Мнестико-интеллектуальные расстройства у больных эпилепсией: анализ связи между характеристиками заболевания и мозговой асимметрией

Д.М. НАЗМЕТДИНОВА, А.В. БАСАМЫГИН, д.м.н., проф. В.В. КАЛИНИН

Memory and intellectual disorders in patients with epilepsy: an analysis of the relationship between clinical characteristics and brain asymmetry

D.M. NAZMETDINOVA, A.V. BASAMYGIN, V.V. KALININ

Отделение экзогенно-органических расстройств и эпилепсии Московского НИИ психиатрии

В процессе обследования и лечения 132 больных эпилепсией сопоставляли клинические особенности заболевания, состояние когнитивных функций и показатели мозговой асимметрии. Установили, что мнестико-интеллектуальное снижение может определяться как самим эпилептическим процессом, так и антиэпилептической терапией. Среди факторов риска когнитивного снижения ведущими являются более молодой возраст пациентов к периоду появления припадков, их большая частота и вторичная генерализация. Выявлено влияние левосторонней моторной асимметрии на формирование выраженного интеллектуального дефекта, что больше проявляется у мужчин. Установили, что левосторонний профиль мозговой асимметрии является неблагоприятным прогностическим фактором развития болезни.

Ключевые слова: *эпилепсия, когнитивные расстройства, мозговая асимметрия.*

Clinical characteristics and cognitive functions have been studied during the examination and treatment of 132 patients with epilepsy. It has been shown that both the epileptic process by itself and the antiepileptic therapy are predictors of the memory-intellectual impairment. The key risk factors of cognitive impairment are the younger age of patients at the onset of seizures, the higher frequency of seizures and the secondary generalization. We found the effect of left-sided motor asymmetry on the intellectual impairment that was more pronounced in men. The left-sided profile of brain asymmetry is an unfavorable prognostic factor of the disease development.

Key words: *epilepsy, cognitive disorders, brain asymmetry.*

Социальная значимость и высокая распространенность эпилепсии способствовали выделению эпилептологии в качестве самостоятельной дисциплины. Хроническое, прогредиентное течение эпилепсии усугубляется формированием мнестико-интеллектуальных расстройств, негативное влияние которых на социальную адаптацию больных не уступает отрицательным последствиям пароксизмального синдрома [7, 8].

Эпилепсию относят к высокоинвалидизирующим заболеваниям, обусловливающим стигматизацию больных в обществе. Именно стигму многие считают препятствием для улучшения качества жизни, что оказывает значительное влияние на личность, настроение и поведение [3, 15, 16, 20].

Познавательная способность больных эпилепсией подвержена влиянию многих факторов, включая этиологию заболевания, тип, частоту припадков, возраст больных к периоду их появления, а также наследственные и психосоциальные воздействия.

Заключительным является и влияние антиэпилептической терапии [21], так как особенность лечения заключается в необходимости многолетнего, иногда пожизненного приема противоэпилептических препаратов, которые в 7—25% случаев приводят к побочным эффектам и осложнениям.

В последнее время большое внимание уделяется изучению влияния функциональной межполушарной асимметрии на характер протекающего процесса у больных с неврологическими и психическими расстройствами — психозами [4, 6, 18], различными формами девиантного поведения [17, 22, 24—27] и собственно с эпилепсией [5, 9, 13]. Большинство авторов приходят к выводу о нарушении латерализации при всех перечисленных видах патологии. К сказанному можно добавить, что межполушарная асимметрия часто определяет особенности течения заболевания и эффективность терапии. Достаточно сказать, что среди больных шизофренией и эпилепсией левши встречаются в 2—3 раза чаще, чем в здо-

© Коллектив авторов, 2010

e-mail: d.nazmetdinova@mail.ru

ровой популяции, и у них выявляются в основном тяжелые формы заболевания [5, 23]. Кроме того, есть данные, свидетельствующие о том, что процессы компенсации и адаптации, а также течение заболевания у правшей и левшей при повреждении ипси- и контралатеральных полушарий протекают поразному [1, 19]. Эффективность терапии у больных эпилепсией с правым, левым и смешанным индивидуальным профилем функциональной асимметрии также имеет отличия [13].

В этой связи актуальность настоящего исследования определили высокая медико-социальная значимость развития мнестико-интеллектуальных расстройств и недостаточная изученность проблемы с учетом функциональной асимметрии.

Целью исследования являлось установление закономерности формирования когнитивных нарушений у больных эпилепсией с учетом влияния базисных характеристик эпилептического процесса и функциональной асимметрии.

Материал и методы

Обследовали 132 больных (70 женщин и 62 мужчин, в возрасте от 16 до 50 лет; средний возраст 27,8±8,9 года), которые находились на лечении в специализированном эпилептологическом стационаре Московского научно-исследовательского института психиатрии. Основную группу составили 112 больных с когнитивными расстройствами, контрольную группу — 20 больных эпилепсией без когнитивных расстройств. Во вторую контрольную группу включены 20 здоровых, сопоставимых по демографическим показателям и уровню образования с основной группой.

В работе применялись клинико-психопатологический, психометрический, нейроинтроскопический, нейрофизиологический и статистический методы. При определении формы болезни и структуры ведущего пароксизмального синдрома использовалась современная классификация эпилепсии (Нью-Дели, 1981) и эпилептических приступов (Киото, 1981). Для оценки профиля функциональной асимметрии применялся набор методик, направленных на выявление предпочтения в моторной и сенсорной сфере [14]. Ведущее значение придавалось моторной сфере.

Уровень и структура интеллекта оценивались с помощью нейрокогнитивных тестов WAIS (Wechsler Adult Intelligence Scale) и шкалы MMSE (Mini-Mental Test Examination). Для количественной оценки расстройств неврологического уровня использовалась шкала NHS3 (Национальная госпитальная шкала тяжести припадков); расстройства личностно-психопатологического круга оценивались с помощью клинической шкалы самооценки (SCL-90) и Мюнхенского личностного теста (МРТ).

В соответствии с результатами клинико-психопатологического обследования и когнитивных тестов в основной группе были выделены 3 подгруппы больных по степени расстройства интеллектуальной сферы: подгруппы когнитивного дефекта, пограничного уровня и среднего уровня интеллекта.

В соответствии с критериями МКБ-10, указанные расстройства соответствовали рубрикам: F-02.8 «Деменция», F-06.7 «Легкое когнитивное расстройство». Согласно делению деменции по степени тяжести [10], подгруппа когнитивного дефекта соответствовала деменции средней степени, подгруппа пограничного уровня — деменции легкой степени тяжести. Остановимся на указанных категориях расстройств более подробно.

Деменция средней степени тяжести. Когнитивный дефект, соответствующий деменции, наблюдался у 17 (15,1%) больных. В эту подгруппу включены больные с общим уровнем интеллекта ниже 69 баллов по шкале WAIS, с выраженным мнестико-интеллектуальным дефектом. Клинически когнитивный дефект проявлялся значительным снижением памяти (непосредственной, опосредованной) и концентрации внимания, трудностями обобщения, переключения, абстрагирования, прогнозирования. Темп мыслительных процессов, счетные операции и ориентировочно-поисковые реакции также резко замедлены, а некоторым больным малодоступны. Ассоциативная продукция обстоятельна, детализирована, суждения примитивны, со склонностью к образованию сверхценных переживаний. Критика к состоянию и поведению резко снижена, большинство пациентов группы не могли проживать без посторонней помощи. Все перечисленное в целом значительно затрудняло восприятие нового материала и осмысления, либо делало его невозможным.

Деменция легкой степени тяжести. Интеллектуальное снижение пограничного уровня выявлено у 37 (33,0%) больных. В эту подгруппу включены пациенты с уровнем интеллекта от 70 до 89 баллов по шкале WAIS, с достаточно выраженным мнестико-интеллектуальным снижением. От больных предыдущей подгруппы их отличало наличие возможности самостоятельного проживания и самообслуживания без ограничений. Клинически подгруппа представлена больными со снижением функций памяти и внимания, замедлением темпа мыслительных процессов, но в меньшей степени, чем в подгруппе когнитивного дефекта. Характерно снижение уровня обобщения, абстрагирования. Мышление обстоятельное, с трудностями переключения. Большинству больных доступно формирование простых новых навыков.

Легкое когнитивное расстройство наблюдалось у 58 (51,78%) больных, с общим уровнем интеллекта от 90 до 109 баллов по шкале WAIS. Подгруппа от-

Таблица 1. **Результаты когнитивных тестов у больных эпилепсией в сравнении с контрольной группой**

Ступень когнитивных нарушений	WAIS, баллы			MMSE, баллы
	общий уровень интеллекта	вербальный интеллект	невербальный интеллект	
Деменция средней степени тяжести	63,0±6,7	68,3±8,7	60,7±7,4	18,7±4,1
Деменция легкой степени тяжести	82,9±4,6	84,9±6,9	82,0±6,3	23,5±2,4
Легкое когнитивное расстройство	99,7±5,7	102,4±7,7	96,5±7,6	26,7±2,0
Контрольная группа	112,7±4,6	116,8±8,2	105,3±4,2	28,3±0,7

Примечание. Все различия с контрольной группой достоверны.

личалась незначительным снижением когнитивной сферы или ее отдельных функций, в большинстве случаев выявляемых только при использовании когнитивных тестов. На фоне незначительного замедления темпа мышления и памяти в пределах нормы отмечалась неустойчивость внимания. Обобщения проходили на категориальном уровне. Ассоциативная продукция адекватна, несколько обстоятельна, эмоционально окрашена. В клинике на первый план выходили церебрастенические симптомы и нарушения эмоциональной сферы в виде колебаний настроения, дисфорических реакций.

Результаты

Когнитивная сфера больных эпилепсией снижена с высокой степенью достоверности в сравнении с контрольной группой (табл. 1). Мнестико-интеллектуальные функции больных с деменцией средней степени тяжести практически в 2 раза ниже, чем в контрольной группе больных без когнитивных расстройств (63,0±6,7 и 112,7±4,6 балла соответственно, t=−18,7; p=0,0000), и формировались в большей степени за счет вербальных показателей: осведомленности, социальной ориентации, счета, дефинитивного мышления и памяти.

Интеллектуальная сфера больных с деменцией легкой степени тяжести значительно снижена, но в меньшей степени, чем в группе с деменцией средней степени (82,9±4,6 балла, t=−16,2; p=0,0). Общий уровень интеллекта пограничной группы, как и группы когнитивного дефекта, формировался за счет вербальных функций: осведомленности, социальной ориентации, способностей понимания идиом и обобщения, дефинитивного мышления.

У больных с легким когнитивным расстройством интеллектуальная сфера в сравнении с контролем снижена незначительно (99,7±5,7 и 112,7±4,6 балла соответственно). Она равномерно формировалась за счет всех вербальных и невербальных показателей в отличие от подгрупп когнитивного дефекта и пограничного уровня, где проявлялись только вербальные функции. Таким образом, больные с легким когнитивным расстройством отличались гармоничным развитием интеллектуальной сферы, несмотря на ее снижение.

Данные когнитивной методики Векслера подтверждались результатами теста MMSE.

Анализ характеристик эпилептического процесса, влияющих на появление когнитивного расстройства, выявил наибольшую значимость следующих факторов.

1. Больные с деменцией средней степени отличались наличием на ЭЭГ диффузной медленноволновой активности с билатерально-синхронными вспышками, свидетельствующими о дисфункции срединно-стволовых структур, при этом амплитудный акцент в левой височной области приводил к значимому снижению когнитивных функций (p<0,05).

Больные с деменцией легкой степени отличались наличием менее выраженной диффузной медленноволновой активности, отсутствием билатеральной синхронизации, что, по результатам когнитивных тестов, положительно отразилось на их интеллектуальном уровне. Вместе с тем наличие очаговой эпилептиформной активности в левой лобно-височной области приводило к статистически значимому снижению когнитивных функций (p<0,01). Аналогичная очаговая эпилептиформная активность, но с фокусом в правой височной области коррелировала с легким когнитивным расстройством (p<0,005).

2. Большое влияние на когнитивную сферу оказывал возраст дебюта припадков. При деменции средней степени тяжести минимальные значения по тесту Векслера отмечены у больных с дебютом припадков в возрасте до 5 лет (p<0,03). При деменции легкой степени и легком когнитивном расстройстве минимальная оценка по тесту Векслера отмечена у больных с дебютом припадков в возрастной период от 11 до 15 лет (p=0,009 и p=0,0003 соответственно).

3. Длительность заболевания оказывала неоднозначное влияние на когнитивную сферу. В группах с когнитивным расстройством с увеличением возраста дебюта припадков (от 3,8 года при деменции средней степени тяжести до 13,8 года при легком когнитивном расстройстве) снижалась длительность за-

болевания (от 21,9 до 13,3 года). Вместе с тем в контрольной группе больных без когнитивных расстройств при максимально позднем возрасте дебюта припадков (16,6 года) длительность заболевания соответствовала группе с деменцией (рис. 1). Это, возможно, связано с особенностями преморбидного уровня интеллекта и степени зрелости мозга к моменту начала заболевания. Установлено, что у больных с преморбидно высоким интеллектом снижение когнитивных функций выявляется в меньшей степени, позже и лучше компенсируется [2, 11].

Таким образом, оценивая влияние на когнитивную сферу длительности заболевания, необходимо рассматривать его во взаимосвязи с возрастом дебюта припадков.

Среди других факторов эпилептического процесса значимое влияние на когнитивную сферу оказывали: высокая частота припадков (более 1 в неделю), припадки с вторичной генерализацией, симптоматическая форма эпилепсии.



Рис. 1. **Средние значения возраста дебюта припадков и длительности эпилепсии в основной и контрольной группах (годы).**

В соответствии с задачами исследования когнитивная сфера больных эпилепсией изучалась с учетом функциональной асимметрии, в частности, ее моторной составляющей.

В основной группе больных с когнитивным расстройством выявлены 14% больных с левосторонней моторной асимметрией. Первая контрольная группа (больные эпилепсией без когнитивных расстройств) полностью представлена праворукими. Вторая контрольная группа (здоровые) включала 5% леворуких.

Больные эпилепсией с левосторонней моторной асимметрией отличались неоднородной структурой по генезу рукости с компенсаторными и наследственно обусловленными причинами.

У 37,5% больных с левосторонней моторной асимметрией в анамнезе установлены следующие факторы: патология родов с экстракцией плода, осложненные отоларингологические заболевания, черепно-мозговая травма и инфекционные заболевания головного мозга с формированием правостороннего пареза. На ядерной магнитно-резонансной томограмме головного мозга в левом полушарии у всех зафиксированы органические изменения кистозно-атрофического характера. В связи с указанными факторами больные отнесены в группу с компенсаторной или патологической леворукостью.

Большинство больных (62,5%) в связи с наследственной обусловленностью составили группу генетически закрепленной леворукости. Среди анализируемой группы больных эпилепсией с левосторонним мануальным предпочтением не установлено ни одного случая социокультурной или средовой леворукости, являющейся следствием социального воспитания, условий жизни или подражания родным.

Больные с левосторонней моторной асимметрией отличались наибольшей глубиной когнитивного расстройства в сравнении с праворукими. Доля дементных расстройств среди леворуких достигала 70%, среди праворуких — 45% (рис. 2).

Интеллектуальная сфера больных эпилепсией с ведущей левой рукой отличалась значительным снижением вследствие резкого дефицита невербальных показателей (табл. 2), а также за счет лиц мужского пола (табл. 3) уровень интеллекта леворуких мужчин статистически значимо отличался от праворуких (77,2 и 91,3 балла соответственно, p=0,006), среди женщин различия не достигали статистически значимого уровня.

В структуре интеллекта больных с левосторонней моторной асимметрией установлен дефицит как вербальных (счет, p=0,007; память, p=0,02; дефинитивное мышление, p=0,04), так и невербальных показателей (синтетические способности, p=0,01; зрительно-моторная координация, p=0,02; внимание, p=0,02).

Анализ факторов формирования когнитивного дефекта с учетом моторной асимметрии установил следующие закономерности.

Таблица 2. **Результаты когнитивных тестов с учетом профиля латеральной организации**

Моторная асимметрия	WAIS, баллы			MMSE, баллы
	общий уровень интеллекта	вербальный интеллект	невербальный интеллект	
Левосторонняя	80,68±16,79	84,75±15,80	77,31±17,56	22,68±4,89
Правосторонняя	90,95±13,60	92,62±14,29	87,80±13,50	24,76±3,55

Примечание. Все различия статистически достоверно значимы.

Таблица 3. **Влияние профиля латеральной организации на когнитивную сферу (WAIS, баллы) больных эпилепсией с учетом пола**

Моторная асимметрия	Мужчины	Женщины
Правосторонняя	91,34±12,51	88,78±14,47
Левосторонняя	77,25±14,92	84,12±18,83
	p=0,006	
	t=–2,84	

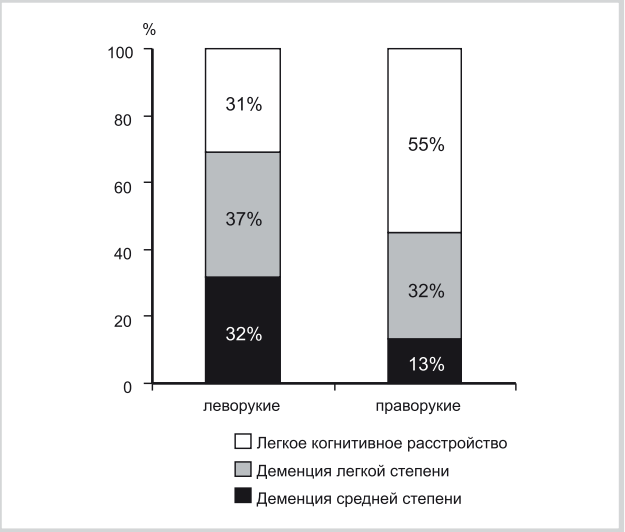


Рис. 2. **Распределение когнитивных расстройств по степени тяжести с учетом функциональной асимметрии.**

1. Ранний возраст дебюта припадков (до 5 лет) и длительность заболевания (больше 20 лет) у праворуких больных определяли достоверное снижение когнитивных функций, что не подтверждалось у леворуких.

2. Очаговая эпилептиформная активность головного мозга в левой височной области приводила к снижению когнитивных функций у праворуких больных и их повышению у леворуких. Снижение когнитивных функций у больных с ведущей левой рукой определяло наличие диффузной медленноволновой активности с включением билатерально-синхронных разрядов с амплитудным акцентом в лобной области.

3. Прием барбитуратов и клоназепама, а также фактор политерапии противосудорожными препаратами приводили к значимому снижению когнитивных функций у праворуких больных в отличие от леворуких.

4. К снижению мнестико-интеллектуальных функций у праворуких приводило назначение нейролептиков, что не находило подтверждения у леворуких.

Между тем у женщин фактор леворукости коррелировал с длительностью ремиссии (p=0,0001, t=4,02). Среднее значение продолжительности ремиссии у женщин с ведущей левой рукой составляло 3,93±5,15 года, с правой — 0,66±1,24 года. Это позволяет рассматривать левостороннюю моторную асимметрию у женщин как предиктор прогностически благоприятного исхода терапии в отношении пароксизмального синдрома.

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что в формировании мнестико-интеллектуального снижения (дефекта) принимает участие ряд факторов. При этом дефект может формироваться как в результате повреждения головного мозга и собственно эпилептической активности, так и вследствие негативного влияния антиэпилептической терапии. Среди факторов риска ведущими являются меньший возраст пациентов ко времени дебюта заболевания, большая частота припадков (более 1 в неделю) и их вторичная генерализация; существенно усугубляет развитие когнитивного дефекта многолетняя нейролептическая терапия, особенно клоназепамом и препаратами барбитурового ряда. Изучение профиля латеральной организации с учетом пола вносит существенные коррективы в представление о формировании и течении когнитивного снижения при эпилепсии. Выявленное влияние левосторонней моторной асимметрии на формирование выраженного интеллектуального дефекта обусловлено, по-видимому, снижением правополушарных функций головного мозга, что проявляется в большей степени у мужчин. Вероятно, левосторонний профиль мозговой асимметрии является неблагоприятным прогностическим фактором в отношении когнитивной сферы. Вместе с тем у женщин он способствует становлению ремиссии пароксизмального синдрома. Очевидно, что работа по изучению взаимоотношений профиля асимметрии и различных проявлений эпилепсии, в том числе и интеллекта, должна быть продолжена.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Боголепова А.Н.* Особенности нарушения высших психических функций у больных ишемическим инсультом в зависимости от локализации очага поражения. Всероссийская конференция «Актуальные вопросы функциональной межполушарной асимметрии», 2-я. М 2003.
2. *Болдырев А.И.* Психические особенности больных эпилепсией. М: Медицина 2000.
3. *Вассерман Л.И., Михайлов В.А., Табулина С.Д.* Психологическая структура качества жизни больных эпилепсией. Пособие для врачей. Ст-Петербург: Психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева 2008;22.

4. *Введенский Г.Е.* Функциональные асимметрии у больных с эндогенными психозами. Журн невропатол и психиат 1990;90:5:129—140.
5. *Доброхотова Т.А., Брагина Н.Н.* Левши. М 1994.
6. *Егоров А.Ю.* О нарушении межполушарного взаимодействия при психопатологических состояниях. Журн эвол биохим и физиол 2003;39:1:41—52.
7. *Земляная А.А.* Психические расстройства у больных эпилепсией юношеского возраста: Автореф. дис. ... канд.мед.наук. М 2006;29.
8. *Калинин В.В.* Изменения личности и мнестико-интеллектуальный дефект у больных эпилепсией. Журн неврол и психиат 2004;102:2:64—73.
9. *Калинин В.В.* Мозговая асимметрия и психопатологическая симптоматика. Нейропсихиатрический подход. Функциональная межполушарная асимметрия. Под ред. Н.Н. Боголепова, В.Ф. Фокина. М: Научный мир 2004;594—609.
10. *Краснов В.Н., Гурович И.Я.* Клиническое руководство: модели диагностики и лечения психических и поведенческих расстройств. Приложение к журналу «Социальная и клиническая психиатрия». М 2000;224.
11. *Кузнецова Т.А., Шустрова Г.П.* Психодиагностический подход к оценке когнитивной сферы и ее влияния на качество жизни пациентов гериатрического стационара. Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. Бехтерева. Ст-Петербург 2004;3:20—24.
12. *Малинина Е.В.* Преморбидные психические расстройства при эпилепсии в детском возрасте. Соц и клин психиат 2006;17:3:28—31.
13. *Тетеркина Т.И., Доброхотова Т.А., Олешкевич Ф.В.* Топическая диагностика эпилептического очага и лечение больных эпилепсией с учетом функциональной асимметрии головного мозга. Метод. рекомендации. Минск 1989;25.
14. *Хомская Е.Д., Ефимова И.В., Будыка Е.В., Ениколопова Е.В.* Нейропсихология индивидуальных различий. М 1997.
15. *Baker G.A., Brooks J.L., Buck D. et al.* The stigma of epilepsy: a European an perspective. Epilepsia 2000;41:98—104.
16. *Basking R., Birbeck G.L.* Epilepsy-associated stigma in sub-Saharan Africa: The social landscape of disease. Epilepsy Behav 2005;7:1:68—73.
17. *Bogaert A.F.* Handedness, criminality, and sexual offending. Neuropsychologia 2001;39:465—469.
18. *Flor-Henry P.* Cerebral basis of psychopathology. Boston—Bristol—London 1983;357.
19. *Giovagnoli A., Avanzini G.* Learning and memory impairment in patients with temporal lobe epilepsy: relation to the presence, type, and location of brain lesion. Epilepsia 1999;40:7:904—911.
20. *Jacoby A.* Stigma, epilepsy, and quality of life. Epilepsy Behav 2002;3:Suppl 2:S10—S20.
21. *Ketter T., Post R., Theodore W.* Positive and negative psychiatric effects of antiepileptic drugs in patients with seizure disorders. Neurology 1999;53:Suppl 2:S53—S67.
22. *Mayer A.R., Kosson D.S.* Handedness and psychopathy. Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol 2000;13:4:233—238.
23. *Oyebode F., Davison K.* Handedness and epileptic schizophrenia. British J Psychiatry 1990;156:228—230.
24. *Sperling W., Frank H., Martus P. et al.* The concept of abnormal hemispheric organization in addiction research. Alcohol Alcoholism 2000;35:4:394—399.
25. *Springer S.P., Deutch G.* Left Bran. Right brain. Perspectives from cognitive neuroscience. New York: W.H. Freeman and Company 1998.
26. *Teichner G., Golden C.J.* The relationship of neuropsychological impairment to conduct disorder in adolescence: A conceptual review. Aggression Violent Bihavior 2000;5:6:509—528.
27. *Weinberg I.* The prisoners of despair: right hemisphere deficiency and suicide. Neurosci Biobehavioral Rev 2000;24:8:799—815.