

**Р.Г.Гамирова<sup>1,2</sup>, Е.А.Горобец<sup>1</sup>, Т.В.Ахутина<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Казанский (Приволжский) федеральный университет

<sup>2</sup> Казанская государственная медицинская академия

<sup>3</sup> Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова

## **Оценка когнитивного статуса детей, получающих терапию противэпилептическими средствами: энергетический блок мозга**

*вальпроевая кислота, энергетический блок мозга, оценка когнитивных функций, когнитивные нарушения, речевые расстройства*

*Введение.* Влияние противэпилептических препаратов на развитие когнитивных функций (в особенности – речи) у детей и подростков в настоящее время нуждается в глубоком и полиаспектном изучении. Представляется целесообразным оценивать это влияние у пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией (ИГЭ), получающих терапию противэпилептическими средствами (ПЭС), поскольку именно при этой форме разрушающее влияние самой эпилепсии является минимальным. В 2018 году авторами статьи была разработана батарея экспресс-оценки когнитивных функций у детей с эпилепсией, получающих терапию ПЭС. При создании батареи использовался луриевский количественно-качественный подход к оценке высших психических функций, уровневый подход к анализу речи, методы нейропсихологической диагностики, разработанные Т.В.Ахутиной, а также принцип лингвистической валидации стимульного материала [Gamirova 2018].

Целью данного исследования являлась оценка функций энергетического блока мозга у детей и подростков, получающих терапию ПЭС (вальпроевой кислотой), на фоне приема препарата.

*Материалы и методы.* Было обследовано 42 ребенка в возрасте от 5 до 16 лет, 17 из них – с вновь установленным диагнозом ИГЭ – вошли в группу исследования. Критерии включения в группу исследования: дети и подростки от 4 до 18 лет с вновь установленным диагнозом «Идиопатическая генерализованная эпилепсия» согласно Международной классификации эпилепсии и эпилептических синдромов (2017) [Fisher 2017], находящиеся на фармакотерапии одним ПЭС (вальпроевой кислотой) независимо от дозы, не имеющие выраженного когнитивного дефицита до начала терапии. 18 детей и подростков вошли в группу контроля; критерии включения – неврологически здоровые дети соот-

ветствующего возраста с нормативным когнитивным развитием. 7 человек были исключены из исследования (3 ребенка получали политерапию; 4 ребенка имели когнитивный дефект до начала лечения ПЭС). Оценка функций энергетического блока мозга проводилась с помощью батареи экспресс-оценки когнитивных функций в группе исследования до назначения лечения, далее через 3, 6, 9 и 12 месяцев на фоне приема вальпроевой кислоты, в группе контроля – через такие же промежутки времени.

Набор пациентов с вновь диагностированной эпилепсией осуществлялся на базе ГАУЗ ДГБ № 8 г.Казани, где работает кабинет эпилепсии и пароксизмальных состояний и куда первично обращаются родители с детьми до 18 лет с подозрением на эпилепсию.

*Результаты и обсуждение.* Вальпроевая кислота является одним из четырех ПЭС, наиболее часто назначаемых пациентам с эпилепсией, в том числе и детям. Считается, что этот препарат имеет широкий спектр действия, хорошую переносимость, хотя у него и нет доказательного класса А. Существуют данные по эффективности вальпроевой кислоты и побочным эффектам у взрослых. Необходимыми представляются развернутые данные о влиянии вальпроатов на развитие когнитивных функций у детей и подростков. Данное исследование вносит вклад в выявление возможных побочных эффектов приема вальпроевой кислоты детьми и подростками с эпилепсией.

Функции энергетического блока оценивались по следующим параметрам: 1) утомляемость, 2) темп работы, 3) импульсивность, 4) гиперактивность, 5) инертность (наличие персевераций). По каждому из перечисленных параметров выставлялся балл от 0 до 3 по степени нарастания характеристики (утомляемость, импульсивность, гиперактивность, инертность) или ее снижения (темп работы). Данная схема исследования функций энергетического блока мозга была разработана Т.В.Ахутиной, Е.Ю.Матвеевой и А.А.Романовой и апробирована в выборке детей с предположительным дефицитом функций I блока мозга в 2012-2016 годах [Агрис 2012; Методы 2016; Нейропсихологическая 2013]. Проявление указанных параметров оценивалось при выполнении всех субтестов батареи. Для детей разных возрастов количество субтестов в батарее разное: 4-5 лет – 19, 6-8 лет (дошкольники и ученики первого класса) – 25, далее возрастные группы 8-11 лет (2-4 классы), 12-15 лет (ученики средней школы), 15-18 лет (ученики старших классов

и колледжей) – по 26 субтестов с разным содержательным наполнением, соответствующим возрастным особенностям.

Изменения в параметрах, характеризующих функции энергетического блока детей из группы исследования и группы контроля, сравнивались количественно. Через 3 месяца после приема препарата в группе исследования и в группе контроля данные по снижению темпа работы не были выявлены ни в одной группе (0/17 – в группе исследования из семнадцати человек изменения не были зафиксированы ни у одного, 0/18 – в группе контроля соответственно). Статистически значимое снижение темпа работы в группе исследования было зарегистрировано через 9 месяцев у 12 человек ( $p=0,01$ ), а через 12 месяцев – у 15 ( $p=0,002$ ). Утомляемость и инертность нарастают в группе контроля через 9 ( $p=0,02$ ;  $p=0,03$ ) и через 12 месяцев ( $p=0,001$ ;  $p=0,003$ ); гиперактивность нарастает уже через 3 месяца после начала терапии ( $p=0,03$ ), и далее ситуация постепенно усугубляется (через 6 месяцев  $p=0,01$ ; через 9 месяцев  $p=0,005$ ; через 12 месяцев  $p=0,003$ ), импульсивность же статистически значимо начинает проявляться после 9 месяцев лечения ( $p=0,03$ ).

Примечательно, что полученные данные соответствуют субъективным ощущениям пациентов и их родителей, которые, как правило, через несколько месяцев после начала лечения предъявляют жалобы на «полусонное состояние», заторможенность, упадок сил, снижение способности к концентрации на заданиях, способности к вхождению в задание, снижение скорости реакции и обработки информации, а также параллельно на «торопливость» в выполнении заданий, что влияет на успеваемость и эффективность умственного труда в целом. M.Mula и M.R.Trimble отмечают такие же жалобы у взрослых при длительном лечении ПЭС [Mula 2009].

*Выводы.* Из полученных данных следует, что вальпроевая кислота негативно влияет на функции энергетического блока мозга у детей и подростков с ИГЭ, получающих терапию ПЭС. Таким образом, можно сделать вывод о том, что осуществлять контроль состояния энергетического блока при приеме ПЭС необходимо как минимум два раза в год.

Результаты исследования соотносятся с имеющимися в научной литературе фактами, свидетельствующими о том, что при назначении вальпроатов врачи-эпилептологи должны проявлять настороженность не только в отношении побочных эффектов, влияющих на соматическое здоровье, но и в отношении возможного возникновения дефицита в развитии высших психических функций. Кроме того, следует отметить, что

необходимость учитывать возможность негативных побочных эффектов у детей и подростков, связанных именно с функциями энергетического блока мозга (в особенности со скоростью реакции), отмечается и в отношении карбамазепина [Mandelbaum 2009].

*Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 17-29-09096.*

### Литература

*Gamirova R.* Battery for Express-Assessment of Cognitive Functions for Children with Epilepsy Treated with Antiepileptic Drugs. Cognitive Modeling: Proceedings of the Fourth International Forum on Cognitive Modeling (30 September – 7 October, 2018, Tel Aviv, Israel). In 2 parts. / *R.Gamirova, E.Gorobets, T. Akhutina*; Edited by S. Masalóva, V. Polyakov, V. Solovyev. Part 1. Cognitive Modeling in Linguistics: Proceedings of the XIX International Conference «Cognitive Modeling in Linguistics. CML-2018». Rostov-on-Don: Science and Studies Foundation, 2018. P. 257-264.

*Fisher S.R.* Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology / *S.R.Fisher, H.J.Cross, L.A. French et al.* Epilepsia. 2017. Vol. 58. Issue 4. Pp. 522–530.

*Агрис А.Р.* Проявления дефицита активационных компонентов деятельности у детей с трудностями обучения / *А.Р.Агрис* // Культурно-историческая психология. 2012. №2. Pp.29-35.

Методы нейропсихологического обследования детей 6–9 лет / под ред. *Т.В.Ахутиной*. М., 2016. 280 р.

Нейропсихологическая диагностика, обследование письма и чтения младших школьников / под ред. *Т.В.Ахутиной, О.Б.Иншаковой*. М., 2013. 132 с.

*Mula M.* Antiepileptic Drug-Induced Cognitive Adverse Effects: Potential Mechanisms and Contributing Factors / *M.Mula, M.R.Trimble* // CNS Drugs 2009; 23(2): 121–137.

*Mandelbaum D.E.* Impact of antiepileptic drugs on cognition, behavior, and motor skills in children with new-onset, idiopathic epilepsy / *D.E.Mandelbaum, G.D.Burach, V.V.Bhise* // Epilepsy & Behavior. 2009. 16(2): 341-344.