посттравматическая эпилепсия | | | |
| без КН | 7,0±0,63 | 6,2±0,65 | 4,8±0,79 |
| С недементными КН | 6,3±0,28 | 5,0±0,26 | 4,2±0,24 |
| | <0,05 | <0,001 | <0,001 |
| С лёгкими КН | 5,4±0,27 | 2,9±0,24 | 2,3±0,41 |
| | | | <0,05 |
| С умеренными КН | 4,5±0,43 | 2,5±0,27 | 1,2±0,25 |
| С тяжёлыми КН | 3 | 1 | 0 |
| Посттравматическая энцефалопатия | | | |
| без КН | 7,8±0,32 | 6,8±0,49 | 6,8±0,43 |
| | <0,01 | <0,01 | <0,01 |
| С недементными КН | 6,8±0,18 | 5,2±0,27 | 4,8±0,29 |
| | | <0,05 | <0,01 |
| С лёгкими КН | 6,0±0,41 | 4,3±0,33 | 3,4±0,38 |
| С умеренными КН | 7,0±0,37 | 4,3±0,45 | 3,0±0,44 |
| С тяжёлыми КН | 2,0 | 1,0 | 0 |
| Идиопатическая эпилепсия | | | |
| без КН | 6,7±0,33 | 5,3±0,33 | 5,7±0,49 |
| | | <0,05 | <0,05 |
| С недементными КН | 6,4±0,24 | 4,0±0,6 | 3,9±0,61 |
| С лёгкими КН | 5,8±0,44 | 4,8±0,4 | 4,4±0,69 |
| | <0,05 | <0,01 | <0,01 |
| С умеренными КН | 4,3±0,63 | 2,8±0,25 | 2,0±0,41 |
| С тяжёлыми КН | 0 | 0 | 0 |

Пробы на конструктивный праксис у больных посттравматической эпилепсией с тяжелой и умеренной степенью деменции выявили нарушения

рисования геометрических фигур по эталону. При этом полное несоответствие фигур отмечалось у больных, обследованных на 2-3 сутки после эпилептического статуса (7%).

Таблица 3.7

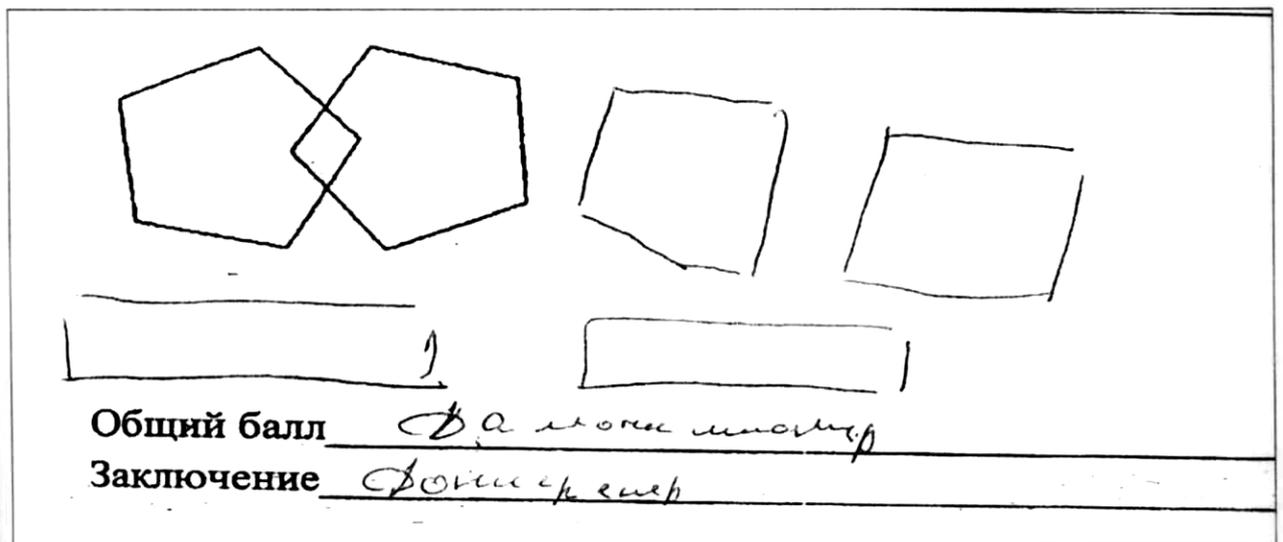
Структура когнитивных расстройств у больных трёх исследуемых групп

| Когнитивные функции | Частота когнитивных нарушений | | |
|---|-------------------------------|-----------|------------------------------|
| | ПТЭ (%) | ПЭ (%) | Идиопатическая эпилепсия (%) |
| 1) ориентировка во времени | 14,2±4,6 | 3,8±2,65 | 10±5,14 |
| 2) ориентировка в месте | 7,1±3,4 | 3,8±2,65 | 6,7±4,28 |
| 3) ориентировка в собственной личности | 0 | 0 | 0 |
| 4) произвольная память | 87,5±4,4 | 57,6±6,85 | 60±8,4 |
| 5) понимание речи и сложных логико-грамматических конструкций | 28,5±6,0 | 3,8±2,6 | 23,3±2,3 |
| 6) экспрессивная речь | 16,0±4,8 | 3,8±2,7 | 16,7±6,3 |
| 7) динамический праксис | 46,4± 6,6 | 7,6±3,7 | 40±8,4 |
| 8) конструктивный праксис | 55,3±6,6 | 5,7±3,2 | 43,3±8,5 |
| 9) чтение | 28,5±6,0 | 3,8±2,6 | 20±6,8 |
| 10) письмо | 35,7±6,4 | 7,6±3,2 | 26,7±7,6 |
| 11) концентрация внимания | 80,3±5,3 | 23,0±5,8 | 76,7±7,2 |

Клинический пример 1.

Пациент Д. 43 лет, диагноз посттравматическая эпилепсия генерализованная форма, состояние после status epilepticus. Из анамнеза: в 1994 г. получил ЗЧМТ, сотрясение головного мозга, не лечился в стационаре. Периодически получал амбулаторное лечение. В течение последних 5-6 лет беспо-

коили головные боли. В день поступления в клинику развился первый генерализованный тонико-клонический припадок, принявший в последующем статусный характер. В состоянии эпилептического статуса доставлен в клинику. Обследован на 3 сутки после эпилептического статуса. По батарее лобной дисфункции - тяжёлая степень деменции. Жалоб не предъявляет. Дезориентирован во времени и месте, критика снижена, возбужден. На вопросы отвечает коротко, неохотно. При рисовании геометрических фигур по эталону отмечается полное несоответствие и искажение рисунка. Написал невнятные слова.



При просьбе ответить на вопросы теста Спилбергера-Ханина стал соглашаться во всеми ответами, затем помял лист-опросник, после чего тестирование было прекращено. Ориентировка в собственной личности сохранена, правильно называет свое имя, фамилию, возраст. На ЭЭГ (на фоне ламитора 150 мг/сут. и бензонала 300 мг/сут.) - грубые изменения биоэлектрической активности головного мозга. Очаг эпилептической активности, исходящий из срединно-стволовых структур мозга.

Нарушения счётных операций и конструктивного праксиса, по литературным данным, свидетельствуют о поражении теменной и теменно-височной области правого полушария. Однако характерные расстройства конструктивного праксиса наблюдаются и при поражении правого полуша-

рия, что не позволяет оценивать такого рода феномены вне анализа всей совокупности данных нейропсихологического исследования.

Расстройства динамического праксиса (по батарее лобной дисфункции) у больных, перенесших эпилептический статус, характеризовались ошибочным выполнением движений рук при всех трех попытках, но высоким уровнем притязаний (переоценкой собственных возможностей). На ЭЭГ в этих случаях регистрировалась субклиническая эпилептиформная активность (15%). По данным литературных источников именно субклиническая эпилептиформная активность часто усугубляет когнитивную и эмоциональную сферу больных.

Больные посттравматической эпилепсией, не имевшие выраженных когнитивных нарушений, в интериктальном периоде реально оценивали свои способности и констатировали факт невозможности выполнения проб.

Нарушения письма были связаны со снижением мотиваций, лишь у 4,8% больных были признаки аграмматизма. В случаях тяжелой деменции отмечались явления персеверации (переписывание задания с опросника). У больных травматической болезнью головного мозга нарушения письма были связаны с наличием грубой неврологической симптоматики (парезы).

Нарушения чтения отмечались у больных, перенесших ЧМТ в детском и подростковом возрасте - (30,1%) и были связаны с педагогической запущенностью больных. Классической алексии, связанной с нарушением центра чтения, обнаружено не было.

Значительные трудности больные испытывали из-за нарушения понимания речи и сложных логико-грамматических конструкций при отсутствии признаков сенсорной афазии. Однако эти нарушения выявлялись лишь при тщательном обследовании. Больные не предъявляли активных жалоб на затруднения понимания сложной информации. Пациенты с тяжелой степенью деменции не смогли самостоятельно прочитать вопросы теста Спилбергера-Ханина, предложенного им для оценки уровня тревожности, и ответить на них. Уже при зачитывании им вопросов было выявлено, что они давали про-

тиворечивые ответы, а у больных, обследованных после эпилептического статуса, а также у больных с субклинической эпилептиформной активностью на ЭЭГ (15%), отмечались явления эхολалии и выбор всех четырех ответов на вопрос. Поэтому было принято решение расценивать результаты теста Спилбергера-Ханина у больных с тяжелой деменцией как недостоверные.

При исследовании экспрессивной речи выявлены нарушения повторений слогов и словосочетаний, а диалогическая и спонтанная речь оставались сохранными.

Нарушения ориентировки во времени и месте выявлены лишь у больных с тяжелой деменцией, которые характеризовались неправильным названием настоящей даты, месяца, года, времени года и страны, в которой находится пациент.

Ориентировка в собственной личности всегда была сохранна, даже у больных, перенесших эпилептический статус.

Тревога у больных эпилепсией выступает как вторичное психическое расстройство, обусловленное реакцией личности на информацию о наличии значимого заболевания. Тревожные расстройства и депрессия у таких больных связаны с психогенными и внешними средовыми влияниями, которые заметным образом влияют на качество жизни.

Тревожные расстройства были весьма вариабельны в 3 исследуемых группах. Для больных посттравматической эпилепсией без когнитивных нарушений была характерна средняя степень реактивной тревожности, что соответствует нормативным показателям здоровых лиц и расценивается как адекватная оценка реальности. А показатели личностной тревожности соответствовали тяжелой её степени. По мере усугубления когнитивного дефицита у больных посттравматической эпилепсией отмечалась тенденция к снижению степени реактивной и личностной тревожности. Так, у больных с умеренной степенью деменции выявлена лёгкая степень реактивной тревожности и тяжелая степень личностной тревожности, но уже менее выраженная в количественном соотношении.

Таблица 3.8

**Показатели реактивной и личностной тревожности обследованных
больных**

| | реактивная | личностная |
|-------------------------------------|------------|------------|
| 1. Посттравматическая эпилепсия | 28,3±1,9 | 48,3±2,3 |
| P | >0,05 | >0,05 |
| 2. Идиопатическая эпилепсия | 25±2,16 | 42,4±2,89 |
| P | <0,01 | <0,01 |
| 3. Посттравматическая энцефалопатия | 32,8±1,49 | 50,1±1,59 |
| p между 1 и 3 группами | <0,05 | >0,05 |

У больных посттравматической энцефалопатией имела место совершенно иная картина тревожных расстройств. Для больных без когнитивных расстройств была характерна легкая степень реактивной тревожности и средняя степень личностной тревожности. По мере нарастания когнитивного дефицита отмечалась тенденция к усилению тревожности. Так, например, у больных этой группы с умеренной деменцией имела место средняя степень реактивной тревожности и тяжелая степень личностной тревожности.

Для больных идиопатической эпилепсией также было характерно усугубление степени тревожности по мере возрастания когнитивного дефицита.

Учитывая половые (тендерные) различия в эмоциональной сфере, мы исследовали степень выраженности реактивной и личностной тревожности отдельно у лиц мужского и женского пола в каждой из исследуемых групп.

Таблица 3.9

Показатели тревожности в зависимости от степени когнитивного дефицита

| | Посттравматическая эпилепсия | | Посттравматическая энцефалопатия | | Идиопатическая эпилепсия | |
|-------------------|------------------------------|-----------|----------------------------------|----------------|--------------------------|-----------------|
| | РТ | ЛТ | РТ | ЛТ | РТ | ЛТ |
| | без КН | 38,2±4,82 | 56,5±4,76 | 26,3±1,83 | 44,6±2,98 | 31,2±4,51 |
| С недементными КН | 28,9±2,71 | 49,3±2,31 | 33,2±2,17 * | 50,8±1,93 * | 26,7±3,11 | 43,6±4,23 |
| С лёгкими КН | 30,8±2,92 | 53,6±2,51 | 37,6±3,11 ** | 54,2±4,17 * | 24,1±4,59 | 40,4±5,44 * |
| С умеренными КН | 19,6±5,13 * | 34,5±8,4* | 32,0±2,5 | 49,3±3,9 | 20,8±1,55 * | 36,5±6,06 ** |
| С тяжёлыми КН | 0 | 0 | | | 0 | 0 |

Примечание: Звездочкой отмечена достоверность по отношению к данным больных без когнитивных нарушений (* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$).

Показатели реактивной тревожности (РТ) у лиц мужского пола в обеих обследуемых группах были идентичными и наиболее часто выявлялась РТ лёгкой степени (до 30 баллов по тесту Спилбергера-Ханина). У женщин основной группы отмечалось преобладание РТ средней тяжести, тогда как в группе сравнения имело место более равномерное распределение показателей РТ с незначительным преобладанием РТ средней тяжести (от 30 до 45 баллов).

Показатели личностной тревожности (ЛТ) у мужчин основной группы соответствовали средней и тяжелой в равной степени. А в группе сравнения в

3,8% случаев отмечалась ЛТ лёгкой степени. У женщин, больных посттравматической эпилепсией в 100% случаев была выявлена ЛТ тяжелой степени (≥ 46 баллов по тесту Спилбергера-Ханина), тогда как в группе сравнения тяжелая ЛТ встречалась лишь в 84,2% случаев.

Таким образом, когнитивные расстройства у больных посттравматической эпилепсией более выражены, по сравнению с больными посттравматической энцефалопатией и идиопатической эпилепсией, и характеризуются нарушениями памяти, внимания, понимания речи и сложных логико-грамматических конструкций, тревожными расстройствами и зависят преимущественно от частоты приступов и принимаемого АЭП и, соответственно, биоэлектрической активности коры головного мозга.

Анализ степени когнитивных расстройств у больных трёх исследуемых групп в зависимости от длительности патологического процесса выявил определённые закономерности (таблица 3.10). Так, у больных посттравматической эпилепсией когнитивные нарушения не зависели от давности заболевания и соответствовали выраженной деменции по батарее лобных тестов, в то время как по тесту MMSE определялись лёгкие когнитивные расстройства.

У больных посттравматической энцефалопатией когнитивные расстройства были не столь выраженными и соответствовали лёгким когнитивным расстройствам по батарее лобных тестов, а по тесту MMSE - недементным когнитивным нарушениям. Кроме того, для больных этой группы была характерна тенденция к улучшению когнитивного статуса по истечению 10-15 лет от момента получения травмы.

У больных с идиопатической эпилепсией картина динамики когнитивных расстройств в зависимости от давности заболевания характеризовалась наличием лёгких нарушений в течение первых 5 лет заболевания, как по тесту MMSE, так и по батарее лобной дисфункции, однако в этой группе отмечалась тенденция к выраженному прогрессированию когнитивных расстройств от 5 до 15 лет заболевания, когда когнитивные расстройства дости-

гают тяжелой степени деменции, отчетливее выявляемые при тестировании по батарее лобной дисфункции, в то время как по тесту MMSE выявлялась деменция умеренной степени.

Таблица 3.10

Средние показатели степени когнитивных расстройств в зависимости от давности заболевания.

| Длительность заболевания | Посттравматическая эпилепсия | Посттравматическая энцефалопатия | Идиопатическая эпилепсия |
|--------------------------|------------------------------|----------------------------------|--------------------------|
| Тест MMSE | | | |
| До 5 лет | 22,3±1,24 | 24,4±0,68 | 26,2±0,74 |
| 6-10 лет | 22,2±0,84 | 20,3±2,28 | 26,0±1,25 |
| 11-15 лет | 21,4±1,21 | 26,4±0,32** | 22,2±1,59* |
| > 15 лет | 23,5±1,32 | 28,0±0,62** | 18,8±2,52** |
| Батарея лобных тестов | | | |
| До 5 лет | 13,2±0,66 | 15,6±0,41 | 16,5±0,65 |
| 6-10 лет | 12,7±0,64 | 14,5±1,21 | 15,8±0,55 |
| 11-15 лет | 12,2±0,89 | 16,7±0,51* | 12,8±1,43* |
| > 15 лет | 12,9±0,99 | 17,5±0,32** | 11,8±1,52** |

Примечание: Звездочкой отмечена достоверность по отношению к данным больных без когнитивных нарушений (* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$).

Показатели слухоречевой памяти по тету на запоминание 10 слов у больных посттравматической эпилепсией в давностью заболевания до 5 лет составляли в среднем 5,9 слова сразу после заучивания, что хуже нормативных показателей здоровых людей, а через 10 и 20 минут характеризовались уменьшением воспроизводимых слов на 1,7 и 0,7 слова соответственно (таблица 3.11). Через каждые 5 лет заболевания показатели слухоречевой памяти

характеризовались прогрессивным ухудшением, что по-видимому, связано с вовлечением в эпилептический процесс медиобазальных структур, обеспечивающих в норме процессы консолидации памяти.

Таблица 3.11

Средние показатели слухоречевой памяти по тесту на запоминание 10 слов в зависимости от давности заболевания.

| Давность заболевания | Сразу после заучивания | Через 10 минут | Через 20 минут |
|----------------------------------|------------------------|----------------|----------------|
| Посттравматическая эпилепсия | | | |
| До 5 лет | 5,9±0,38 | 4,3±0,42 | 3,7±0,57 |
| 6-10 лет | 6,1±0,31 | 3,8±0,40* | 2,9±0,43 |
| 11-15 лет | 5,2±0,25 | 3,3±0,29** | 2,6±0,49 |
| >15 лет | 4,4±0,47* | 2,9±0,46** | 2,1±0,56* |
| Посттравматическая энцефалопатия | | | |
| До 5 лет | 6,1±0,25 | 4,4±0,36 | 3,6±0,35 |
| 6-10 лет | 6,3±0,60 | 4,5±0,40 | 3,8±0,60 |
| 11-15 лет | 6,4±0,40 | 5,0±0,62 | 4,6±0,85 |
| >15 лет | 7,0±0,47* | 5,8±0,55* | 5,3±0,29* |
| Идиопатическая эпилепсия | | | |
| До 5 лет | 6,5±0,32 | 5,1±0,30 | 4,9±0,43 |
| 6-10 лет | 6,2±0,87 | 4,0±1,17 | 3,8±1,79 |
| 11-15 лет | 4,8±0,65* | 3,4±0,76* | 2,8±0,89* |
| > 15 лет | 4,5±0,84* | 3,0±0,96* | 2,7±0,73** |

Примечание: Звездочкой отмечена достоверность по отношению к данным больных без когнитивных нарушений (* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$).

У больных посттравматической энцефалопатией показатели слухоречевой памяти были намного лучше, чем по сравнению с больными основной группы и идиопатической эпилепсией. Как видно из таблицы 3.11, для этой группы больных была характерна тенденция к улучшению показателей произвольной памяти с истечением времени.

Показатели слухоречевой памяти у больных идиопатической эпилепсией оказались лучше показателей памяти больных посттравматической эпилепсией, однако они также имели тенденцию к ухудшению по мере прогрессирования заболевания.

Сравнительное изучение тревожных расстройств у больных трех исследуемых групп в зависимости от давности заболевания выявило наличие реактивной тревожности лёгкой степени и личностной тревожности тяжёлой степени у больных посттравматической эпилепсией и идиопатической эпилепсией в течение первых 5 лет заболевания, тогда как у больных посттравматической энцефалопатией имела место реактивная тревожность средней степени тяжести и тяжёлая степень личностной тревожности, в количественном соотношении превосходившая данный показатель больных основной группы и больных идиопатической эпилепсией.

У больных посттравматической энцефалопатией показатели слухоречевой памяти были намного лучше, чем по сравнению с больными основной группы и идиопатической эпилепсией. Как видно из таблицы 3.12, для этой группы больных была характерна тенденция к улучшению показателей произвольной памяти с истечением времени.

Показатели слухоречевой памяти у больных идиопатической эпилепсией оказались лучше показателей памяти больных посттравматической эпилепсией, однако они также имели тенденцию к ухудшению по мере прогрессирования заболевания.

Таблица 3.12

Средние показатели тревожных расстройств в зависимости от давности заболевания.

| Давность заболевания | Посттравматическая эпилепсия | | Посттравматическая энцефалопатия | | Идиопатические эпилепсии | |
|----------------------|------------------------------|------------|----------------------------------|-----------|--------------------------|------------|
| | РТ | ЛТ | РТ | ЛТ | РТ | ЛТ |
| До 5 лет | 25,9±3,3 | 43,5±4,45 | 30,6±1,88 | 48,3±1,83 | 27,0±2,22 | 44,9±2,86 |
| 6-10 лет | 27,1±3,0 | 51,6±3,71 | 39,4±2,23 | 55,5±6,41 | 31,5±7,02 | 47,8±5,82 |
| 11-15 лет | 26,0±4,65 | 42,5±4,9 | 39,9±4,06 | 53,0±4,2 | 25,6±25,6 | 48,6±7,4 |
| > 15 лет | 37,6±4,27* | 55,7±4,55* | 30,8±4,77 | 53,0±4,74 | 15,3±7,65 | 27,7±11,06 |

Примечание: Звездочкой отмечена достоверность по отношению к данным больных без когнитивных нарушений (* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$).

Сравнительное изучение тревожных расстройств у больных трех исследуемых групп в зависимости от давности заболевания выявило наличие реактивной тревожности лёгкой степени и личностной тревожности тяжёлой степени у больных посттравматической эпилепсией и идиопатической эпилепсией в течение первых 5 лет заболевания, тогда как у больных посттравматической энцефалопатией имела место реактивная тревожность средней степени тяжести и тяжёлая степень личностной тревожности, в количественном соотношении превосходявшая данный показатель больных основной группы и больных идиопатической эпилепсией.

Таблица 3.13

Средние показатели тревожных расстройств в зависимости от давности заболевания.

| Давность заболевания | Посттравматическая эпилепсия | | Посттравматическая энцефалопатия | | Идиопатические эпилепсии | |
|----------------------|------------------------------|------------|----------------------------------|-----------|--------------------------|------------|
| | РТ | ЛТ | РТ | ЛТ | РТ | ЛТ |
| До 5 лет | 25,9±3,3 | 43,5±4,45 | 30,6±1,88 | 48,3±1,83 | 27,0±2,22 | 44,9±2,86 |
| 6-10 лет | 27,1±3,0 | 51,6±3,71 | 39,4±2,23 | 55,5±6,41 | 31,5±7,02 | 47,8±5,82 |
| 11-15 лет | 26,0±4,65 | 42,5±4,9 | 39,9±4,06 | 53,0±4,2 | 25,6±25,6 | 48,6±7,4 |
| > 15 лет | 37,6±4,27* | 55,7±4,55* | 30,8±4,77 | 53,0±4,74 | 15,3±7,65 | 27,7±11,06 |

Примечание: Звездочкой отмечена достоверность по отношению к данным больных без когнитивных нарушений (* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$).

По мере прогрессирования заболевания у больных основной группы отмечалась тенденция к усугублению тревожных расстройств в виде реактивной тревожности средней тяжести и тяжёлой степени личностной тревожности (увеличилась в среднем на 12,2 балла).

В группе больных посттравматической энцефалопатией с давностью заболевания от 6 до 15 лет отмечалась тенденция к усилению реактивной тревожности на 8,8 и 9,3 балла, а личностная тревожность возросла в среднем на 4,8 балла. В группе больных с давностью заболевания более 15 лет имела место нормализация показателей реактивной тревожности, а личностная тревожность оставалась равной в среднем 53 баллам.

Для больных идиопатической эпилепсией с давностью заболевания до 5 лет была характерна лёгкая степень реактивной тревожности и тяжёлая степень личностной тревожности. Лишь в группе больных с давностью заболевания от 6 до 10 лет отмечалась реактивная тревожность средней степени

тяжести. По мере прогрессирования заболевания у пациентов данной группы с давностью заболевания отмечалась тенденция к снижению показателей как реактивной, так и личностной тревожности в виде лёгкой степени их выраженности.

3.3. Особенности сенсомоторных реакций и внимания

Известно, что при исследовании сенсомоторных реакций по таблицам Шульте, здоровые лица затрачивают в среднем 40-50 секунд (Блейхер В.М. Патопсихологическая диагностика 1987г.), а иногда даже отмечается ускорение темпа сенсомоторных реакций в последующих таблицах. Если же поиск ведется неравномерно, то это является либо признаком повышенной истощаемости, либо запоздалой вработываемости. Большое значение при этом имеет «кривая истощаемости внимания», построенная графически на основании результатов опыта, так как она может объективно отражать характер астении.

При исследовании переключаемости внимания в основной группе в 23,2% случаях больные не смогли выполнить ни одного действия по модифицированной таблице Горбова; 76,8% выполнили лишь 1 и 2 действия (раздельное отыскивание черных цифр в возрастающем порядке и красных цифр в убывающем). Последнее третье задание смогли выполнить лишь 7,1% (4 больных). В группе больных с идиопатической эпилепсией 17,5% больных не смогли выполнить все три задания, а лишь 5 больных смогли выполнить третье задание. В группе сравнения с посттравматической энцефалопатией 88,5% больных справились с первыми двумя заданиями, а 11,5% не смогли выполнить ни одного задания.

У больных посттравматической эпилепсией, не имевших никаких когнитивных нарушений по тесту MMSE и батарее лобной дисфункции, выявлен высокий начальный уровень (в среднем 76,2 сек.) и отмечена тенденция к уменьшению времени, затрачиваемого на отыскивание чисел в последующих

таблицах (59 секунд на последнюю таблицу), что свидетельствует об ускорении темпа сенсомоторных реакций. Аналогичная картина наблюдалась и у больных идиопатической эпилепсией (72 секунд на первую и 65 секунд на последнюю таблицу).

При исследовании переключаемости внимания у этой группы больных в 42,8% получены положительные результаты, коэффициент переключаемости внимания их составил 0,63 секунды (остальные больные не справились с заданием на различных его этапах).

Начальные показатели темпа сенсомоторных реакций у больных посттравматической эпилепсией с недементными когнитивными нарушениями на 9,7 секунд были лучше, по сравнению с больными без когнитивных нарушений, однако со второй таблицы Шульте у них появились нерегулярные признаки повышенной истощаемости внимания и «кривая истощаемости». 81,8% больных не смогли справиться с выполнением третьего задания при исследовании переключаемости внимания и допустили ошибки после выполнения от четверти до половины задания. Средний коэффициент переключаемости внимания составил 1,07 секунд.

В группе сравнения у больных с недементными когнитивными нарушениями начальные показатели темпа сенсомоторных реакций особо не отличались от нормативных показателей здоровых людей, однако «кривая истощаемости» соответствовала гипостенической форме астении с неуклонным снижением показателей, что свидетельствует о неблагоприятном прогнозе и является признаком прогрессивности заболевания.

5,2% больных не смогли выполнить ни одного действия по модифицированной таблице Горбова; 89,4% выполнили лишь 1 и 2 действия (раздельное отыскивание черных цифр в возрастающем порядке и красных цифр в убывающем); 5,2% (1 больной) выполнили все 3 действия и коэффициент переключаемости внимания составил 0,68 секунд.

Показатели темпа сенсомоторных реакций у больных основной группы с признаками лёгкой деменции на 30,9 секунд были хуже, чем у больных

группы сравнения, однако для них была характерна гиперстеническая форма «кривой истощаемости». Пробы на переключаемость внимания с самого начала не смогли выполнить 31,2%) больных (5 человек), остальные обследуемые этой группы выполнили только 1 и 2 действия. В связи с невыполнением ими 3 действия, коэффициент переключаемости внимания определить не удалось.

В группе сравнения с легкими когнитивными нарушениями начальные показатели темпа сенсомоторных реакций были идентичны таковым больных основной группы. Однако уже со второй таблицы отмечено значительное ухудшение показателей, что, по-видимому, связано с повышенной истощаемостью.

Переключаемость внимания в этой группе была низкая. С самого начала не смогли выполнить задание 6,2% больных. Ещё столько же пациентов справились лишь с первым действием. Начальные показатели по первому действию обеих групп были примерно одинаковыми (107 и 109,6 секунд), однако для больных посттравматической энцефалопатией было характерно улучшение показателей во втором действии, тогда как у больных посттравматической эпилепсией отмечалась отрицательная динамика. По одному больному из обеих групп с признаками умеренной деменции не смогли выполнить задания ни по одной из предъявляемых таблиц.

У больных посттравматической эпилепсией показатели темпа сенсомоторных реакций и переключаемости внимания намного выше, чем у больных посттравматической энцефалопатией, что по-видимому, объясняется преобладанием в последней больных с очаговыми поражениями головного мозга и грубой неврологической симптоматикой.

Средние показатели внимания у больных трёх исследуемых групп с давностью заболевания до 5 лет характеризовались наличием кривой истощаемости внимания «неправильного» типа, для которой типична картина смены увеличения и уменьшения времени, затрачиваемого на отыскивание чисел в каждой таблице Шульте.

Однако показатели внимания у больных посттравматической эпилепсией были хуже, по сравнению с таковыми двух групп сравнения.

По мере прогрессирования заболевания для больных посттравматической эпилепсией была характерна тенденция к количественному и качественному ухудшению показателей внимания и сенсомоторных реакций, выразившимися в трансформации «кривой истощаемости внимания» в «гипостенический» тип, для которого характерно прогрессивное увеличение времени, затрачиваемого на отыскивание чисел в каждой последующей таблице Шульте. Такая же тенденция имела место у больных с идиопатическими эпилепсиями.

У больных посттравматической энцефалопатией показатели внимания также ухудшались со временем, однако «кривая истощаемости внимания» не принимала «гипостенический» характер, а соответствовала «неправильному» типу.

При анализе переключаемости и избирательности внимания по модифицированной таблице Горбова у больных основной группы определена тенденция к увеличению времени, затрачиваемого на выполнение задания на отыскивание цифр красного цвета в убывающем порядке. А с третьим заданием (поочерёдное показывание черных цифр в возрастающем порядке, а красных цифр в убывающем порядке) справились по одному больному в группе с давностью заболевания до 5 лет, от 6 до 10 лет. Остальные больные чаще ошибались в начале выполнения третьего задания и эти показатели нулировались.

Для больных посттравматической энцефалопатией, а также больных идиопатическими эпилепсиями с давностью заболевания до 10 лет была характерна тенденция к уменьшению времени, затрачиваемого на выполнение 2-го задания по модифицированной таблице Горбова, которая указывает на сохранность вработываемости внимания, свойственной здоровым людям. Для больных посттравматической энцефалопатией также было характерно улучшение показателей с истечением времени.

У больных идиопатическими эпилепсиями после 10 лет заболевания отмечалась тенденция к ухудшению показателей избирательности и переключаемости внимания, однако в количественном соотношении они превосходили аналогичные показатели больных основной группы.

3.4. Особенности когнитивных расстройств больных посттравматической эпилепсией в зависимости от принимаемого антиэпилептического препарата

В общей структуре больных посттравматической эпилепсией, отобранных для нашего исследования, пациента (42,8%) в качестве АЭП принимали таблетки бензонал, больных (21,4%) - карбамазепин, пациентов принимали комбинацию бензонала с карбамазепином (14,2%), больных принимали производные вальпроевой кислоты (10,7%) и 6 пациентов принимали ламотриджин (10,7%).

Так как в нашу задачу не входила смена АЭП, мы ограничились сравнительной оценкой отдельных показателей когнитивного статуса наших больных (табл. 3.14).

Сравнительная характеристика степени когнитивного дефицита в зависимости от принимаемого противосудорожного препарата показала, что наиболее худшие показатели когнитивных расстройств отмечались у больных принимавших таблетки бензонала (12,7 и 22,6 балла) и комбинацию бензонала с карбамазепином (11,6 и 20,4 балла). Более высокие показатели получены для больных принимавших вальпроаты (15,5 и 25,7 балла) и ламотриджин (14,7 и 24,8 балла).

Показатели слухоречевой памяти по тесту на запоминание 10 слов имели прямо пропорциональную зависимость от принимаемого АЭП и от степени когнитивного дефицита. Как видно из таблицы 3.15, самые низкие показатели произвольной памяти отмечались у больных, принимавших Бензонал, при этом 1 пациент с тяжелой степенью деменции не смог воспроизве-

сти ни одного слова, как с самого начала заучивания, так и через 10 и 20 минут после заучивания.

Таблица 3.14

Средние показатели общего психического статуса больных посттравматической эпилепсией в зависимости от принимаемого АЭП

| | бензонал+ карбамазе- пин | Бензонал | Карбамазе- пин | Вальпроаты | Ламотрид- жин |
|--------------------------|--------------------------------|-----------|-------------------|------------|------------------|
| Тест MMSE (баллы) | 20,4±1,3 | 22,6±0,83 | 23,3±0,84* | 25,7±0,86* | 24,8±0,84* |
| Батарея лобных тестов | 11,6±0,68 | 12,7±0,55 | 13,5±0,57* | 15,5±0,58* | 14,7±0,74* |

Примечание: * - достоверность между показателями ($p < 0,05$).

Таблица 3.15

Средние показатели слухоречевой памяти больных посттравматической эпилепсией в зависимости от принимаемого АЭП

| | бензонал+ карбамазе- пин | Бензонал | Карбамазе- пин | Вальпроаты | Ламотрид- жин |
|-----------------------------|--------------------------------|-----------|-------------------|------------|------------------|
| Сразу после за- учивания | 5,38±0,43 | 5,13±0,35 | 6,25±0,34 | 7,17±0,48* | 7,0±0,54 |
| Через 10 минут | 3,63±0,50 | 3,38±0,36 | 4,08±0,49 | 5,83±0,41* | 5,9±0,48* |
| Через 20 минут | 2,88±0,57 | 2,71±0,37 | 3,25±0,60 | 6,17±0,57* | 6,3±0,67* |

Примечание: * - достоверность между показателями ($p < 0,05$).

Двое пациентов из этой группы и один пациент из группы карбамазепина не смогли воспроизвести ни одного слова через 20 минут после заучивания. Наилучшие показатели произвольной памяти были выявлены у пациентов группы ламотриджина и производных вальпроевой кислоты. Прогрессирующее уменьшение количества воспроизводимых слов отмечалось в группе бензонала, комбинации бензонала с карбамазепином и в группе карбамазепина, что свидетельствует о нарушениях процессов консолидации памяти и закреплении информации в долговременной памяти.

Для больных из группы ламотриджина и производных вальпроевой кислоты была характерна качественно и количественно стабильная тенденция к закреплению информации в долговременной памяти, выражавшаяся в воспроизведении большего количества слов через 20 минут после заучивания, чем через 10 минут после заучивания, при этом количество воспроизводимых слов соответствовало нормативным показателям здоровых людей (более 6 слов).

Средние показатели внимания и темпа сенсомоторных реакций у больных, принимавших комбинацию бензонала с карбамазепином оказались наихудшими и характеризовались формированием «гиперстенического типа» кривой истощаемости внимания. Пробы на переключаемость внимания по таблице Горбова смог выполнить лишь один больной из этой группы, затрачивая 131,8 секунд на выполнение первого задания и 143,6 секунды на второе задание. С третьим заданием (поочередного нахождения красных цифр в убывающем порядке и чёрных цифр в возрастающем порядке) пациент не справился.

Для пациентов, принимавших бензонал и карбамазепин в качестве монотерапии, было характерна кривая истощаемости внимания «неправильного» типа. В количественном отношении пациенты группы карбамазепина превосходили больных группы бензонала в среднем на 15 секунд. Пробы на переключаемость внимания смог выполнить один больной из группы бензонала и один пациент из группы карбамазепина, при этом исходные показате-

ли внимания больного из группы карбамазепина на 23 секунды были лучше больного, принимавшего бензонал. При выполнении третьего задания разница составила 61 секунду в пользу больного из группы карбамазепина.

Особенностью свойств внимания больных группы ламотриджина и вальпроевой кислоты было относительное соответствие показателей нормативным показателям здоровых людей, при этом у больных, принимавших производные вальпроевой кислоты отмечалась явная тенденция к вработываемости внимания, проявлявшейся в ускорении темпа сенсомоторных реакций по мере выполнения заданий по таблицам Шульте.

Сравнительный анализ уровня тревожности у больных разных групп выявил средний уровень реактивной тревожности у больных группы бензонала и комбинации бензонала с карбамазепином. В оставшихся группах больных уровень реактивной тревожности соответствовал лёгкой степени её выраженности с наименьшей балльной выраженностью в группе карбамазепина.

Для всех больных была характерна личностная тревожность тяжёлой степени, наиболее выраженная у больных, принимавших бензонал.

3.5. Функциональное состояние коры головного мозга по данным электроэнцефалографии

Изменения мозга при эпилепсии отражаются на характеристике биоэлектрической активности мозга, оцениваемой при помощи электроэнцефалографии (ЭЭГ). Электроэнцефалография является одним из основных методов объективного тестирования функций нервной системы. Являясь почти идеальным методом прямого отображения функционирования ЦНС, ЭЭГ решает вопросы диагностики не только органических, но и функциональных поражений мозга (3, 34, 68). Как известно, ЭЭГ зависит от механизмов, определяющих уровень функциональной активности всего мозга - лимбико-ретикулярного комплекса, неспецифических систем мозга. Особенности

этих систем является их срединное расположение в мозге, диффузная и симметричная их связь с корой. ЭЭГ существенно изменяется под влиянием патологического процесса, причём изменения её зависят от тяжести и характера поражения мозга. По картине изменения ритмов биопотенциалов коры можно выявлять очаговые нарушения, вызванные локальным патологическим процессом.

Биоэлектрическая активность у 29,5% больных с ПТЭ не была существенно изменена. Фоновая ЭЭГ характеризовалась регулярным альфаритмом, с правильным регионарным распределением и частотно-амплитудной модуляцией. У больных идиопатической эпилепсией регулярный альфаритм с правильным регионарным распределением наблюдался в 23,4% случаях, тогда как у больных посттравматической энцефалопатией в 56,7% случаев.

Исследования биоэлектрической активности головного мозга у наших больных показали, что наиболее выраженная дезорганизация альфаритма наблюдалась в группе больных идиопатической эпилепсией и ПТЭ. У 80,4% больных было выявлено выраженное нарушение регулярности, правильного регионарного распределения и частотно-амплитудных модуляций альфа-активности и значительное увеличение индекса медленной активности (ИМА). В 45,9% случаев альфа-активность на ЭЭГ отсутствовала. В этих случаях доминировала быстрая активность в диапазоне низкочастотного бета-ритма (14-20Гц) или нерегулярная медленная активность в диапазоне тета- или дельта-колебаний (таблица 3.16). У больных идиопатической эпилепсией в 70% случаях отмечалось выраженная дезорганизация альфаритма, а в 53,3% отсутствовала. В то же время у больных с ПТЭ процент больных с нарушением организованности доминирующего ритма был достоверно ниже, чем в группах сравнения.

Индекс медленной активности в группе больных с ПЭ превышал таковые при эпилепсии, однако результаты оказались статистически недостоверными. Достоверно меньше индекс медленной активности был у больных

посттравматической энцефалопатией. Патологическая активность в виде "вспышек" колебаний биопотенциалов различного рода наблюдалась чаще при посттравматической эпилепсии (28,4%). Значительно меньше при идиопатической эпилепсии и ПЭ (19,4% и 1,5%) соответственно).

Таблица 3.16

Показатели альфа-ритма у обследованных больных

| | Особенности альфа ритма | | | | |
|--------------------------|-------------------------|------------|--------------|----------------------------|----------|
| | Отсутствует | Частота | | Региональное распределение | |
| | | Регулярный | Нерегулярный | Сохранен | Сглажен |
| ПТЭ | 45,9±6,4 | 19,7±5,1 | 34,4±6,1 | 9,8±3,8 | 44,3±6,4 |
| Р | - | <0,05 | - | - | - |
| ПЭ | 39,6±6,7 | 35,9±6,6 | 24,5±5,9 | 20,8±5,6 | 39,6±6,7 |
| Р | - | <0,05 | - | <0,05 | - |
| Идиопатическая эпилепсия | 53,3±9,1 | 16,7±6,8 | 30,0±8,4 | 6,7±4,6 | 40,0±8,9 |
| Р | | | | | |

Они были выражены на ЭЭГ чаще двусторонне и чаще одномоментно во всех, реже в передних отделах головного мозга. "Вспышки" имели длительность 1-3 сек. и состояли из бета - колебаний низкой частоты, волн в диапазоне тета- и дельта - частот. В большинстве случаев "вспышки" были четкими с амплитудой, заметно усиленной по сравнению с фоновой активностью. Подобные сдвиги на ЭЭГ свидетельствуют о выраженной дисфункции срединных структур.

Эпилептическая активность в виде острых волн, пиков, комплексов «острая - медленная волна» регистрировалась у 55,7% больных с ПЭ и у

63,3% больных с эпилепсией. Следует отметить, что у 11,3% больных посттравматической энцефалопатией на энцефалограммах регистрировалась эпилептическая активность, хотя в анамнезе не было указаний на наличие эпилептических припадков. Пароксизмальная активность в 89,6% случаев исходила из срединно-стволовых структур, в 10,4% имел место фокус эпилептической активности в той или иной области головного мозга.

Таблица 3.17

Показатели эпилептической активности

| | Группы больных | | | | | |
|------------|------------------------------|------|----------------------------------|------|--------------------------|------|
| | Посттравматическая эпилепсия | | Посттравматическая энцефалопатия | | Идиопатическая эпилепсия | |
| | | % | | % | | % |
| Наличие | | 55,7 | | 11,3 | | 63,3 |
| Отсутствие | | 44,3 | | 88,7 | | 36,7 |

С целью систематизации полученных данных мы проанализировали ЭЭГ обследованных больных с использованием классификации Е.А. Жирмунской и В.С.Лосева (61). Как известно, авторы данной классификации выделяют 20 групп ЭЭГ, имеющих различные качественные и количественные градации от нормы до грубой патологии. Совокупность отдельных групп составляет 5 типов ЭЭГ: I тип - организованный во времени и пространстве; II тип - синхронный, моноритмичный; III тип - десинхронный; IV тип - дезорганизованный с преобладанием альфа -активности; V тип - дезорганизованный с преобладанием медленной активности. Результаты классификации ЭЭГ наших больных представлены в таблице 3.18.

Распределение по типам ЭЭГ

| | Типы ЭЭГ | | | | |
|-----------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | I | II | III | IV | V |
| 1. ПТЭ | 6,6±3,2 | 18,0±4,9 | 9,8±3,8 | 29,5±5,8 | 36,1±6,1 |
| p | <0,05 | <0,05 | <0,01 | - | <0,05 |
| 2. ПЭ | 20,8±5,6 | 3,8±2,6 | 30,2±6,3 | 26,4±6,1 | 18,9±5,4 |
| P | <0,01 | <0,05 | <0,05 | - | <0,05 |
| 3. Идиопатическая эпилепсия | 3,3±3,3 | 23,7±7,7 | 10,0±5,5 | 20,0±7,3 | 43,3±9,0 |
| P 1 и 3 | >0,05 | >0,05 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |

Из представленных данных видно, что наиболее выраженные изменения наблюдались у больных идиопатической эпилепсией и ПТЭ. Так, дезорганизованный тип с преобладанием высокоамплитудных медленных волн (V тип) регистрировался в 43,3% и 36,1% соответственно, что было достоверно выше, чем у больных с ТБГМ (18,9%). Вместе с тем было отмечено достоверное увеличение процента гиперсинхронного типа ЭЭГ (23,7% и 18,0% соответственно), что в ряде случаев свидетельствует о повышенной судорожной готовности головного мозга. В то же время нормальная или близкая к норме (I и III типы) картина ЭЭГ достоверно была выше у больных с ТБГМ.

Далее мы сравнивали состояние биоэлектрической активности головного мозга в зависимости от состояния когнитивной сферы больных с ПЭ.

Таблица 3.19

Сравнительная характеристика типов ЭЭГ и когнитивного дефицита

| | Типы ЭЭГ | | | | |
|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | I | II | III | IV | V |
| без КН | 38,5±13,5 | - | 30,8±12,8 | 23,1±11,7 | 7,7±7,4 |
| лёгкие КН | 25,0±10,8 | 6,3±6,1 | 37,5±12,1 | 18,8±9,8 | 12,5±8,3 |
| умеренные КН | - | 26,7±11,4 | 6,7±6,4 | 40,0±12,6 | 26,7±11,4 |
| тяжёлые КН | - | 41,2±11,9 | - | 23,5±10,3 | 35,3±11,6 |

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о грубой дезорганизации ЭЭГ у больных с ПЭ, причем степень нарушения возрастает с увеличением степени когнитивного дефицита. Вместе с тем у больных с ТБГМ регистрируются эпилептическая активность, свидетельствующая субклинической эпилептической активности, что необходимо учитывать при определении плана медикаментозной терапии.

Глава 4. ДИНАМИКА КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ НА ФОНЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ

Вопрос терапии когнитивных расстройств при эпилепсии всегда наталкивался на трудности из-за невозможности ноотропной терапии в связи с её просудорожной активностью. Синтезирование новой группы ноотропных средств: фенотропила и пантокальцина вселило надежду на решение этого вопроса.

Результаты многочисленных исследований показали, что оба этих препарата обладают способностью через разные механизмы подавлять эпилептическую активность и оказывать ноотропное действие [4, 6, 41, 57].

Получение новейших сведений о природе нарушений памяти, вовлекающих нейробиохимические изменения на различных уровнях: нейрональном, синаптическом, мембранном, клеточном, молекулярном-позволило целенаправленно подойти к поиску средств коррекции этих нарушений, в результате чего получен целый ряд новых веществ, которые обладают значительной ноотропной активностью и оригинальными механизмами действия.

Больные посттравматической эпилепсией были разделены на 2 группы: первую группу составили больные (с различной степенью когнитивных расстройств), которым были назначены таблетки фенотропила в дозе 100 мг - по 1 таблетке утром после еды в течение 2 месяцев; 2 группу составили больные, которым были назначены таблетки пантокальцина 250 мг - по 1 таблетке 2 раза в день после еды в течение 2 месяцев.

Результаты динамического наблюдения больных исследуемых групп выявили положительную динамику как в группе больных, принимавших фенотропил, так и в группе пациентов, принимавших пантокальцин.

Несмотря на незначительно низкие исходные показатели слухоречевой памяти в обеих исследуемых группах отмечалось достоверное увеличение количества воспроизведения слов сразу после заучивания слов на 1,1 и 1,2 слова соответственно (табл. 4.1). Вместе с тем, дальнейшее исследование

показало, что в группе больных, принимавших фенотропил, отмечалось достоверно более выраженное повышение устойчивости внимания и удержания информации в памяти, и соответственно, воспроизведение большего количества слов через 10 и 20 минут, тогда как во второй группе эти показатели были положительными, но не так выражены, как в первой группе, и соответственно результаты были статистически не достоверными. Таким образом, можно думать, что на процессы памяти и внимания фенотропил оказывает более положительное влияние, чем пантокальцин.

Таблица 4.1

Показатели слухоречевой памяти больных посттравматической эпилепсией до и после приема препаратов фенотропил и пантокальцин

| Среднее количество слов по тесту на запоминание 10 слов | Группа фенотропила | | Группа пантокальцина | |
|---|--------------------|---------------|----------------------|---------------|
| | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения |
| Сразу после заучивания | 5,8±0,22 | 6,5±0,21* | 5,6±0,33 | 6,5±0,3* |
| Через 10 минут | 3,8±0,3 | 5,1±0,26** | 3,9±0,35 | 4,7±0,29 |
| Через 20 минут | 2,9±0,33 | 4,3±0,28** | 3,1± 0,38 | 4,0±0,28 |

Примечание: звездочкой отмечена достоверность по отношению к исходным данным. * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$

При анализе показателей концентрации внимания у больных посттравматической эпилепсией, принимавших фенотропил, выявлена тенденция к достоверному улучшению показателей в виде уменьшения времени, затрачиваемого на отыскивание чисел по первым трем таблицам Шульте (в среднем на 33% по всем таблицам) и количественное приближение к нормативным показателям здоровых людей (72,9 сек.). Однако кривая истощаемости внимания соответствовала «гипостеническому» типу, для которого ха-

рактарно пастепенное увеличение времени, затрачиваемого на выполнение задания по каждой последующей таблице Шульте, являющееся признаком прогрессивности когнитивных расстройств при посттравматической эпилепсии.

Аналогичная тенденция имела место и при выполнении заданий по модифицированной таблице Горбова, предназначенной для определения избирательности и переключаемости внимания. В динамике лечения фенотропилем с первым и вторым заданием справились уже 89,3% больных по сравнению с исходными данными (78,6% больных). С третьим, последним заданием, справились 7 больных, что составило 25%.

Исходные показатели внимания у больных основной группы, принимавших пантокальцин соответствовали «гипостеническому» типу кривой истощаемости внимания. В динамике лечения отмечалось количественное улучшение показателей (на 26%), однако степень укорочения времени была намного меньшей по сравнению с предыдущей группой и статистически недостоверной по всем четырем таблицам (в среднем составив 81,8 секунд). Отмечалось постепенное и неравномерное снижение показателей, в результате которого сформировался «гиперстенический» тип кривой истощаемости внимания. Результаты исследования избирательности и переключаемости внимания по модифицированной таблице Горбова выявили уменьшение времени, затрачиваемого на выполнение каждого последующего задания. С первыми двумя заданиями справились 85,7% больных, однако время, затраченное на задания, значительно превосходило показатели больных, получавших фенотропил. Лишь трое пациентов группы справились с выполнением третьего задания на переключаемость внимания.

Применение препаратов фенотропил и пантокальцин в комплексной терапии когнитивных расстройств у больных основной группы и группы сравнения дало положительные результаты, характеризующиеся улучшением не только отдельных показателей памяти и внимания, но и общим улучшени-

ем когнитивного статуса, определяемого по результатам батареи лобных тестов и теста MMSE (табл.4.2).

Таблица 4.2

Показатели динамики когнитивных расстройств у больных посттравматической эпилепсией на фоне комплексной терапии

| Тесты (в баллах) | Группа фенотропила | | Группа пантокальцина | |
|-----------------------|--------------------|---------------|----------------------|---------------|
| | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения |
| Батарея лобных тестов | 12,3±0,54 | 13,4±0,57 | 13,1±0,55 | 14,5±0,40* |
| MMSE | 21,5±0,80 | 23,7±0,71* | 22,6±0,83 | 25,4±0,50** |

Результаты динамического нейропсихологического обследования в группе фенотропила, выявили достоверно положительную динамику в виде повышения уровня когнитивного статуса на 2,2 балла только по тесту MMSE ($p<0,05$). В группе пантокальцина показатели общего психического статуса больных достоверно улучшились как по батарее лобной тестов (на 1,4 балла), так и по тесту MMSE (2,8 балла) ($p<0,05$).

Комплексное применение фенотропила и пантокальцина у больных обеих групп выявило положительную динамику также и в отношении тревожных расстройств (табл.4.3).

В группе больных, принимавших пантокальцин, отмечалась более выраженная положительная динамика, характеризующаяся значительным снижением уровня реактивной тревожности (из средней степени тяжести в лёгкую) и также количественным снижением уровня личностной тревожности.

В группе больных, принимавших фенотропил, средние показатели реактивной тревожности изначально соответствовали лёгкой её степени и незначительно уменьшились после лечения, а показатели личностной тревожности незначительно возросли.

Таблица 4.3

Показатели тревожности до и после приема препаратов фенотропил и пантокальцин у больных посттравматической эпилепсией

| Показатели тревожности | Группа фенотропила | | Группа пантокальцина | |
|------------------------|--------------------|---------------|----------------------|---------------|
| | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения |
| Реактивная | 26,6±2,5 | 24,5±1,02 | 29,3±2,67 | 23,5±0,79* |
| Личностная | 46,8±3,16 | 51,8±1,9 | 49,2±3,28 | 41,9±1,6* |

Примечание: звездочкой отмечена достоверность по отношению к исходным данным. * - $p < 0,05$.

Анализ структуры ЭЭГ в начале исследования показал значительное преобладание патологических типов ЭЭГ и редкие условно-нормальные типы. Результаты ЭЭГ наблюдения через 2 месяца после курса терапии показали значительное уменьшение частоты десинхронных типов ЭЭГ.

Таблица 4.4

Сравнительная характеристика ЭЭГ - картины у больных посттравматической эпилепсией в динамике исследования

| Типы ЭЭГ | Группа фенотропила | | Группа пантокальцина | |
|----------|--------------------|-------------------|----------------------|-------------------|
| | До лечения (%) | После лечения (%) | До лечения (%) | После лечения (%) |
| I тип | 10,7±5,8 | 35,7±9,1* | 10,7±5,8 | 39,3±9,2* |
| II тип | 14,3±6,6 | 3,6±3,5 | 14,3±6,6 | 3,6±3,5 |
| III тип | 14,3±6,6 | 21,4±7,8 | 7,1±4,9 | 25,0±8,2* |
| IV тип | 21,4±7,8 | 10,7±5,8 | 25,0±8,2 | 14,3±6,6 |
| V тип | 39,3±9,2 | 28,6±8,5 | 42,9±9,4 | 17,9±7,2* |

Примечание: * - достоверность по отношению к исходным данным ($p < 0,05$)

Для полноты качественной характеристики ЭЭГ больных мы провели оценку ее частотного спектра. Среднечастотные характеристики основного ритма ЭЭГ в начале исследования в группе больных, получавших фенотропил, равнялся $9,82 \pm 0,21$ Гц, а в конце исследования - $10,64 \pm 0,12$ Гц. В группе больных, получавших пантокальцин, составил $9,78 \pm 0,16$ Гц и $10,12 \pm 0,14$ Гц соответственно. Таким образом, в обеих группах на конец исследования наблюдалась тенденция к повышению частотного спектра альфа - активности.

Эпилептиформные изменения на ЭЭГ оценивались согласно их Международной классификации с регистрацией пиков, острых волн, пик - волновых комплексов. Эти данные представлены в таблице 4.5.

Таблица 4.5

**Характеристика эпилептической активности на ЭЭГ
в динамике терапии**

| Эпилептическая активность | Группа фенотропила | | Группа пантокальцина | |
|---------------------------|--------------------|-------------------|----------------------|-------------------|
| | До лечения (%) | После лечения (%) | До лечения (%) | После лечения (%) |
| Наличие | $57,1 \pm 9,4$ | $39,3 \pm 9,2$ | $53,6 \pm 9,4$ | $28,6 \pm 8,5^*$ |
| Отсутствие | $42,9 \pm 9,4$ | $60,7 \pm 9,2$ | $46,4 \pm 9,4$ | $71,4 \pm 8,5^*$ |

Примечание: * - достоверность по отношению к исходным данным ($p < 0,05$)

При анализе патологических изменений на ЭЭГ в начале исследования в обеих группах обращал на себя внимание их довольно высокий уровень. Тем не менее анализ эпилептической активности на ЭЭГ на момент окончания исследования показал, что статистически значимое уменьшение эпилептической активности наблюдалась в группе больных, получавших пантокальцин, тогда как в сравнительной группе наблюдалось незначительное уменьшение патологической активности.

Таким образом, результаты нашего исследования выявили положительное влияние фенотропила и пантокальцина на когнитивную сферу больных посттравматической эпилепсией. Действие фенотропила оказалось более выраженным в отношении показателей слухоречевой памяти и внимания, а пантокальцина - в отношении тревожных расстройств. Оба эти препарата улучшали состояние биоэлектрической активности головного мозга, характеризующееся уменьшением дезорганизации ЭЭГ.

Применение фенотропила и пантокальцина в комплексной терапии у больных посттравматической эпилепсией позволяет путем улучшения когнитивных функций дольше сохранить их социальную адаптацию, а следовательно, и улучшить качество жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассматривая проблему мнестико-интеллектуального дефекта при эпилепсии, следует подчеркнуть, что для него не характерна специфическая феноменология, которая позволила бы отграничить его от дефекта, возникающего в результате другой органической патологии [52]. На наличие и природу когнитивного дефекта влияет большое количество факторов, связанных как непосредственно с самим заболеванием (форма эпилепсии, тип и частота припадков, наличие морфологических изменений при исследовании мозга, их выраженность, возраст начала заболевания и возраст больного), так и с фармакотерапией эпилепсии. Хорошо известно, что больные вынуждены принимать противоэпилептические препараты практически на протяжении всей жизни. При этом у больных, принимающих несколько препаратов, либо с высоким уровнем их в плазме крови высока вероятность развития нейротоксических эффектов, что проявляется и в снижении когнитивных функций [52, 55, 107, 136]. Это заставляет клиницистов тщательно взвешивать выраженность побочных эффектов противоэпилептических препаратов при их выборе и отдавать предпочтение препаратам с наименьшим риском развития нейротоксичности. Неясно также, под влиянием каких именно противоэпилептических препаратов усиливаются нарушения когнитивных функций, что, в конечном счете, должно усугублять общую выраженность мнестико-интеллектуального дефекта.

Проблема когнитивных нарушений в настоящее время привлекает внимание врачей различных специальностей - неврологов, психиатров, геронтологов, нейропсихологов. Дегенеративные заболевания ЦНС, особенно эпилепсия, относится к причинам стойких, порой необратимых когнитивных расстройств. Длительное время основное внимание было акцентировано на выраженных когнитивных расстройствах, достигающих стадии деменции, когда серьезно нарушается качество жизни пациентов и окружающих их лиц.

К сожалению, попытки терапевтического вмешательства на этой стадии заболевания пока не дают того эффекта, который бы в должной мере устраивал как врачей, так и пациентов. В то же время раннее начало терапии на стадии «преддементных» нарушений позволяет замедлить прогрессирование заболевания и отсрочить появление выраженного когнитивного дефицита [1, 5].

Вопрос терапии когнитивных расстройств при эпилепсии всегда наталкивался на трудности в связи с просудорожной активностью многих ноотропных препаратов.

Всестороннее обследование больных, контроль над припадками, реабилитационные программы позволяют адаптировать больных к изменившимся условиям жизни. Однако истинная оценка эффективности реализуемых лечебно-реабилитационных мероприятий может быть получена при учете параметров качества жизни больного, оказывающегося в связи с заболеванием в изменившихся условиях быта [13, 14].

В условиях отделения неврологии клиники Самаркандского мед.института нами было обследовано 62 больных: больные посттравматической эпилепсией (39,4%), пациенты с травматической болезнью головного мозга (36,6%) и больные с идиопатической эпилепсией (24%). Все больные были разделены на 3 сопоставимые группы: основную группу и 2 группы сравнения. Основную группу составили больные посттравматической эпилепсией: женщин (34%) и мужчин (66%) в возрасте от 16 до 47 лет, средний возраст которых составил $31,6 \pm 1,1$ года. Из них больные с генерализованной формой эпилепсии (87,5%) и 7 больных с парциальной формой (12,5%).

С целью улучшения когнитивных функций больных посттравматической эпилепсией проводилось применение препаратов фенотропил и пантокальцин в течение 2 месяцев. Больные основной группы путем простой выборки были подразделены на 2 группы: в первую группу вошли больные, в комплексную терапию которых были включены таб. фенотропил по 100 мг х 1 раз утром в течение 2 месяцев. Вторая группа пациентов, в комплексную

терапию которых были включены таб. пантокальцин по 250 мг х 2 раза в день в течение 2 месяцев. Через 2 месяца больным вновь проводились вышеописанные методы исследования и результаты регистрировались в первичном материале. Также проводилась динамическая оценка когнитивной сферы больных двух групп сравнения.

При тестировании больных по тесту MMSE выявлено значительное преобладание деменции лёгкой степени у больных посттравматической эпилепсией (37,5%) и идиопатической эпилепсией (36,7%) и недементных когнитивных расстройств у больных посттравматической энцефалопатией (53,8%).

Средние значения теста MMSE у больных посттравматической эпилепсией соответствовали лёгким когнитивным нарушениям (22,2 балла), а средние показатели по батарее лобной дисфункции соответствовали деменции умеренной степени и составили в среднем 12,8 балла.

Самые лучшие показатели когнитивной сферы были выявлены у больных посттравматической энцефалопатией: по тесту MMSE 24,3 балла и по батарее лобной дисфункции 15,7 баллов, что в обоих случаях соответствует недементным когнитивным нарушениям.

Средние значения когнитивной сферы больных идиопатической эпилепсией соответствовали пограничным нормативам между недементными когнитивными расстройствами и лёгким когнитивным нарушениям и были значительно лучше показателей больных посттравматической эпилепсией.

Учитывая нечувствительность теста MMSE к нарушениям функционирования лобных долей, дополнительно было проведено тестирование по батарее лобной дисфункции, позволившее более достоверно выявить тяжёлую деменцию.

Среди больных посттравматической эпилепсией с парциальной формой не было отмечено случаев тяжелой деменции: в 20% не было выявлено никаких когнитивных нарушений, в 20% были выявлены признаки недементных расстройств, в 40% отмечались лёгкие когнитивные нарушения, в

20% была обнаружена деменция умеренной степени при давности заболевания 10 лет с частыми приступами, при которых в качестве АЭП применялся бензонал.

Все остальные случаи умеренной и тяжелой деменции имели место у больных с генерализованной формой посттравматической эпилепсии.

В группе больных посттравматической эпилепсией, отобранных для нашего исследования 30,1% получили ЧМТ в детском возрасте. Из них у 4 больных (7,5%) при тестировании по батарее лобной дисфункции выявлена деменция тяжелой степени (в качестве АЭП все принимали таб.бензонал), давность заболевания которых на момент обследования составила от 8 до 36 лет.

В обеих исследуемых группах был выявлен небольшой удельный вес больных, перенесших тяжелую ЧМТ: 25% пациентов в основной группе и больные посттравматической энцефалопатией, в группе сравнения (21,1%). У больных идиопатическими эпилепсиями не было перенесенных ЧМТ в анамнезе.

Детальный анализ когнитивных нарушений у больных двух исследуемых групп выявил преобладание нарушений произвольной памяти в её слухоречевой модальности чаще у больных посттравматической эпилепсией (88,6%) по сравнению с пациентами группы сравнения (58,4%). При этом они имели место как у больных с тяжелой и умеренной деменцией, так и у больных с недементными нарушениями.

Течение эпилепсии сопровождается неуклонным ослаблением памяти (Блейхер В.М.). Вначале обнаруживается нарушение произвольной репродукции-концентрации внимания на воспроизведении в памяти какого-либо слова приводит к ухудшению способности к репродукции. На последующих этапах обнаруживаются расстройства удержания и запоминания. Такая динамика расстройств памяти при эпилепсии отмечалась О.Вумке, Н. Шипковенским. Аналогичная последовательность нарушений памяти характерна и для церебрального атеросклероза без грубо-очаговой патологии. Это даёт ос-

нование полагать, что ослабление произвольной репродукции с последующим ухудшением удержания и запоминания не является особенностью одного какого-либо определенного заболевания, а присуще болезням с медленно прогрессирующими мнестическими расстройствами.

Лёгкие нарушения в виде литеральных замен встречаются только при предъявлении длинных и малознакомых слов типа «Гибралтар», «электроэнцефалограмма». Данные симптомы имеют место у 70% больных с лево-височной и у 30% больных с право-височной ирритацией эпилептического очага и не встречается у больных с поражением лобно-центральной области.

Представляет интерес определенное соответствие между выраженностью и глубиной расстройств памяти и общей прогрессирующей олигофазией при эпилепсии. Чем меньше выражены расстройства памяти, тем менее выражена и общая прогрессирующая олигофазия, и, наоборот, более глубоким расстройствам памяти соответствуют более выраженные олигофазические проявления.

На втором месте по частоте встречаемости были нарушения концентрации внимания при выполнении задания прочитать слово наоборот (тест MMSE), а также при счёте в уме, которые в 3,5 раза чаще встречались у больных основной группы.

Пробы на конструктивный праксис у больных посттравматической эпилепсией с тяжелой и умеренной степенью деменции выявили нарушения рисования геометрических фигур по эталону. При этом полное несоответствие фигур отмечалось у больных, обследованных на 2-3 сутки после эпилептического статуса (7%).

Нарушения счётных операций и конструктивного праксиса, по литературным данным, свидетельствуют о поражении теменной и теменно-височной области правого полушария. Однако характерные расстройства конструктивного праксиса наблюдаются и при поражении правого полушария, что не позволяет оценивать такого рода феномены вне анализа всей совокупности данных нейропсихологического исследования [6, 16, 131].

Расстройства динамического праксиса (по батарее лобной дисфункции) у больных, перенесших эпилептический статус, характеризовались ошибочным выполнением движений рук при всех трех попытках, но высоким уровнем притязаний (переоценкой собственных возможностей). На ЭЭГ в этих случаях регистрировалась субклиническая эпилептиформная активность (15%). По данным литературных источников именно субклиническая эпилептиформная активность часто усугубляет когнитивную и эмоциональную сферу больных [105, 132, 142].

Нарушения письма были связаны со снижением мотиваций, лишь у 4,8% больных были признаки аграмматизма. В случаях тяжелой деменции отмечались явления переписывания задания с опросника. У больных травматической болезнью головного мозга нарушения письма были связаны с наличием грубой неврологической симптоматики (парезы).

Нарушения чтения отмечались у больных, перенесших ЧМТ в детском и подростковом возрасте - (30,1%) и были связаны с педагогической запущенностью больных. Классической алексии, связанной с нарушением центра чтения, обнаружено не было.

Значительные трудности больные испытывали из-за нарушения понимания речи и сложных логико-грамматических конструкций при отсутствии признаков сенсорной афазии. Однако эти нарушения выявлялись лишь при тщательном обследовании. Больные не предъявляли активных жалоб на затруднения понимания сложной информации. Пациенты с тяжелой степенью деменции не смогли самостоятельно прочитать вопросы теста Спилбергера-Ханина, предложенного им для оценки уровня тревожности, и ответить на них. Уже при зачитывании им вопросов было выявлено, что они давали противоречивые ответы, а у больных, обследованных после эпилептического статуса, а также у больных с субклинической эпилептиформной активностью на ЭЭГ (15%), отмечались явления эхололии и выбор всех четырех ответов на вопрос. Поэтому было принято решение расценивать результаты теста Спилбергера-Ханина у больных с тяжелой деменцией как недостоверные.

При исследовании экспрессивной речи выявлены нарушения повторений слогов и словосочетаний, а диалогическая и спонтанная речь оставались сохранными.

Нарушения ориентировки во времени и месте выявлены лишь у больных с тяжелой деменцией, которые характеризовались неправильным названием настоящей даты, месяца, года, времени года и страны, в которой находится пациент.

Ориентировка в собственной личности всегда была сохранна, даже у больных, перенесших эпилептический статус.

Тревога у больных эпилепсией выступает как вторичное психическое расстройство, обусловленное реакцией личности на информацию о наличии значимого заболевания. Тревожные расстройства были весьма вариабельны в 3 исследуемых группах. Для больных посттравматической эпилепсией без когнитивных нарушений была характерна средняя степень реактивной тревожности, что соответствует нормативным показателям здоровых лиц и расценивается как адекватная оценка реальности. А показатели личностной тревожности соответствовали тяжелой её степени. По мере усугубления когнитивного дефицита у больных посттравматической эпилепсией отмечалась тенденция к снижению степени реактивной и личностной тревожности. Так, у больных с умеренной степенью деменции выявлена лёгкая степень реактивной тревожности и тяжелая степень личностной тревожности, но уже менее выраженная в количественном соотношении.

У больных посттравматической энцефалопатией имела место совершенно иная картина тревожных расстройств. Для больных без когнитивных расстройств была характерна легкая степень реактивной тревожности и средняя степень личностной тревожности. По мере нарастания когнитивного дефицита отмечалась тенденция к усилению тревожности. Так, например, у больных этой группы с умеренной деменцией имела место средняя степень реактивной тревожности и тяжелая степень личностной тревожности.

Для больных идиопатической эпилепсией также было характерно усугубление степени тревожности по мере возрастания когнитивного дефицита.

Учитывая половые (гендерные) различия в эмоциональной сфере, мы исследовали степень выраженности реактивной и личностной тревожности отдельно у лиц мужского и женского пола в каждой из исследуемых групп.

Показатели реактивной тревожности (РТ) у лиц мужского пола в обеих обследуемых группах были идентичными и наиболее часто выявлялась РТ лёгкой степени (до 30 баллов по тесту Спилбергера-Ханина). У женщин основной группы отмечалось преобладание РТ средней тяжести, тогда как в группе сравнения имело место более равномерное распределение показателей РТ с незначительным преобладанием РТ средней тяжести (от 30 до 45 баллов).

Показатели личностной тревожности (ЛТ) у мужчин основной группы соответствовали средней и тяжелой в равной степени. А в группе сравнения в 3,8% случаев отмечалась ЛТ лёгкой степени. У женщин, больных посттравматической эпилепсией в 100% случаев была выявлена ЛТ тяжелой степени (≥ 46 баллов по тесту Спилбергера-Ханина), тогда как в группе сравнения тяжелая ЛТ встречалась лишь в 84,2% случаев.

По данным Д.М. Андрейко, у больных с частыми припадками в ситуативной тревожности достоверно был выше общий показатель тревожности с эмоциональным дискомфортом, а в личностной тревоге преобладал фобический компонент в сравнении с пациентами с редкими припадками. Прослежена взаимосвязь астенического компонента ситуационной тревожности у лиц, занимающихся умственным и другими видами труда. Ситуационной тревожности у лиц, занимающихся умственным, даже в тех случаях, когда получены данные о достоверном преобладании астенического компонента у лиц, занимающихся умственным трудом, в виде быстрой утомляемости, затруднений в сосредоточении, вялости в сопоставлении с пациентами, не занимающимися умственным видом деятельности, у которых преобладал фобический компонент и тревожная оценка перспективы.

У больных посттравматической энцефалопатией когнитивные расстройства были не столь выраженными и соответствовали лёгким когнитивным расстройствам по батарее лобных тестов, а по тесту MMSE недементным когнитивным нарушениям. Кроме того, для больных этой группы была характерна тенденция к улучшению когнитивного статуса по истечению 10-15 лет от момента получения травмы. Данный факт подтверждается литературными источниками (Гиляровский В.А.), указывающими на развитие псевдоорганической деменции, возникающей вследствие ЧМТ. После прохождения симптомов, обусловленных функциональными компонентами травматического поражения головного мозга, остаётся органическое ядро слабоумия, и течение заболевания на длительное время становится более стабильным.

У больных идиопатической эпилепсией картина динамики когнитивных расстройств в зависимости от давности заболевания характеризовалась наличием лёгких нарушений в течение первых 5 лет заболевания, как по тесту MMSE, так и по батарее лобной дисфункции, однако в этой группе отмечалась тенденция к выраженному прогрессированию когнитивных расстройств от 5 до 15 лет заболевания, когда когнитивные расстройства достигают тяжелой степени деменции, отчетливее выявляемые при тестировании по батарее лобной дисфункции, в то время, как по тесту MMSE выявлялась деменция умеренной степени.

Сравнительная характеристика степени когнитивного дефицита в зависимости от принимаемого противосудорожного препарата показала, что наиболее худшие показатели когнитивных расстройств отмечались у больных принимавших таблетки бензонала (11,4 и 21,6 балла) и комбинацию бензонала с карбамазепином (11,6 и 20,4 балла). Более высокие показатели получены для больных принимавших вальпроаты (15,5 и 25,6 балла) и ламотриджин (14,7 и 24,8 балла) ($p < 0,05$).

Самые низкие показатели произвольной памяти отмечались у больных, принимавших Бензонал, при этом 1 пациент с тяжелой степенью деменции не смог воспроизвести ни одного слова, как с самого начала заучивания,

так и через 10 и 20 минут после заучивания. Наилучшие показатели произвольной памяти были выявлены у пациентов группы ламотриджина и производных вальпроевой кислоты. Прогрессирующее уменьшение количества воспроизводимых слов отмечалось в группе бензонала, комбинации бензонала с карбамазепином и в группе карбамазепина, что свидетельствует о нарушениях процессов консолидации памяти и закреплении информации в долговременной памяти.

Для больных из группы ламотриджина и производных вальпроевой кислоты была характерна качественно и количественно стабильная тенденция к закреплению информации в долговременной памяти, выражавшаяся в воспроизведении большего количества слов через 20 минут после заучивания, чем через 10 минут после заучивания, при этом количество воспроизводимых слов соответствовало нормативным показателям здоровых людей (более 6 слов).

Таким образом, при посттравматической эпилепсии отмечаются более выраженные когнитивные расстройства, по сравнению с идиопатической эпилепсией и посттравматической энцефалопатией. В структуре когнитивных расстройств преобладают нарушения памяти и внимания. Тяжесть когнитивных расстройств зависит от тяжести ЧМТ, частоты припадков и принимаемой антиэпилептической терапии.

Результаты нашего исследования выявили роль и значимость своевременной нейропсихологической диагностики когнитивных расстройств у больных посттравматической эпилепсией, а также положительное влияние фенотропила и пантокальцина на когнитивную сферу больных посттравматической эпилепсией.

ВЫВОДЫ

1. При посттравматической эпилепсии преобладают умеренные и тяжелые когнитивные нарушения с преимущественным нарушением памяти и концентрации внимания. По мере прогрессирования заболевания, присоединяется апракто-агностический синдром, нарушение понимания сложных логико-грамматических конструкций.
2. Психоэмоциональный статус у больных посттравматической эпилепсией характеризуется снижением реактивной тревожности и увеличением личностной тревожности по мере прогрессирования заболевания.
3. Фенотропил и пантокальцин оказывают положительное влияние на когнитивную сферу больных, причем действие фенотропила более выражено в отношении показателей слухоречевой памяти и внимания, а пантокальцина - в отношении тревожных расстройств.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для более достоверной диагностики степени когнитивных расстройств при посттравматической эпилепсии целесообразно применять несколько взаимодополняющих методик.
2. Учитывая большую распространённость расстройств памяти и внимания в нейропсихологической картине больных эпилепсией, а также её ведущую роль в развитии социальной дезадаптации, особое внимание следует уделить методам диагностики нарушений памяти и внимания.
3. Использование различных опросников для самостоятельного заполнения позволяет выявить нарушения понимания сложных логико-грамматических конструкций, что может быть использовано во врачебно-трудоустройственной экспертизе больных посттравматической эпилепсией.
4. В комплексной терапии когнитивных расстройств у больных эпилепсией с преобладанием тревожных расстройств целесообразно применение пантокальцина, а при нарушениях внимания и памяти - фенотропила.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авакян Г.Н., Юдельсон Я.Б., Маслова Н.Н., Гусев Е.И. Патогенез и лечение посттравматической эпилепсии // Журнал невропатологии и психиатрии. - 2012. - №9. - С.36 - 38.
2. Авакян Г.Н., Олейникова О.М., Лагутин Ю.В.Сезонные колебания содержания карбомазепина и вальпроатов у больных эпилепсией// Журнал невропатологии и психиатрии. - 2013. - №11. - С.34 - 39.
3. Аксенова.М.Г., Бурд С.Г. Анализ полиморфизма гена FАВР2 в связи с эффективностью действия препаратов вальпроевой кислоты// Журнал невропатологии и психиатрии. - 2007. - №1. - С.42 - 45.
4. Авакян Г.Н., Лебедева Н.Н. Метод нелинейной динамики ЭЭГ в прогнозировании и оценке возможности терапии миллиметровыми (ММ)-волнами при фармакорезистентной эпилепсии// Журнал невропатологии и психиатрии. - 2007. - №3. - С.42 - 45.
5. Авакян Г.Н., Олейникова О.М., Лагутин Ю.В., Хромых Е.А., Богомозова М.А., Делгер А.Б., Авакян Г.Г. Сезонные колебания содержания карбомазепина и вальпроатов у больных эпилепсией// Журнал невропатологии и психиатрии. - 2013. - №11. - С.34 – 39.
6. Балканская СВ., Студеникин В.М., Кузнецова Л.М. и др. Ноотропные препараты в коррекции когнитивных функций у детей с эпилепсией // Вопросы современной педиатрии. - 2007. - Т.6, №2. - С. 44 - 48.
7. Бельская Г.Н., Деревянных Е.А., Макарова Л.Д. и др. Опыт применения фенотропила у больных в остром периоде инфаркта головного мозга // Журнал Атмосфера. Нервные болезни. - 2012. - № 1. - С. 25 - 28.
8. Бойко А.Н., Батышева Т.Т., Багирь Л.В. и др. Опыт применения фенотропила при лечении амбулаторных больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта // Журнал неврологии и психиатрии. - 2010. - №5. - С. 58 - 60.

9. Бондаренко И.И. Опыт использования антиконвулсанта прегабалина в качестве вспомогательного средства у больных с парциальной формой эпилепсии с полиморфными приступами// Журнал неврологии и психиатрии. - 2008. - №10. - С. 73 - 74.
10. Бондаренко И.И., Киссин М.Я. Опыт применения тореала в монотерапии эпилепсии у взрослых// Журнал неврологии и психиатрии. - 2009. - №2. - С. 35 - 39.
11. Броун Т.Р., Холмс Г.Л. Эпилепсия: клиническое руководство. - Пер. с англ. М.: Изд-во «БИНОМ», 2009. - 288 с.
12. Брюшков А.В. Вегетативная реактивность у больных в отдаленном периоде черепно-мозговой травмы // Журнал Неврология. 2010. №3.-С. 98.
13. Воронцов С.А., Макарова И.Ю., Хритинин Д.Ф. Динамика Когнитивных нарушений при психоорганическом синдроме у пациентов позднего возраста с артериальной гипертензией в процессе санаторного лечения// Журнал неврологии и психиатрии. - 2013. - №11. - С. 85 - 87.
14. Воронкова К.В., Пылаева О.А., Проваторова М.А. и др. Изменение высших психических функций у больных с эпилепсией (обзор литературы) / Вестник эпилептологии. - 2005. - №1. - С.3-6.
15. Волков И.В., Волков О.К. Возрастная трансформация инфантильных спазмов в фармакорезистентную эпилепсию// Журнал неврологии и психиатрии. - 2012. - №12. - С. 19 - 25.
16. Воронцов С.А., Макарова И.Ю., Хритинин Д.Ф. Динамика когнитивных нарушений при психоорганическом синдроме у пациентов позднего возраста с артериальной гипертензией в процессе санаторного лечения// Журнал неврологии и психиатрии. - 2013. - №11. - С. 85 - 87.
17. Герасимова М.М., Чичановская Л.В., Слезкина Л.А. Клинико-иммунологические аспекты влияния фенотропила на последствия церебрального инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. - 2011. - №5. - С. 63 - 64.

18. Гехт А.Б. Эпилепсия: текущая ситуация и будущее Международный Деловой Медико-Фармацевтический Форум. Неврология и нейрохирургия. 7-10 декабря 2009.
19. Глухарева Е.Ф., Петрухина А.С., Рогачева Т.А. Возрастной аспект пароксизмальных психических расстройств в дебюте эпилепсии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. - 2009. - №10. - С. 9 - 13.
20. Горохов Н.А., Котов А.С., Толстова Н.В. Особенности течения заболевания у пациентов с посттравматической эпилепсией // Российская эпилептология в современном мире (к 100 летию Российской противоэпилептической лиги): материалы конгресса с международным участием, Санкт-Петербург, 17-19 февраля 2010 г. - Санкт-Петербург, 2010. С. 28.
21. Гребенюк О.В., Лапина Е.Ю., Алифирова В.М., Казенных Т.В. Когнитивные нарушения при фокальной эпилепсии у взрослых // Бюллетень сибирской медицины. - 2008. - Приложение 1. - С. 212 - 217.
22. Гребенюк О.В., Алифирова В.М., Светлик М.В. Динамика показателей ЭЭГ в состояниях сна и бодрствования у взрослых пациентов с «неконтролируемой» локально-обусловленной эпилепсией // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. - 2012. - №11. - С. 37 - 41.
23. Громов С.А., Машукова В.Е. Клинико-психологическая диагностика начальных изменений личности у больных в инициальном периоде заболеваний // Российская эпилептология в современном мире (к 100 летию Российской противоэпилептической лиги): материалы конгресса с международным участием, Санкт-Петербург, 17-19 февраля 2010 г. - Санкт-Петербург, 2010. - С. 32-35.
24. Громов С.А., Ерошина Е.С., Липатова Л.В. Применение противоэпилептического препарата трилептал в клинической практике // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. - 2008. - №5. - С. 47 - 50.
25. Громов С.А., Липатова Л.В. Применение дженерика вальпарин хр при лечении эпилепсии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. - 2007. - №10. - С. 44 - 46.

26. Данилова Т.В., Клинические особенности эпилепсии у больных с ишемическим поражением головного мозга// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. - 2011. - №7. - С. 13 - 17.
27. Доронин Б.М., Попова Т.Ф., Корнач М.Ф., Климова Л.А., Волкова Л.В. Результаты клинического исследования эффективности кавинтона у больных с хронической ишемией мозга// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. - 2008. - №12. - С. 48 - 50.
28. Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Коломенцев С.В. Патогенетические механизмы травматической болезни головного мозга и основные направления их коррекции// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. - 2009. - №10. - С. 42 - 46.
29. Жиенбаева Б.С, Раимкулов Б.Н., Есимов С.Г. и др. Показатели биопотенциалов мозга у больных с легкими черепно-мозговыми травмами в отдаленном периоде // Журнал Неврология - 2005. - №3- С. 106.
30. Зайцева Т.А., Назаренко О.Т., Борисенко О.А. и др. Коррекция когнитивных нарушений при симптоматической эпилепсии. Опыт применения кортексина // Вюник ЕпшептологТ. - 2010. - №1(31-32). - С. 16 -19.
31. Захаров В.В. Когнитивные нарушения в неврологической клинике. // Медицинский журнал Фарматека. -2006. - №7. - С. 37-43.
32. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти. // Москва: ГеотарМед., 2008.- 150 с.
33. Зенков Л.Р., Ронкин М.А. Функциональная диагностика нервных болезней: Руководство для врачей. - //2-е изд., переработанное и дополненное. - М.: «МЕДпресс-информ», 2004. - 488 с.
34. Ибодуллаев З.Р. Тиббиёт психологияси. - Т., 2009.
35. Калинин В.В. Изменения личности и мнестико-интеллектуальный дефект у больных эпилепсией // Журнал неврологии и психиатрии. 2009. №2. С. 64-71.

36. Калинин В.В. Психические расстройства при эпилепсии и их коррекция препаратом ламотриджин // Журнал невропатологии и психиатрии. - 2008. - №2. - С.86 - 89.
37. Калинин В.В., Железнова Е.В., Земляная А.А. Когнитивные нарушения при эпилепсии // Журнал невропатологии и психиатрии. 2010. Приложение 1: Эпилепсия. - С.64 - 70.
38. Камчатнов П.Р. Хронические расстройства мозгового кровообращения - возможности метаболической терапии // РМЖ. - 2008. - Т. 16, № 5.-С.
39. Камчатнов П.Р., ЗайцевК.А., Денисов Д.Б. Применение винпотропила при ишемических поражениях головного мозга// Журнал невропатологии и психиатрии. - 2011. - №3. - С.76 - 78.
40. Канаева Л.С. Возможности применения пантогама в медицинской практике // Фарматека. - 2009. - №6. - С. 32 - 36.
41. Карлов В.А., Поленова Ю.М. Динамика качества жизни больных эпилепсией, принимающих топамакс // Юбилейный сборник научных работ «Преемственность поколений - основа развития неврологии». М., 2008. - С. 21-27.
42. Карлов В.А., Гнездицкий В.В., Деряга И.Н., Глейзер М.А. Эпилепсия и функциональная организация вегетативной нервной системы// Журнал невропатологии и психиатрии. - 2013. - №8. - С.4 - 9.
43. Киссин М.Я., Бондаренко И.И. Опыт применения лакосамида в комплексной терапии пациентов с фармакорезистентной парциальной эпилепсией// Журнал невропатологии и психиатрии. - 2013. - №9. - С.23 - 28.
44. Колосова С.А., Воробьева О.В., Ахапкина В.И Результаты клинических исследований применения Фенотропила при лечении астенических расстройств психогенного генеза // XI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Тезисы докладов. 19-23 апреля 2004. - Москва, 2004. - С. 194.

45. Концевой В.А., Ротштейн В.Г., Богдан М.Н. и др. Пантогам в повседневной психиатрической практике // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2007. - № 12. - С.
46. Котов А.С., Рудакова И.Г., Котов С.В. Нетерминальная ремиссия у больных эпилепсией // Ж. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2008. - №11. - С.16 - 20.
47. Кравцова Е.Ю., Шулакова К.В., Кравцов Ю.И., Кулеш А.А. Результаты спектрального анализа электроэнцефалограммы пациентов с фекальными эпилептическими приступами в межприступном периоде // Журнал невропатологии и психиатрии. - 2014. - №2. - С.34 - 36.
48. Краснов В.Н., Коханов В.П., Ахапкина В.И. Фенотропил как адаптогенное и ноотропное средство // XI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Тезисы докладов. 19-23 апреля 2004. - Москва, 2004. - С. 615.
49. Курбанова С.А., Авакян Г.Н., Олейникова О.М. Нейрофизиологический анализ симптоматической посттравматической эпилепсии // Ж. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2007. - №6. С. 50- 53.
50. Лыбзикова Г.Н., Яглова Ж.С., Харламова Ю.С. Применение фенотропила в комплексном лечении эпилепсии // Ж. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2008. - №2. С. 69 - 70.
51. Маджидова Ё.Н. Особенности эпилепсии у женщин и оценка эффективности ламотриджина // Журнал неврология. - 2009. - №4. - С. 12-14
52. Малюгин В.Н., Черепанов Е.Г., Ахапкина В.И. Изучение влияния препарата Фенотропил на функциональное состояние и работоспособность в процессе учебно-тренировочной деятельности // XI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Тезисы докладов. 19-23 апреля 2004. - Москва, 2004. - С. 617.
53. Мамчур В.И., Опрышко В.И., Кравченко К.А., Куник А.В. Особенности фармакологии ноотропов при когнитивном дефиците на фоне повышен-

- ной судорожной готовности мозга // Актуальные вопросы психоневрологии. Сборник статей. - Киев, 2009. - С. 169-174
54. Маслова Н.Н. Патогенез и лечение симптоматической посттравматической эпилепсии. - Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - М., 2003. -42 с.
55. Мирджураев Э.М., Велиляева А.С. Медико-социальные проблемы последствий черепно-мозговой травмы //Журнал Неврология - 2005. - №1. -С 46 -48.
56. Мирджураев Э.М., Велиляева А.С. Нейропсихологическая реабилитация больных в отдаленном периоде легкой черепно-мозговой травмы с включением феварина // Журнал Неврология. - 2005. - №2. - С. 5 - 7.
57. Мишнякова Л.П. Клинико-нейрофизиологические исследования и методы нейровизуализации при эпилепсии в раннем и отдаленном периодах тяжелой черепно-мозговой травмы. - Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Москва, 2008. - 21 с.
58. Мизинова М.А., Мильчакова Л.Е., Магомедова А.Х.,Шпак А.А., Гехт А.Б. Современное состояние проблемы «стоимости болезни» при эпилепсии// Журнал невропатологии и психиатрии. - 2013. - №1. - С.82 - 84.
59. Муртазаев Ж.Б., Гафуров Б.Г. Факторы риска развития судорожных синдромов и эпилепсии при черепно-мозговой травме. Мат-лы междур. науч.-практ. конф. // Журнал Неврология. - 2010. - №4. - С. 168.
60. Мусатова Н.М. Пантокальцин в лечении синдрома гиперактивности и дефицита внимания // Трудный пациент. - 2009. - №6.
61. Незнанов Н.Г., Громов С.А., Семенова Н.В. К изучению эпидемиологии эпилепсии с психическими расстройствами (по материалам Ленинградской области) // Российская эпилептология в современном мире (к 100 летию Российской противозэпилептической лиги): материалы конгресса с международным участием, Санкт-Петербург, 17-19 февраля 2010 г. - Санкт-Петербург, 2010. - С. 57-60.
62. Одинак М. М., Емельянов А. Ю., Ахапкина В. И. Применение Фенотропила при лечении последствий черепно-мозговых травм // XI Россий-

- ский национальный конгресс «Человек и лекарство». Тезисы докладов. 19-23 апреля 2004. - Москва, 2004. - С. 278.
63. Помников В.Г., Жулёв С.Н., Шахбанов С.А. Когнитивные расстройства в посттравматическом периоде и их роль в ограничении жизнедеятельности пострадавших // В кн.: Актуальные проблемы психиатрии и неврологии. - СПб. 2007. - С. 196.
64. Прохорова А.В. Нейропсихологические нарушения у детей с посттравматической эпилепсией. Мат-лы междур. науч.-практ. конф. // Журнал Неврология. - 2010. - №4. - С. 169.
65. Пылаева О.А., Воронкова К.В., Петрухин А.С. Побочные эффекты и осложнения антиэпилептической терапии / Фарматека. 2009. №9/10. С.33-41.
66. Раимкулов Б.Н. Частота неврологических симптомов у больных с последствиями легкой черепно-мозговой травмы // Журнал Неврология - 2005.-№3.-С. 132.
67. Румянцева А.С., Афанасьев В.В., Силина Е.В. Патофизиологическая основа комплексной нейропротекции при ишемии мозга// Ж. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2009. - №3. С. 64- 68.
68. Савенков А.А., Бадалян О.Л., Авакян Г.Н. Применение ноотропов и антиоксидантов в комплексной терапии симптоматической посттравматической эпилепсии// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. - 2013. - № 6. - С. 26 -34.
69. Савченко А.Ю., Захарова, Н.С., Степанов И.Н. Лечение последствий органического поражения головного мозга фенотропилем // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. - 2012. - № 12. - С. 22 -26.
70. Сивкова С.Н., Богданов Э.И., Зайкова Ф.М., Морозова Е.А., Аюпова В.А., Заббарова А.Т., Шаймарданова Р.М. Фебрильно-обусловленная рефрактерная эпилептическая энцефалопатия у детей// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. - 2013. - № 6. - С. 11 -15.

71. Симптоматическая посттравматическая эпилепсия. Клиника, диагностика, лечение: Методические рекомендации / Г.Н. Авакян, В.О. Генералов и др.; под ред. Гусева Е.И. М.: - Издательство «Поматур». 2009. -40 с.
72. Сосина В.Б. Возможности и перспективы применения пантокальцина в клинической практике // Русский медицинский журнал -2011. -№ 14.
73. Соломатин Ю.В., Выговская И.С. Опыт применения топомакса в монотерапии посттравматической эпилепсии// Ж. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2013. - №5. С. 69- 72.
74. Спасенков Б.А., Ахапкина В.И., Спасенков М.Г. Применение ноотропного препарата Фенотропил в комплексной терапии дисциркуляторной энцефалопатии // XI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Тезисы докладов. 19-23 апреля 2012. - Москва, 2004. -С. 349.
75. Стародубцев А.В., Сарапеев Ч.Н., Жалсанов Ю.В. и др. Дифференцированное применение фенотропила при прогрессирующем течении очаговых форм эпилепсии // Сибирский медицинский журнал. -2009. №7. С. 49-51.
76. Субботин А.В., Семёнов В.А., Ведмедь Г.Н., Мархинина Е.Н. Особенности клинических проявлений отдаленных последствий закрытой черепно-мозговой травмы // Бюллетень сибирской медицины. - 2010. - № 5. - С. 159- 164.
77. Тактика ведения и дополнительные возможности терапии больных эпилепсией / Г.Н. Авакян, А.В. Анисимова, О.Л. Бадалян и др. // Методические рекомендации. - М., 2006. - 27 с.
78. Талыпова А.Э., Иоффе Ю.С., Мятчин М.Ю., Куксова Н.С. Применение аетовегина в лечениишибов головного мозга легкой и средней степени тяжести// Ж. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2011. - №6. С. 50 - 53.
79. Титова Н.В. Современный взгляд на ноотропную терапию // Русский медицинский журнал - 2012. - № 8. С.20 - 23.
80. Трущелев С.А. Проблемы больных эпилепсией и пути их преодоления // Российская эпилептология в современном мире (к 100 летию Российской

противоэпилептической лиги): материалы конгресса с международным участием, Санкт-Петербург, 17-19 февраля 2010 г. - Санкт-Петербург, 2010.-С. 82.

81. Филиппова С.Ю., Алешина Н.В., Степанов В.П. Фенотропил в лечении астенодепрессивных синдромом при отдаленных последствиях черепно-мозговых травм. // Медицинская кафедра. - 2010. - Т.3, № 15. -С.158-160.
82. Халиков Ш.А., Кариев Г.М., Мирзабаев М.Д. Особенности клинических проявлений черепно-мозговой травмы у больных с артериальной гипертензией // Журнал Неврология. - 2011. - №3-4. - С. 47 - 49.
83. Черепно-мозговая травма: Учебное пособие / М.Г.Дралюк., Н.С. Дралюк, Н.В. Исаева - Ростов н/Д.: Феникс; Красноярск: издательские проекты, 2006. - 192 с.
84. Чикина Е.С., Левин В.В. Черепно-мозговые травмы: применение современных ноотропных препаратов в острый период и при лечении посттравматической энцефалопатии // Врач. - 2009. - №11. - С. 53-58.
85. Шахбанов С.А. Посттравматические когнитивные расстройства и их роль в оценке степени ограничения жизнедеятельности больных трудоспособного возраста. -Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - СПб., 2010. 22с
86. Шпрах В.В., Кузнецова Е.Ю., Спрейс И.Ф. и др. Клинические синдромы отдаленных последствий легкой закрытой черепно-мозговой травмы // Журнал ЛФК и массаж. Иркутский государственный института усовершенствования врачей. - 2010. - №1 (10). - С. 55-56
87. Этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение и военно-врачебная экспертиза эпилепсии и судорожных синдромов: (Методические рекомендации) / М.М.Одинак, В.В. Куликов, А.Ю. Емельянов и др. - М.: ГВКГ им. Н.И. Бурденко, 2008. - 42 с.
88. Юцкова Е.В., Авакян Г.Н., Татарина М.Ю. Качество жизни и фармакоэкономические особенности лечения эпилепсии у женщин// Ж. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2007. - №1. С. 52 - 55.

89. Ярмухаметова М.Р., Богданов Э.И. Посттравматическая эпилепсия // Неврологический вестник. - 2010. - Т. XLII, вып.2. - С. 57-61.
90. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике // Неврологический журнал. - 2009. - Прил. 1. - С. 4-12.
91. Agrawal A., Timothy J., Pandit L., Manju M. Post-traumatic epilepsy: An overview // Clinical Neurology and Neurosurgery. 2011. Vol. 108 (5). P. 433-439.
92. Aldenkamp A.P., De Krom M., Reijts R. Newer antiepileptic drugs and cognitive issues // Epilepsia. - 2012. - Vol. 44. (suppl. 4). - P. 21-29.
93. Boake C., McCauley S.R., Levin H.S. et al. Diagnostic criteria for postconcussional syndrome after mild to moderate traumatic brain injury // J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. - 2011. - Vol. 17(3). - P. 350-356.
94. Boake C., McCauley S.R., Levin H.S. et al. Diagnostic criteria for postconcussional syndrome after mild to moderate traumatic brain injury // J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. - 2010. - Vol. 17(3). - P. 350-356.
95. Borson S, Scanlan J.M, Watanabe J. et al. Simplifying detection of cognitive impairment: comparison of the Mini-Cog and Mini-Mental State Examination in a multiethnic sample // Am Geriatr Soc. - 2013. - Vol. 53(5). - P. 871-874.
96. Buffett-Jerrott S.E., Stewart S.H., Finley G.A., Loughlan H.L. Effects of benzodiazepines on explicit memory in a paediatric surgery setting // Psychopharmacology. -2010. - Vol. 168(4). - P. 377-386.
97. Camfield C.S., Chaplin S., Doyle A.B. et al. Side effects of phenobarbital in toddlers // J. Pediatr. - 1979. - Vol.95. - P.361-365.
98. Camposano S.E., Major P., Halpern E., Thiele E.A. Vigabatrin in the treatment of childhood epilepsy: a retrospective chart review of efficacy and safety profile // Epilepsia. - 2013. - Vol.49(7). - P. 1186-1191.
99. Chang, B.S., Lowenstein D.H. Practice parameter: Antiepileptic drug prophylaxis in severe traumatic brain injury: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology // Neurology. 2010. Vol. 60(1). P.10-16.

100. Cosentino S., Jefferson A., Chute D.L. et al. Clock drawing errors in dementia: neuropsychological and neuroanatomical considerations // *Cogn. Behav. Neurol.* - 2012. - Vol. 17(2). - P. 74-84.
101. Cuccurullo S. *Physical Medicine and Rehabilitation Board Review // Demos Medical Publishing.* 2011. P. 68-71.
102. D'Ambrosio R., Fairbanks J.P., Fender J.S. et al. Post-traumatic epilepsy following fluid percussion injury in the rat // *Brain.* 2010. Vol. 12, P. 304-314.
103. D'Ambrosio R., Perucca E. Epilepsy after head injury // *Current Opinion in Neurology.* 2012. Vol.17 (6). P.731-735.
104. Diaz-Arrastia R., Agostini M.A., Madden C.J., Van Ness P.C. Posttraumatic epilepsy: the endophenotypes of a human model of epileptogenesis // *Epilepsia.* - 2011. - Vol.50, Suppl. 2. - P. 14-20.
105. Dichter M.A. Posttraumatic epilepsy: the challenge of translating discoveries in the laboratory to pathways to a cure // *Epilepsia.* 2010. Vol.50 Suppl 2. P. 41-45.
106. Donati F., Gobbi G., Campistol J. et al. The cognitive effects of oxcarbazepine versus carbamazepine or valproate in newly diagnosed children with partial seizures // *Seizure.* - 2012. - Vol. 16(8). - P. 670-679.
107. Firlik K. Surgery of post-traumatic epilepsy / K. Firlik, D.D. Spencer In: *The Treatment of Epilepsy.* - Oxford: Blackwell Science, 2012. - P. 775-778.
108. Frey L.C. Epidemiology of posttraumatic epilepsy: A critical review // *Epilepsia.* 2013. Vol. 44. P. 11-17.
109. Garga N., Lowenstein D.H. Posttraumatic epilepsy: A major problem in desperate need of major advances, // *Epilepsy Currents.* 2013. Vol. 6 (1). P. 1-5
110. Gupta Y.K., Gupta M. Post traumatic epilepsy: A review of scientific evidence (PDF) // *Indian Journal of Physiology and Pharmacology.* 2011. Vol. 50(1). P. 7-16.
111. Jeffer E., Tamara B., T.Thao et al. Analyzing risk factors for late posttraumatic seizures: a prospective, multicenter investigation // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* March 2010. Vol. 84. P. 365-373.

112. Kashluba S., Paniak C., Blake T et al. A Longitudinal, controlled study of patient complaints following treated mild traumatic brain injury // Arch. Clin. Neuropsychol. - 2011. - Vol. 19(6). - P. 805-816.
113. Kharatishvili I., Рккдпеп А. Posttraumatic epilepsy // Curr. Opin. Neurol. - 2010. - Vol.23, № 2. - P.183-188.
114. Kockelmann E., Elger C.E., Helmstaedter C. Significant improvement in frontal lobe associated neuropsychological functions after withdrawal of topiramate in epilepsy patients // Epilepsy Res. 2009. Vol.54(2-3). P. 171-178.
115. Lee S., Sziklas V., Andermann F. et al. The effects of adjunctive topiramate on cognitive function in patients with epilepsy // Epilepsia. - 2011. -Vol.44.- P. 39-37.
116. Letizia M., Federico M.C., Elisabetta A.C. et al. Posttraumatic epilepsy: neuroradiologic and neuropsychological assessment of long- term outcome // Brain. 2012. Vol.44 (4). P. 569-574.
117. Lewis K.L., Grenyer B.F. Borderline personality or complex posttraumatic stress disorder? An update on the controversy // Harv. Rev. Psychiatry.-2009.- Vol. 17.,№.5. - P. 322-328.
118. Loring D. Cognitive Side Effects of Antiepileptic Drugs in Children // Psychiatric Times. - 2011. - Vol. 25. (10).
119. Lowenstein D.H. Epilepsy after head injury: an overview // Epilepsia.-2009. - Vol.50, Suppl. 2. - P.4-9.
120. Malagon-Valdez J. Cognitive effects of antiepileptic drugs // Rev. Neurol. - 2013. - Vol.36(3). - P. 288-292.
121. Mani J., Barry E. Posttraumatic epilepsy // In: Wyllie E., Gupta A., Lachhwani D.K. The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice. Hagestown, MD: Lippincott Williams&Wilikins. 2012. P. 521-524.
122. Mecarelli O., Vicenzini E., Pulitano P. et al. Clinical, cognitive, and neurophysiologic correlates of short-term treatment with carbamazepine, oxcarbazepine, and levetiracetam in healthy volunteers // Ann. Pharmacother. -2011. - Vol.38(11).-P. 1816-1822.

123. Menkes J., Sarnat H.B., Maria. B.L. Child Neurology - Hagerstown, MD: Lippincott Williams & Wilkins. 2013. p. 683-684.
124. Oehmichen M., Walter T, Meissner C, Friedrich H.J. Time course of cortical hemorrhages after closed traumatic brain injury: statistical analysis of post-traumatic histomorphological alterations // J. Neurotrauma. 2009. Vol.20 (1). P. 87-103.
125. Pagni C.A., Zenga F. Prevention and treatment of post-traumatic epilepsy // Expert Rev. Neurother. 2012. Vol.6. №. 8. - P. 1223-1233.
126. Parent, J.M., Aminoff M.J. Treatment of epilepsy in general medical conditions / In: Dodson W.E., Avanzini G. et al. The Treatment of Epilepsy. Oxford: Blackwell Science, 2011. P. 244.
127. Pitkanen A. Animal models of post-traumatic epilepsy // J. of Neurotrauma. 2006. Vol.23 (2). P. 241-261.
128. Pitkanen A., Kharatishvili I., Karhunen H. et al. Epileptogenesis in experimental models // Epilepsia. 2009. Vol. 48. p. 13-20.
129. Рккдпеп А. Therapeutic approaches to epileptogenesis - hope on the horizon // Epilepsia. 2010. Vol.51, Suppl 3. P. 2-17.
130. Pitkzmen A., Immonen R.J., Grijhn O.H., Kharatishvili I. From traumatic brain injury to posttraumatic epilepsy: what animal models tell us about the process and treatment options // Epilepsia. 2009. Vol.50, Suppl 2. P.21-29.
131. Prince D.A, Parada I., Scalise K. et al. Epilepsy following cortical injury: cellular and molecular mechanisms as targets for potential prophylaxis // Epilepsia. 2013. Vol.50, Suppl. 2. P. 30-40.
132. Ramaratnam S., Marson A.G., Baker G.A. Lamotrigine add-on for drug-resistant partial epilepsy (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2 2013. Oxford: Update Software.
133. Raty L.K., Wilde Larsson B.M., Soderfeldt B.A. Health-related quality of life in youth: a comparison between adolescents and young adults with uncomplicated epilepsy and healthy controls // Adolesc. Health. 2013. Vol.33. P.252-258.

134. Risdall J.E., Menon D.K. Traumatic brain injury // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* - 2011. - Vol. 27; № 366 (1562). - P. 241-250.
135. Sander J.W. Chapter 12: Adult onset epilepsies, DW Chadwick (PDF). *Epilepsy: From Cell to Community - A Practical Guide to Epilepsy / National Society for Epilepsy.* 2012. P. 127-132.
136. Statler K.D. Pediatric posttraumatic seizures: Epidemiology, putative mechanisms of epileptogenesis and promising investigational progress // *Dev. Neurosci.* 2011. Vol. 28 (4-5). p. 354-363.
137. Teasell R., Bayona N., Lippert C. et al. Post-traumatic seizure disorder following acquired brain injury // *Brain. Inj.* 2010. Vol.21, №. 2. P. 201-214.
138. Temkin N.R. Preventing and treating posttraumatic seizures: the human experience // *Epilepsia.* 2011. Vol.50, Suppl. 2. P. 10-13.
139. Thorn M. *Neuropathology of epilepsy. Epilepsy 2003 from synapse to society. A practical guide to epilepsy.* 2013. P. 21-54.
140. Timofeev I., Bazhenov M., Avramescu S., Nita D.A. Posttraumatic epilepsy: the roles of synaptic plasticity // *Neuroscientist.* - 2010. Vol.16, №.1. P. 19-27
141. Webbe F.M., Barth J.T. Short-term and long-term outcome of closed head injuries. // *Clin. Sports Med.* - 2013. - Vol.22(3). - P.577-592.
142. Willmore L.J., Ueda Y. Posttraumatic epilepsy: hemorrhage, free radicals and the molecular regulation of glutamate // *Neurochem. Res.* - 2009. -Vol.34, №.4. -P. 688-697.