

Когнитивные нарушения при фокальной эпилепсии у взрослых

Гребенюк О.В., Лапина Е.Ю., Алифирова В.М., Казенных Т.В.

Cognitive dysfunction of focal epilepsy in adults

Grebenyuk O.V., Lapina Ye.Yu., Alifirova V.M., Kazennyh T.V.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Гребенюк О.В., Лапина Е.Ю., Алифирова В.М., Казенных Т.В.

Введение

В последние годы увеличивается количество публикаций, посвященных исследованию когнитивных функций при различных неврологических заболеваниях. Проблема нарастания когнитивного дефицита рассматривается в тесной связи с прогрессированием патологического процесса, в том числе и при фокальной эпилепсии у взрослых.

Как известно, диагноз когнитивных нарушений является синдромальным и требует всестороннего клинического и инструментального обследования для установления причины нарушений [6]. Традиционное изучение когнитивных функций — это психометрический подход с использованием стандартизированных тестов интеллекта. В последнее время делаются попытки использования инструментальных нейрофизиологических методов, в том числе и вызванных потенциалов (ВП), в оценке высших корковых функций мозга человека. Одним из таких методов является метод исследования когнитивных ВП (P300). При интеллектуально-мнестических расстройствах наблюдается достоверное увеличение латентности и снижение амплитуды ВП [4]. В настоящее время методика P300 включена в рекомендуемые методы обследования ВП для клинического использования Международной и Американской ассоциациями клинических нейрофизиологов [2].

Органическое поражение ЦНС, характеризующееся нейродеструкцией, сопровождается выходом нейроспецифических энзимов и их изоферментов из поврежденных клеток мозга во внеклеточную среду, что позволяет при их повышении в мозговой ткани выяснить глубину и интенсивность структурно-функциональных нарушений нейронов. Многими авторами установлено достоверное повышение со-

держания нейроспецифических белков в сыворотке крови при всех видах деменции уже на ранних стадиях болезни [5]. Сывороточное содержание нейроспецифической енолазы (НСЕ) значительно повышалось по сравнению со здоровыми при эпилепсии, особенно у пациентов с вторично-генерализованными тонико-клоническими приступами [1].

Таким образом, синдром когнитивной дисфункции является комплексным и может быть изучен с применением нейропсихологических, нейрофизиологических и иммунологических методов.

Классические отечественные публикации, описывающие патологию высшей нервной деятельности при эпилепсии у взрослых, прежде всего касаются грубых интеллектуально-мнестических нарушений, таких как деменция, психозы и психопатии [3]. Однако в современных исследованиях по эпилептологии начинают доминировать представления о том, что психические изменения при эпилепсии все чаще встречаются на уровне пограничных, что, видимо, связано с достижениями в фармакотерапии и используется в диагностике заболевания. Считается, что имеющиеся в Международной классификации болезней 10-го пересмотра нозологические формы, такие как легкое когнитивное расстройство, аффективные нарушения, эмоциональное лабильное расстройство, встречаются у больных эпилепсией достаточно часто, но не всегда диагностируются и подвергаются коррекции.

В настоящее время установлено, что эпилепсия не является единым заболеванием с различными приступами, а подразделяется на отдельные формы — эпилептические синдромы, характеризующиеся устойчивой взаимосвязью клинических, электрических и анатомических критериев, реакцией на антиэпилептическую терапию и прогнозом. Соот-

ветственно, различаются характер и степень выраженности когнитивных нарушений при разных формах эпилепсии. Во взрослой популяции наиболее распространенными являются фокальные эпилепсии, подразделяющиеся на неокортикальные и палеокортикальные.

Целью данной работы явилось комплексное изучение когнитивных функций при различных формах локализованной эпилепсии у взрослых.

Материал и методы

В исследование были включены 99 больных симптоматической (или возможно симптоматической) фокальной эпилепсией (СЭ): 50 мужчин и 49 женщин в возрасте от 14 до 70 лет (средний возраст $34,34 \pm 1,4$ года). Пациенты находились под наблюдением сотрудников противозепилептического кабинета клиник Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск). Основная группа была разделена на две подгруппы. В первую подгруппу были объединены 53 человека (53,53%) с симптоматической корковой эпилепсией (СКЭ), во вторую подгруппу — 46 человек (46,46%) с медиальной височной эпилепсией (СВЭ).

Сравнение результатов исследований проводили с группой здоровых лиц, в которую вошли 18 добровольцев: 6 мужчин и 12 женщин в возрасте от 18 до 59 лет (средний возраст $33,55 \pm 3,33$ года). Критерии включения в группу здоровых: отсутствие субъективных жалоб и объективной неврологической симптоматики.

Диагноз эпилепсии базировался на определении заболевания, сформулированном последней ревизией Международной противозепилептической лиги, и ставился исключительно при наличии повторных приступов. Все случаи эпилепсии были классифицированы по характеру приступов и по форме заболевания (согласно рекомендациям рабочей группы ILAE [7]).

Клиническое обследование проводилось по общепринятой схеме:

— тщательно учитывались данные соматического, неврологического и пароксизмального анамнеза, оценка объективного соматического и неврологического статусов;

— личный и профессиональный анамнез (род занятий, образование, семейное положение);

— перенесенные и сопутствующие заболевания (пре- и перинатальные нарушения, перенесенные заболевания

нервной системы, оперативные вмешательства, сопутствующие соматические и психические заболевания);

— пароксизмальный анамнез с учетом наличия «эпилептических радикалов» (снохождение, сноговорение, левшество, заикание, энурез, детские страхи, фебрильные судороги, периодические состояния: мигрень, бронхиальная астма, алкоголизм и др.) у пациента и его родственников;

— фиксировался возраст манифестации эпилепсии, характер дебюта (судорожный, безсудорожный);

— описание пароксизмального синдрома (типы приступов, степень утраты сознания);

— неврологический статус с выделением очаговой и вегетативной симптоматики;

— фармакологический анамнез.

Нейровизуализация. С целью подтверждения симптоматического генеза эпилепсии, определения локализации и величины поражения большим симптоматической эпилепсией проводились компьютерная или магнитно-резонансная томография головного мозга. Учитывалось наличие корковой и подкорковой атрофии, посттравматических изменений (дефекты костной структуры, очаги повышенной и пониженной плотности), гидроцефалии и патологии желудочковой системы, внутримозговых кальцинатов, сосудистых мальформаций, опухолей, очагов повышенной и пониженной плотности сосудистого генеза.

Нейропсихологическое исследование. Включенные в протокол тесты были нацелены на выявление наиболее часто встречающихся при эпилепсии когнитивных нарушений, а именно: нарушений памяти, внимания, концентрации. Кроме того, для определения степени тревоги и депрессии использовались общепринятые тесты. В протокол исследования были включены следующие тесты: мини-исследование умственного состояния (Mini-Mental State Examination — MMSE); госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital anxiety and depression scale — HADS); батарея тестов для оценки лобной дисфункции (FAB); повторение цифр (digit span — DS).

Нейрофизиологическое исследование. Электрические реакции мозга, связанные с процессами восприятия и формирования моторного ответа на значимые опознаваемые события, регистрировали по общепринятой методике когнитивных вызванных потенциалов Р300 на компьютерном электроэнцефалографе «Нейрон-Спектр 4ВП». Исследование проводилось по стандартной методике в ситуации слу-

чайно возникающего события (в ответ на слуховую невербальную стимуляцию). Условия стимуляции: бинауральная, длительность стимула — 50 мс, интенсивность 80 дБ, период между стимулами 1 с. Параметры регистрации: стимул частотой тона 2 000 Гц с 30% (значимый), 1 000 Гц с 70% (незначимый). Испытуемый находится в положении сидя с закрытыми глазами, нажимает на кнопку правой рукой на значимый стимул. Отдельно усредняли вызванные потенциалы на значимые стимулы, подсчитывали среднее время реакции. Количественному анализу подвергались изменения Р300 в центральных теменных отведениях (С3, С4).

Иммунологическое исследование. Содержание нейроспецифической енолазы в сыворотке крови определяли методом твердофазного неконкурентного иммуоферментного анализа, основанного на двух моноклональных антителах (полученных из мыши), направленных против двух различных антигенных детерминант в молекуле НСЕ. Использовался набор для определения НСЕ для диагностики *in vitro* фирмы «CanAg-diagnostics» (Швеция). Забор венозной крови в количестве 3 мл проводился натощак. Для больных эпилепсией главным условием была сдача крови в интериктальный период — в сроки не менее чем через 10 дней после большого судорожного припадка.

Результаты обрабатывали параметрическими и непараметрическими методами с использованием пакета Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

Характеристика группы больных с неокортикальной эпилепсией. В составе подгруппы СКЭ были 28 мужчин и 25 женщин, средний возраст которых составил $(35,41 \pm 1,9)$ года. Высшее образование имели 19,6% пациентов, незаконченное высшее — 9,8%, среднее специальное — 47,05%, начальное и ниже образование было у 23,52%. По уровню занятости показатели распределились следующим образом: 21,56% — квалифицированные рабочие; по 19,60% составили государственные служащие, учащиеся и инвалиды по основному заболеванию (не работающие в связи с этим); по 3,92% — пенсионеры и неквалифицированные рабочие. Семейное положение в подгруппе было таковым: 39,22% жены (замужем); 27,45% холосты (не замужем); 1,96% вдовы; 31,37% разведены.

Указаний на перенесенные соматические заболевания в данной выборке было крайне мало и едва достигало 6% (пневмонии, травмы). Также невелико количество сопутствую-

щих соматических заболеваний — 13,73%. Эндокринологические, сосудистые заболевания составили по 3,92%, заболевания желудочно-кишечного тракта — 5,88%. Неврологический анамнез оказался иным: в 12% заболеванию предшествовали опухоли мозга, в 18% черепные травмы различной степени тяжести (по 9% легкой, средней и тяжелой степеней), по 1,96% были указаны в анамнезе нейроинфекции и инсульты. В этой подгруппе наблюдались и сопутствующие основному неврологическим заболеваниям: в 12% — клинические последствия черепных травм, в 4% случаев — сосудистые заболевания.

Отягощенный пароксизмальный анамнез у пациентов с СКЭ отмечался в 19,61%, у родственников в 1,96%.

Средний возраст дебюта эпилепсии при СКЭ составил $(26,8 \pm 2,32)$ года, при этом характер первого спонтанного приступа в 72,55% был судорожным.

При анализе клинической картины выделены основные типы приступов, оценено наличие объективных неврологических синдромов. В этой подгруппе фокальные сенсорные приступы (ФСП) наблюдались в 17,65% случаев (в 5,88% из них были приступы с элементарными сенсорными симптомами, а в 11,76% — со сложными сенсорными симптомами). Фокальные моторные приступы (ФМП) наблюдались в 23,53% случаев (в 3,92% случаев были приступы с простыми двигательными симптомами, в 19,61% — с различными автоматизмами). Фокальные сенсорные приступы с вторичной генерализацией (ФСП + ВГ) выявлены у 13,73% пациентов подгруппы, фокальные моторные припадки с вторичной генерализацией (ФМП + ВГ) — у 29,41%. Вторично-генерализованные приступы (ВГП) с неуточненным начальным компонентом встречались в 11,76% случаев.

При объективном неврологическом обследовании грубых отклонений от нормы не было выявлено у 5,88% пациентов. Часто выявлялись следующие синдромы: гипертонно-гидроцефальный (37,25%), очагового поражения нервной системы (45,08%). Реже встречались дисмнестический (13,73%), синдром вегетативной дистонии (11,76%), органический психосиндром (9,80%), цефалгический (7,84%), астено-невротический (3,92%), гипоталамический (7,84%).

Большинство пациентов в подгруппе СКЭ на момент обследования получали базовые антиконвульсанты: 32,14% — вальпроаты, 25,10% — карбамазепины. Значительное количество больных (32,14%) принимали барбитураты. Бензодиазепины получали 3,57% обследованных, а без лечения антиконвульсантами наблюдались 7,14%.

Характеристика группы больных с медиальной височной эпилепсией. В подгруппе СВЭ были 24 женщины и 22 мужчины в возрасте ($33,10 \pm 2,16$) года, что достоверно не отличается от половозрастного состава подгруппы СКЭ ($F = 1,33$; $p = 0,25$). Распределение в подгруппе по уровню образования было следующим: высшее — 22%, незаконченное высшее — 24%, среднеспециальное — 38%, начальное и ниже — 16%. Семейное положение во второй подгруппе — без значительных отличий от первой: 46% были женаты (замужем), 20% — холосты (не замужем), 32% — разведены.

Распределение по роду занятости показывает более высокую социальную адаптацию у пациентов с СВЭ: 22% государственных служащих, 14% квалифицированных рабочих, по 4% неквалифицированных рабочих, 8% безработных. Значительно меньше по сравнению с подгруппой СКЭ количество инвалидов по основному заболеванию — только 8%. Несколько выше число учащихся — 32%. По 4% составили предприниматели и домохозяйки.

Анамнез перенесенных соматических заболеваний также крайне скуден — лишь в 4% случаев пациенты указывают на перенесенные в прошлом заболевания. Сопутствующие соматические заболевания выявлены у 14% пациентов второй подгруппы — эндокринологические заболевания встречались в 4% случаев, в 2% — заболевания опорно-двигательного аппарата, желудочно-кишечного тракта и сосудов, ревматологические заболевания. В анамнезе перенесенных неврологических заболеваний у 8% выявлены указания на легкую черепную травму (указаний на ЧМТ средней тяжести и тяжелые не было), у 4% — на нейроинфекцию в прошлом. Сопутствовали основному неврологическому заболеванию в 10% случаев — это клинические последствия черепной травмы, в 2% — последствия нейроинфекции и в 4% — сосудистые заболевания.

У пациентов этой группы чаще отмечался отягощенный пароксизмальный анамнез — в 24% случаев, в том числе и родственников пациента (также в 24% случаев).

Средний возраст дебюта эпилепсии в подгруппе СВЭ был достоверно меньше, чем у пациентов с СКЭ. Он составил ($20,20 \pm 1,97$) года ($F = 6,18$; $p = 0,01$). Характер первого спонтанного приступа в 64% был судорожным.

При изучении пароксизмального синдрома выявлено значимое преобладание приступов сенсорного типа над мо-

торными, что и соответствует преимущественной локализации эпилептогенного очага. Так, ФСП встречались в 24% случаев (в 6% имели место приступы с элементарными сенсорными симптомами, в 18% — со сложными сенсорными симптомами), ФМП наблюдались только в 8% (в 2% случаев были приступы с простыми двигательными симптомами и в 6% с различными автоматизмами), ФСП + ВГ — в 36%, ФМП + ВГ — в 10%. ВГП несколько преобладали над количеством таковых при СКЭ и составили 16%.

Выявлены внутригрупповые различия и при сравнении объективного неврологического статуса.

Отсутствие грубых неврологических нарушений встречалось значительно чаще — в 24%. Чаще также были выявлены астеноневротический (12%) и синдром вегетативной дистонии (24%). В то же время намного реже выявлялся синдром очагового поражения нервной системы (12%), а также дисмнестический (4%) и гипоталамический (2%), гипертензионно-гидроцефальный (18%) синдромы. Сравнимым по частоте был цефалгический синдром (6%).

По спектру применяемых для лечения эпилепсии антиконвульсантов обе подгруппы достоверно не различались. На момент обследования 25,80% пациентов с СПЭ получали препараты вальпроевой кислоты, 38,70% — карбамазепины, 16,13% барбитураты, по 3,23% — ламотриджин и бензодиазепины, 12,90% больных оставались без лечения.

Характеристика группы здоровых добровольцев. В группу контроля вошли 18 человек: 6 мужчин и 12 женщин в возрасте ($33,55 \pm 3,33$) года. Имели высшее образование 55,55% здоровых волонтеров, 27,78% — незаконченное высшее, 16,67% — среднее специальное. Были холосты (не замужем) 38,89%, 44,44% — женаты (замужем), 16,67% — разведены. По уровню занятости показатели в этой группе таковы: 44,44% составили государственные служащие; 16,67% — квалифицированные рабочие; 33,33% — учащиеся и 5,56% — пенсионеры.

Результаты нейровизуализации. В подгруппе СКЭ магнитно-резонансная томография головного мозга проведена 80,39% пациентов и компьютерная томография — 27,45%. В подгруппе СВЭ — 68 и 18% соответственно. При анализе данных выявлено значительное преобладание наличия локальных нейродегенеративных изменений у больных СКЭ: посттравматические изменения (в 17,65% против 6% при СВЭ), новообразования (в 7,84% против 1%), другие очаговые изменения (ишемические, кальцина-

ты, очаги повышенной и пониженной плотности) обнаружены в 39,50% против 18%. При СВЭ не встречались аномалии развития и сосудистые мальформации. Атрофический процесс мозга, включающий относительное расширение арахноидальных щелей, относительную вентрикуломегалию, нечеткую демаркацию между белым и серым веществом и подчеркнутость борозд и извилин (Huckman M.S., 1979), несколько чаще был выявлен при СВЭ (34%), чем при СКЭ (25,48%). Изолированная патология желудочковой системы выявлялась одинаково часто: в 7,84% при СКЭ и в 8% при СВЭ. Грубых изменений при нейровизуализации не было выявлено у больных СВЭ в 12% и только в 1,96% при СКЭ.

Результаты нейропсихологических тестов (НПТ). В группе больных эпилепсией наблюдались достоверно более низкие показатели по результатам НПТ по сравнению со здоровыми волонтерами. При эпилепсии DS прямой составил $41,59 \pm 1,69$, тогда как в группе здоровых — $52,14 \pm 1,34$ ($F = 10,43$; $p = 0,002$). Показатель DS обратный у больных также был снижен и составил $26,75 \pm 1,64$, тогда как у здоровых — $37,43 \pm 1,74$ ($F = 11,04$; $p < 0,001$). Результаты тестирования по MMSE оказались сходными: у пациентов с эпилепсией средний бал был снижен по сравнению со здоровыми волонтерами ($27,42 \pm 0,46$ против $29,50 \pm 0,25$; $F = 7,87$; $p = 0,006$). Достоверно различались результаты FAB: $17,85 \pm 0,14$ у здоровых и $16,48 \pm 0,23$ у больных ($F = 8,87$; $p = 0,0003$). По уровню тревоги и депрессии во всех группах показатели не превысили нормальных, но достоверно отличались между собой цифровые показатели HADS между группой здоровых и больных эпилепсией: $4,21 \pm 0,54$ и $2,57 \pm 0,56$; $7,05 \pm 0,39$ и $5,5 \pm 0,53$ ($p < 0,05$). Выявлены достоверные внутригрупповые отличия в основной группе по данным НПТ: MMSE $26,06 \pm 0,50$ при СКЭ и $27,62 \pm 0,30$ при СВЭ; FAB $16,00 \pm 0,26$ и $16,97 \pm 0,2$; DS $38,27 \pm 1,73$ и $24,80 \pm 1,82$; $46,67 \pm 1,06$ и $30,21 \pm 1,02$ соответственно ($p < 0,001$). По уровню депрессии подгруппы существенно не отличались: $5,73 \pm 0,54$ при СКЭ и $5,27 \pm 0,53$ при СВЭ ($p = 0,01$). Уровень тревожности также не различался в обеих подгруппах: при СКЭ — $7,18 \pm 0,44$ против $6,91 \pm 0,52$ при СВЭ ($p = 0,09$).

Результаты нейрофизиологического исследования. Исследование ВП Р300 показало, что у здоровых лиц с возрастом удлинялся латентный период пика Р₃ ($r = 0,71$; $p = 0,014$), что согласуется с данными других авторов, изу-

чавших зависимость параметров комплекса Р300 у здоровых лиц (Polich J., 1993). У больных эпилепсией статистической зависимости между возрастом обследуемых и латентностью ВП Р300 не обнаружено ($r = 0,15$; $p = 0,17$), что может быть обусловлено влиянием патологического процесса на характеристики когнитивных ВП. Цифровые показатели латентности между группой страдающих эпилепсией и здоровыми достоверно не отличались: ($345,68 \pm 7,39$) и ($320,33 \pm 10,9$) мс соответственно ($p = 0,8$). Однако выявлена достоверная разница внутри группы больных и при сравнении показателей здоровых добровольцев и показателей в группе СКЭ. Латентность при СКЭ оказалась достоверно выше ($366,0 \pm 7,66$ мс), чем при СВЭ ($324,76 \pm 11,83$ мс) ($p = 0,01$). Амплитудные показатели различались не достоверно ($p = 0,35$): при СКЭ ($6,66 \pm 0,69$) мкВ; при СВЭ ($8,27 \pm 0,95$) мкВ; и ($7,72 \pm 0,88$) мкВ у здоровых.

Результаты иммунологического исследования. Среднее значение титров НСЕ во всей группе пациентов с фокальной эпилепсией составило ($15,54 \pm 0,97$) нг/мл, что превышает показатели физиологической нормы у здоровых (13 нг/мл). Значительно выделяются показатели НСЕ в подгруппе СКЭ — ($17,31 \pm 1,54$) нг/мл, тогда как при СВЭ средние титры составили ($13,77 \pm 1,14$) нг/мл.

Заключение

Исследование когнитивной функции у взрослых больных СЭ показало, что у пациентов с СКЭ достоверно чаще определялись признаки когнитивного дефицита по сравнению с группами больных СВЭ и здоровыми. Авторы полагают, что когнитивные нарушения, выявленные у пациентов с СЭ, являются патогенетически обусловленными и могут быть использованы в дифференциальной диагностике фокальной эпилепсии у взрослых.

Литература

1. Асанова Л.М., Чехонин В.П., Гавриленко А.Я. Иммуноферментный анализ нейроспецифических белков в сыворотке крови больных эпилепсией // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1995. Т. 95. № 3. С. 30—31.
2. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы головного мозга в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2003. 264 с.
3. Казаковцев Б.А. Психические расстройства при эпилепсии. М., 1999. 416 с.
4. Коберская Н.Н., Зенков Л.Р., Захаров В.В., Преображенская И.С. Когнитивный потенциал Р300 при болезни Паркинсона и деменции с тельцами Леви // Неврол. журн. 2006. Прил. 1. С. 26—31.
5. Преображенская И.С., Чехонин В.П., Яхно Н.Н. Проницаемость

Гребенюк О.В., Лапина Е.Ю., Алифирова В.М., Казенных Т.В.

гематоэнцефалического барьера при болезни Альцгеймера и паркинсонизме с когнитивными нарушениями // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2001. № 5.

6. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике // Неврол. журн. 2006. Прил. 1. С. 4—12.

Когнитивные нарушения при фокальной эпилепсии у взрослых

7. Engel J. Jr. A proposed Diagnostic Scheme for people with Epileptic Seizures and with Epilepsy. Report of the ILAE Task Force on Classification and terminology // *Epilepsia* 2001. V. 42. P. 796—803.