

## Диагностика и коррекция когнитивных нарушений у детей дошкольного возраста с эпилепсией

В.И. ГУЗЕВА, В.В. ГУЗЕВА\*, О.В. ГУЗЕВА, И.В. ОХРИМ, В.Н. ЗГОДА

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург

### Diagnosis and correction of cognitive impairment in preschool age children with epilepsy

V.I. GUZEVA, V.V. GUZEVA, O.V. GUZEVA, I.V. OKHRIM, V.N. ZGODA

St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg

**Цель исследования** — изучение когнитивных нарушений и эффективности применения гопантеновой кислоты (пантогам) у детей в возрасте от 4 до 7 лет, страдающих эпилепсией в сочетании с когнитивными нарушениями. **Материал и методы.** В исследовании участвовали 40 детей с эпилепсией, принимавшие пантогам, (основная группа) и 23 ребенка с эпилепсией, не получавшие пантогам (группа сравнения). У всех детей были установлены два основных диагноза: криптогенная эпилепсия и симптоматическая эпилепсия. В работе приведены основные результаты клинического обследования детей, которое включало проведение рутинной ЭЭГ, видео-ЭЭГ-мониторинга и МРТ головного мозга. Анализ когнитивных нарушений у детей группы сравнения и основной группы до и после приема пантогама проводился с помощью цветового теста Люшера, теста «игра на рояле», проб «тройки» и «четвертый лишний». **Результаты и заключение.** Установлены достоверное снижение различных нарушений когнитивных функций у детей основной группы после приема пантогама по отношению к группе сравнения, а также возрастная нормализация и улучшение ЭЭГ после 2 мес приема пантогама в 15% случаев. У всех детей с эпилепсией отмечена хорошая переносимость препарата при отсутствии учащения приступов.

**Ключевые слова:** эпилепсия детского возраста, когнитивные нарушения, гопантеновая кислота (пантогам).

**Objective.** To study cognitive impairment and the efficacy of hopantenic acid (pantogam) in children, aged from 4 to 7 years, with epilepsy and cognitive impairment. **Material and methods.** The study included 40 children with epilepsy treated with pantogam (the main group) and 23 children with epilepsy who did not receive pantogam (the comparison group). All children were diagnosed with cryptogenic epilepsy and symptomatic epilepsy. We presented the main results of the clinical examination including routine EEG, video-EEG monitoring and brain MRI. An analysis of cognitive impairment in children of the comparison group and in the main group before and after treatment with pantogam was performed using a set of neurocognitive tests (the Luscher Color Test, «Piano playing test», «Three word test» and «Four is redundant test»). **Results and conclusion.** There were a significant decrease in cognitive impairment in children of the main group compared to the comparison group as well as age normalization and improvement of EEG after 2 months of treatment in 15% of the patients. The good tolerability of the drug and no increase in the frequency of seizures were observed.

**Keywords:** children epilepsy, cognitive impairment, hopantenic acid (pantogam).

У детей с эпилепсией недооценка и игнорирование когнитивных нарушений, особенно в начальной стадии заболевания, может приводить к ухудшению качества жизни. При этом в практической медицине к когнитивным расстройствам у больных эпилепсией относят любые поведенческие и личностные особенности, не связанные с самим заболеванием. Рекомендации по диагностике и, особенно, по лечению когнитивных нарушений у детей с эпилепсией немногочисленны и противоречивы. Поэтому данная проблема требует рассмотрения и уточнения, в том числе в аспекте терапии.

В разрезе коррекции когнитивных нарушений существенное место занимают ноотропные средства, которые положительно влияют на процессы обучения, улучшают

память и умственную деятельность, а также повышают устойчивость организма к внешним воздействиям, однако многие из них неблагоприятно влияют на течение основного заболевания — эпилепсии. Ноотропным препаратом первого ряда у больных эпилепсией является гопантеновая кислота (пантогам), механизм действия которой связан с наличием в ее структуре гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) [1–3].

У детей препарат разрешен к применению с первых месяцев жизни, и к основным показаниям для его применения относят наличие когнитивных нарушений при органических поражениях головного мозга и эпилепсии.

Цель исследования — изучение когнитивных нарушений и эффективности применения гопантеновой кислоты

(пантогам) у детей в возрасте от 4 до 7 лет, страдающих тяжелыми формами эпилепсии в сочетании с когнитивными нарушениями.

## Материал и методы

В процессе исследования были сформированы 2 группы детей с эпилепсией. Основная группа включала 40 детей, принимавших пантогам в дозе 20–30 мг/кг в сутки. Группу сравнения составили 23 ребенка, которым препарат не назначался. В исследование включались в основном соматически здоровые дети.

Все дети проходили обследование в связи с эпилепсией в клинике нервных болезней Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, и у них были установлены два основных диагноза: криптогенная эпилепсия и симптоматическая эпилепсия [4]. Распределение детей в зависимости от возраста, пола, диагноза, а также значимость различий между группами по точному методу Фишера [5] представлены в табл. 1.

Достоверных отличий по полу, возрасту и диагнозу между основной группой и группой сравнения не было.

При клиническом обследовании больных изучался анамнез заболевания, проводилась оценка неврологического и соматического статуса, определялись типы приступов и форма заболевания.

Беременность у матерей обследованных детей с эпилепсией основной группы и группы сравнения в большинстве случаев (51,28%) была первая, осложненное течение беременности отмечалось у 46,15% матерей, в большем числе случаев это были угроза прерывания беременности (55,56%) и токсикоз (27,78%), сочетание этих осложнений было в 27,78% случаев. Значительное число матерей обследованных детей — первородящие (48,71%), нормальное течение родов было в 35,90% случаев. Среди осложнений родов следует отметить высокий процент применения родостимуляции (20%), в 24% случаев отмечалось сочетание нескольких факторов.

Число детей основной группы с нормальным развитием в возрасте до 1 года и до появления эпилептических приступов различалось незначительно — 75 и 70% соответственно, в группе сравнения отличий не было.

У большинства детей основной группы и группы сравнения очаговой неврологической симптоматики обнаружено не было (67,5 и 73,91% соответственно).

В 34,92% случаев у детей обеих групп отмечались генерализованные приступы, которые в 77,27% случаев бы-

ли тонико-клоническими. В 26,09% случаев наблюдалось сочетание генерализованных приступов с другими видами приступов. Абсансы были выявлены у 7,94%, парциальные приступы — у 22,22% детей. Атипичные приступы были только у 1 (1,59%) ребенка.

Эпилептические приступы у большинства детей обеих групп возникали спонтанно, в 17,46% случаев выявлена связь со сном (при засыпании, во время сна, при депривации сна), среди других факторов, провоцирующих эпилептические приступы, отмечены фотостимуляция, гипервентиляция, эмоциональные нагрузки, в 3,17% случаев приступы провоцировались выполнением инъекций.

Единичные по частоте приступы отмечались у 24 (38,10%), редкие — у 22 (34,92%), частые — у 17 (26,98%) детей.

Инструментальные методы клинического обследования детей включали проведение рутинной электроэнцефалографии (ЭЭГ) и видео-ЭЭГ-мониторинга [6], магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга.

На основе данных ЭЭГ эпилептиформные изменения установлены у 40 (63,49%) детей, а на основе данных видео-ЭЭГ-мониторинга — у достоверно большего числа детей — 61 (96,83%,  $p=0,00000113$ ). ЭЭГ проводилась повторно до и после курса терапии.

МРТ головного мозга была выполнена у 49 (77,78%) детей и выявила отсутствие органических изменений у 12 (24,49%) из них. Расширение субарахноидальных пространств установлено у 12 (24,49%) детей, вентрикуломегалия — у 1 (1,59%) ребенка основной группы, сочетание расширения субарахноидальных пространств, вентрикуломегалии с прочими пороками развития отмечено у 10 (20,41%), прочие пороки развития головного мозга обнаружены у 14 (28,57%) детей.

Лабораторные методы диагностики, которые включали исследование клинических показателей крови и мочи, а также биохимических показателей крови, значимых отклонений не выявили.

Лечение эпилепсии у большинства детей — 36 (57,14%) — проводилось депакином в дозе от 5 до 50 мг/кг в сутки, у 13 (20,63%) детей — топамаксом в дозе от 1,9 до 12 мг/кг в сутки, у 9 (14,28%) — финлепсином в дозе от 4 до 22,7 мг/кг в сутки, у 3 (4,76%) — конвулексом в дозе от 15 до 36,4 мг/кг в сутки, у 2 (3,17%) — трилепталом в дозах 15 и 24 мг/кг в сутки.

У детей основной группы степень когнитивных нарушений оценивалась до приема пантогама и через 2 мес после окончания его курса. Анализ когнитивных нарушений у детей основной группы и группы сравнения до и через

Таблица 1. Характеристика групп обследованных детей

Показатель	Основная группа (n=40)	Группа сравнения (n=23)	p
Пол			
мальчики	23	14	0,203
девочки	17	9	0,203
Возраст, годы			
4	7	6	0,180
5	13	6	0,198
6	12	7	0,223
7	8	4	0,255
Диагноз			
криптогенная эпилепсия	17	9	0,203
симптоматическая эпилепсия	23	14	0,203

2 мес после приема пантогама проводился с помощью цветового теста Люшера, теста «игра на рояле», проб «тройки» и «четвертый лишний».

Тест Люшера основан на психологических эффектах воздействия цветов и используется для выявления эмоциональных нарушений. Испытуемому предлагалось выбирать по одной из 8 цветных карточек, разложенных в случайном порядке по степени их субъективной приятности. Исследование проводилось дважды. Каждому цвету присваивался номер, и выделялись 2 группы цветов — основные и дополнительные. Оценка результатов теста проводилась по нескольким параметрам, зависящим от порядка, в котором испытуемый выбирал цвета.

В результате тестирования цвета оказывались расположенными в порядке их выбора на 8 позициях, первые 2 из которых указывали на явное предпочтение, 3-я и 4-я — предпочтение, 5-я и 6-я — безразличие к цвету, 7-я и 8-я — антипатию к цвету. Считается, что в норме основные цвета должны находиться в начале ряда предпочтений, т.е. восприниматься испытуемым как приятные. Дополнительные цвета должны оказаться во второй половине ряда, т.е. восприниматься как безразличные или неприятные. Появление любого основного цвета на последних 3 местах в ряду предпочтений обозначает наличие тревоги. Появление любого дополнительного (кроме фиолетового) цвета на первых 3 местах обнаруживает наличие компенсаций: вынужденного, вычурного, самозащитного поведения и соответствующих переживаний. Для условно-численной оценки выраженности компенсаций и тревоги были предложены следующие обозначения: ! — если основной цвет стоит на 6-м месте (дополнительный на 3-м месте); !! — если основной цвет стоит на 7-м месте (дополнительный на 2-м месте); !!! — если основной цвет стоит на 8-м месте (дополнительный на 1-м месте).

Общая выраженность компенсаций и тревог вычисляется как сумма условных баллов (!).

Сопоставление результатов теста Люшера проводилось по всем основным показателям, характеризующим различные нарушения у детей. При этом определялась значимость различий числа детей с тем или иным показателем в основной группе до приема пантогама и группе сравнения, а также в основной группе после приема пантогама и группе сравнения.

**Тест на кинетический праксис «Игра на рояле»** состоял в том, что испытуемый должен был поочередно прикасаться пальцами к поверхности, например стола, в последовательности: правая рука, левая рука, двумя руками, а затем совершать те же движения в обратной последовательности. По числу ошибочных движений судили о тяжести нарушений в двигательной сфере у испытуемого.

**Проба «тройки»** состояла в трехкратном повторе испытуемому двух различных наборов из 3 слов. При проведении пробы всем детям были предложены два варианта слов («холод—рама—книга»; «гость—риск—дождь») для повторения. Между повторами внимание испытуемого отвлекалось. В норме после 3-го повтора все слова должны быть запомнены. По числу правильно запомненных слов оценивалась память ребенка.

**Тест «четвертый лишний»** определяет способности к обобщению, умению дифференцировать существенные и несущественные признаки предметов. Испытуемому в определенной последовательности предоставлялись 5 карт с изображением стандартизированного набора из

4 предметов, один из которых не может быть сгруппирован с другими по общему существенному признаку и является лишним. Ответы испытуемого по каждой карте фиксировались, и каждая карта оценивалась по правильности выбора лишнего предмета. По числу правильных ответов определялся уровень развития ребенка.

Всем детям предлагалось 5 карт с изображением на каждой 4 предметов со следующими вариантами названий и порядком изображений:

- а) 1 — репа, 2 — яблоко, 3 — огурец, 4 — свекла;
- б) 1 — шорты, 2 — кепка, 3 — ботинки, 4 — шуба;
- в) 1 — ручка, 2 — нож, 3 — книга, 4 — карандаш;
- г) 1 — шкаф, 2 — стул, 3 — стол, 4 — дверь;
- д) 1 — самолет, 2 — автобус, 3 — пароход, 4 — тачка.

Предметы, не группирующиеся с другими по общему существенному признаку и являющиеся лишними, в перечне названий подчеркнуты.

При анализе результатов теста «четвертый лишний» сопоставлялось число правильных/ошибочных ответов детей группы сравнения и правильных/ошибочных ответов детей основной группы до и после приема пантогама, а также число детей, дающих неправильные ответы на все пункты карты, в группе сравнения и основной группе до и после приема пантогама.

При статистической обработке полученных данных был использован точный метод Фишера, который позволил обосновать достоверность результатов исследования.

## Результаты и обсуждение

Повторное проведение рутинной ЭЭГ в основной группе детей через 2 мес после курса пантогама показало, что число детей с общими диффузными изменениями и задержкой созревания базового ритма уменьшилось с 19 (47,5%) до 16 (40%), а у 3 (7,5%) детей оказались нормальные показатели.

По тесту Люшера в основной группе до приема пантогама показатели компенсации были выявлены у 12 (30%) детей; показатели благоприятности прогноза (неблагоприятная компенсация) — у 36 (90%), причем наиболее неблагоприятный прогноз был выражен «!!!!!!» у 1 (2,63%) ребенка, «!!!!!» — у 2 (5,26%), «!!!!» — у 2 (5,26%), «!!!» — у 16 (42,11%), «!!» — у 8 (21,05%) и наименее неблагоприятный прогноз — «!» — у 7 (18,42%) детей. Показатели тревоги были выражены у 22 (55%) детей; показатели интенсивности тревоги — у 38 (95%): у 3 (7,89%) они демонстрировали наименьшую интенсивность источников стресса и тревоги и были выражены «!», у 5 (13,16%) — «!!», у 13 (34,21%) — «!!!», у 10 (26,32%) — «!!!!», у 7 (18,42%) была самая высокая степень интенсивности источников стресса и тревоги, выраженная «!!!!!!».

В 1-й цветовой паре у 25 (62,5%) детей сочетания цветов свидетельствовали о наличии сильных отрицательных эмоций. В 4-й цветовой паре сочетания цветов у 39 (97,5%) детей свидетельствовали о негативном состоянии.

Проведение теста Люшера у детей основной группы после приема пантогама выявило показатели компенсации у 1 (2,5%) ребенка; показатели благоприятного прогноза (неблагоприятная компенсация) — у 26 (65%) детей, причем у 1 (3,85%) ребенка был наиболее неблагоприятный прогноз, выраженный «!!!!!!», у 9 (34,62%) детей — «!!!!», у 10 (38,46%) — «!!!» и наименее неблагоприятный прогноз «!» — у 6 (23,07%) детей; показатели тревоги вы-

являлись у 15 (37,5%) детей, показатели интенсивности тревоги — у 31 (77,5%) ребенка: у 9 (29,03%) они демонстрировали наименьшую интенсивность источников стресса и тревоги и были выражены «!», у 8 (25,81%) — «!!», у 14 (45,16%) детей — показывали максимальную степень интенсивности источников стресса и тревоги, выраженную «!!!».

В 1-й цветовой паре у 18 (45%) детей сочетания цветов свидетельствовали о наличии сильных отрицательных эмоций, в 4-й цветовой паре сочетания цветов у 35 (87,5%) детей свидетельствовали о негативном состоянии.

Анализ результатов теста Люшера в группе сравнения показал наличие показателей компенсации у 10 (43,48%) детей; показателей неблагоприятности прогноза (неблагоприятная компенсация) — у 19 (82,61%) детей, причем наиболее неблагоприятный прогноз, выраженный «!!!!», был у 3 (15,79%) детей; «!!!!» — у 4 (21,05%); «!!!» — у 5 (26,32%); «!!» — у 5 (26,32%) и наименее неблагоприятный прогноз «!» — у 2 (10,53%) детей; показатели тревоги — у 15 (65,22%); показателей интенсивности тревоги — у всех 23 (100%) детей: у 10 (43,78%) они демонстрировали наименьшую интенсивность источников стресса и тревоги и были выражены «!!!», у 7 — «!!!!», у 3 — «!!!!!» и у 3 детей показывали максимальную степень интенсивности источников стресса и тревоги, будучи выраженными «!!!!!!».

В 1-й цветовой паре у 15 детей сочетания цветов свидетельствовали о наличии сильных отрицательных эмоций. В 4-й цветовой паре сочетания цветов у всех 23 (100%) детей свидетельствовали о негативном состоянии.

Результаты продемонстрировали, что число детей с показателем компенсации (недостаточность оптимального состояния), неблагоприятного прогноза (неблагоприятная компенсация), показателями тревоги и интенсивности тревоги, а также число детей с сильными отрицательными эмоциями и негативным состоянием в основной группе и группе сравнения до приема пантогама значимо не различалось. Результаты обследования в основной группе после приема пантогама и в группе сравнения приведены в табл. 2.

После курса пантогама в основной группе достоверно снизилось число детей с показателями компенсации (недостаточность оптимального состояния), неблагоприятного прогноза (неблагоприятная компенсация), тревоги, интенсивности тревоги, а также число детей с сильными отрицательными эмоциями и негативным состоянием по сравнению с числом детей с аналогичными показателями в группе сравнения.

При исследовании кинетического праксиса в тесте «игра на рояле» дети группы сравнения совершили 29 (21,01%) ошибочных движений из 138, дети основной группы до приема пантогама — 50 (20,83%), а после приема пантогама — 40 (16,67%) ошибочных движений из 240.

Сопоставление числа детей, допускающих ошибки, в основной группе до приема пантогама и в группе сравнения показало, что значимое различие между ними отсутствует. Число детей, допускающих ошибки, в основной группе после приема пантогама составило 65%, что было меньше, чем в группе сравнения — 82,61% ( $p=0,079$ ).

Следовательно, по результатам исследования кинетического праксиса можно сделать вывод о том, что после приема пантогама двигательные возможности детей с эпилепсией улучшаются.

При исследовании выполнения пробы «тройки» дети из группы сравнения совершили 68 (49,28%) ошибок из 138 возможных, дети основной группы до приема пантогама — 108 (45%), а после приема пантогама — 97 (40,42%) ошибок из 240.

При анализе результатов пробы «тройки» сопоставлялось число детей, совершающих большое число ошибок (от 4 до 6) при запоминании слов в группе сравнения и основной группе до приема пантогама и после его приема. Число детей, совершающих как менее 3 ошибок, так и 4–6 ошибок при запоминании слов, в основной группе до приема пантогама и группе сравнения достоверно не различалось. После приема пантогама различие между основной группой и группой сравнения оказалось значимым.

Таким образом, прием пантогама приводит к уменьшению числа ошибок, связанных с запоминанием слов, т.е. отмечено улучшение памяти.

При анализе результатов теста «четвертый лишний» дети основной группы до приема пантогама дали 67 (33,5%) правильных ответов и 133 (66,5%) ошибочных, после приема пантогама — 83 (41,5%) правильных ответа и 117 (58,5%) ошибочных. Дети группы сравнения дали 38 (33,04%) правильных ответов и 77 (66,96%) ошибочных.

Полученные данные свидетельствуют о том, что у детей основной группы до приема пантогама и группы сравнения отсутствовали значимые различия в количестве правильных ответов на вопросы и в числе детей, дающих неправильные ответы на все пункты карты. У детей основной группы после приема пантогама и группы сравнения различия в числе правильных ответов на вопросы и в чис-

Таблица 2. Результаты теста Люшера в основной группе после приема пантогама и в группе сравнения

Показатель теста Люшера	Основная группа после приема пантогама (n=40)	Группа сравнения (n=23)
Недостаточность оптимального состояния (показатели компенсации)	1	10
Неблагоприятная компенсация (неблагоприятность прогноза)	26	19
Тревога	15	15
Интенсивность тревоги	31	23
Интерпретация 1-й цветовой пары (наличие сильных отрицательных эмоций и негативных состояний)	18	15
Интерпретация 2-й цветовой пары (наличие сильных отрицательных эмоций и негативных состояний)	35	23

ле детей, дающих неправильные ответы на все пункты карты, являются значимыми ( $p=0,032$  и  $p=0,0474$  соответственно). Таким образом, в результате приема пантогама улучшаются способность к обобщению и умение детей дифференцировать существенные и несущественные признаки предметов.

### Заключение

Установлена эффективность гопантеновой кислоты (пантогам) при когнитивных нарушениях у детей с эпилепсией. Проведенные исследования с помощью теста Люшера, пробы на кинетический праксис «игра на рояле», пробы «тройки» и теста «четвертый лишний» показа-

ли достоверное снижение различных нарушений когнитивных функций у детей основной группы после приема пантогама по отношению к группе сравнения.

После приема пантогама в течение 2 мес отмечалась возрастная нормализация ЭЭГ: уменьшение диффузных изменений и задержки созревания базового ритма у 7,5% детей, и еще у 7,5% детей ЭЭГ стала соответствовать возрастной норме.

Следует подчеркнуть, что наряду с эффективностью применения гопантеновой кислоты (пантогам) для коррекции когнитивных и речевых нарушений у детей с эпилепсией отмечена хорошая его переносимость, не наблюдалось осложнений и учащения приступов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Гузева В.И. *Эпилепсия и неэпилептические пароксизмальные состояния у детей*. М.: Медицинское информационное агентство; 2007.
2. Густов А.В., Антипенко Е.А. *Когнитивные расстройства в неврологии: методы диагностики, пути коррекции*. Нижний Новгород: Нижгма; 2013.
3. Коллектив авторов. *Ноотропные препараты. Пантогам. Двадцатилетний опыт применения в психоневрологии*. М.: ООО Лекарь; 1998.
4. *Руководство по детской неврологии*. Под ред. проф. В.И. Гузевой. М.: Медицинское информационное агентство; 2009.
5. Гублер Е.В. *Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии*. М.: Медицина; 1990.
6. Гузева В.И., Гузева О.В., Гузева В.В. Роль видео-ЭЭГ-мониторинга в диагностике эпилептических и неэпилептических пароксизмальных состояний у детей. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2010;2(3):12-19.