

На правах рукописи



НАГОРСКАЯ ИРИНА АНДРЕЕВНА

**НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ
У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ,
СТРАДАЮЩИХ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНЫМИ ФОРМАМИ
ФОКАЛЬНОЙ СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ**

Специальность 19.00.04 — Медицинская психология (психологические науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата психологических наук

Москва — 2014

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

- Научный руководитель: **Микадзе Юрий Владимирович** – доктор психологических наук, профессор; профессор кафедры нейро- и патопсихологии факультета психологии ФГБОУ ВПО «МГУ имени М.В.Ломоносова»
- Научный консультант: **Буклина Светлана Борисовна** – доктор медицинских наук; ведущий научный сотрудник ФГБНУ «НИИ нейрохирургии имени академика Н.Н.Бурденко»
- Официальные оппоненты: **Троицкая Любовь Анатольевна** – доктор психологических наук, профессор; профессор кафедры нейро- и патопсихологии факультета клинической и специальной психологии ГБОУ ВПО г. Москвы МГППУ
Варако Наталья Александровна – кандидат психологических наук; доцент департамента психологии ФГАОУ ВПО НИУ ВШЭ
- Ведущая организация: **Федеральное государственное бюджетное учреждение «Московский научно-исследовательский институт психиатрии» Министерства здравоохранения Российской Федерации**

Защита состоится 19 декабря 2014 года в 17.00 на заседании диссертационного совета Д 501.001.15 в ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» по адресу: 125009, г. Москва, ул. Моховая, д. 11, стр. 9, аудитория 102.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке МГУ имени М.В. Ломоносова (г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 27), на сайте МГУ имени М.В. Ломоносова (<http://psy.msu.ru/science/autoref.html>) и на сайте Научно-консультативного совета РПО (<http://www.psy-science-council.ru/>).

Автореферат разослан 18 октября 2014 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 501.001.15,
кандидат психологических наук, доцент

Е.Ю.Балашова

Общая характеристика работы

Актуальность исследования. По данным многочисленных исследований, нарушения когнитивных функций или отклонения от их нормального развития встречаются примерно у каждого четвертого больного эпилепсией ребенка (O’Leary, 2006; Berg, 2008), а при тяжелых формах течения заболевания до 37% детей страдают умственной отсталостью (Goulden, 1991; Темин, 1999).

Спектр нарушений когнитивной сферы, описанных при эпилепсии в детском возрасте, обширен: от парциальных расстройств до грубых диффузных нарушений высших психических функций (Аскоченская, 1990; Hennessy, 2001; Hermann, 2002; Lespinet, 2002; Jacobs, 2007; Berg, 2008; Гузева, 2008; Vendrame, 2009). Отсутствие лекарственного контроля над приступами является одной из принципиальных характеристик, влияющих на формирование высших психических функций у детей и подростков (Boel, 2004; Воронкова, 2008; Souza-Oliveira, 2010). Дети с персистирующими приступами попадают в группу риска по развитию трудностей обучения и социальной дезадаптации (Vermeulen, 1994).

По оценкам отечественных и зарубежных авторов, резистентность к антиэпилептическим препаратам при фокальной симптоматической эпилепсии встречается примерно у 30% детей (Зенков, 2003; Бадалян, 2006; Engel, 2008). В данное исследование отобраны пациенты с резистентными формами лобной и височной эпилепсии, поскольку именно эти варианты фокальной симптоматической эпилепсии являются наиболее часто встречающимися в клинической практике.

В большей части нейропсихологических исследований, проводимых за рубежом, исследуются отдельные психические функции (речь, память, управляющие функции, моторная координация) или интеллектуальное развитие с помощью стандартизированных тестов с получением интегральных показателей (Westerveld, 2000; Alpherts, 2004; Nolan, 2004; O’Leary, 2006), однако не выделяются закономерности выявленных нарушений. Такой подход эффективен при решении частных практических задач, однако дает отрывочные представления о механизмах формирования нарушений высших психических функций у детей с резистентной эпилепсией.

В отечественной литературе крайне мало работ посвящено нейропсихологическому исследованию фокальной симптоматической

эпилепсии; еще меньше освещены нейропсихологические проблемы детей с резистентной фокальной эпилепсией в силу новизны проблемы в отечественной науке.

В современных исследованиях эпилептические расстройства рассматриваются как системное патологическое функциональное состояние головного мозга, которое не ограничивается четко очерченной мозговой зоной (Bartolomei, 2001; Spencer, 2002; van Dellen, 2009; Aslan, 2010; Laufs, 2012; Tracy, 2012; Bartolomei, 2013; Braakman, 2013). При лобной и височной фокальной эпилепсии показана специфичность формирования эпилептических сетей, включающих поврежденные мозговые структуры и их связи с другими мозговыми структурами. В первую очередь, наиболее уязвимы связи между медиальными височными структурами (гиппокампом и амигдалой) и вентромедиальными лобными регионами билатерально и контрлатеральными медиальными височными структурами. Литературные источники подтверждают наличие взаимодействия (корреляций) между нейрофизиологическими данными о функциональном состоянии мозговых структур и их связей и нарушениями познавательной сферы у детей с резистентными формами симптоматической эпилепсии. В современной психиатрической и нейропсихологической литературе также приводятся сведения о том, что наблюдаемые в психической сфере нарушения сочетаются с изменением функциональных связей лобных отделов мозга с другими отделами головного мозга (Rzezak, 2007, 2009; Bechtel, 2012; Stretton, 2012). Эти данные ставят вопрос о том, какова структура нарушений при резистентных формах фокальной симптоматической эпилепсии – какую роль в ней играют синдромы, связанные с эпилептогенным структурным поражением мозговой ткани, и синдромы, связанные с функциональным состоянием мозговых структур, находящихся на отдалении от патологического очага; какую роль в возникающих нарушениях познавательных функций играют связи между эпилептогенным очагом и другими мозговыми структурами.

Цель исследования — изучение сочетаний нейропсихологических синдромов (метасиндромов) у детей и подростков с резистентной фокальной симптоматической эпилепсией (при лобной и височной локализации эпилептического очага).

Объект исследования — высшие психические функции у детей и подростков, страдающих резистентной фокальной симптоматической эпилепсией.

Предмет исследования — структура синдромокомплексов (метасиндромов) нарушений высших психических функций у детей и подростков, страдающих резистентной фокальной симптоматической эпилепсией при лобной и височной локализации эпилептического очага.

Задачи исследования:

1) теоретико-методологический анализ проблемы развития когнитивной и эмоционально-волевой сферы у детей и подростков, страдающих симптоматической фокальной эпилепсией, и современных представлений о клинических и патофизиологических характеристиках фокальной эпилепсии;

2) нейропсихологическое исследование и сравнительный анализ состояния высших психических функций у детей и подростков с различными формами эпилепсии (фармакорезистентной височной, фармакорезистентной лобной, нерезистентной эпилепсией) и детей с неэпилептическими органическими поражениями головного мозга;

3) описание нейропсихологических метасиндромов, формирующихся при резистентных височной и лобной симптоматических эпилепсиях;

4) исследование влияния характеристик течения заболевания на нарушения высших психических функций.

Гипотезы исследования.

Теоретические гипотезы:

1. При симптоматической фокальной фармакорезистентной эпилепсии имеют место нарушения психической деятельности, связанные с недостаточностью всех трех функциональных блоков мозга и проявляющиеся в мультифакторном составе структуры дефекта психических функций.
2. Нарушение интегративной работы мозга возникает как следствие системного заболевания головного мозга, при котором формируется патологический круг (эпилептическая сеть), в который, наряду с пораженными мозговыми структурами, через системы связей очага поражения с другими зонами мозга вовлекаются близлежащие мозговые структуры и мозговые структуры на отдалении от патологического очага.

Эмпирические гипотезы:

1. Наиболее грубые нарушения психических функций наблюдаются при фокальных симптоматических эпилепсиях в случае фармакорезистентности (отсутствия влияния лекарственных препаратов на приступы при приеме в моно- и политерапии в адекватных дозах).
2. Нейропсихологические синдромокомплексы, формирующиеся при рефрактерных (фармакорезистентных) височной и лобной симптоматических эпилепсиях, носят характер, неспецифический относительно очага поражения: нейропсихологические синдромы, связанные с очаговым поражением, теряют свое ведущее место в структуре метасиндрома и на первый план выходят “внеочаговые” синдромы, связанные со структурно сохранными отделами головного мозга (лобными долями и глубинными структурами).
3. Нарушения психических функций, связанные с фактором программирования, регуляции и контроля и кинетическим фактором (соотносящимися с работой лобных долей), наиболее выражено проявляются при наличии таких отягощающих течение заболевания клинических характеристик, как частота приступов, возраст дебюта и длительность заболевания.

Теоретико-методологической базой работы являются: теория системной динамической локализации высших психических функций Л.С. Выготского — А.Р. Лурия; представления о поэтапном гетерохронном морфо-функциональном созревании головного мозга в детском возрасте и гетерохронности формирования высших психических функций (Симерницкая, 1985; Микадзе, 2008; Глозман, 2009); теория системной сетевой природы эпилептического процесса (Bartolomei, 2001; Spencer, 2002; Laufs, 2012). Исследование также базируется на методе синдромного анализа высших психических функций, предложенном А.Р. Лурией (Лурия, 2006); представлении о нейропсихологических метасиндромах и их мультифакторной структуре в детском возрасте (Микадзе, 2008) и концепции о трех структурно-функциональных блоках мозга (Лурия, 2006).

Материалы и методы.

Испытуемые. В исследовании приняло участие 99 детей и подростков в возрасте от 7 до 17 лет, которые были разделены на 2 экспериментальные и 2 контрольные группы. В экспериментальные группы вошли дети и подростки, страдающие резистентной височной (1 группа) и лобной (2 группа) фокальной симптоматической эпилепсией. Группы сравнения составили дети и подростки с урежением приступов на фоне приема антиэпилептических лекарств на момент обследования (3 группа) и дети с неэпилептогенной органической патологией задних и передних отделов головного мозга (4 группа).

Методом исследования является полное нейропсихологическое обследование, включающее диагностику двигательных функций, оптико-гностических и оптико-пространственных функций, речи, слухоречевой и зрительной памяти, мышления, произвольной регуляции деятельности, предложенное А.Р.Лурией и адаптированное для детской популяции его последователями (Лурия, 2000; Симерницкая, 1985; Хомская, 1994; Цветкова, 1997; Глозман, 2009; Ахутина, 2012). Протокол обследования дополнен тестами на беглость речи (фонетическими и семантическими направленными ассоциациями), чувствительность которых в исследовании нарушений когнитивных функций при патологии лобной и височной долей подтверждена в литературе (N'Kaoua, 2001; Strauss, 2006; Turak, 2012).

Для исследования влияния клинических характеристик заболевания на нарушения высших психических функций анализировались данные истории болезни (анамнестические данные; заключения невролога, психиатра; заключение по данным электроэнцефалографического исследования; заключение МРТ-исследования) детей, получавших лечение с 2009 по 2013 год на базе ФГБНУ “НИИ нейрохирургии имени академика Н.Н.Бурденко” (I-ое детское отделение (зав.отделением — Горелышев С.К.), II-ое детское отделение (зав.отделением — Меликян А.Г.)), Российской детской клинической больницы г.Москвы (отделение психоневрологии №1 (зав.отделением — Пилия С.В.)), ФГБУ “Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава России” (отдел психоневрологии и эпилептологии, психоневрологическое отделение №2 (зав.отделением — Артемьева С.Б.)), Центра детской неврологии и эпилептологии имени А.А.Казаряна (зав.лабораторией ЭЭГ — Троицкий А.А.).

Достоверность и обоснованность результатов обеспечена достаточной

выборкой; применением адекватных целям и задачам исследования методов получения экспериментальных данных; сочетанием качественной и количественной обработки данных; использованием методов статистической обработки данных, соответствующим параметрам полученных данных (непараметрический Н-критерий Краскала-Уоллеса, непараметрический U-критерий Манна-Уитни, факторный анализ, дисперсионный анализ ANOVA, коэффициент углового преобразования Фишера). Статистическая обработка результатов проводилась с помощью стандартных статистических пакетов SPSS 15.0 и приложения Microsoft Office Excel 2007.

Положения, выносимые на защиту.

1. Структура нарушений психических функций при резистентных формах фокальной симптоматической эпилепсии имеет неспецифический характер, проявляющийся в несоответствии выраженности выявляемой симптоматики локализации эпилептического очага. Специфичность симптоматики нарушений психических функций наблюдается при неэпилептогенных очаговых поражениях (ведущая роль «синдрома очага» в составе метасиндрома), и ее неспецифичность нарастает при переходе от менее тяжелых к более тяжелым (определяемым по частоте приступов) фармакорезистентным формам симптоматической фокальной эпилепсии (отсутствие ведущей роли «синдрома очага» в составе метасиндрома).
2. Наиболее грубые нарушения при височной и лобной резистентной симптоматической эпилепсии выявляются при исследовании функций, обеспечиваемых передними ассоциативными зонами мозга (функции произвольной регуляции деятельности, серийная организация деятельности).
3. Отсутствие действия антиэпилептических препаратов на приступы (фармакорезистентность), врожденный характер эпилептогенного поражения и локализация эпилептогенного поражения в лобных долях и близлежащих к ним структурах негативно влияет на выраженность нейропсихологических нарушений, связанных с дисфункцией префронтальной и премоторной областей мозга.

Научная новизна. Впервые осуществлен нейропсихологический синдромный анализ нарушений высших психических функций у детей и подростков с фармакорезистентной формой фокальной симптоматической эпилепсии, показано их отличие от описанных ранее нарушений высших психических функций у детей с парциальной (фокальной) эпилепсией, успешно поддающейся лечению, и детей с неэпилептогенной патологией головного мозга.

Впервые выделены нейропсихологические метасиндромы нарушений высших психических функций у детей и подростков с резистентной формой фокальной симптоматической эпилепсии, продемонстрировано несоответствие степени выраженности симптомов нарушений высших психических функций очагу поражения. Впервые показано нарастание неспецифичности нарушений высших психических функций относительно очага поражения в следующем порядке: неэпилептогенные локальные поражения коры головного мозга → фокальная симптоматическая эпилепсия с урежением (редукцией) приступов на фоне антиэпилептических препаратов → фокальная симптоматическая эпилепсия с фармакорезистентным течением.

Впервые с позиций системного подхода и синдромного анализа рассмотрено влияние клинических характеристик заболевания (актуального возраста ребенка на момент обследования; дебюта приступов; длительности заболевания; частоты приступов; характера патологии мозговой ткани; локализации и латерализации эпилептогенного поражения; обширности зоны распространения эпилептической активности) на степень выраженности нарушений высших психических функций у детей с фармакорезистентными формами фокальной симптоматической эпилепсии.

Теоретическая значимость. Данное исследование расширяет представление об онтогенезе высших психических функций при эпилепсии детского возраста и закономерностях формирования нейропсихологических нарушений. Результаты исследования подтверждают представления о системном характере нарушений высших психических функций при эпилепсии; выделяются группы связанных, коррелирующих симптомов и проводится параллель с морфо-функциональной системой, формирующейся при резистентной фокальной эпилепсии. Описание нейропсихологических

метасиндромов при эпилепсии уточняет особенности интегративной работы головного мозга в условиях системной неврологической патологии, возможности функциональных перестроек и компенсации нарушений психических функций.

Результаты исследования вносят вклад в решение проблемы нарушений познавательной и эмоциональной сферы у пациентов с заболеваниями экзогенной и эндогенной этиологии, резистентных к приему лекарственных препаратов.

Практическая значимость. Нейропсихологическое исследование детей и подростков входит в обязательный комплекс предхирургической диагностики детей — кандидатов на хирургическое лечение эпилепсии (Melikyan, 2011). Высокая практическая значимость результатов определяется и необходимостью лонгитюдного исследования детей после хирургического лечения. Это определяет высокую практическую значимость выделения и интерпретации закономерностей нарушений ВПФ и прогноза развития познавательной сферы у таких детей. Становится возможной более точная диагностика на ранних этапах развития заболевания, в сложных диагностических случаях, когда данных ЭЭГ и МРТ исследований недостаточно для принятия решения о тактике лечения. Выделение сильных и слабых звеньев функциональных систем мозга и знание о влиянии на них клинических характеристик заболевания является основой для прогнозирования и составления адекватных коррекционно-развивающих программ для детей с персистирующими приступами.

Результаты исследования успешно применяются в нейропсихологической диагностике в рамках предхирургического обследования детей и подростков на базе ФГБНУ “НИИ нейрохирургии имени академика Н.Н.Бурденко”.

Апробация результатов работы. Результаты исследования обсуждались на заседании кафедры нейро- и патопсихологии факультета психологии МГУ имени М.В.Ломоносова; докладывались на XVIII Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых “Ломоносов” (Москва, 2011); на XIV Международной научно-практической конференции молодых ученых (Санкт-Петербург, 2011); на Пятой международной конференции по когнитивной науке (Калининград, 2012); на XX-ом Международном Конгрессе IACAPAP 2012 (Paris, 2012); на Сороковом годовом собрании

Международного нейропсихологического общества (INS) (Монреаль, 2012); на Московском международном конгрессе, посвященном 110-летию со дня рождения А.Р.Лурия (Москва, 2012); на Международной научно-практической конференции по нейрореабилитации в нейрохирургии (Казань, 2012).

Результаты исследования внедрены в комплекс прехирургической диагностики детей и подростков с резистентной фокальной эпилепсией на базе II-ого детского отделения ФБГНУ “НИИ нейрохирургии имени академика Н.Н.Бурденко” и Центра детской неврологии и эпилептологии имени А.А.Казаряна.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, двух глав, выводов, заключения, списка литературы (включает 208 наименований, из них 130 - на иностранном языке) и 4 приложений. Основной текст составляет 163 страницы машинописного текста. Работа содержит 10 таблиц и 30 рисунков.

Основное содержание диссертации

Во **Введении** обоснована актуальность изучения нарушений высших психических функций у детей и подростков, болеющих резистентными формами фокальной симптоматической эпилепсии; сформулированы предмет, объект, цель, задачи и гипотезы исследования; изложены теоретико-методологические основания работы; дана краткая характеристика групп испытуемых и использованных методов, научной новизны, теоретического и практического значения исследования, изложены основные положения, выносимые на защиту.

Глава 1 “Нарушения высших психических функций у детей и подростков, страдающих симптоматической фокальной эпилепсией” разделена на 4 параграфа и посвящена этиологии и классификации форм эпилепсии, нейрофизиологическим данным о эпилепсии как системном нарушении работы головного мозга. Описаны нарушения познавательной и эмоциональной сферы у детей и подростков с симптоматической фокальной эпилепсией с нерезистентным и резистентным течением и влияние клинических характеристик заболевания на различные психические функции детей. Особое внимание уделено лобной и височной формам симптоматической эпилепсии с резистентным и нерезистентным течением.

В первом параграфе “Эпидемиология, этиология и классификация эпилепсий и эпилептических синдромов” представлены данные о распространенности заболевания, о клинических и патонейрофизиологических характеристиках эпилепсии у детей и подростков, о классификации эпилепсий и эпилептических синдромов.

Согласно последнему определению Международной Лиги по борьбе с эпилепсией (ILAE), эпилепсия рассматривается как широкое мультифакторное расстройство, включающее не только эпилептические приступы (иктальные события) вследствие чрезмерных нейронных разрядов в сером веществе коры головного мозга, но и интериктальные феномены (ухудшение качества жизни, психосоциальной ситуации, когнитивные, психологические и социальные следствия заболевания) (Engel, 2008).

По данным литературы, распространенность эпилепсии в настоящее время составляет 0,5-0,75% во взрослом населении и достигает до 1% в детском возрасте (Мухин, 2004; Engel, 2008). По оценкам зарубежных и отечественных авторов, до 30% случаев заболевания являются медикаментозно резистентными формами (Зенков, 2003; Бадалян, 2006; Lassonde, 2007; Engel, 2008). Наиболее часто эпилептогенными зонами являются лимбическая область и височная доля, а также первичная моторная кора, лобная парасаггитальная область, оперкулярная кора и область островка. При органическом поражении мозговой ткани височной доли эпилептические приступы являются единственным и первым симптомом заболевания, а частота фармакорезистентных форм может достигать 30-45% (Berger, 1993). Этими эпидемиологическими данными обусловлен интерес именно к височной и лобной фокальной эпилепсии как к наиболее часто встречающимся формам, склонным к развитию фармакорезистентности.

Симптоматическая фокальная эпилепсия рассматривается как системное заболевание головного мозга на нейрохимическом, гистологическом, структурном и психосоциальном уровне. В результате чрезмерной активности нейронов образуется положительная обратная связь, которая приводит к нарастанию эпилептизации нейронов в очаге и смежных с очагом областях. В конечном итоге, с течением заболевания, это приобретает характер эпилептической энцефалопатии – прогрессирующей мозговой дисфункции, возникающей в результате распространения эпилептиформной

активности, включающей все большее количество мозговых структур и формирующей с течением заболевания все более случайную и обширную структуру эпилептической системы (Bartolomei, 2008; van Dellen, 2009). Формирование патологической эпилептической системы и защитной антиэпилептической системы изменяет характер взаимодействия между различными структурами мозга, оказывая влияние на состояние и продуктивность работы функциональных систем, лежащих в основе разнообразных психических функций. Неоднородность эпилептогенной зоны ставит вопрос о роли поврежденных и вторично дисфункциональных отделов головного мозга в когнитивных нарушениях у детей с эпилепсией.

Во *втором параграфе* “Нарушение функциональных связей между мозговыми структурами, вызванное эпилептической активностью” представлены данные о формировании эпилептической сети, участвующей в инициации приступов, о защитной антиэпилептической сети и вторичных (в результате устойчивой эпилептической активности) изменений мозговых структур и связей между поврежденными и сохранными мозговыми зонами (functional connectivity).

В литературе проводится параллель между сочетанием расстройств высших психических функций в зависимости от локализации очага и нейрофизиологическим вектором пропагации эпилептического возбуждения от затылочных и теменных отделов к височным и лобным. Этим объясняется более широкая зона функционального дефицита, выявляемая в нейропсихологическом обследовании, по сравнению с зоной морфологических и структурных изменений в ткани головного мозга (Воронкова, 2008; Braakman, 2013). С помощью нейровизуализационных методов (позитронно-эмиссионной томографии, трактографии, фМРТ, СПЕКТ) также были получены данные, подтверждающие системный характер нарушений познавательных функций, возникающих при резистентной фокальной симптоматической эпилепсии с анатомо-физиологической точки зрения (Bartolomei, 2005; Govindan, 2008; Focke, 2008; Holt, 2011; Pittau, 2012).

В *третьем параграфе* “Клинико-психологические исследования детей с фокальными формами симптоматической эпилепсии” представлена общая клиническо-психологическая характеристика детей, болеющих фокальной симптоматической эпилепсией с нерезистентным и резистентным течением;

приводятся данные о влиянии различных клинических характеристик заболевания на нарушения в познавательной и эмоциональной сфере у детей и подростков, болеющих фокальной симптоматической эпилепсией. Обсуждается распространенность психических и нейропсихиатрических нарушений при различных формах эпилепсии (Hermann, 1982; Goulden, 1991; Темин, 1999; Boel, 2004; van Rijckevorsel, 2006); подчеркивается влияние структурного поражения мозговой ткани на выраженность нарушений психических функций при фокальной эпилепсии (Карлов, 1990; Maestú, 2000; Carreño, 2008). Описывается широкий спектр когнитивных нарушений при эпилепсии у детей и подростков (от грубого интеллектуального снижения до парциальных когнитивных нарушений без снижения интеллектуальных показателей), эмоционально-личностные, аффективно-волевые, поведенческие нарушения (Болдырев, 2000; MacAllister, 2007; Зенков, 2007; Воронкова, 2008; Микадзе, 2010). Отмечаются различия нарушений психических функций в зависимости от фармакорезистентности симптоматической эпилепсии, подчеркивается недостаточная освещенность данной проблемы в литературе.

Анализ литературных данных показывает влияние на состояние высших психических функций при фокальной симптоматической эпилепсии таких клинических характеристик, как хороший контроль приступов, гистологическое строение и локализация эпилептогенного поражения мозговой ткани, тип эпилептического синдрома, возраст дебюта заболевания (Аскоченская, 1990; Hennessy, 2001; Hermann, 2002; Lespinet, 2002; Kirschstein, 2003; Jacobs, 2007; Berg, 2008; Гузева, 2008; Воронкова, 2008; Vendrame, 2009; Helmstaedter, 2009). Обсуждается вклад фактора латерализации поражения на нарушения высших психических функций с позиций онтогенеза речевых и мнестических функций (Aarts, 1984; Jambaqué, 2001; Liegeois, 2004; Lee, 2008; Воронкова, 2008).

В четвертом параграфе *“Нейропсихологические исследования детей с фокальными формами симптоматической эпилепсии”* анализируются отечественные и зарубежные нейропсихологические исследования нарушений ВПФ у детей и подростков с височной и лобной симптоматической эпилепсией с позиций количественного и качественного синдромного анализа. Особое внимание уделено анализу нарушений мнестической деятельности как наиболее обсуждаемому в литературе и выраженному типу расстройств при

фокальной симптоматической эпилепсии (Matthews, 1967; Delaney, 1980; Abrahams, 1997; Barr, 1997; Lespinet, 2002; Schouten, 2002; Nolan, 2004; Троицкая, 2009; Engle, 2010) .

По данным литературы, в ряде исследований были выделены “очаговые” симптомы в структуре нарушений высших психических функций при фокальной симптоматической эпилепсии различной локализации (Аскоченская, 1990; Jambaqué, 2001; Culhane-Shelburne, 2002; Троицкая, 2007; Гогберашвили, 2009; Patrikelis, 2009). На примере височной и теменно-затылочной форм фокальной симптоматической эпилепсии обсуждаются сочетания психических нарушений, связываемых с функциональным дефицитом анатомически интактных мозговых зон (Gülgönen, 2000; Takaya, 2006; Guimarães, 2007; Rzezak, 2007; Микадзе, 2010).

В главе 2 “Экспериментальное исследование высших психических функций у детей и подростков, болеющих фармакорезистентной формой фокальной симптоматической эпилепсии” первый параграф “Характеристика группы и методики исследования” посвящен описанию групп испытуемых и методов исследования. В исследовании приняло участие 99 детей и подростков с органическим поражением мозга. Первую группу составили 76 детей, у которых была диагностирована симптоматическая фокальная (лобная и височная) эпилепсия; из них у 58 детей установлена фармакорезистентность приступов, у 18 пациентов отмечается урежение приступов на фоне приема антиэпилептических препаратов. 23 ребенка вошло в контрольную группу — ее составили дети, имеющие локальную патологию коры больших полушарий головного мозга (передних и задних отделов коры), у которых не отмечалось ни одного приступа в анамнезе. Экспериментальная и контрольная группа уравниены по возрасту. В параграфе представлены критерии установления диагноза “симптоматическая фокальная эпилепсия” и дан подробный анализ клинических характеристик группы детей, болеющих симптоматической фокальной эпилепсией. Описаны основания деления группы на младшую и старшую возрастные группы для дальнейшего анализа.

В качестве основного метода исследования использовался комплекс нейропсихологических проб, разработанных А.Р. Лурией и его последователями (Симерницкая, 1985; Хомская, 1994; Цветкова, 1997; Глозман, 2009; Лурия, 2000; Ахутина, 2012). Общее нейропсихологическое

обследование включало в себя: беседу, оценку общего состояния (уровень сознания, ориентировка, уровень общих знаний о мире, зрелость эмоционально-волевой сферы), исследование гнозиса, двигательных функций, речевой и мыслительной сферы, слухоречевой и зрительной памяти, функций программирования, регуляции и контроля деятельности. Оценка и анализ нейропсихологических показателей производилась с учетом нормативных данных, представленных в литературе (Фотекова, 2002; Полонская, 2003; Чельшева, 2005; Полонская, 2007; Манелис, 2010). Нейропсихологические пробы оценивались в системе балльной оценки от 0 до 3, описанной в литературе (Глозман, 1999; Ахутина, 2012). Для оценки слухоречевой памяти использовались следующие показатели продуктивности: объем воспроизведения после первого предъявления; количество предъявлений, необходимых для заучивания (но не более четырех); общий объем воспроизведения по сумме четырех предъявлений; объем воспроизведения после интерференции; избирательность следов (количество побочных включений по семантической и фонетической близости, общее количество побочных включений). Проводились качественный (синдромный и метасиндромный анализ) и статистический анализ результатов.

Описаны методы статистической обработки данных. Статистическая обработка результатов производилась с помощью непараметрических методов сравнения выборок (U-критерий Манна-Уитни и H-критерий Краскала-Уоллеса для несвязанных выборок, W-критерий Вилкоксона для связанных выборок) с целью сравнения результатов нейропсихологического обследования в различных группах. Метод факторного анализа использовался для выявления групп связанных (коррелирующих) нейропсихологических симптомов; метод дисперсионного анализа (однофакторный ANOVA, многофакторный ANOVA) использовался для оценки влияния клинических характеристик заболевания на выделенные группы нейропсихологических симптомов.

Во *втором параграфе* “*Описание результатов исследования*” представлены результаты качественного и количественного анализа материала. В первой части параграфа рассматриваются нарушения высших психических функций в группах детей и подростков с неэпилептогенной патологией

и детей с фокальной симптоматической эпилепсией с нерезистентным и резистентным течением заболевания.

Для детей с **локализацией неэпилептогенного поражения в передних и задних отделах головного мозга** выявлено сочетание очаговой нейропсихологической симптоматики, связанной с топикой мозгового поражения, и внеочаговой симптоматики, связанной с другими, органически сохранными зонами мозга. На первый план выходит очаговая нейропсихологическая симптоматика, ассоциированная с дефицитом второго (при поражении задних отделов) и третьего (при поражении лобных долей) функциональных блоков мозга, что подтверждается другими нейропсихологическими исследованиями детей с органической патологией (Симерницкая, 1985; Чельшева, 2005); внеочаговая симптоматика, ассоциированная с близлежащими отделами мозга, носит менее выраженный характер.

Показано, что в данной группе очаговая нейропсихологическая симптоматика представлена, прежде всего, симптомами, связанными с зоной поражения мозга; к ней присоединяется симптоматика, связанная с незавершенным к старшему школьному возрасту онтогенезом высших психических функций (в первую очередь – произвольной регуляции деятельности). На рисунках 1 и 2 представлены диаграммы выполнения нейропсихологических проб в группах детей и подростков с неэпилептогенным поражением передних и задних отделов коры головного мозга.

В группе пациентов с **фокальной симптоматической эпилепсией, хорошо отвечающей на антиэпилептическую терапию**, нарушения являются более однородными по степени выраженности. На первый план у детей с нерезистентной симптоматической фокальной эпилепсией выходят нарушения произвольной регуляции деятельности и кинетического фактора (т.е. работы третьего функционального блока мозга). Затем следуют трудности переработки слуховой, кинестетической и зрительной информации, ошибки в пространственной практике и ошибки при передаче проекционных пространственных характеристик рисунка, трудности понимания логико-грамматических конструкций. Также отмечается дефицит нейродинамических показателей деятельности (в первую очередь, снижение темпа деятельности и утомляемость).

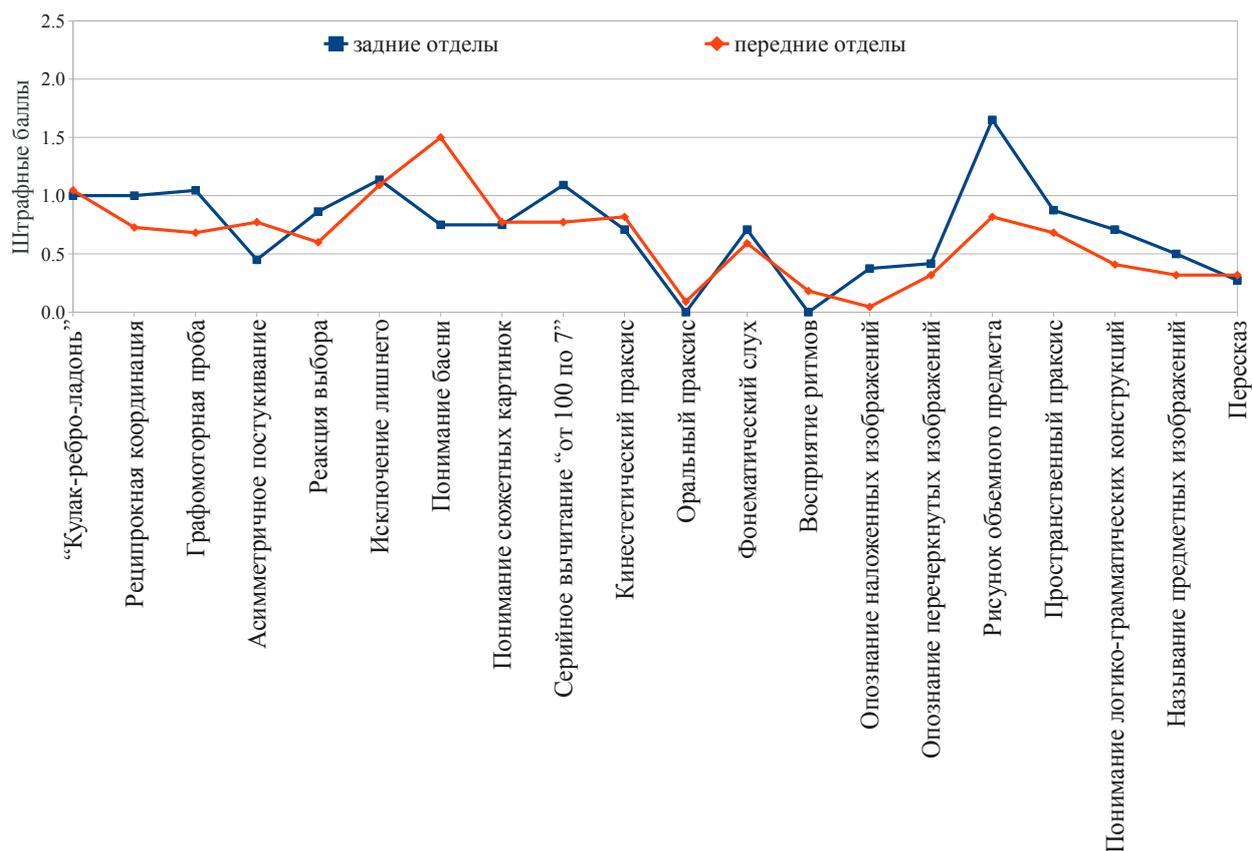


Рис. 1: Выполнение нейропсихологических проб детьми и подростками с неэпилептогенным поражением передних и задних отделов коры головного мозга.

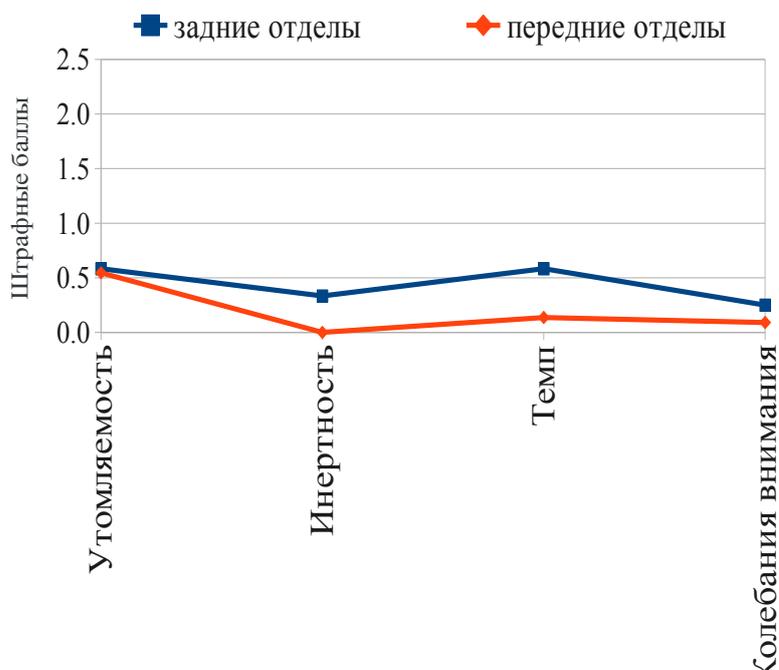


Рис. 2: Нейродинамические характеристики деятельности детей и подростков с неэпилептогенным поражением передних и задних отделов коры головного мозга.

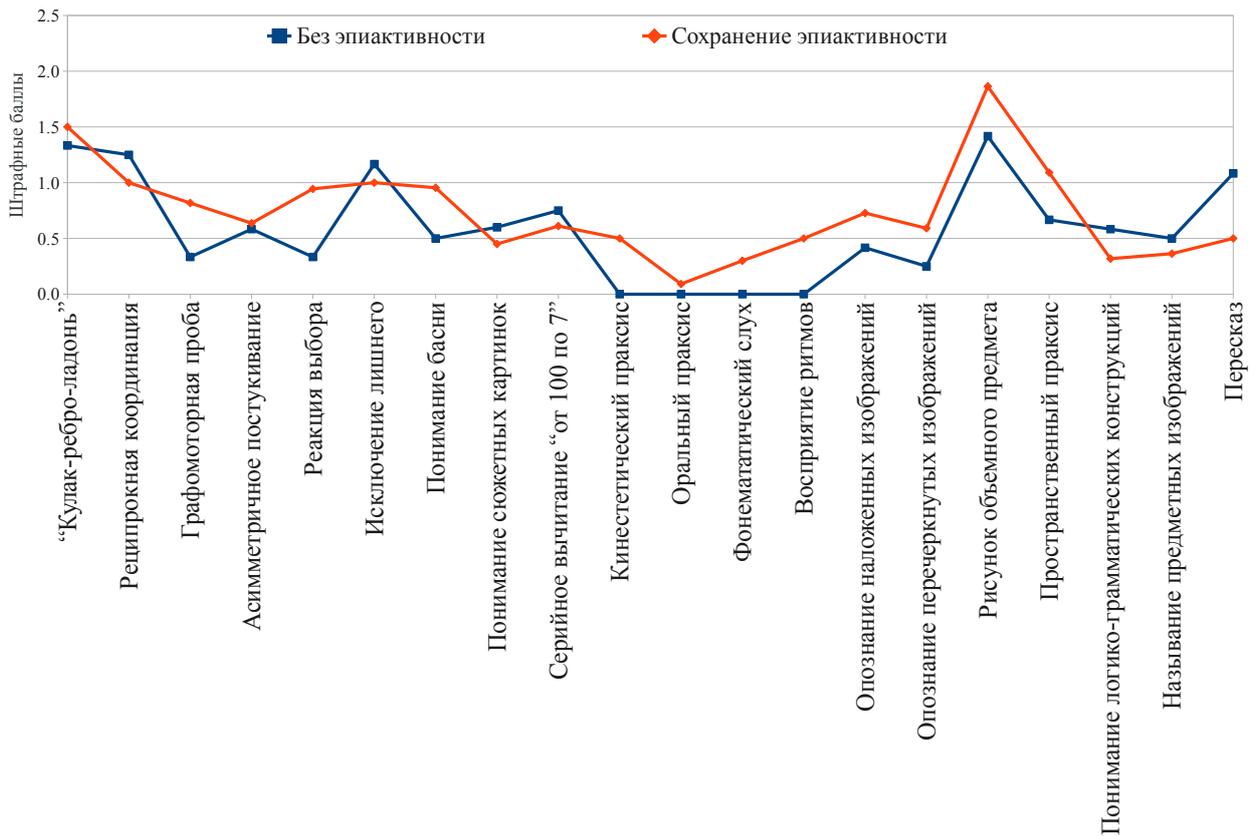


Рис. 3: Выполнение нейропсихологических проб детьми с положительным ответом на антиэпилептическую терапию (в зависимости от нормализации биоэлектрической активности по данным видео-ЭЭГ-мониторинга).

Для более подробного исследования данной группы детей и подростков их разделили на две подгруппы, в зависимости от нормализации электрической активности мозга на записи ЭЭГ. Результаты сравнения групп с сохраняющейся эпилептической активностью и нормализацией активности на ЭЭГ представлены на рисунках 3 и 4.

В зависимости от успешности подавления патологической эпилептиформной активности (по данным видео-ЭЭГ-мониторинга), формируется различная по степени выраженности структура нарушений. При исчезновении эпилептиформных знаков на ЭЭГ в нейропсихологическом метасиндроме на первый план выходит синдром нарушения модально-специфических, пространственных и квазипространственных синтезов информации, и в меньшей степени выражен синдром произвольной регуляции и серийной организации деятельности. При сохранении эпилептиформной активности на ЭЭГ (при отсутствии клинических событий) отмечается нарастание степени выраженности синдромов недостаточности третьего

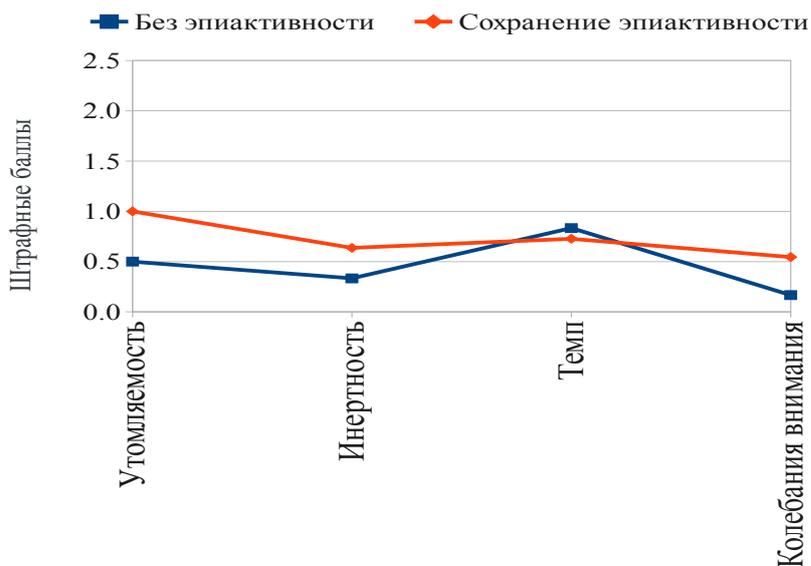


Рис. 4: Нейродинамические характеристики деятельности детей и подростков с положительным ответом на антиэпилептическую терапию (в зависимости от нормализации биоэлектрической активности по данным видео-ЭЭГ-мониторинга).

функционального блока мозга (произвольной регуляции деятельности и серийной организации деятельности) и меньшая выраженность синдромов нарушений структур второго функционального блока мозга (анализ и синтез модально-специфической информации).

Для группы детей и подростков, болеющих **фокальной симптоматической эпилепсией, резистентной к приему антиконвульсантов**, отдельно рассматриваются нейропсихологические нарушения в группах пациентов с височной и лобной формами резистентной симптоматической фокальной эпилепсии. Результаты нейропсихологической диагностики детей с височной и лобной резистентной симптоматической эпилепсией представлены на рисунках 5 и 6.

У детей и подростков, болеющих *резистентной височной эпилепсией*, отмечаются трудности усвоения и удержания двигательной программы в динамическом праксисе, сбои и трудности автоматизации в реципрокной координации, трудности переключения в графической пробе и лишние удары в асимметричном двуручном постукивании. Также отмечаются нарушения при исследовании мыслительной сферы — дети не успешны в

задачах на исключение лишнего, выделение сходства, толкование пословиц, выделение морали из рассказа и понимании сюжетной картинки, часто им требуется активная помощь взрослого при выполнении задания. Все эти симптомы свидетельствуют о трудностях произвольной регуляции и серийной организации деятельности (третий функциональный блок мозга).

На втором плане отмечаются трудности передачи проекционных характеристик изображения, зеркальные и пространственные ошибки в пробах Хэда. Также отмечаются речевые трудности — недостаточность номинативной функции речи (“амнестические” западения, функциональные определения), ошибки в понимании логико-грамматических конструкций. В меньшей степени отмечаются трудности в гностической сфере — замены оппозиционных фонем при исследовании фонематического слуха, ошибки в восприятии простых и сложных ритмов, трудности переработки кинестетической информации, ошибки в сенсibilизированных пробах зрительного гнозиса. Перечисленные трудности свидетельствуют о слабости второго функционального блока мозга. Результаты представлены на рисунке 5, на котором заметна сходная картина нарушений ВПФ у детей и подростков обеих групп, несмотря на различную локализацию эпилептогенного поражения.

Дети, болеющие *лобной формой резистентной симптоматической эпилепсии*, демонстрируют более высокие штрафные баллы в нейропсихологических пробах, направленных на оценку серийной организации движений и деятельности и произвольной регуляции деятельности (усвоение и удержание программы в динамическом праксисе, трудности переключения и персеверации в графомоторной пробе, ошибки при смене стереотипа и эхопраксии в реакции выбора, повторы и редкая смена категорий в фонетических направленных ассоциациях), пробах на переработку кинестетической информации (кинестетический и оральный праксис). Этот факт также подтверждается статистическим анализом при сравнении результатов данной группы детей с результатами детей с фармакорезистентной височной симптоматической эпилепсией и детей со снижением частоты приступов на фоне приема антиэпилептических препаратов ($p < 0.05$).

Кроме того, у детей из данной группы отмечается выраженный дефицит нейродинамических показателей деятельности (утомляемость, инертность,

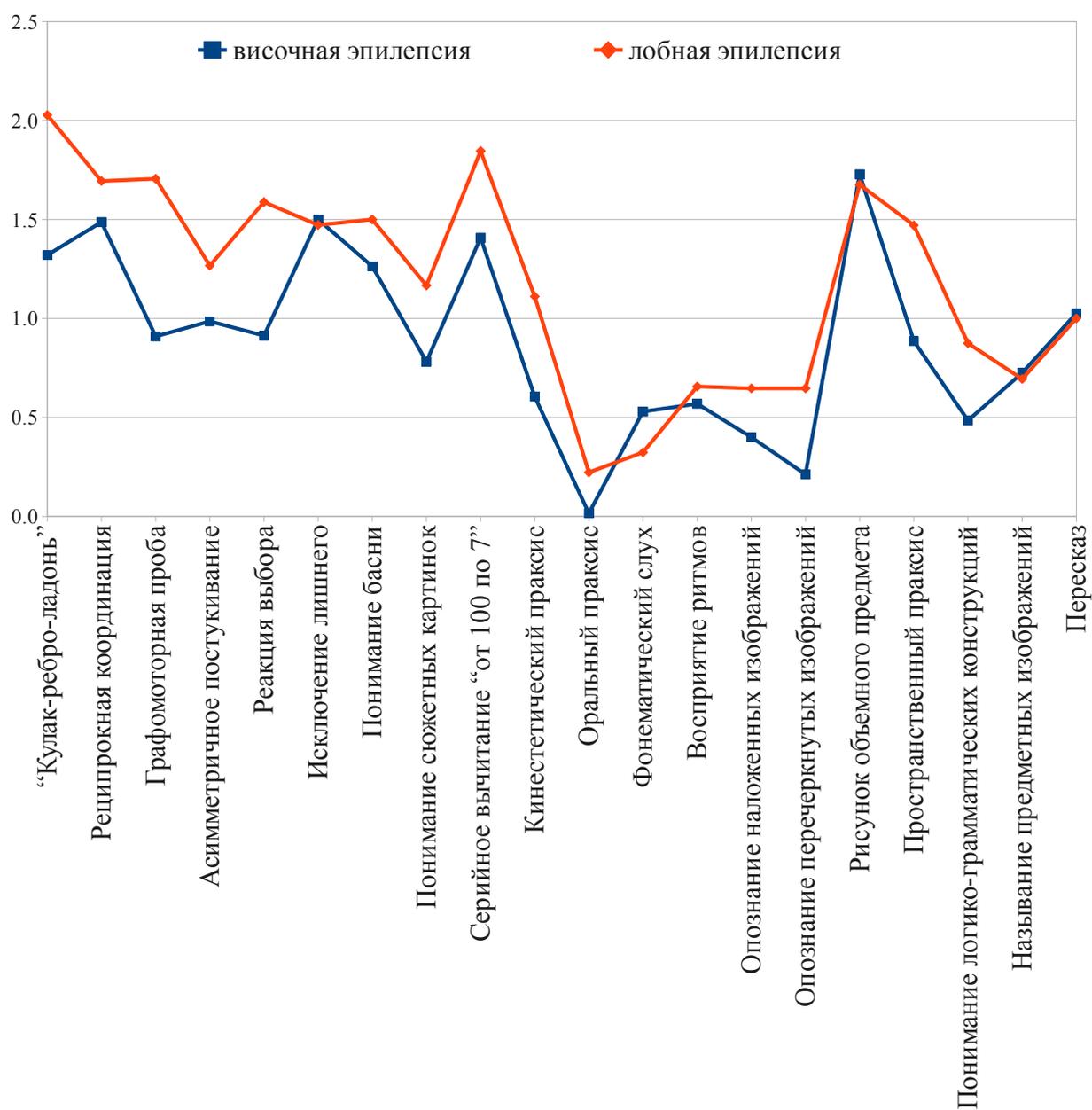


Рис. 5: Выполнение нейропсихологических проб пациентами с резистентной височной и лобной резистентной симптоматической эпилепсией.

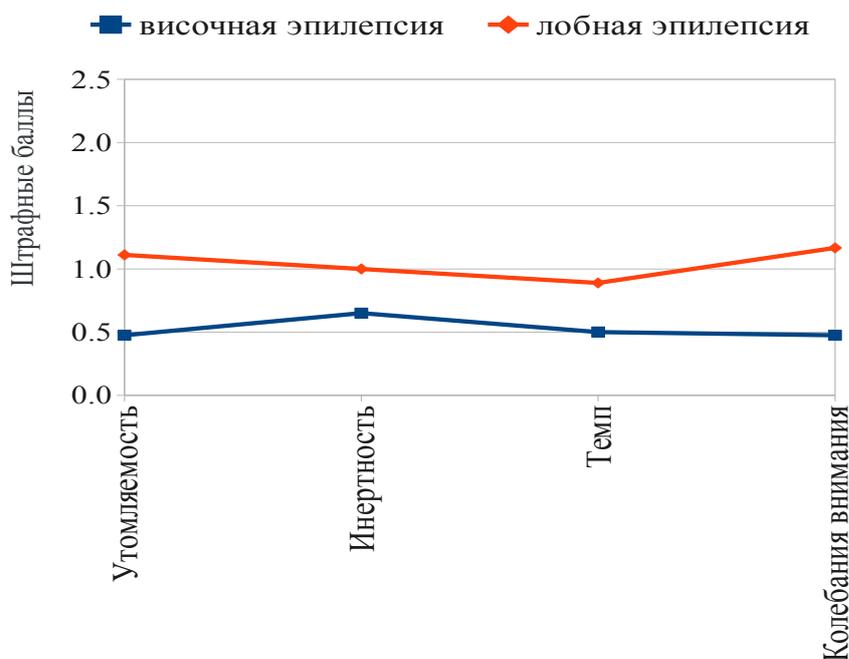


Рис. 6: Нейродинамические характеристики деятельности детей и подростков с резистентной симптоматической височной и лобной резистентной симптоматической эпилепсией

колебания работоспособности и темповых характеристик деятельности, импульсивность).

На фоне более выраженных трудностей произвольной регуляции и дефицита нейродинамических показателей деятельности, дети с фармакорезистентной лобной эпилепсией демонстрируют ошибки в зрительном и слуховом неречевом гнозисе, ошибки при передаче трехмерных изображений, “зеркальные” и координатные ошибки в пробах Хэда, трудности понимания квазипространственных отношений.

Для выявления влияния устойчивой эпилептической активности на интегративную работу головного мозга были введены *относительные коэффициенты*. Относительный коэффициент — это результат деления балла в экспериментальной группе (резистентной височной и лобной эпилепсии) на балл в контрольной группе (неэпилептогенная органическая патология соответствующей локализации).

Проведен анализ вклада устойчивой эпилептической активности в формирование нейропсихологических синдромов при резистентных к антиэпилептической терапии формах лобной и височной симптоматической эпилепсии, в ходе которого сравнивались результаты нейропсихологического

обследования групп детей с резистентным течением заболевания с результатами обследования детей с соответствующими очаговыми поражениями головного мозга.

При височной резистентной симптоматической эпилепсии, по сравнению с неэпилептогенным поражением задних отделов коры головного мозга, нарастают нарушения, связанные с недостаточностью работы первого и третьего функциональных блоков мозга. Трудности, связанные с работой второго функционального блока мозга (анализ и синтез модально-специфической информации), у детей с резистентной эпилепсией проявляются в той же степени выраженности, что и у детей с очаговой органической патологией.

Анализ относительных показателей в группе детей с **резистентной лобной симптоматической эпилепсией** показал, что у них, по сравнению с детьми с неэпилептогенным поражением лобных долей, в два и более раз выше штрафные баллы в нейропсихологических пробах, направленных на диагностику произвольной регуляции и серийной организации деятельности. Та же отрицательная динамика наблюдается и относительно первого функционального блока мозга: у детей, болеющих резистентной лобной эпилепсией, в два раза больше выражены проявления утомляемости, в шесть раз более выражено снижение темповых характеристик деятельности; флуктуации внимания и отвлекаемость преобладают более, чем в десять раз по сравнению с детьми без приступов. Дети с резистентной лобной эпилепсией также демонстрируют более высокие (в два и более раз) штрафные баллы в нейропсихологических пробах, направленных на диагностику переработки кинестетической, зрительной, слуховой, зрительно-пространственной информации, что еще раз подтверждает предположение о дезинтегративном влиянии эпилептической активности на работу мозга.

Особенное внимание привлекает факт, показывающий, насколько у детей с лобной эпилепсией более выражены ошибки в зрительном гнозисе (штрафной балл в пробе «Наложенные изображения» в группе детей с приступами более, чем в 10 раз превосходит штрафной балл за ту же пробу в группе детей без приступов) и слуховом неречевом гнозисе (штрафной балл в пробе «Восприятие простых и сложных ритмов» в группе детей с приступами в 4 раза превосходит штрафной балл за ту же пробу в группе детей без приступов). Для

Ошибки в слуховом неречевом гнозисе

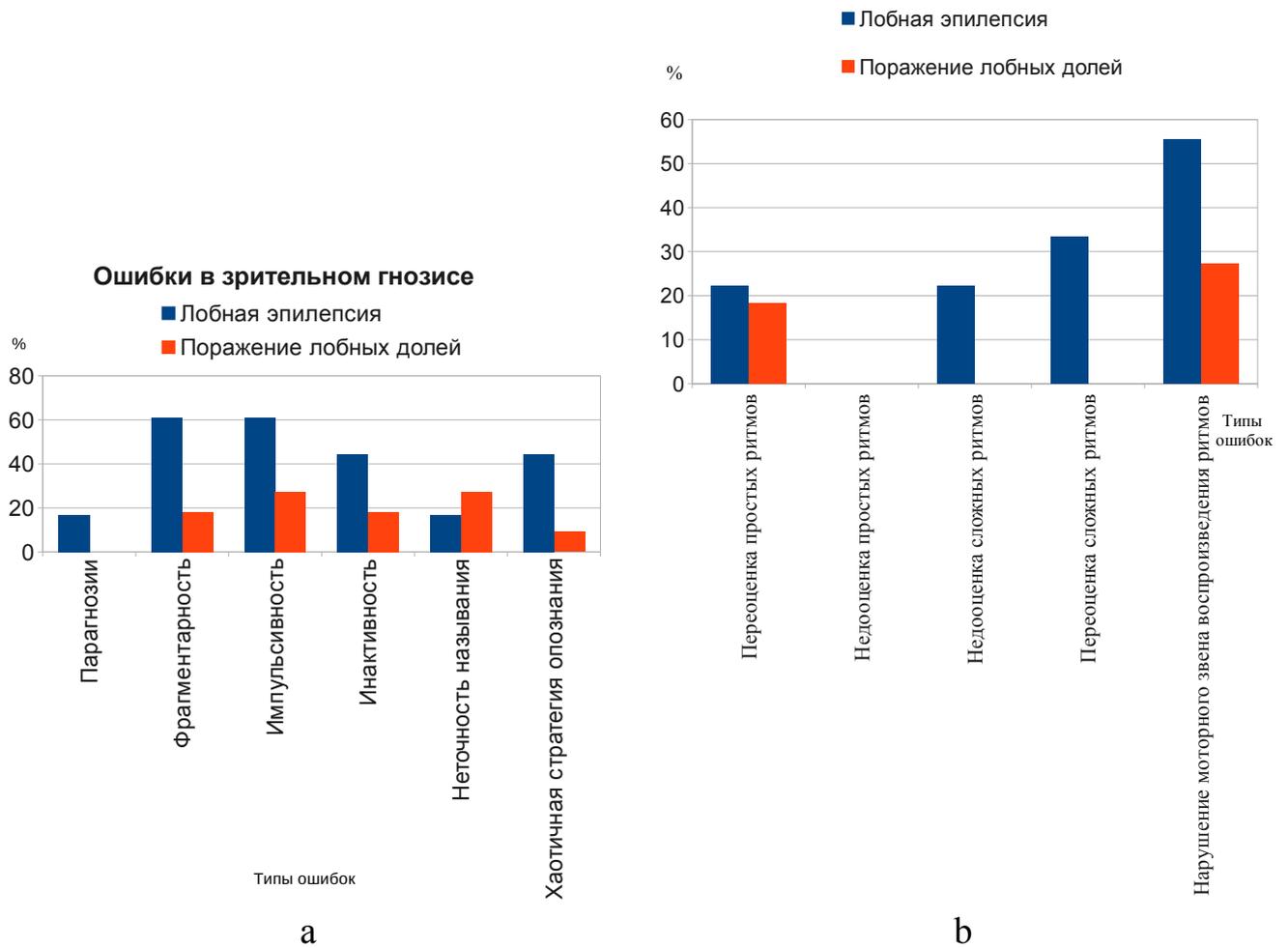
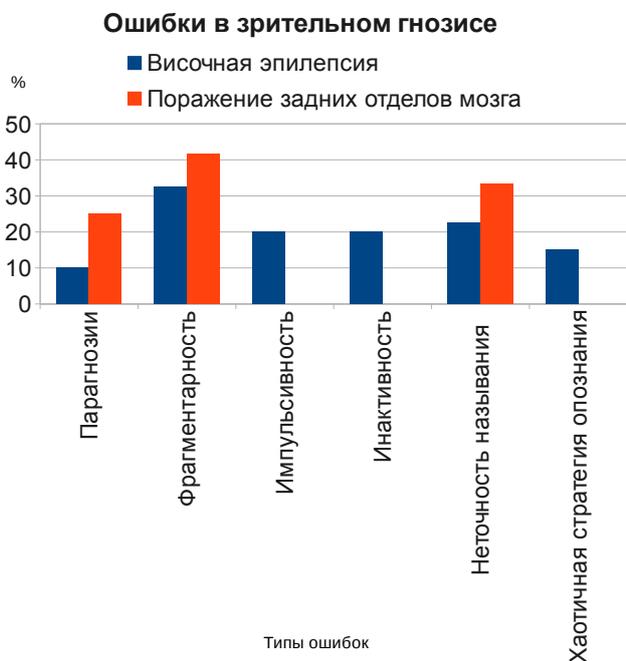


Рис. 7: Ошибки различного типа при исследовании зрительного (а) и слухового (б) гнозиса в группах детей с резистентной лобной эпилепсией и детей с поражением лобных отделов головного мозга, не сопровождающимся приступами. По оси X – типы ошибок, по оси Y – процент ошибок в группах детей.

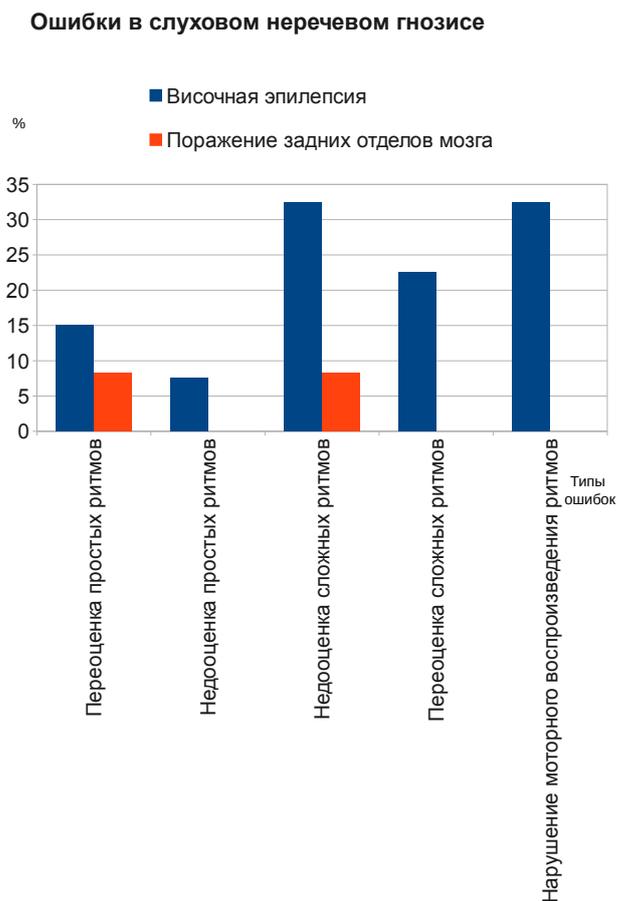
обсуждения этого факта проведен более детальный *анализ типов гностических ошибок* (Нагорская, 2014а).

Качественный анализ ошибок, допущенных при выполнении проб зрительного и слухового неречевого гнозиса детьми с резистентной лобной и височной симптоматической эпилепсией, продемонстрировал псевдогностический характер допускаемых ошибок. Диаграммы частотности ошибок различных типов в зрительном и слуховом неречевом гнозисе представлены на рисунках 7 и 8.

В зрительном гнозисе дети с лобной формой резистентной симптоматической эпилепсии чаще делают ошибки по типу фрагментарности,



a



b

Рис. 8: Ошибки различного типа при исследовании зрительного (a) и слухового (b) гнозиса в группах детей с резистентной височной эпилепсией и детей с поражением задних отделов головного мозга, не сопровождающимся приступами. По оси X – типы ошибок, по оси Y – процент ошибок в группах детей.

дают импульсивные ответы на изолированный признак, совершают ошибки по типу инактивности восприятия, чаще отмечается хаотичная стратегия сканирования листа альбома.

В пробе на воспроизведение простых и сложных ритмических структур по образцу у 56% детей с резистентной лобной эпилепсией отмечается нарушение моторного компонента (персеверации, лишние неоттормаживаемые удары) (кинетический нейропсихологический фактор), только 27% детей с неэпилептогенным поражением лобных долей совершали этот же тип ошибок. В то же время, у детей с резистентной лобной эпилепсией нарастает количество ошибок по типу недо- и переоценки простых ритмических структур при увеличении их объема (22% и 33% у детей с приступами), в то время как дети с неэпилептологическим поражением подобных ошибок не совершают. Это указывает на недостаточность нейропсихологического фактора объема слухового акустического восприятия, обеспечиваемого височными долями.

Аналогичную картину видно при анализе гностических ошибок у детей, болеющих фармакорезистентной височной эпилепсией. В зрительном гнозисе у детей преобладают псевдогностические ошибки вследствие импульсивности и инактивности восприятия, чаще отмечается хаотическая стратегия рассматривания и называния предметов. В то же время частота первичных парагнозий и вербально-перцептивных ошибок, которые традиционно связывают с дефицитом задних отделов головного мозга, у детей с резистентной височной эпилепсией ниже, чем у детей с неэпилептогенными поражениями задних корковых отделов. В слуховом неречевом гнозисе отмечается одинаковая частота ошибок, связанных со слабостью как кинетического нейропсихологического фактора, так и с модально-специфическим слуховым фактором. По сравнению с группой детей с неэпилептогенным поражением задних отделов коры головного мозга, 33% детей с резистентной височной симптоматической эпилепсией ошибаются в пробах, требующих серийной организации деятельности (33% детей совершают данный тип ошибок). Дети из данной группы также чаще недооценивают и переоценивают объем простых и сложных ритмических структур.

Таким образом, при качественном анализе допускаемых ошибок показано преобладание псевдогностических ошибок в зрительном гнозисе и сочетание

гностических и моторных ошибок в слуховом неречевом гнозисе у детей и подростков с резистентными формами фокальной симптоматической эпилепсии.

При *анализе мнестической деятельности* показаны различия в характере и степени выраженности нарушений слухоречевой памяти при лобной и височной резистентной симптоматической эпилепсии (Нагорская, 2014b).

Характер и степень нарушений слухоречевой и зрительной памяти при височной резистентной симптоматической эпилепсии статистически не отличаются от таковых при неэпилептогенных поражениях задних отделов коры головного мозга.

Слухоречевая память при резистентной лобной эпилепсии при сравнении с очаговыми лобными поражениями характеризуется более низкими показателями: суженным объемом воспроизведения после первого предъявления; колебаниями продуктивности и тенденцией к платообразной кривой заучивания (как следствие — низкая общая продуктивность по сумме четырех предъявлений); количеством предъявлений, необходимых для двукратного полного воспроизведения ряда. Различия по указанным параметрам статистически значимы ($p=0,05$). При исследовании зрительной памяти (объем после первого воспроизведения, количество параграфий, объем отсроченного воспроизведения) статистических различий между исследуемыми группами не выявлено.

Сравнение показателей продуктивности в слухоречевой памяти у детей с лобной и височной резистентной симптоматической эпилепсией показало, что заучивание двух групп по три слова является более сенсibilизированной пробой, в которой выявляются нарушенные звенья мнестической функции по сравнению с пробой на заучивание 6 слов. При височной симптоматической эпилепсии в сенсibilизированных условиях страдает объем непосредственного воспроизведения (W -критерий Вилкоксона, $p<0.05$), что также отмечается в группе детей с неэпилептогенным очаговым поражением задних отделов коры головного мозга. Дети с резистентной лобной эпилепсией демонстрируют в сенсibilизированных условиях статистически более низкие показатели объема непосредственного воспроизведения, объема воспроизведения по сумме четырех предъявлений и объема отсроченного

воспроизведения (W-критерий Вилкоксона, $p < 0.05$), что не наблюдается в группе неэпилептогенных очаговых поражений.

Для исследования влияния клинических характеристик заболевания на степень выраженности нарушений был проведен факторный анализ баллов в нейропсихологических пробах, а затем дисперсионный анализ.

Группы детей с фокальной симптоматической эпилепсией с нерезистентным и резистентным течением были объединены в одну для проведения факторного анализа. В результате факторизации получены шесть групп согласованно изменяющихся показателей нейропсихологического обследования.

Самым мощным (информативным) фактором (фактор 1) является группа параметров, оценивающих состояние произвольной регуляции деятельности, ее серийной организации и зрительно-пространственных функций.

Фактор 2 объединяет группу параметров, оценивающих слухоречевую память и номинативную функцию.

В фактор 3 входят показатели, оценивающие кинестетический и оральный праксис, фонематический анализ и синтез и сформированность понимания логико-грамматических конструкций (в меньшей степени — выполнения счетных операций).

В фактор 4 входят показатели, направленные на оценку сферы мышления: нахождение сходства и различий, исключение лишнего, интерпретация метафор и пословиц, понимание морали басни, серийный счет, а также нейродинамические показатели (инертность психической деятельности, темп деятельности). Этот факт указывает на близкую связь нейродинамической и операциональной стороны мыслительной деятельности у пациентов, страдающих эпилепсией, что описано в литературе на взрослой выборке (Вассерман, 1989; Карлов, 1990; Зейгарник, 2006).

В фактор 5 входят только показатели, отражающие нарушение избирательности следов в слухоречевой памяти (количество побочных включений при заучивании шести слов и двух групп по три слова).

В фактор 6 объединяются пробы, направленные на диагностику зрительной гностической функции (узнавание предметов в сенсibilизированных условиях).

Таким образом, наиболее информативной (мощной) со статистической

Таблица 1

Влияние характеристик течения заболевания на факторы, полученные при факторизации нейропсихологических показателей пациентов, страдающих фокальной симптоматической эпилепсией. В строках приведен уровень значимости различий выборок (p , H -критерий Краскала-Уоллеса)

	Ф1	Ф2	Ф3	Ф4	Ф5	Ф6
Возраст	0.921	0.751	0.774	0.407	<i>0.101</i>	0.000
Дебют	0.303	0.501	0.778	<i>0.103</i>	0.273	0.392
Длительность	0.859	0.961	0.520	0.469	0.777	<i>0.114</i>
Частота приступов	<i>0.098</i>	0.748	0.812	0.240	0.446	0.177
Латерализация	0.331	0.799	0.929	0.700	0.656	0.352
Локализация	0.004	0.776	0.688	0.713	0.200	0.478
Гистология	0.059	0.952	0.459	0.255	0.523	0.678
ЭЭГ-данные	0.751	0.376	0.398	0.321	0.997	0.416

Жирным шрифтом выделен уровень значимости $p < 0.05$, курсивом - уровень значимости $p \leq 0.10$.

точки зрения является группа параметров, связанная со сформированностью произвольной регуляции и серийной организации деятельности, а также зрительно-пространственных функций; на втором плане оказываются группы параметров, связанные с восприятием, переработкой и хранением информации различных модальностей.

В дальнейшем выявлялось влияние клинических характеристик заболевания на полученные факторные структуры при *фокальной симптоматической эпилепсии*. При анализе литературы выделено несколько характеристик заболевания, оказывающих влияние на нейропсихологические нарушения у детей с фокальной симптоматической эпилепсией: дебют заболевания, длительность болезни, частота приступов, объем распространения эпилептической активности (по данным интериктального видео-ЭЭГ-мониторинга), латерализации, локализации и гистологии эпилептогенного повреждения.

Статистическая значимость влияния клинических характеристик заболевания на группы штрафных баллов, выделенных ранее при статистическом факторном анализе, представлена в таблице 1.

Из таблицы 1 видно, что на степень выраженности нарушений произвольной регуляции деятельности и зрительно-пространственных

функций оказывает влияние частота приступов, локализация и гистологическое строение эпилептогенного поражения. Также выявляется влияние возраста дебюта заболевания на группу параметров, отражающих операциональный и динамический компоненты мышления.

Кроме того, выявляются различия группы параметров, отражающих избирательность следов памяти, и группы параметров, отражающих состояние зрительно-гностической функции, у детей различной возрастной группы (младшей и старшей школьных групп).

Латерализация мозгового повреждения и распространение интериктальной эпилептической активности (обширность ирритативной зоны) не влияет на степень выраженности нарушений ВПФ.

Подобным образом анализировались факторные оценки пациентов с *резистентной височной эпилепсией*. По результатам анализа факторных оценок наиболее чувствительными к клиническим характеристикам заболевания также оказалась группа параметров, отражающих нарушения произвольной регуляции и нейродинамических характеристик деятельности. Отмечается статистически значимое влияние актуального возраста ребенка и длительности заболевания на данную группу нейропсихологических показателей ($p=0.015$ и $p=0.047$, соответственно). Также выявляется влияние гистологии и латерализации эпилептогенного поражения на группу параметров, отражающих нарушения слухового (речевого и неречевого) гнозиса и переработки кинестетической информации ($p=0.147$ и $p=0.087$, соответственно).

В *третьем параграфе “Обсуждение результатов”* обсуждаются результаты исследования в соответствии с поставленными целями и задачами. Данный параграф разделяется на две части. Первая часть посвящена обсуждению результатов качественного анализа нейропсихологических симптомов и факторного анализа показателей нейропсихологического обследования. Вторая часть посвящена обсуждению влияния клинических характеристик заболевания на степень выраженности психических нарушений.

Учитывая неоднородность и разнообразие нарушений высших психических функций при фокальной симптоматической эпилепсии и полифакторную детерминацию нарушений, для качественного анализа нейропсихологической симптоматики использовался метасиндромный анализ, который позволяет

выделять закономерные устойчивые сочетания нейропсихологических синдромов и выстраивать их по степени выраженности.

Для интерпретации и сравнения нейропсихологических метасиндромов при резистентной форме фокальной симптоматической эпилепсии с другими формами органической патологии головного мозга были использованы понятия о специфическом и неспецифическом нейропсихологических метасиндромах, полученные в более ранних нейропсихологических исследованиях детей с симптоматической эпилепсией (Гогберашвили, 2009; Микадзе, 2010).

Нейропсихологические нарушения у детей и подростков с *очаговой неэпилептогенной органической патологией коры головного мозга* имеют выраженный “очаговый” компонент. С точки зрения метасиндромного анализа, у детей с патологией *задних отделов коры головного мозга* формируется сочетание (с учетом степени выраженности выявляемой симптоматики): 1) синдромов нарушения модально-специфических, пространственных и квазипространственных синтезов информации (модально-специфические, пространственный и квазипространственный факторы; II функциональный блок мозга); 2) синдромов программирования, контроля, регуляции и серийной организации деятельности (фактор произвольной регуляции деятельности, кинетический фактор; III функциональный блок мозга); 3) синдрома нарушения процессов общей активации (фактор активации-инактивации; I функциональный блок мозга).

При поражении *передних отделов головного мозга*, с учетом степени выраженности выявляемой симптоматики, можно выделить следующую структуру нейропсихологического метасиндрома: 1) синдромы нарушений серийной организации деятельности и программирования, регуляции и контроля деятельности (фактор произвольной регуляции деятельности, кинетический фактор; III функциональный блок мозга); 2) синдромы нарушения модально-специфических, пространственных и квазипространственных синтезов информации (модально-специфические, пространственный и квазипространственный факторы; II функциональный блок мозга); 3) синдромы нарушений процессов общей активации (фактор активации-инактивации; I функциональный блок мозга).

Таким образом, при органической неэпилептогенной патологии (при

поражении передних и задних отделов головного мозга) на первый план выходит очаговая нейропсихологическая симптоматика, ассоциированная с дефицитом второго (при локализации поражения в задних отделах головного мозга) и третьего (при локализации поражения в лобных долях головного мозга) функциональных блоков мозга, что подтверждается другими нейропсихологическими исследованиями детей с органической патологией (Симерницкая, 1985; Чельшева, 2005). Внеочаговая симптоматика, ассоциированная с близлежащими отделами мозга, носит менее выраженный характер и может быть связана как с незавершенным к старшему школьному возрасту онтогенезом высших психических функций (в первую очередь – произвольной регуляции деятельности), так и с системным (но менее выраженным) характером изменений в работе мозга. Нейропсихологические метасиндромы в данных группах можно назвать *специфическими*, поскольку в их структуре на первый план по степени выраженности выходят синдромы, связанные с очагом поражения мозговых структур.

У детей с фокальной симптоматической эпилепсией, у которых отмечается снижение частоты приступов на фоне приема антиконвульсантов, нарушения познавательной сферы являются более однородными. Слабость произвольной регуляции и серийной организации деятельности остаются на том же уровне, что и в группе детей с неэпилептогенными очаговыми поражениями задних отделов коры, однако на этом фоне менее выраженными становятся трудности переработки информации (в первую очередь, кинестетической и слухоречевой) (в группе детей с неэпилептогенной очаговой патологией штрафные баллы в пробе на оценку кинестетического праксиса и фонематического анализа и синтеза превышают аналогичные в группе детей с приступами в 2 раза). Выстраивается следующая иерархия нейропсихологических синдромов (по степени выраженности симптоматики): 1) синдром нарушений программирования, регуляции и контроля деятельности, ее серийной организации (фактор произвольной регуляции, кинетический фактор; III функциональный блок мозга); синдром нарушения зрительно-прозрачных функций (пространственный фактор; II функциональный блок мозга); 2) синдром нарушения модально-специфических и квазипространственных синтезов информации (модально-специфические и квазипространственные факторы;

II функциональный блок мозга); синдром нарушения процессов общей активации (фактор активации-инактивации; I функциональный блок мозга). Сочетание нейропсихологических синдромов, связанных со слабостью II и III функциональных блоков мозга, также показано в других нейропсихологических исследованиях парциальной симптоматической эпилепсии (Троицкая, 2007; Гогберашвили, 2009; Rzezak, 2007).

Разделение группы по признаку нормализации ЭЭГ на фоне приема лекарств показало, что дети с нормализацией активности на ЭЭГ и дети с сохраняющейся эпилептической активностью (без клинических событий) демонстрируют различия в структуре нейропсихологических нарушений. При исчезновении патологических эпилептиформных знаков на ЭЭГ в нейропсихологическом метасиндроме на первый план начинает выходить синдром нарушения модально-специфических, пространственных и квазипространственных синтезов информации (II функциональный блок мозга); в меньшей степени выражен синдром нарушения произвольной регуляции и серийной организации деятельности (III функциональный блок мозга). При сохранении эпилептиформной активности на ЭЭГ (при отсутствии клинических событий) отмечается нарастание степени выраженности синдромов нарушения произвольной регуляции и серийной организации деятельности и меньшая выраженность синдромов нарушений анализа и синтеза модально-специфической информации. В этом смысле, данная группа пациентов с фокальной симптоматической эпилепсией является переходной от “очаговой” группы детей, у которой формируется специфический нейропсихологический синдром, к группе детей с устойчивой фокальной, резистентной к антиэпилептическим лекарствам эпилептической активностью, которая характеризуется более “размытым” нейропсихологическим метасиндромом: нарастанием степени выраженности синдромов нарушения произвольной регуляции деятельности, отражающих функциональное состояние лобных долей, и уменьшением выраженности нейропсихологических синдромов, связанных с очагом поражения.

У детей с резистентным течением симптоматической фокальной эпилепсии отмечаются наиболее неспецифические нейропсихологические метасиндромы. И при височной, и при лобной форме на первый план по

степени выраженности выходят синдромы, связанные с недостаточностью произвольной регуляции и серийной организации деятельности.

При височной резистентной эпилепсии формируется следующее сочетание нейропсихологических синдромов (с учетом степени выраженности выявляемой симптоматики): 1) синдромы нарушения программирования, контроля, регуляции и серийной организации; синдром нарушения зрительно-пространственных функций (фактор произвольной регуляции деятельности, кинетический фактор, пространственный фактор; II и III функциональный блок мозга); 2) синдромы нарушения модально-специфических и квазипространственных синтезов информации (модально-специфические и квазипространственный факторы; II функциональный блок мозга); 3) синдром нарушения процессов общей активации (фактор активации-инактивации; I функциональный блок мозга).

При исследовании влияния стороны поражения на характер и степень нейропсихологических нарушений показано, что сторона поражения не влияет на степень выраженности нарушений произвольной регуляции и серийной организации деятельности, однако выявляются латеральные различия в состоянии психических функций, связанных с переработкой информации различных модальностей. При левом височном фокусе более выражено нарушение номинативной функции речи, при правом височном фокусе более выражены трудности переработки кинестетической информации и слабость зрительно-пространственных функций. Ошибки в фонематическом анализе и синтезе и ошибки оценки простых и сложных ритмических структур отмечаются у детей с височным фокусом эпилептической активности, независимо от ее латерализации, что указывает на включение обеих височных долей в эпилептическую систему.

При лобной форме резистентной симптоматической эпилепсии, с точки зрения метасиндромного анализа, выстраивается сочетание следующих нейропсихологических синдромов (с учетом степени выраженности выявляемой симптоматики): 1) синдром нарушения программирования, контроля, регуляции и серийной организации деятельности (фактор произвольной регуляции, кинетический фактор; III функциональный блок мозга); 2) синдром нарушения процессов общей активации (фактор активации-инактивации; I функциональный блок мозга); синдром нарушения

модально-специфических, пространственных и квазипространственных синтезов информации (модально-специфические, пространственный и квазипространственный факторы; II функциональный блок мозга).

При сравнении штрафных баллов детей и подростков с лобной резистентной эпилепсией и детей и подростков с неэпилептогенным поражением передних отделов головного мозга видно, что нарастает степень трудностей произвольной регуляции, серийной организации деятельности и дефицита нейродинамических характеристик, а также увеличивается количество псевдогностических ошибок в зрительном предметном гнозисе. Качественный анализ нарушений памяти демонстрирует, что при резистентной лобной эпилепсии, в первую очередь, страдает динамический и мотивационный компонент мнестической функции, что находит отражение как в пробе на заучивание шести слов, так и в пробе на заучивание двух групп по три слова.

У детей с резистентной лобной симптоматической эпилепсией отмечаются более выраженные нарушения ВПФ по сравнению со всеми остальными клиническими группами, поскольку имеет место суммация “очагового” (лобного) и неспецифического (также связанного со снижением функционального состояния лобных долей) дефицита, а дефицит функций программирования, регуляции и контроля, в свою очередь, оказывает влияние на формирование и реализацию всей психической деятельности. Более выраженные и диффузные нарушения у детей с резистентной лобной эпилепсией также отмечались другими исследователями данной группы пациентов (Helmstaedter, 1996; Upton, 1996).

Таким образом, сравнивая нейропсихологические синдромы при резистентных височной и лобной эпилепсиях, можно сделать вывод *о ведущем месте синдрома дефицита произвольной регуляции и серийной организации деятельности в структуре нарушений высших психических функций и о нарастании у пациентов с рефрактерной формой фокальной симптоматической эпилепсии неспецифичности нейропсихологического метасиндрома, связанного со снижением функционального состояния лобных долей и формированием аберрантных связей между лобными долями и другими мозговыми структурами в результате эпилептического процесса,*

которое было продемонстрировано в нейрофизиологических исследованиях детей и взрослых с фармакорезистентной эпилепсией.

Нейропсихологический синдром, связанный с очагом поражения, теряет свое ведущее место в структуре метасиндрома, и, в то же время, системный характер эпилептического процесса приводит к увеличению функционального дефицита в наиболее поздно созревающей лобной области мозга (Буклина, 2011; Nagorskaya, 2012a). В этом смысле в диагностическом плане возникает трудная задача дифференциации нарушений ВПФ при резистентных эпилепсиях, обусловленных поражением различных долей головного мозга. Этим фактом, продемонстрированным в нашем исследовании, объясняются “размытые” границы когнитивных нарушений между височной и лобной формой резистентной симптоматической эпилепсии, описанные в других исследованиях (Exner, 2002; Hernandez, 2003; Mabbott, 2003).

Таким образом, в работе показано нарастание неспецифичности нейропсихологических метасиндромов от неэпилептогенной патологии к фокальной симптоматической эпилепсии с резистентным течением. На первый план в структуре нарушений психических функций у детей с резистентными фокальными эпилепсиями выходит синдром, связанный с недостаточностью сформированности третичных ассоциативных зон мозга (в первую очередь, передних отделов, в меньшей степени — задних ассоциативных зон).

В параграфе, посвященном *исследованию влияния клинических характеристик заболевания на степень выраженности нарушений ВПФ*, обсуждается соответствие результатов качественного нейропсихологического метасиндромного анализа и факторного анализа данных, и адекватность дальнейшего использования результатов факторного анализа для исследования влияния клинических характеристик заболевания на степень выраженности нарушений каждой выделенной группы параметров нейропсихологического обследования; проводится параллель между нейропсихологическими феноменами и нейрофизиологическими данными о нарушениях мозговых структур и связей между ними при фокальной симптоматической эпилепсии.

Наиболее чувствительной к клиническим характеристикам заболевания при резистентной симптоматической фокальной эпилепсии является группа параметров, оценивающих произвольную регуляцию и серийную организацию деятельности. Показано, что на эти параметры влияет неконтролируемая

частота приступов и врожденный характер патологического процесса. Эти факторы формируют устойчивую патологическую систему и ограничивают возможности компенсации нарушений психических функций, а также влияют на темпы перехода в онтогенезе ведущей роли к префронтальной системе в высших психических функциях (Буклина, 2011).

На степень снижения показателей, отражающих состояние произвольной регуляции деятельности и зрительно-пространственных функций, влияет локализация эпилептогенного поражения (наиболее грубые нарушения отмечаются у детей с лобной и медиальной височной локализацией), гистология (наиболее грубые нарушения отмечаются при доброкачественных врожденных патологиях), длительность болезни (большая длительность заболевания ассоциируется с более выраженной степенью расстройств) (Nagorskaya, 2012b). При резистентной височной эпилепсии также показано, что более грубые нарушения произвольной регуляции деятельности отмечаются в более старшей возрастной группе (от 13 до 17 лет).

Показано отсутствие влияния латерализации эпилептогенного фокуса на синдромы нарушений произвольной регуляции и серийной организации деятельности у детей с резистентной фокальной эпилепсией, что еще раз подчеркивает неспецифичность синдромов нарушений произвольной регуляции деятельности при резистентной фокальной симптоматической эпилепсии вследствие устойчивой эпилептической активности мозга и дефицита его интегративной работы.

Выводы

1. Метасиндромы нарушения психических функций при очаговой неэпилептогенной патологии, лобной и височной симптоматической эпилепсии с различным типом течения включают в свой состав синдромы, связанные с недостаточностью всех трех функциональных блоков мозга. Это указывает на мультифакторную структуру дефекта психических функций, вызванную системным характером нарушений в работе мозга, и свидетельствует о значимости оценки вторичной («внеочаговой») симптоматики при очаговой патологии в детском возрасте.

2. Сравнение нарушений психических функций в группах детей с неэпилептогенной очаговой патологией, детей с височной и лобной симптоматической эпилепсией, хорошо отвечающей на антиэпилептическую терапию, и детей с резистентной височной и лобной симптоматической эпилепсией показало, что наблюдается постепенное нарастание неспецифичности нейропсихологических метасиндромов (снижение степени выраженности симптомов, входящих в «синдром очага», по сравнению со степенью выраженности симптомов, входящих в «внеочаговые синдромы»):
- при очаговой неэпилептической патологии наблюдается наибольшая специфичность метасиндрома (с ведущим местом в его составе «очагового» синдрома);
 - при резистентной форме симптоматической эпилепсии метасиндром приобретает неспецифический характер (с потерей ведущей роли в его составе «синдрома очага»).
3. При обследовании детей всех рассмотренных групп (неэпилептогенное очаговое поражение коры головного мозга, симптоматическая фокальная эпилепсия с нерезистентным и резистентным течением) выявляются синдромы, связанные с фактором произвольной регуляции и кинетическим фактором (третий функциональный блок мозга), а также с пространственным фактором (второй функциональный блок). При резистентной форме эпилепсии эти синдромы проявляются наиболее выражено и наблюдается преобладание выраженности симптоматики, связанной с нарушениями третьего блока мозга. Это указывает на вторичную, системную дефицитарность третичных зон мозга (лобных и височно-теменно-затылочных), обеспечивающих функционирование наиболее сложных компонентов в структуре психической деятельности, что может объясняться как их несформированностью, связанной с замедлением темпов онтогенеза, так и негативным влиянием на работу третичных зон мозга со стороны патологического очага.
4. Симптоматика, связанная с нарушениями третьего блока мозга, наблюдается независимо от локализации очага поражения и это приводит

к кумуляции при резистентной лобной эпилепсии нейропсихологических расстройств, связанных с лобными долями. Очаговая лобная симптоматика в сочетании с внеочаговой (связанной с дисфункцией других отделов лобных долей) определяет более выраженный характер нарушений при лобной резистентной эпилепсии по сравнению с нарушениями при резистентной височной эпилепсии.

5. При фокальной симптоматической эпилепсии на состояние наиболее уязвимых функций произвольной регуляции, серийной организации деятельности и оптико-пространственных функций оказывают влияние такие клинические характеристики, как частота приступов, локализация и гистология эпилептогенного поражения. Большая длительность заболевания и возраст обследуемых детей (старшая возрастная группа - от 13 лет) при резистентной височной эпилепсии также приводят к более выраженным проявлениям симптоматики, указывающей на дисфункцию префронтальной и премоторной областей мозга. Наличие рассмотренных клинических характеристик является основанием для неблагоприятного прогноза психического развития детей с фокальной симптоматической эпилепсией. Данные нейропсихологического обследования могут использоваться при составлении планов лечения и коррекционно-развивающего обучения и реабилитации для детей с различным течением заболевания.

Публикации по теме диссертации

Основное содержание диссертации отражено в 6 публикациях (общий объем — 2,52 п.л., авторский вклад — 1,51 п. л.).

Публикации в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки РФ для публикации основных результатов диссертационных исследований:

1. Простякова (Нагорская), И.А. Топические особенности нарушений речи у детей с фокальной корковой дисплазией и симптоматической эпилепсией / С. Б. Буклина, А. Г. Меликян, А. Л. Головтеев, И. А. Простякова (Нагорская), А. А. Казарян // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. — 2011. — № 3. — С. 9 — 17 (ИФ РИНЦ — 0.744) (1,36 п.л./0,45 п.л.)
2. Nagorskaya, I. Pediatric Epilepsy Surgery in Russia: a 5-year experience from a single institution / A. Melikyan, N. Arkhipova, A. Kazaryan, A. Golovtееv, I. Pronin, O. Grinenko, T. Kotelnikova, E. Bucharin, S. Buklina, I. Nagorskaya, A. Kozlova // *Epilepsia*. — V. 52. — Issue Supplement suppl. 6. Special Issue: 29th International Epilepsy Congress, 2011. — P. 182 (в библиографической базе Web of Knowledge, Impact factor журнала 3.909) (0,06 п.л./0,007 п.л.)
3. Нагорская, И.А. Нарушения памяти у детей и подростков с фармакорезистентной симптоматической фокальной эпилепсией / И.А. Нагорская // Вестник Московского университета. Серия 14. Психология. — 2014. — № 2. — С. 119 — 125 (ИФ РИНЦ — 0,286) (0,32 п.л./0,32 п.л.)
4. Нагорская, И.А. Эпилептическая сеть как мозговая основа нарушений высших психических функций у детей с фокальной симптоматической эпилепсией / И.А. Нагорская // Российский научный журнал. — 2014. — № 1 (39). — С. 202 — 209 (ИФ РИНЦ — 0,094) (0,65 п.л./0,65 п.л.)

Научные публикации в других изданиях:

1. Nagorskaya, I. Cognitive disorders in children with refractory localization-related epilepsy [Электронный ресурс] / I. Nagorskaya, S. Buklina, Y.V. Mikadze // IACAPAP 2012. — 20th World Congress. — Paris. Brain, Mind and Development. Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence. — Vol. 60. - N° 5S, Juillet 2012. — P. S298. — Режим доступа: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0222961712009841> (в библиографической базе Sciencedirect, Impact factor журнала 0.250) (0,03 п.л./0,02 п.л.)
2. Nagorskaya, I. Language disorders in children with symptomatic epilepsies associated with cortical dysplasias [Электронный ресурс] / I. Nagorskaya, S. Buklina // Final Program Fortieth Annual Meeting, International Neuropsychological Society. — Journal of the International neuropsychological society. — Vol. 18. — Suppl. S1, February 2012. — P. 118. — Режим доступа: <http://journals.cambridge.org/action/displayAbstract?fromPage=online&aid=8525207&previous=true&jid=INS&volumeId=18&issueId=S1> (0,1 п.л./0,06 п.л.)