

УДК: 616.853:616.89-008.48-085.847.8

ОСОБЕННОСТИ КОГНИТИВНОЙ ФУНКЦИИ ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ВИСОЧНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ, В РАЗЛИЧНЫХ УСЛОВИЯХ ЛЕЧЕНИЯ

Муратова Т.Н.

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина?
vastyanov@mail.ru*

У 87 пациентов с височной формой эпилепсии и давностью заболевания 15 лет применение тестов MMSE и FAB показало наличие когнитивной дисфункции, соответствующую легкой степени деменции. Также отмечалось достоверное удлинение латентного периода когнитивного потенциала P300 и снижение его амплитуды. На фоне транскраниальных стимуляций мозжечка и применения леварицетама регистрировались потенцированные корригирующие эффекты в отношении указанных нарушений.

Ключевые слова: когнитивная функция, вызванный потенциал, эпилепсия, левитирацетам, транскраниальная магнитная стимуляция.

Введение

Одним из методов, которые позволяют проводить анализ получения и обработки информации, является метод исследования связанных с событиями вызванных потенциалов (ВП) [1, 2]. При этом наиболее информативным компонентом ВП является волна P3 (P300), которую также идентифицируют как когнитивный ВП (КВП) [1, 2, 3]. Исследования КВП в качестве маркера когнитивных нарушений является общеизвестным методом исследований у пациентов с различными заболеваниями головного мозга, включающими нейродегенеративные заболевания (болезнь Паркинсона, Альцгеймера) и др. [2]. 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 [5].

Показано, что фармакотерапия при эпилепсии может приводить к сокращению латентного периода КВП, уменьшению его амплитуды, свидетельствующее о снижении когнитивной функции [6], в

то время как применение транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) оказывает обратное действие [3].

Мало исследована роль мозжечка в формировании когнитивных нарушений у пациентов с височной формой эпилепсии, хотя в последнее время установлена роль данного образования мозга как в контроле эпилептогенного возбуждения, так и в обеспечении когнитивной деятельности мозга [7,8].

Цель исследования – дать оценку состояния когнитивных функций у больных эпилепсией с отдельным и комбинированным применением леварицетама и транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) мозжечка.

Материалы и методы

Под амбулаторным наблюдением с установленным диагнозом височной эпилепсии находились 87 пациентов. Средний возраст мужчин и женщин составлял $44,3 \pm 2,7$ и $45,6 \pm 2,5$ года соответственно. Длительность заболевания у мужчин составила $15,3 \pm 2,3$ года, у женщин – $14,6 \pm 2,1$ года. Всех пациентов разделили на четыре подгруппы: пациенты с традиционной фармакотерапией (вальпроевая кислота, ламотриджин) -27 больных; пациенты с применением леварицетама (20 пациентов); па-

циенты с применением ТМС мозжечка (25 больных) и пациенты с применением ТМС на фоне лечения леварицетамом (15 пациентов).

ТМС проводили с помощью прибора «Нейро МС/Д» («Нейрософт», (РФ, приказ МОЗ Украины № 216 от 3007.2004 г. о регистрации и разрешении на применение). Индукция магнитных импульсов составляла 2,0 Тл, при частоте импульсов 5 Гц длительность воздействия составила 10 с. Исследования проводили через час с момента проведения стимуляций. Все исследования проведены в соответствии с требованиями приказа МЗ Украины №281 от 01.11.2000 г. и одобрены комиссией по биоэтике Одесского национального медицинского университета.

Леветирацетам (ЛВР) («ЮСБ Фарма», Германия) применяли двукратно ежедневно в дозе до 1000 — 1500 мг в сутки [6].

Оценку когнитивных функций у пациентов проводили с помощью нейропсихологических методик: краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE — Mini Mental State Examination и батареи лобных тестов (FAB — Frontal Assessment Battery) с оценкой концептуализации, беглости речи, динамического праксиса, простой и усложненной реакции выбора. Методика исследования Р300 основана на предъявлении в случайной последовательности серии двух слуховых стимулов, среди которых есть незначимые и значимые для пациента, в связи с чем Р300 регистрируется только при опознании значимого стимула. Исследование проводилось на приборе «DX-5000» (Харьков, Украина) с компьютерной обработкой.

Для статистической обработки использовался критерий t Стьюдента, а также непараметрический критерий U Уилкоксона. Изменения считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Нейропсихологическое тестирова-

ние позволило выявить следующие результаты. По краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) суммарный балл для всей совокупности больных составил $21,7 \pm 0,59$, что соответствует деменции легкой степени выраженности.

В отдельных группах исследования показали наличие наиболее грубых отклонений в когнитивном статусе, соответствующие деменции умеренной степени выраженности у пациентов с традиционной фармакотерапией ($14,2 \pm 1,36$), в то время как на фоне применения ТМС данный показатель составил $24,2 \pm 1,09$ балла по MMSE соответственно, ($P < 0,01$). Кроме того, в подгруппах с применением ЛВР комбинированного лечения с применением ЛВР и ТМС исследуемые показатели составили соответственно $25,1 \pm 1,78$ и $27,1 \pm 2,11$ балла ($P < 0,01$).

Применение комплекса тестов, направленных на оценку лобной дисфункции (FAB) позволило выявить в целом у всех больных легкие когнитивные нарушения ($13,28 \pm 0,29$). При этом у пациентов с применением традиционного лечения диагностировалась лобная деменция ($11,8 \pm 0,44$ балла, $P < 0,01$), что согласовалось с ранее полученными результатами при применении шкалы MMSE. При применении данного тестирования в группах пациентов, лечение которых проводилось с применением ТМС, а также ЛВР показатели когнитивных функций были близки к норме ($16,07 \pm 0,14$ и $17 \pm 0,32$ балла соответственно, ($P < 0,01$). В то же время, наиболее оптимальными показателями были в группе пациентов, получавших комбинированное лечение с применением ТМС и ЛВР ($19,5 \pm 0,5$ балла, $P < 0,01$).

Проведенное нейрофизиологическое исследование когнитивной волны Р300 в исследуемой группе больных выявило достоверное ($P < 0,05$) увеличение латентного периода, которое составило $355,2 \pm 7,6$ мс в сравнении с контрольной группой ($314,4 \pm 4,7$ мс).

При этом данный показатель в группе пациентов с применением ТМС составил $340,3 \pm 7,5$ мс ($P < 0,05$), у пациентов с применением ЛВР – $337,3 \pm 6,5$ мс ($P < 0,05$), в то время как при сочетанном применении ТМС и ЛВР данный показатель составил $225,3 \pm 4,7$ мс ($P > 0,05$). Амплитуда потенциала P300 у пациентов с традиционным лечением была сниженной и составила $6,1 \pm 1,1$ мкВ, в то время как в группе практически здоровых данный показатель был равен $8,1 \pm 1,3$ мкВ ($P < 0,01$). В группах с применением ЛВР и ТМС отмечалась тенденция к увеличению амплитуды потенциала P300, хотя сохранялись достоверные различия в сравнении с таковыми в группе контроля – соответственно $6,4 \pm 1,2$ и $6,5 \pm 1,3$ мкВ ($P < 0,05$). В то же время, в условиях сочетанного применения ТМС и ЛВР амплитуда потенциала P300 составила $7,5 \pm 1,4$ мкВ, что не имело достоверных отличий в сравнении с группой контроля ($P > 0,05$).

Таким образом, представленные результаты показали, что у пациентов страдающих височной формой эпилепсии в интериктальном периоде проявляются когнитивные нарушения, которые, согласно шкалы MMSE, можно квалифицировать как легкую степень деменции. Также характерными были изменения, связанные с нарушениями деятельности лобной коры мозга. Примечательно, что именно данный отдел коры мозга имеет прямые связи со структурами мозжечка и в эволюционном отношении эти отделы претерпели наиболее выраженную позитивную динамику развития у человека. По-видимому, именно возбуждение структур мозжечка создает предпосылку развития корригирующего когнитивную функцию эффекта у больных эпилепсией за счет нормализации функционального состояния лобной коры.

Установленное в исследовании сокращение латентного периода P300, наряду с увеличением амплитуды потенциала может объясняться тем, что очаги

эпилептической активности могут оказывать тормозные тонические влияния на таламические ядра, что замедляет обработку информационного сигнала [6]. Устранение подобных влияний способствует возобновлению динамики нейрофизиологических процессов, что, по-видимому, имеет место при возбуждении структур мозжечка, которые имеют прямые синпатические связи с вентрально-передними и латеральными ядрами таламуса [3]. Можно также полагать, что механизмы действия ЛВР в этом отношении также способствуют «растормиванию» путей следования сенсорных сигналов, так как препарат не вызывает выраженного повышения активности тормозных систем мозга [6].

Выводы

1. У больных височной эпилепсией в интериктальном периоде отмечается снижение когнитивной функции до уровня легкой деменции, сопровождающееся типичными нарушениями когнитивного потенциала в виде увеличения его латентного периода и амплитуды.
2. Леветирацетам и транскраниальная стимуляция структур мозжечка у пациентов с височной эпилепсией приводит к потенцированной коррекции нарушенной в связи с заболеванием когнитивной функции.

Литература

1. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы головного мозга в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2003. — 264 с.
2. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике // Неврол. журн. 2006. Прил. 1. С. 4—12.
3. Effects of transcranial magnetic stimulation on the cognitive event-related potential p300: a literature review / S. R. Rego, M. A. Marcolin, G. May, K. Gjini // Clin. EEG Neurosci.- 2012. – Vol. 43, N4. – P. 2852-290.
4. Когнитивные нарушения при фокальной эпилепсии у взрослых/ О.В.Гребенюк, Е.Ю.Лапина, В.М.Алифирова, Т.В.Казенных // Бюллетень сибирской медицины.- 2008. — Приложение 1. — С.213-217.
5. Маджидова Е.Н., Рахимбаева Г.С., Азизова Р.Б. Клиническая характеристика когнитив-

ных расстройств у больных эпилепсией/ Е.Н.Маджидова, Г.С.Рахимбаева, Р.Б.Азизова // Междунар. неврол. журнал.- 2013.- №2(56).- С.98-102

6. The effects of levetiracetam, carbamazepine, and sodium valproate on P100 and P300 in epileptic patients/ Y.Tumay, Y.Altun, K.Ekmecki, Y.Ozkul// Clin. Neuropharmacol.- 2013.- Vol.36, N2.- P.55-58.
7. Cerebellar magnetic stimulation decreases levodopa-induced dyskinesias in Parkinson disease/ G. Koch, L. Brusa, F. Carrillo et al. // Neurology July 14, 2009.- Vol. 73, N 2.- P.113-119.
8. Transcranial cerebellar direct current stimulation (tcDCS): Motor control, cognition, learning and emotions. Ferruci R., Priori A. / Neuroimage.- 2013 May 9. pii: S1053-8119(13)00490-4. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.04.122.

References

1. Gnezditsky V. V. Brain evoked potentials in clinical practice. – М : MEDpress-inform, 2003. – 264 p. (In Russian)
2. Yakhno N. N. 2006, "Cognitive disorders in neurological practice", Neurol J., Suppl. 1, pp. 4-12 (In Russian).
3. Rego S.R., Marcolin M.A., May G., Gjini K. 2012, "Effects of transcranial magnetic stimulation on the cognitive event-related potential p300: a literature review", Clin. EEG Neurosci, Vol. 43, No 4, pp. 2852-290.
4. Grebenyuk O.V., Lapina Ye.Yu., Alifirova V.M., Kazennyh T.V. 2008, "Cognitive disorders in adult patients with focal epilepsy", Bull. Siberial Med., Suppl. 1, pp. 213-217 (In Russian).
5. Madzhidova Ye.N., Rakhimbaeva G.S., Azizova R.B. 2013, "Clinical characteristic of cognitive disorders in patients with epilepsy", Int. Neurol. J., No 2(56), pp. 98-102 (In Russian).
6. Tumay Y., Altun Y., Ekmecki K., Ozkul Y. 2013, "The effects of levetiracetam, carbamazepine, and sodium valproate on P100 and P300 in epileptic patients", Clin. Neuropharmacol., Vol. 36, No 2, pp. 55-58.
7. Koch G., Brusa L., Carrillo F., Lo Gerfo E., Torriero S., Oliveri M., Mir P., Caltagirone C., Stanzione P. 2009, "Cerebellar magnetic stimulation decreases levodopa-induced dyskinesias in Parkinson disease:", Neurology, Vol. 73, No 2, pp. 113-119.
8. Ferruci R., Priori A. 2013, "Transcranial cerebellar direct current stimulation (tcDCS): Motor control, cognition, learning and

emotions", Neuroimage. – 2013, May 9. pii: S1053-8119(13)00490-4. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.04.122.

Резюме

ОСОБЛИВОСТІ КОГНІТИВНОЇ ФУНКЦІЇ ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ СТРАЖДАЮТЬ НА СКРОНЕВУ ЕПІЛЕПСІЮ, ЗА РІЗНИХ УМОВ ЛІКУВАННЯ

Муратова Т.М.

У 87 пацієнтів зі скроневою формою епілепсії і давністю захворювання 15 років застосування тестів MMSE та FAB визначило наявність когнітивної дисфункції, яка відповідає легкому ступеню деменції. Також спостерігалось достовірне подовження латентного періоду когнітивного потенціала P300 та зниження його амплітуди. На тлі транскраніальних стимуляцій мозочка та застосування леветирацетаму спостерігались потенційовані коригуючі впливи у відношенні до зазначених порушень.

Ключові слова: когнітивна функція, викликаний потенціал, епілепсія, леветирацетам, транскраніальна магнітна стимуляція.

Summary

PECULIARITIES OF COGNITIVE FUNCTION IN PATIENTS SUFFERED FROM TEMPORAL EPILEPSY WITH DIFFERENT TREATMENT

Muratova T.N.

In 87 patients with temporal epilepsy who suffered from disease during 15 years, investigations with tests MMSE and FAB revealed the presence of cognitive dysfunction, which corresponds to light level of dementia. The prolongation of the latency of cognitive evoked potential P300 along with the decreasing of it's amplitude were finely observed. Transcranial magnetic stimulation of cerebellum and levetiracetam administration caused the potentiated correction both upon mnesic functions and characteristics of P300.

Key words: cognitive function, evoked potential, epilepsy, levetiracetam, transcranial magnetic stimulation.

Впервые поступила в редакцию 20.05.2015 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования